

Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Минздрава РФ, Санкт-Петербург

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Проф. В.Л. Винокуров

...лучевая терапия рака яичников в целом остается нерешенной проблемой и безусловно требует дальнейшего многопланового изучения.

Оптимальное сочетание облучения с хирургическим вмешательством и химиотерапией должно быть максимально индивидуализировано с учетом стадии, гистотипа, степени дифференцировки опухоли и ряда других прогностических факторов. Принципиальное значение имеет разработка четких обоснованных критериев отбора больных для лучевой терапии и выбора рациональной методики облучения, что требует в дальнейшем целенаправленных рандомизированных исследований.

Лучевая терапия, применяемая с начала XX в. у больных злокачественными опухолями яичников, по образному выражению известного американского гинеколога-онколога F.Rutledge «претерпела сложную историю взлетов и падений, а у врачей периоды надежд сменялись разочарованием и новыми надеждами» [1].

Складывается впечатление, что гинекологи и лучевые терапевты в течение длительного периода времени пытались использовать у больных раком яичников все доступные виды и методы лучевой терапии: от глубокой рентгенотерапии, ручных аппликаторов кобальта и радия, внутривенного и внутривидеоинтравенного введения радиоактивных изотопов до дистанционной гамматерапии, облучения на линейных ускорителях электронов и бетатронах. При этом облучали в статических и ротационных режимах, открытыми полями и с экранированием жизненно важных органов, а также с применением широко распространенной техники «смещающихся полос» (так называемая Stripe technic).

Дистанционная лучевая терапия варьировала от локального облучения органов малого таза и/или всей брюшной полости. При этом лучевое воздействие использовали в различных комбинациях и последовательности с хирургическим вмешательством и химиотерапией, как у больных с локальным опухолевым процессом, так и при далеко зашедших стадиях заболевания. Однако, несмотря на длительную предысторию и широкий диапазон изучения этой проблемы, не удалось выделить оптимальные варианты лучевой терапии рака яичников, дать четкие методические рекомендации и обосновать применение этого, казалось бы, перспективного метода лечения. И это неудивительно, поскольку опухоли яичников отличаются интенсивным и обширным метастазированием, исключительным разнообразием гистологических вариантов и, соответственно, значительной вариабельностью клинического течения.

В 80-е годы наметилась тенденция к использованию лучевой терапии, наряду с химиотерапией у больных раком яичников, т. е. к предпочтительному применению комбинации этих методов. Однако, в связи с исключительно обширным метастазированием, с вовлечением в опухолевый процесс всех отделов брюшной полости, рак яичников остается нерешенной проблемой для радиотерапевтов. Существующие методики облучения могут быть эффективны преимущественно при ранних (I–II) стадиях заболевания в качестве адьювантной терапии, поскольку подведение опухолецидных доз весьма затруднительно из-за низкой толерантности органов брюшной полости и сопровождается серьезными осложнениями, вплоть до кишечной непроходимости. В то же время, наиболее важную проблему представляет лечение больных III–IV стадий, как в отношении химио-, так и лучевой терапии, поскольку удельный вес этой категории больных (по данным отечественных и зарубежных авторов) достигает 80–85%.

Таким образом, современная лучевая терапия рака яичников по-прежнему характеризуется различными подходами, которые отражают все указанные этапы развития проблем, ранее существовавшие противоречия и нерешенные вопросы.

При анализе данных литературы обращает на себя внимание, прежде всего, исключительно малое количество как отечественных, так и зарубежных публикаций, касающихся этой проблемы. Например, на последних четырех крупных научных форумах онкологов 2000 г. практически не было ни одного сообщения или публикации, специально посвященных лучевой терапии при раке яичников (10-й «Международный конгресс по противоопухолевому лечению», Париж; «Паллиативная медицина и реабилитация», Турция, Анталия; II-й съезд онкологов стран СНГ, Киев).

В настоящее время стало очевидным, что лучевая терапия не может приме-

няться как самостоятельный метод лечения первичных больных, опухолями яичников, даже с паллиативной целью, а рекомендуется лишь в качестве одного из этапов комбинированного лечения.

В настоящее же время обсуждается вопрос о **последовательности** применения методов лучевой терапии. Так, отдельные авторы [3], выполняя предоперационную лучевую терапию у больных с распространенным раком яичников (II B–IV стадий), добились 5-летней выживаемости у 27% больных. Облучение проводили на гамма-аппаратах или линейных ускорителях (энергией 4–6 МэВ) через противоположные переднезадние поля до 30 Гр суммарно. В ряде случаев дополнительно осуществлялась даже внутриволостная лучевая терапия. Авторы пришли к выводу о целесообразности применения предоперационного облучения для уменьшения объема опухолевых масс, что повышает эффективность лечения при каждой стадии заболевания.

K.Sigurdsson [4] приводит данные рандомизированного исследования, в котором 128 больных раком яичников были разделены на 3 группы. В 1-й группе до операции применялась лучевая терапия на всю область живота в дозе 20 Гр за 15 фракций с двух встречных полей. Во 2-й группе использовали моно-, а в 3-й – полихимиотерапию. При этом операбельность в 1 группе составила 47%, во 2-й – 28% и в 3-й – 41%.

В пользу проведения лучевой или химиотерапии до радикальной операции высказываются также исследователи из Франции и Германии [1]. Следует подчеркнуть, что в современной литературе все же преобладает мнение о целесообразности лишь послеоперационного облучения, причем в случаях полного удаления опухоли или при наличии опухолевых очагов, не превышающих 2 см в диаметре.

Важно рассмотреть и существующие **критерии отбора больных** для лучевой терапии. Если первоначально существовало мнение, что облучение улучшает результаты лечения только при далеко зашедших стадиях заболевания, то в последнее десятилетие преобладает противоположная точка зрения. Лучевая терапия, по мнению большинства авторов, эффективна преимущественно при ранних стадиях заболевания (I и II), а также при минимальном распространении процесса в пределах III стадии, когда возможна радикальная по объему операция или опухолевые «остатки» не превышают 2 см в диаметре. Причем тактика лечения должна определяться не только стадией заболевания, но и гистологическим типом опухоли, степенью дифференцировки, наличием прорастания капсулы и рядом других прогностических факторов.

Гистотип опухоли по прежним представлениям определял выбор дополнительного к операции метода лечения. Считалось, что лучевая терапия эффективна лишь при неэпителиальных опухолях яичников, таких как дисгерминома, гранулезоклеточная опухоль, андробластома и др. Однако появление работ по успешному использованию облучения при серозных, муцинозных и светлоклеточных цистаденокарциномах убеждает в целесообразности луче-

вой терапии и при эпителиальных опухолях яичников [1]. Вместе с тем, при выборе методики облучения необходимо учитывать особенности метастазирования опухолей различных гистотипов. Так, при эпителиальных опухолях, отличающихся имплантационным метастазированием по всей брюшной полости, необходимо облучение живота, а при дисгерминамах и гранулезоклеточных опухолях с преимущественно лимфогенным распространением целесообразно облучение малого таза и лимфатических коллекторов.

По современным представлениям лучевая терапия не показана больным с высокодифференцированной опухолью IA стадии. Больные IB, IIA и IIB стадиями при высокодифференцированных опухолях подвергаются, как правило, только послеоперационному облучению с последующей химиотерапией.

Лечение больных III стадии, а также IC и IIC стадий, по мнению большинства авторов, должно осуществляться идентично. При этом послеоперационная лучевая терапия обязательно дополняется химиотерапией.

Важную проблему представляет лечение больных III–IV стадий, как в онтогении химио-, так и лучевой терапии, поскольку удельный вес этой категории больных (по данным отечественных и зарубежных авторов) достигает 80–85%.

Учитывая характер метастазирования опухолей яичников с обширным поражением всех отделов брюшной полости, предпочтение в последние годы отдается полному облучению живота открытыми полями или методом «смещающихся полос».

В настоящее время не существует единой оптимальной методики облучения живота открытыми полями. В ряде клиник используется крупнопольная методика лучевой терапии двумя противоположными передне-задними полями с верхней границей по куполу диафрагмы и нижней – на уровне запирательных отверстий подвздошных костей. Разовая доза составляет 1,5–2,0 Гр, суммарная – 30 Гр, с экранированием или без экранирования (после получения дозы 20 Гр) печени и почек. Данная методика нередко включает полное облучение малого таза до 45–50 Гр и отличается плохой переносимостью и высокой частотой осложнений.

Используется также четырехпольное облучение с двух передних (нижняя половина брюшной полости и надчревная область) и с двух задних полей. Дневная доза на нижнюю половину брюшной полости постепенно увеличивается с 1,5 до 1,8 Гр, до суммарной дозы 40–45 Гр. Дневная доза на надчревную область не превышает 1,5 Гр, а общая доза составляет 30–35 Гр.

При плохой переносимости облучается только нижняя половина брюшной полости или нижняя половина в сочетании с зоной парааортальных лимфатических узлов полей шириной 8 см, от уровня пупка до мечевидного отростка; в ряде клиник осуществляется последовательное облучение – вначале нижних (3 нед), а затем верхних отделов живота [3].

Подведение тумороцидной дозы при облучении

брюшной полости открытыми полями, как правило, сопровождается серьезными осложнениями в виде лучевого энтерита, кишечной непроходимости, радиационного гепатита, почечной недостаточности и выраженной депрессией костного мозга. В то же время, экранирование печени, почек и других жизненно важных органов с низкой толерантностью тканей создает «убежище» для опухолевых клеток в этих областях и не позволяет достичь желаемого эффекта лечения.

А.А. Dembo [1] представил анализ данных, касающихся 1098 больных раком яичников, подвергавшихся лучевой терапии открытыми полями, и показал, что у 70% больных облучение живота сопровождалось тошнотой, рвотой, интенсивными болями и диареей. Автор отмечает, что в 6% наблюдений возникла необходимость хирургического вмешательства в связи с кишечной непроходимостью. У 10% больных наблюдалась выраженная тромбоцитопения. Примерно у 50% больных в связи с плохой переносимостью лучевая терапия была прекращена или ограничилась лишь облучением малого таза.

Последние годы широко популяризируется подвижная техника облучения – методика подвижных полей или смещающихся полос [1]. По этой методике область живота делится на 3 поперечных полосы равной величины, при этом нижняя покрывает весь таз, а средняя и верхняя – всю брюшную полость. Две верхние секции подразделяются на 3 более мелких сегмента. Два латеральных сегмента верхней секции и один центральный средний облучаются одновременно, а центральный сегмент верхней секции облучается в одно время с двумя латеральными сегментами средней зоны. Нижняя секция, покрывающая малый таз, в связи с лучшей толерантностью, облучается одновременно. Ежедневная доза составляет 4 Гр (2 Гр спереди и 2 Гр сзади), всего за 10 фракций на область живота – 40 Гр и 48 Гр за 12 фракций – на малый таз.

При использовании техники смещающихся полос на кожу живота и спины наносят поперечные полосы 2,5 или 3 см шириной. Передние полосы обозначают нечетными номерами, соответствующие задние – четными (снизу вверх). В первый день облучают полосу №1 (переднюю), во второй – полосу 2 (заднюю). На третий день – полосы 1 и 3, на четвертый – задние полосы 2 и 4, на пятый – 1, 3, 5, на шестой – 2, 4, 6 и т. д. Когда ширина поля достигает четырех полос, начинается ежедневное смещение вверх на ширину одной полосы. В конце курса лечения поле суживается до трех, двух и, наконец, одной полосы. Таким образом, каждая полоса облучается 4 раза. Курс лечения длится 40 дней. Разовая доза облучения – 3,5–4 Гр, суммарная – 20–30 Гр.

Применение техники подвижных полос и полей позволяет, в связи с лучшей переносимостью, проводить более высокие дозы на область живота, однако количество осложнений остается высоким, а выживаемость больных и частота рецидивов существенно не изменялись по сравнению с использованием других методик облучения. Кроме того, возникают технические и дозиметрические пробле-

мы при формировании полей, их экранировании и стыковки, нередко нарушается равномерность облучения за счет перепадов дозы по границам полей и рассеянного излучения при использовании экранов, что в свою очередь снижает эффективность проводимой лучевой терапии.

В последние годы в ряде клиник стала вновь применяться разработанная ранее методика внутрибрюшинного введения радиоактивного коллоидного золота (^{198}Au) и фосфора (^{32}P). Этот метод лучевой терапии используется преимущественно после радикальных операций у больных I, II и при III стадии, когда опухолевые «остатки» не превышают 2 см в диаметре, или с паллиативной целью при III–IV стадиях, если имеется обширная диссеминация опухоли по брюшине, сопровождающаяся асцитом. И хотя данная методика позволяет добиться равномерного облучения всей брюшной полости с удовлетворительными результатами, особенно при ранних стадиях, высокая частота осложнений в виде спаечной болезни, кишечной непроходимости и некроза кишки, а также высокая радиационная нагрузка на медицинский персонал не позволяют рекомендовать этот метод лучевой терапии для широкого применения.

Как видно из представленных данных, лучевая терапия больных с далеко зашедшими стадиями злокачественных опухолей яичников (III–IV) по-прежнему остается нерешенной проблемой.

Низкая эффективность традиционного химиохирургического лечения, ограниченные возможности локального лучевого воздействия и, как правило, распространенный характер опухолевого процесса обусловили актуальность изучения возможностей системной лучевой терапии (СЛТ) при раке яичников с учетом обнадёживающих результатов, полученных при ее использовании у больных распространенными злокачественными новообразованиями других локализаций (рак легкого, лимфогранулематоз и др).

В гинекологическом отделении ЦНИРРИ Минздрава РФ (Винокуров В.Л., Юркова Л.Е.) совместно с лабораторией «Методов повышения эффективности лучевой терапии» (Шутко А.Н., Шатинина Н.Н.) была разработана и запатентована новая техника индивидуализированного применения СЛТ в комбинированном лечении рака яичников [2].

С целью оптимизации терапии распространенного рака яичников, в ЦНИРРИ МЗ РФ применена СЛТ в качестве нового компонента комбинированного лечения 114 больных раком яичников III–IV стадий и рецидивами заболевания. СЛТ осуществляли в виде субтотального облучения тела (СТОТ) после выполнения доступного хирургического вмешательства и через 1,5–2 мес дополняли химиотерапией с консолидирующей целью.

Поскольку при реализации СЛТ критической тканью является гемопозитическая, основным критерием для индивидуального выбора дозно-временного режима СТОТ служили данные субпопуляционно-функционального анализа периферических лимфоцитов больных до лечения, позволяющие оценить состояние лимфопоэза как наиболее чувствительно-

го звена кровотока. При ослаблении лимфопоза пациентки классифицировались как декомпенсированные (71 наблюдение) и получали СТОТ в низких дозах (по 0,1 Гр 3 раза в неделю до 1 Гр), а при нормальном или активированном состоянии лимфопоза – расценивались как компенсированные (43 больных) с применением СТОТ в более высоких дозах (по 3,3 Гр 3 раза до 9,9 Гр). За основу принято облучение нижней половины тела от купола диафрагмы до стоп, которое выполнялось при низких дозах (НДСТОТ) на гамма-аппарате РОКУС-М горизонтальным пучком, билатерально, с использованием выравнивающих дозное поле устройств. Высокодозный вариант СТОТ (ВДСТОТ), с учетом слабой интенсивности гамма-аппаратов, осуществлялся на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ-15М1. При этом выбрана наиболее простая и доступная в практическом применении четырехпольная методика облучения переднезадними полями.

Оценка эффективности применения СЛТ в лечении рака яичников выполнялась в сравнении с эффективностью традиционного комбинированного лечения 687 больных с III–IV стадиями и рецидивами заболевания, 497 из которых подвергались химиохирургическому лечению, а 190 дополнительно получали локальную лучевую терапию. Традиционное химиохирургическое лечение первичных больных позволило достичь трех- и пятилетней выживаемости 10,8% и 6,8% соответственно. При рецидивах двухлетняя выживаемость составила 3,2%, а трех- и пятилетняя равнялись нулю. Использование локальной лучевой терапии с целью дополнительного цитостатического воздействия у первичных и больных с рецидивами, как показало исследование, статистически не привело к увеличению трех- и пятилетней выживаемости первичных больных (13,2 и 6,6%), аналогично и двухлетняя выживаемость при лечении рецидивов (4,0%) осталась на прежнем уровне.

СЛТ, как свидетельствует оценка непосредственных и отдаленных результатов, существенно повысила эффективность комбинированного лечения по сравнению с вышеприведенными традиционными схемами. При этом трехлетняя выживаемость первичных больных возросла до 52,0%, а пятилетняя – до 33,3%.

Сравнительный анализ эффективности использо-

вания двух модификаций СТОТ в пределах одной клинической стадии (III T3CN0M0) не выявил статистически достоверного различия в показателях трех- (67,2% и 43,6%, $p < 0,05$) и пятилетней (48,0% и 25,9%, $p < 0,05$) выживаемости больных в зависимости от варианта СТОТ. Поскольку НДСТОТ было так же эффективно в группе декомпенсированных больных, как и ВДСТОТ – в группе компенсированных, эффективность лечения в большей мере определялась его адекватностью, чем величиной поглощенных доз облучения.

Представленные результаты исследования свидетельствуют об эффективности СЛТ в качестве компонента комбинированного лечения распространенного рака яичников. Необходимым условием успешного применения системного лучевого воздействия служит дифференцированный выбор дозно-временного режима СТОТ соответственно исходному состоянию больной с учетом ресурсности лимфопозитической системы.

В заключение, на основании анализа данных литературы и собственного опыта, можно констатировать, что лучевая терапия рака яичников в целом остается нерешенной проблемой и безусловно требует дальнейшего многопланового изучения. Применение лучевой терапии при ранних и далеко зашедших стадиях заболевания представляется целесообразным. Оптимальное сочетание облучения с хирургическим вмешательством и химиотерапией должно быть максимально индивидуализировано с учетом стадии, гистотипа, степени дифференцировки опухоли и ряда других прогностических факторов. Принципиальное значение имеет разработка четких обоснованных критериев отбора больных для лучевой терапии и выбора рациональной методики облучения, что требует в дальнейшем целенаправленных рандомизированных исследований.

Неудовлетворительные результаты лечения больных злокачественными опухолями яичников диктуют необходимость совместных усилий хирургов, химиотерапевтов и радиологов по модернизации существующих и разработке принципиально новых программ и методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров В.Л., Юркова Л.Е. Лучевая терапия рака яичников (Обзор литературы) В кн.: «Новые подходы к лечению гинекологического рака». СПб., «Гиппократ», 1993. 97–С. 106.
2. Юркова Л.Е., Шутко А.Н., Шатинина Н.Н., Винокуров В.Л. Оптимизация комбинированного лечения рака яичников поздних стадий. В кн.: «Третья ежегодная Российская онкологическая конференция». СПб., 1999.–С. 150.
3. Sjovall K., Einfrorn N. Preoperative radiation therapy in advanced carcinoma of the ovary. *Radiother. Oncol.*, 1985, v.4.–P. 329–333.
4. Sigurdsson K. Advanced stage III ovarian carcinoma. Prospective randomized trials comparing radiotherapy and chemotherapy. *Acta Obstet. Gynaecol. Scand.*, 1986, v.65.–P.65–74.