

Новая технология комбинированного лечения распространенного рака яичников с применением системной лучевой терапии

Л.Е. Юркова, А.М. Червяков, А.Н. Шутко, Н.А. Чижова

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург

Представлена новая технология комбинированного лечения больных раком яичников III–IV стадии и рецидивами заболевания с применением принципиально нового компонента – системной лучевой терапии наряду с хирургическим вмешательством и химиотерапией. Системная лучевая терапия выполняется в виде субтотального облучения тела в 2 дозно-временных вариантах: по 0,1 Гр 5 раз в нед до суммарной дозы 1 Гр и по 3 Гр ежедневно до 9 Гр. Выбор варианта облучения проводится с учетом исходной соматической ресурсности больных, оцениваемой по состоянию лимфопоеза. Применение системной лучевой терапии в комбинированном лечении распространенного рака яичников позволило добиться существенного увеличения трех-, пяти- и десятилетней выживаемости больных по сравнению с традиционным химиохирургическим методом.

Введение

Рак яичников – прогностически наиболее неблагоприятная онкопатология женской репродуктивной системы. Заболевание диагностируется в III–IV стадии у 60–65% больных и более чем в 70% рецидивирует после первичного лечения [1]. Пятилетняя выживаемость больных после химиохирургического лечения, по данным большинства авторов не превышает 20–30% при III стадии и 10–20% при IV стадии заболевания [2–4]. Средняя продолжительность жизни при рецидивах рака яичников колеблется от 9 до 13 мес [5–7]. Представляются актуальными оптимизация существующих и поиск новых методов лечения. Принципиально новым подходом в лече-

нии распространенного рака яичников является применение системной лучевой терапии (СЛТ) в качестве компонента комбинированного лечения наряду с хирургическим вмешательством и химиотерапией.

Материал и методы

В ФГУ РНЦ РХТ разработана и запатентована новая технология комбинированного лечения больных раком яичников, включающая операцию в доступном объеме, системную лучевую терапию в виде субтотального облучения тела (СТОТ) в дозах 1 или 9 Гр и химиотерапию преимущественно препаратами платины и алкилирующими агентами (6–9 курсов).

Использование облучения больших объемов тела в нетуморицидных дозах (1 Гр, 9 Гр) основано на результатах серии радиобиологических экспериментов и анализа существующего клинического опыта, свидетельствующих о том, что создание при СТОТ очагов деструкции в здоровых тканях в виде сублетальных повреждений приводит к ослаблению пролиферативной активности опухоли на конкурентной основе за счет “механизмов” обеспечения регенерации в организме [8]. Такой подход рассматривается как один из принципиально новых способов замедления роста злокачественных опухолей. На фоне сниженного пролиферативного потенциала опухоли действие химиотерапевтического агента на злокачественные клетки представляется более эффективным.

Системную лучевую терапию в ФГУ РНЦ РХТ осуществляли в виде СТОТ с границами от купола диафрагмы до стоп в 2 дозно-вре-

менных режимах, различающихся по степени цитостатического воздействия. Низкодозный вариант СТОТ (НДСТОТ) выполняли по 0,1 Гр 5 раз в нед до суммарной дозы 1,0 Гр, высокодозный СТОТ (ВДСТОТ) – разовыми дозами 3 Гр 3 дня до суммарной дозы 9 Гр.

В основу выбора одного из двух вариантов СТОТ, поскольку при системном лучевом воздействии критической тканью является гемопоэтическая, нами положена оценка исходной (до начала лечения) соматической ресурсности больных по состоянию лимфопоза как наиболее радиочувствительного звена кроветворения.

Сравнительная многопараметровая оценка лимфопоэтического статуса, осуществленная предварительно по данным субпопуляционно-функционального анализа периферических лимфоцитов онкологических больных позволила выделить среди клинически однородной категории пациенток с распространенным раком яичников 2 подгруппы: декомпенсированных – с выраженным истощением лимфопоза, способных перенести только шадящие режимы СЛТ (НДСТОТ), и компенсированных больных с нормальной или активированной лимфопоэтической функцией, для которых возможно системное лучевое воздействие в максимальных дозах (ВДСТОТ). В повседневной клинической практике, как свидетельствуют специально выполненные аналитические исследования, для индивидуального отнесения больных к одной из двух вышеуказанных категорий достаточно пользоваться не развернутыми многопараметровыми анализами лимфопоэтического статуса, а одним из наиболее информативных показателей – относительного содержания клеток, позитивных по CR1-рецептору. Такие клетки выявляются методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител CD35⁺ к С3в/С4в-рецепторам. В клинической практике ФГУ РНЦ РХТ оптимальный диапазон значений CD35⁺ установлен в пределах от ≥ 10 до $\leq 39\%$.

Как показали многолетние исследования, при первичном лечении рака яичников в группе компенсированных больных (CD35⁺ – в рамках оптимального диапазона) целесообразно применение СТОТ в дозе 9 Гр (ВДСТОТ), при декомпенсированном состоянии (CD35⁺ – за пределами оптимальных значений) возможно использование лишь СТОТ в дозе 1 Гр (НДСТОТ). При лечении рецидивов признан эффективным только низкодоз-

ный СТОТ, причем только у компенсированных пациенток [9].

Для осуществления СТОТ в объеме от купола диафрагмы до стоп в 2 дозно-временных вариантах первоначально использовались 2 методики.

1. СТОТ в суммарной дозе 9 Гр выполнялся на линейном ускорителе электронов СЛ75-5МТ в режиме тормозного излучения по методике статического четырехпольного облучения передне-задними полями. Облучение проводилось на специально оборудованном терапевтическом столе, установленном в положении центральной симметрии под радиационной головкой аппарата. При этом расстояние между источником и серединой передне-заднего размера пациентки составляло 150–160 см в зависимости от конституционных особенностей больной.

2. СТОТ в суммарной дозе 1 Гр осуществлялся на гамма-аппарате “РОКУС-АМ” передне-задними полями в ротационном режиме с использованием терапевтического стола, на котором пациентка располагалась таким образом, что вертикальная ось пучка ротационного облучателя проходила через центр тела с равными расстояниями до обоих его концов. Минимальное расстояние между источником и серединой передне-заднего размера пациентки составляло 150 см. С целью равномерности облучения использовался болюс-компенсатор над центральной частью тела больной. Углы ротации выбирались так, что скользящий пучок излучения проходил по поверхности тела пациентки от купола диафрагмы до стоп.

В последние годы с целью повышения равномерности распределения поглощенной дозы при СТОТ, за счет выполнения его с учетом индивидуальных размеров и конфигурации тела больной, разработана и используется единая методика осуществления низко- и высокодозного СТОТ на линейном ускорителе электронов путем последовательного ротационного и статического облучения передне-задними полями.

Облучение начинается в ротационном режиме и осуществляется при расположении пациентки в плоскости ротации источника ионизирующего излучения непосредственно под изоцентром облучателя на терапевтическом столе, находящемся под головкой аппарата. Угол ротации головки облучателя определяется таким образом, чтобы в поле облучения находилась необходимая часть тела с граница-

ми от купола диафрагмы до стоп. При этом ротационное облучение (рис. 1) выполняется с начальным углом ротации α :

$$\alpha = \text{arc ctg} (2L/A),$$

где A – рост больной, L – расстояние от изоцентра облучателя до середины передне-заднего размера больной.

Конечный угол ротации γ , определяется по формуле:

$$\gamma = \text{arc ctg} [2L / (2L - 2B)],$$

где B – расстояние от верхней точки головы до купола диафрагмы.

Предварительно при планировании лучевой терапии определяется количество мониторных единиц ускорителя по отношению к замеренной и требуемой поглощенной доз. При этом замеренную поглощенную дозу устанавливают при ротации источника излучения вокруг фантома, моделирующего размеры пациентки при отпуске 500 мониторных единиц на сектор ротации, охватывающий все тело пациентки (26).

Дозиметрические измерения заключаются в следующем.

- В выбранной геометрии облучения в центре радиационного поля на терапевтическом столе размещается дозиметрический наборный фантом с ионизационной камерой дозиметра. Толщина наборного фантома от стола до центра ионизационной камеры устанавливается равной половине среднего передне-заднего размера пациентки, толщина фантома от центра камеры до его поверхности – 0,88 этого размера (с округлением до 0,1 см).

- Устанавливается поле облучения, выбираемое следующим образом: по ширине тела пациентки берется максимальный размер, вдоль тела – 5–7 см на расстоянии изоцентра линейного ускорителя (100 см).

- Устанавливаются пределы ротации источника ионизирующего излучения с условием прохождения всего радиационного поля вдоль тела пациентки от купола диафрагмы до стоп. Производится одно качание при отпуске 500 мониторных единиц (МЕ) и измеряется полученная поглощенная доза D_R .

- Вычисляется требуемое количество мониторных единиц:

$$ME = 500 [D_T / D_R],$$

где D_T – половина требуемой поглощенной дозы за сеанс лучевой терапии при СТТ, D_R – измеренная доза.

- Определяется количество мониторных единиц на ротационный сегмент СТТ (ME_R):

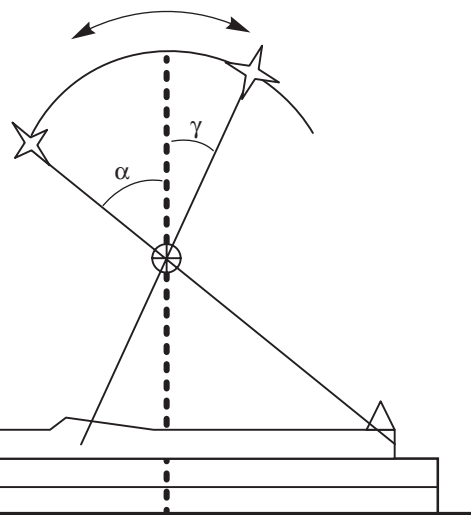


Рис. 1. Схема первого этапа СТТ в ротационном режиме: α – начальный угол ротации, γ – конечный угол ротации.

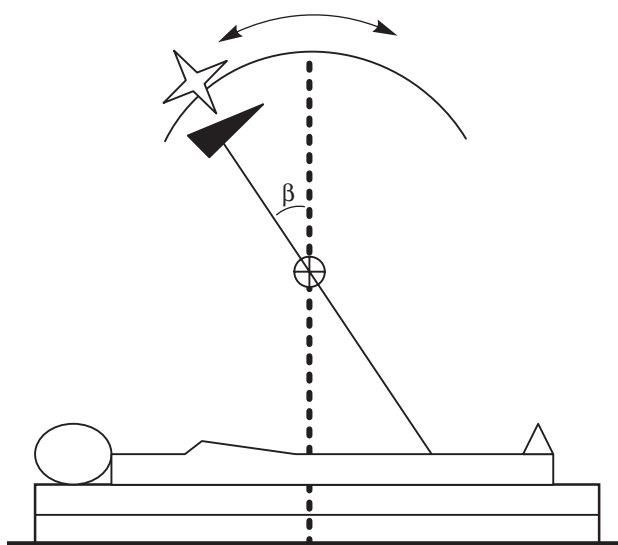


Рис. 2. Схема второго этапа СТТ в статическом режиме: β – угол наклона станины линейного ускорителя.

$$ME_R = ME (\alpha + \gamma) / (2\alpha).$$

Предлучевая подготовка проста и не требует специальной аппаратуры. Для выбора параметров облучения у пациентки измеряются следующие данные: рост, передне-задний размер на уровне купола диафрагмы, максимальный передне-задний размер живота и бедер. 3 последних размера усредняются. Для полученного среднего передне-заднего размера, роста пациентки и заданной поглощенной дозы за сеанс лучевой терапии дозиметрически

определяется требуемое количество мониторинговых единиц для ротационного облучения при угле качания 2α (МЕ) с дальнейшими расчетами ME_R по описанной выше методике.

Собственно лучевая терапия проводится при тех же геометрических параметрах, что и дозиметрические измерения. В ходе сеанса лучевой терапии пациентка сначала облучается лежа на спине в половине заданной дозы, затем переворачивается на живот и облучение повторяется.

После выполнения облучения в ротационном режиме для достижения равномерного распределения поглощенной дозы в зоне облучения дополнительно осуществляется облучение в статическом режиме (рис. 2). Не меняя положения пациентки относительно источника излучения, добавляют дозу со статического поля с использованием клиновидного фильтра, основание которого направлено к центру тела пациентки. При этом применяется штатный клиновидный фильтр, а размеры поля выбираются максимально возможные для облучения с указанным фильтром. С целью выравнивания верхней границы поля с уровнем купола диафрагмы статическое облучение выполняется с наклоном станины линейного ускорителя. Угол наклона станины (β) определяется по формуле:

$$\beta = \text{Arctg} (A/4L).$$

Отпускаемая доза D_c при статическом облучении вычисляется как:

$$D_c = D_0 (1 - (\text{РИО} + L - 1/2 \text{ПЗР})^2 / (\text{РИО} + A / (4 \sin \beta) - 1/2 \text{ПЗР})^2),$$

где D_0 – половина заданной дозы СТОН; РИО – расстояние источник – ось ротации; ПЗР – средний передне-задний размер пациентки.

Результаты

Комбинированное лечение с системной лучевой терапией в виде одного из двух вариантов СТОН применено в клинике ФГУ РНЦ РХТ в терапии 122 больных распространенным раком яичников. Субтотальное облучение использовано в первичном лечении 79 больных с III–IV стадией заболевания и в лечении рецидивов 43 пациенток. При первичном лечении в 46 случаях, согласно исходному статусу лимфопоза, выполнено низкодозное субтотальное облучение, в 33 – СТОН в суммарной дозе 9 Гр. При рецидивах рака яичников применялся лишь низкодозный вариант СТОН.

Оценка эффективности применения СЛТ в лечении рака яичников выполнена в сравнении с эффективностью традиционного комбинированного лечения 311 больных с III–IV стадией и рецидивами заболевания, 121 из которых подвергались химиохирургическому лечению с аналогичными схемами химиотерапии, а 190 дополнительно получали локальную лучевую терапию. Традиционное химиохирургическое лечение первичных больных позволило достичь трех- и пятилетней выживаемости – 22,6 и 9,9% соответственно. При рецидивах двухлетняя выживаемость составила 6,9%, до 3 лет не дожила ни одна больная. Использование локальной лучевой терапии статистически не привело к увеличению трех- и пятилетней выживаемости первичных больных (13,2 и 6,6%), двухлетняя выживаемость при лечении рецидивов осталась практически на прежнем уровне (4,0%).

Новая схема комбинированного лечения с применением СЛТ, как свидетельствует оценка непосредственных и отдаленных результатов, по эффективности превзошла приведенные выше традиционные схемы. При этом значимо возросли показатели прямой выживаемости больных. Трехлетняя выживаемость первичных больных достигла 50,1% против 13,2–22,6%, пятилетняя – 39,2% по сравнению с 6,6–9,9%.

Пять лет и более прожили 31 из 79 первичных больных раком яичников, 10 из которых лечены с применением СТОН в суммарной дозе 1,0 Гр и 21 – 9,0 Гр. Сравнительный анализ эффективности использования 2 модификаций СТОН в пределах одной клинической стадии (III ТЗсНоМо) не выявил статистически достоверного различия в показателях трех- и пятилетней выживаемости пациенток в зависимости от варианта СТОН. Эффективность лечения в большей мере определялась адекватностью цитостатического воздействия исходному лимфопозитическому статусу больных, чем величиной поглощенных доз системного облучения.

Все пациентки с первичным раком яичников, прожившие более 5 лет, имели III стадию заболевания. Больные с IV стадией умерли в сроки от 2 мес до 4,5 года. Прослеживание больных продолжается. В настоящее время прямая пятилетняя выживаемость составила 39,2%, десятилетняя – 18,5%.

Трехлетняя выживаемость пациенток с рецидивами достигла 22,5%, пятилетняя – 15,0%, в то время как больные, леченные по

традиционным схемам, не дожили до трехлетнего срока прослеживания. Показатели двухлетней выживаемости возросли с 3,2–6,9 до 35,0%.

Представленные результаты свидетельствуют о высокой эффективности новой схемы комбинированного лечения рака яичников с применением СЛТ. Необходимым условием успешного использования системного лучевого воздействия служит дифференцированный выбор дозно-временных режимов СТТ соответственно исходному статусу больных с учетом ресурсности лимфопоэтической системы.

Заключение

Итогом проведенных многолетних исследований явилась научно-обоснованная технология комбинированного лечения больных раком яичников поздних стадий и рецидивами заболевания с включением принципиально нового компонента – системной лучевой терапии в виде оптимизированных по дозам вариантов СТТ в соответствии с индивидуальным статусом лимфопоеза каждой пациентки. Технология зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (регистрационный № ФС-2007/244 от 29.12.2007 г.).

Предлагаемый терапевтический подход позволил снизить количество случаев неэффективного лечения, о чем свидетельствовало существенное уменьшение варибельности продолжительности жизни пролеченных больных, выразившееся в уменьшении коэффициента вариации σ/M с 2,57 в контроле до 0,92 в целевой группе ($p < 0,01$ согласно критерию F). Наряду с увеличением гарантий получения хорошего результата путем индивидуализации лечения сама величина лечебного эффекта в основной группе значимо превзошла контрольный уровень. Достигнутое улучшение ре-

зультатов во многом обусловлено эффективностью системного лучевого воздействия. В условиях туморогенного истощения морфогенетического ресурса организма-опухоленосителя, что характерно для большинства больных распространенным раком, опосредованный механизм нетуморицидной СЛТ на основе конкурентной терапии следует признать перспективным направлением контроля опухоли без тяжелого повреждения кроветворной ткани, критической для выживания организма.

Список литературы

1. Горбунова В.А., Хохлова С.В., Бесова Н.С. и др. Эффективность и токсичность комбинации таксотер и цисплатин в первой линии химиотерапии у больных распространенным раком яичников // *Вопр. онкол.* 2002. Т. 47. № 5. С. 35–39.
2. Гарин А.М. Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических больных // *Материалы IX Российского онкологического конгресса.* М., 2005. С. 22–24.
3. Бесова Н.С., Хохлова С.В. Принципы лечения распространенного рака яичников // *Вместе против рака.* 2006. № 1. С. 23–33.
4. Ozols R. Ovarian Cancer: Current Status and Future Directions // *Progress in Anti Cancer Chemotherapy / Edt. Khayat and G.N. Hortobagye.* France: Springer-Verlage, 2000. P. 135–144.
5. Тюлядин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // *Практическая онкология.* 2000. № 4. С. 32–37.
6. Salzberg M., Thurlimann B. Current Concepts of Treatment strategies in Advanced of Recurrent Ovarian Cancer // *Oncology.* 2005. V. 68. N 6. P. 293–298.
7. Gordon A., Flengle J., Parkin D. et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus tohotecan // *Gynecologic. Oncology.* 2004. V. 95. N 1. P. 3312–3322.
8. Гранов А.М., Шутко А.Н. Парадоксы злокачественного роста и тканевой несовместимости // СПб.: Гиппократ, 2002. 223 с.
9. Юркова Л.Е. Системная лучевая терапия в комбинированном лечении больных распространенным раком яичников: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2000. 43 с.