

## Опыт применения высокодозной брахитерапии в лечении рака шейки матки

М.В. Киселева, И.Ю. Гордон, М.Н. Лунькова, И.А. Гулидов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4

Контакты: Ирина Юрьевна Гордон irinagolt@mail.ru

В статье рассмотрена заболеваемость раком шейки матки, оценены различные методы лечения рака шейки матки с историческим обзором данной проблемы и представлен авторский опыт применения метода высокодозной брахитерапии в различных комбинациях лечения 74 больных раком шейки матки с оценкой результатов по показателям токсичности лечения, общей выживаемости больных, локального контроля и лучевых реакций.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, высокодозная брахитерапия

**Для цитирования:** Киселева М.В., Гордон И.Ю., Лунькова М.Н., Гулидов И.А. Опыт применения высокодозной брахитерапии в лечении рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):72–5.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-72-75

### High dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer

M.V. Kiseleva, I.Yu. Gordon, M.N. Lun'kova, I.A. Gulidov

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva Str., Obninsk, Kaluga Region 249036, Russia

The paper analyzes the incidence of cervical cancer, evaluates various methods of its treatment, provides a historical overview of the problem and describes own experience of using high dose-rate brachytherapy in various combinations for 74 patients with cervical cancer with assessing the toxicity, overall survival, local control and reactions to radiotherapy.

**Key words:** cervical cancer, high dose-rate brachytherapy

**For citation:** Kiseleva M.V., Gordon I.Yu., Lun'kova M.N., Gulidov I.A. High dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(2):72–5.

#### Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний женских половых органов. В целом в мире РШМ занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований и 3-е место среди опухолей у женщин. В структуре онкологической заболеваемости среди женского населения в России РШМ занимает 5-е место (5,3 %) [1]. Стоит отметить, что в развивающихся странах он является одной из основных причин смерти от рака среди женщин [2, 3]. В развитых же странах за последние 50 лет смертность от РШМ снизилась более чем на 70 %, что во многом связано с введением улучшенных методов скрининга и профилактики [4]. Также ожидается сокращение заболеваемости вследствие внедрения вакцины против вируса папилломы человека, которая нацелена на подтипы высокого риска, ассоциированные с развитием РШМ [5].

Лучевая терапия (ЛТ) – ведущая методика в лечении местно-распространенного РШМ. Стандартом его лечения на сегодняшний день является дистанционная ЛТ – самостоятельная, в комбинации с системной химиотерапией или в сочетании с внутриволостной ЛТ (брахитерапией) [6, 7]. Сочетанная с брахитерапией ЛТ – одна из наиболее эффективных методик. Суммарная очаговая доза дистанционного облучения, воздействующего на тазовые лимфатические узлы, параметрий и первичную опухоль, ограничена толерантностью расположенных в малом тазу органов риска (тонкая кишка, мочевого пузыря, прямая кишка), что не позволяет подвести адекватную дозу к первичному очагу. Сочетание дистанционного компонента с брахитерапией позволяет значительно эскалировать дозу на опухоль при минимальном лучевом воздействии на окружающие органы и ткани. Показано, что добавление брахитерапии в схемы комбинированного и комплексного лечения улучшает локальный

контроль, что отражается и на повышении общей выживаемости (ОВ) больных [8–12]. Химиотерапия, в свою очередь, служит преимущественно в качестве радиосенсибилизатора, что также позволяет увеличить ОВ в среднем на 5 % [6].

Брахитерапия включает применение радиоактивного источника в непосредственной близости от опухоли и в настоящий момент является основным методом подведения высокой суммарной дозы, необходимой для эффективного контроля над опухолью (>80 Гр), практически не связанным с риском развития лучевых повреждений.

До 2000-х годов при лечении РШМ использовали преимущественно низкоэнергетическую брахитерапию с  $^{137}\text{Cs}$  или  $^{60}\text{Co}$  в качестве источника излучения. Стоит отметить, что такая брахитерапия требует длительной иммобилизации пациенток, что связано с невысокой (в среднем 0,4 Гр/ч в точке А) мощностью радиоактивного источника. Снизить длительность сеанса облучения и госпитализации в целом позволяет проведение брахитерапии с применением источника высокой мощности (чаще всего  $^{192}\text{Ir}$ , мощность 12 Гр/ч). Высокоэнергетическая брахитерапия обеспечивает снижение лучевого воздействия как на саму пациентку, так и на медицинский персонал [13–15]. При этом различий в клинических результатах и токсичности между низко- и высокоэнергетической брахитерапией не отмечено [13].

В настоящий момент >85 % радиотерапевтических клиник США проводят именно высокоэнергетическую брахитерапию при РШМ [16]. В России брахитерапия с применением источников высокой мощности, к сожалению, используется недостаточно, что связано в первую очередь с устаревшим радиотерапевтическим оборудованием. Клиника медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России обладает значительным опытом применения высокоэнергетической брахитерапии с использованием в качестве источника  $^{192}\text{Ir}$  на аппарате GammaMed Plus (Varian Medical System Inc., Канада) в лечении опухолей различных локализаций, в том числе и РШМ.

#### Материалы и методы

Представлен клинический материал о результатах лечения 74 пациенток с впервые выявленным, морфологически верифицированным РШМ. При этом в большинстве случаев (69 (93,2 %)) опухоль была представлена плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. У 5 (6,8 %) пациенток выявлена аденокарцинома. Средний возраст больных в исследовании – 48,6 года. Перед началом лечения общее состояние больных оценивали по шкале Карновского, средняя оценка составила 80 баллов. Стадию заболе-

вания устанавливали в соответствии с международной классификацией TNM 7-го пересмотра [17]. Стадия I диагностирована у 16 пациенток, стадия II – у 16, стадия III – у 42.

Всем больным была проведена сочетанная ЛТ в качестве ведущего метода лечения РШМ. В самостоятельном варианте облучение получили 14 (18,9 %) пациенток, лучевую терапию совместно с химиотерапией – 60 (81,1 %). Оперативное вмешательство было выполнено в 46 (62,2 %) случаях.

Дистанционную ЛТ проводили на линейных ускорителях электронов. На 2-м этапе в качестве внутриволнового компонента у всех больных использовали высокоэнергетическую брахитерапию с источником излучения  $^{192}\text{Ir}$  на аппарате GammaMed Plus (Varian Medical System Inc., Канада). Разовая очаговая доза варьировала от 3 до 7 Гр, суммарная очаговая доза в точке А – от 18 до 35 Гр соответственно. Всем пациенткам проведены предлучевая рентгенотометрическая подготовка на спиральном компьютерном томографе, объемное 3D-планирование сеанса брахитерапии.

#### Результаты и обсуждение

Оценку выраженности острых лучевых реакций проводили в соответствии со шкалой RTOG/EORTC [18]. Степень регресса первичного очага оценивали клинически, при гинекологическом исследовании.

Токсичность брахитерапии в целом была не выражена и практически в 100 % случаев представлена только явлениями локального эпителиита и невыраженного энтероколита, купируемыми консервативными средствами.

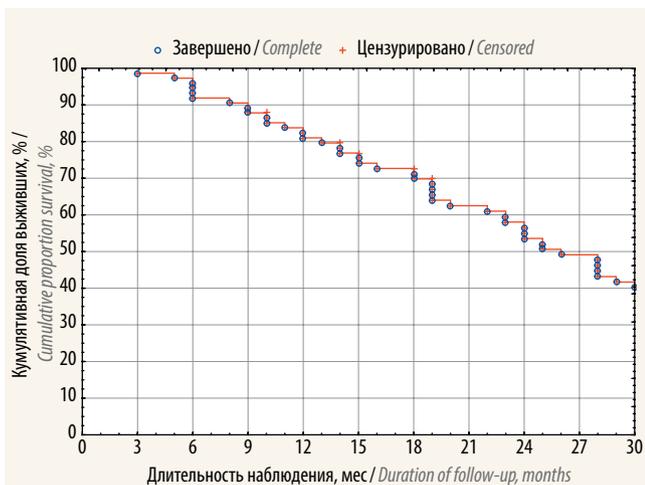
Поздние лучевые реакции были также умеренными и выявлены только у 16 (21,6 %) пациенток: у 2 (2,7 %) больных зарегистрирован цистит I степени, у 3 (4 %) – ректит I степени, у 10 (13,5 %) – явления ректита и цистита I степени, у 1 (1,3 %) пациентки отмечен ректит II степени. Тяжелых лучевых повреждений не было отмечено ни в одном случае.

Время наблюдения за группой больных варьировало от 3 до 60 мес, средний срок наблюдения составил 12,3 мес. Полугодовая ОВ (рис. 1) составила  $97,3 \pm 1,9$  %, 1-летняя ОВ –  $83,3 \pm 4,3$  %; 18-месячная ОВ также в целом соответствовала результатам аналогичных исследований, составив  $72,5 \pm 5,2$  %. Медиана выживаемости – 25,6 мес.

Уровень локального контроля (рис. 2) в течение 6 мес составил  $97,3 \pm 1,9$  %, в течение 1 года –  $87,8 \pm 3,8$  %, в течение 18 мес –  $72,4 \pm 5,3$  %.

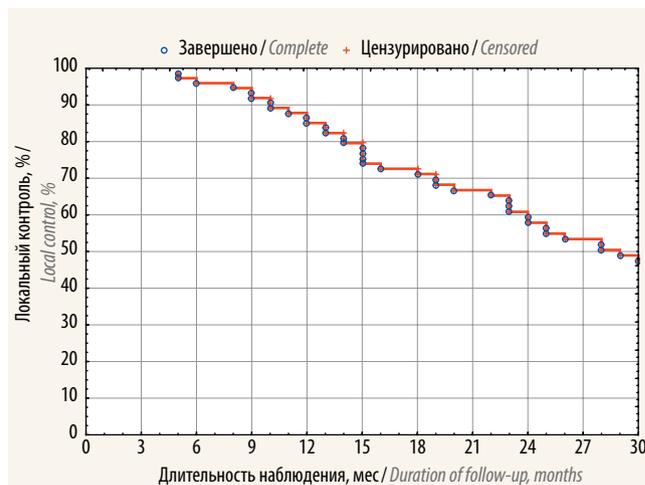
#### Выводы

Внедрение методики внутриволнового облучения в схему лечения РШМ позволило значительно повысить эффективность терапии. При этом



**Рис. 1.** Показатели общей выживаемости больных раком шейки матки после проведения высокодозной брахитерапии, рассчитанные по методу Kaplan–Meier

Fig. 1. Kaplan–Meier survival curve for overall survival in patients with cervical cancer after high dose-rate brachytherapy



**Рис. 2.** Показатели локального контроля у больных раком шейки матки после проведения высокодозной брахитерапии, рассчитанные по методу Kaplan–Meier

Fig. 2. Kaplan–Meier local control curve for patients with cervical cancer after high dose-rate brachytherapy

традиционно применяемая низкоэнергетическая брахитерапия по причине невысокой интенсивности радиоактивного источника обладает рядом существенных недостатков, таких как частые и длительные сеансы облучения, длительная госпитализация пациентки, лучевое воздействие на медицинский персонал. Внедрение в клиническую практику аппаратов для проведения брахитерапии с источником высокой мощности при аналогичном уровне эффективности и токсичности позволяет существенно

снизить сроки лечения и пребывания пациенток в стационаре, минимизирует облучение персонала.

Наш клинический опыт лечения 74 пациенток с РШМ также демонстрирует высокую эффективность как локального контроля ( $87,8 \pm 3,8$  % в течение года), так и ОВ больных ( $83,3 \pm 4,3$  % в течение года) при низкой (21,6 %) частоте развития и выраженности лучевых реакций (только в 1 (1,3 %) случае отмечена токсичность II степени).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Parkin D., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74–108. PMID: 15761078.
3. Kamangar F., Dores G., Anderson W. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 2006;24(14):2137–50. PMID: 16682732. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2308.
4. Gustafsson L., Ponten J., Zack M., Adami H. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. Cancer Causes Control 1997;8(5):755–63. PMID: 9328198.
5. Koutsky L., Ault K., Wheeler C. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347(21):1645–51. PMID: 12444178. DOI: 10.1056/NEJMoa020586.
6. Green J., Kirwan J., Tierney J. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001;358(9284):781–6. PMID: 11564482. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05965-7.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. National Comprehensive Cancer Network, v. 1.2018. October 2017.
8. Lanciano R., Won M., Coia L., Hanks G. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(4):667–76. PMID: 2004942.
9. Hanks G., Herring D., Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. Cancer 1983;51(5):959–67. PMID: 6821861.
10. Coia L., Won M., Lanciano R. et al. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix. Results of the second national practice survey.

- Cancer 1990;66(12):2451–6. PMID: 2249184.
11. Montana G., Martz K., Hanks G. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the USA in 1978. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):87–93. PMID: 1993634.
  12. Logsdon M., Eifel P. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(4):763–75. PMID: 10098431.
  13. Wang X., Liu R., Ma B. et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007563. PMID: 20614461. DOI: 10.1002/14651858.CD007563.pub2.
  14. Demanes D., Rodriguez R., Bendre D., Ewing T. High dose rate transperineal interstitial brachytherapy for cervical cancer: High pelvic control and low complication rates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):105–12. PMID: 10477013.
  15. Park H., Suh C., Kim G. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in the management of uterine cervical cancer. *Yonsei Med J* 2002;43(6):737–48. PMID: 12497657. DOI: 10.3349/ymj.2002.43.6.737.
  16. Viswanathan A., Erickson B. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):104–9. PMID: 19619956. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.043.
  17. Каприн А.Д., Трахтенберг А.Х. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей (TNM). Перевод с англ. 2-е изд. М.: Практическая Медицина, 2014. 650 с. [Kaprin A.D., Trakhtenberg A.Kh. Atlas for TNM classification of malignant tumors. Transl. from Eng. 2<sup>nd</sup> edn. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2014. 650 p. (In Russ.)].
  18. Cox J., Stetz J., Pajak T. et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–6. PMID: 7713792. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.

#### Вклад авторов

М.В. Киселева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;  
И.Ю. Гордон: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
М.Н. Лунькова: анализ полученных данных (включая статистический);  
И.А. Гулидов: научная консультация, оценка актуальности цитируемых публикаций, административная поддержка.

#### Authors' contributions

M.V. Kiseleva: developing the research design, obtaining data for analysis;  
I.Yu. Gordon: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
M.N. Lun'kova: analysis of the obtained data (including statistical analysis);  
I.A. Gulidov: scientific consultation, assessment of the relevance of cited publications, administrative support.

#### ORCID авторов

И.А. Гулидов: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>

#### ORCID of authors

I.A. Gulidov: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 14.02.2018. **Принята к публикации:** 15.04.2018.

**Article received:** 14.02.2018. **Accepted for publication:** 15.04.2018.