

СОВРЕМЕННАЯ РАДИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Представлено сучасні методики проведення дистанційної та контактної променевої терапії при різних стадіях раку тіла матки, різних гістологічних варіантах і факторах прогнозу.

Ключові слова: рак тіла матки, променева терапія.

Представлены современные методики проведения дистанционной и контактной лучевой терапии при разных стадиях рака тела матки, различных гистологических вариантах и факторах прогноза.

Ключевые слова: рак тела матки, лучевая терапия.

Modern methods of external beam radiotherapy and brachytherapy of endometrial cancer depended on different stages, histological variants and prognostic factors are presented.

Key words: endometrial cancer, radiation therapy.

Вступлення. Более чем у 70 % больных рак эндометрия диагностируется в I клинической стадии, когда процесс ограничен телом матки. Распространение на шейку матки (II клиническая стадия) обнаруживается лишь у 18 % больных, а внеорганный распространение – у 12 % пациенток с III-IV стадиями [1; 3; 30].

Рак эндометрия является опухолью со сложным механизмом злокачественной трансформации эпителия матки, в возникновении которого играют роль эндокринно-обменные нарушения, обусловленные поражением нейрогуморальных систем, ответственных за корреляцию между различными органами репродуктивной и эндокринной систем [3; 4; 38].

Изучение закономерностей возникновения опухолей эндометрия и характера органного/внеорганный распространения, а также анализ причин развития рецидивов и метастазов рака эндометрия существенно поколебали мнение об относительно «доброкачественном» течении опухолей тела матки. Было показано, что даже в пределах одной клинической стадии заболевания результаты лечения могут варьировать в широких пределах в зависимости от факторов риска. Среди наиболее прогностически значимых факторов отмечено морфологическое строение опухоли и степень ее клеточной дифференцировки [2; 16; 30].

Гистологически рак тела матки представлен такими основными вариантами. Примерно у 80 % больных определяется аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 8-12 % – аденоакантома (аденокарцинома с доброкачественной плоскоклеточной дифференцировкой), которая имеет благоприятный прогноз. К более редко встречающимся опухолям, отличающимся худшим прогнозом, относится железисто-плоскоклеточный рак, при котором плоскоклеточный компонент имеет сходство с

плоскоклеточным раком, прогноз при нем хуже из-за наличия недифференцированного железистого компонента. Плоскоклеточный рак, как и светлоклеточный, имеет много общего с подобными опухолями шейки матки, возникает у женщин более пожилого возраста и отличается агрессивным течением. Недифференцированный рак чаще встречается у женщин старше 60 лет и возникает на фоне атрофии эндометрия, имеет также неблагоприятный прогноз. Еще одним из редко встречающихся морфологических вариантов является серозно-папиллярный рак. Морфологически он имеет много общего с серозным раком яичников, для него характерны крайне агрессивное течение и высокая потенция к метастазированию.

Касаясь вопроса особенностей метастазирования при раке тела матки, следует признать, что какой-либо изолированной лимфатической и кровеносной системы шейки и тела матки не существует. Имеется единая внутриорганный лимфатическая система целого органа матки, в связи с этим частота метастазирования будет зависеть от локализации опухоли (при локализации опухоли в верхнезадней части матки метастазы обнаруживаются у 2,1 % больных, при опухоли, занимающей 2/3, – у 8,8 %, при нижнезадней локализации – у 20 %, при переходе на цервикальный канал – у 21 %).

В большинстве случаев рак тела матки развивается на фоне эстрогенизации организма женщины – 1-й патогенетический тип, на долю которого приходится 75 % всех случаев рака эндометрия. 2-й патогенетический тип рака тела матки развивается на фоне нормального эндометрия без каких-либо обменных и гормональных нарушений. На его долю приходится 25 % всех случаев рака тела матки. Опухоли при этом типе имеют высокий злокачественный потенциал. Этот тип рака характеризуется менее благоприятным прогнозом.

Для рака тела матки характерна ортодоксальность метастазирования: последовательность и этапность поражения регионарных и отдаленных лимфатических коллекторов и присоединение затем гематогенного распространения. Лимфогенное метастазирование тесно связано не только с биологическими свойствами опухоли, но и некоторыми особенностями организма. Лимфогенные метастазы чаще встречаются у больных со 2-м патогенетическим вариантом и более пожилого возраста. У больных до 30 лет метастазы не выявляются, в возрасте 40-49 лет выявляются в 5,7 % случаев, старше 70 лет – в 15,4 %; при 1-м патогенетическом варианте – в 8,9 %, при 2-м – в 13,6 % [38].

Большое значение имеет степень дифференцировки опухоли. Для высокодифференцированной аденокарциномы характерно поверхностное прорастание в миометрий, тогда как низкодифференцированные опухоли отличаются глубокой инвазией и высокой потенцией к лимфогенному метастазированию.

Частота метастазирования в лимфатические узлы в зависимости от степени дифференцировки опухоли составляет при высокодифференцированной аденокарциноме 4,2 %, умеренно дифференцированной – 10-12 %, низкодифференцированной – 18-26 %. При локализации опухоли в пределах слизистой метастазы в лимфатические узлы практически не выявляются, при поверхностной инвазии определяются в 5 % случаев, а при глубокой – в 35-40 %. Метастазы в легкие составляют 26 %, у 7,5 % больных обнаруживаются метастазы в яичниках и у 4 % – в кости скелета.

Опухоли мезонефроидного строения, а также аденокарциномы с низкой степенью дифференцировки обладают чрезвычайно агрессивными признаками роста – быстрой инвазией в миометрий и лимфогематогенным метастазированием [2; 16; 30], резко ухудшающими прогноз заболевания и снижающими эффективность лечения на 30% за счет рецидивов и метастазов.

Оценка результатов лечения рака эндометрия свидетельствует о высокой эффективности при начальных стадиях комбинированной терапии, позволяющей достичь 5-летней выживаемости у 85-95 % больных с I стадией заболевания, у 65-70 % – со II стадией и лишь у 29 % – с III стадией [2; 5; 16; 38]. Таким образом, комбинированный метод лечения может быть эффективно использован лишь у 70-75 % больных раком эндометрия с так называемыми операбельными опухолями без соматических противопоказаний к хирургическому лечению [2; 5; 16; 22; 23; 38].

Поэтому по настоящее время в лечении рака эндометрия существенно не изменились показания к использованию лучевой терапии. Это обусловлено рядом обстоятельств, среди которых основными являются:

- местнораспространенные формы рака: переход опухоли на шейку матки, влагалище, параметральную клетчатку (у 27 % больных);

- локализованный рак эндометрия на фоне суб- и декомпенсированной соматической патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для хирургического лечения;

- рак эндометрия с факторами неблагоприятного прогноза (низкодифференцированные опухоли с большой внутриорганный протяженностью);

- резектабельные формы опухоли с морфологически подтвержденной глубокой инвазией миометрия или с распространением на придатки или связочный аппарат матки, что существенно ухудшает прогноз заболевания.

Анализируя данные о частоте местных рецидивов опухоли (у 10-15 % больных), регионарных и отдаленных метастазов (у 12-27 % больных), которые являются основными причинами летальности от рака данной локализации [2; 17; 21], необходимо констатировать, что возможности лучевой терапии в лечении рака эндометрия еще не полностью реализованы.

Последние десятилетия внесли существенные изменения в радиобиологические, методические и даже стратегические подходы к лучевой терапии, как одной из основных среди специальных методов противоопухолевого лечения злокачественных новообразований женской половой системы и, в частности, рака эндометрия. Это, прежде всего, касается внедрения в клиническую практику современных методов дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии.

Материалы и методы. По данным рандомизированных исследований проанализированы результаты различных методов лечения рака тела матки: хирургии, радиотерапии, химиотерапии. Определены оптимальные алгоритмы лечения при различных стадиях заболевания.

Результаты исследования. Первым этапом лечения большинства больных раком тела матки является экстрафасциальная экстирпация матки с придатками. Удаление придатков матки обязательно, поскольку в них нередко обнаруживаются метастазы. Кроме того, у больных раком тела матки повышен риск синхронного и метахронного рака яичников.

Риск основного варианта диссеминации рака тела матки – лимфогенного – определяется в первую очередь степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия [5]. При I клинической стадии поражение тазовых лимфатических узлов наблюдается у 3 % больных с высокодифференцированным, 9 % больных – с умереннодифференцированным и 18 % больных – с низкодифференцированным раком тела матки. При инвазии миометрия менее чем на половину его толщины метастазы в тазовые лимфатические узлы наблюдаются примерно у 5 % больных, при более глубокой инвазии – у 25 %. При высоко- и умереннодифференцированном раке тела матки с инвазией миометрия менее чем на половину его толщины метастазы в тазовые лимфатические узлы обнаруживают менее чем у 5 % больных, при высоко- и умереннодифференцированном раке тела матки с более глубокой инвазией, а также при низкодифференцированных опухолях с инвазией миометрия менее чем на половину его толщины они наблюдаются приблизительно у 15 % больных. При низкодифференцированном раке тела матки с глубокой инвазией миометрия частота

поражения тазовых лимфатических узлов достигает уже 46 %.

С целью предотвращения лимфогенного метастазирования в послеоперационном периоде (особенно в тех случаях, когда не выполнена тазовая лимфодиссекция), применяется дистанционная лучевая терапия, методика которой будет изложена ниже.

Риск метастазов в лимфатические узлы зависит также от размеров опухоли. При опухолях не более 2 см частота поражения тазовых лимфатических узлов 4 %, при опухолях более 2 см – 15 %, а при опухолях, занимающих всю полость матки – 35 %. При переходе опухоли на шейку матки лимфогенная диссеминация наблюдается у 15-30 % больных [1; 5]. При распространении опухоли за пределы матки частота метастазов в тазовые лимфатические узлы составляет 32 %, в поясничные – 20 %, а при наличии опухолевых клеток в смывах из брюшной полости – 25 % и 19 % соответственно [5]. Примерно у 50-70 % больных с метастазами в тазовые лимфатические узлы поражены поясничные лимфатические узлы. В отсутствие метастазов в тазовые лимфатические узлы поясничные поражаются редко.

Таким образом, при переходе опухоли на шейку матки, метастазах в яичники, других признаках диссеминации, размерах опухоли более 2 см, инвазии миометрия более чем на половину его толщины, низкодифференцированной аденокарциноме, папиллярном серозном, светлоклеточном или плоскоклеточном раке целесообразно селективное удаление тазовых и поясничных лимфатических узлов. Остальным больным биопсию неувеличенных лимфатических узлов можно не проводить.

Историческое развитие методов лучевой терапии при раке тела матки начиналось с внутрисполостной гамматерапии, основанной на введении источников ^{60}Co низкой активности (LDR). Используемые мощности дозы варьировали от 0,4 до 2 Гр/ч, что требовало для достижения необходимой разовой очаговой дозы (РОД) пребывания пациенток с введенными источниками в течение 24-72 ч [39].

Однако практическая реализация метода имела существенные ограничения клинических показаний более чем у половины нуждающихся в лечении больных, что было обусловлено соматическими

противопоказаниями для длительной изоляции больных, высоким уровнем радиационного воздействия на медицинский персонал на всех этапах работы (подготовка, стерилизация, транспортировка источников излучения и больных с введенными источниками и их обслуживание в палате), техническим несовершенством комплексов защитного оборудования (ширмы в манипуляционной, палате, хранилище и др.).

Наибольший прогресс в брахитерапии был достигнут после внедрения в клиническую практику вариантов автоматизированной внутрисполостной гамматерапии, смешанной гамма-нейтронной терапии источниками излучения ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{252}Cf , ^{192}Ir высокой и средней активности с диапазоном мощностей дозы излучения 2-12 Гр/ч (MDR) и более 12 Гр/ч (HDR).

Использование источников высокой активности ^{60}Co при внутрисполостной гамма-терапии в программах самостоятельного лучевого лечения рака эндометрия обеспечило повышение 5-летнего излечения при I стадии заболевания до $79,8 \pm 2,3$ %, II стадии – до $67,6 \pm 12,0$ % и III стадии – до $49,2 \pm 6,0$ % [21; 24; 27; 29; 32; 38].

Практическое применение брахитерапии после радикального хирургического лечения реализуется с помощью двух типов эндостатов: пары овоидов для облучения свода влагалища либо цилиндрического аппликатора, позволяющего облучать влагалище по всей его длине.

Реже используются внутриматочные эндостаты в комбинации с овоидами. Такой вариант применим для брахитерапии неоперабельных форм рака тела матки, однако большинство случаев данного заболевания диагностируются в I стадии, в результате чего больные поступают в радиологическое отделение после радикального хирургического лечения с показаниями только для облучения влагалищного рубца.

Согласно рекомендациям American Brachytherapy Society [39], в послеоперационном периоде брахитерапию к влагалищному рубцу проводят разовыми очаговыми дозами от 4 до 8 Гр за 2-3 фракции, при этом брахитерапия сочетается с дистанционным облучением всего таза в дозе 45 Гр и более (таблицы 1 и 2).

Таблица 1

Послеоперационная брахитерапия рака тела матки в самостоятельном варианте

Количество HDR фракций	Доза за фракцию (Гр)	Расчет дозы на
3	7.0	глубину 0,5 см
4	5.5	глубину 0,5 см
5	4.7	глубину 0,5 см
3	10.5	поверхность слизистой влагалища
4	8.8	поверхность слизистой влагалища
5	7.5	поверхность слизистой влагалища

Таблица 2

Послеоперационная брахитерапия рака тела матки в комплексе с дистанционным облучением 45 Гр

Количество HDR фракций	Доза за фракцию (Гр)	Расчет дозы на
2	5.5	глубину 0,5 см
3	4.0	глубину 0,5 см
2	8.0	поверхность слизистой влагалища
3	6.0	поверхность слизистой влагалища

Согласно опыту отделения радиотерапии ГУ «ИМР НАМНУ», использование высоких разовых доз при проведении брахитерапии влагалищного рубца существенно увеличивает частоту лучевых кольпитов, циститов и ректитов без преимуществ для локального контроля. Поэтому мы рекомендуем для брахитерапии влагалищного рубца как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с дистанционной радиотерапией, другой режим фракционирования: 8 фракций по 3 Гр при расчете дозы на глубину 0,5 см от поверхности аппликатора 2-3 фракции в неделю. Данный протокол брахитерапии обеспечивает надежную профилактику рецидивов во влагалищном рубце, при этом частота лучевых реакций остается на приемлемом уровне.

Дистанционная гамма-терапия – неотъемлемый этап сочетанного и комбинированного методов лечения рака тела матки I-III стадий. Целесообразность ее использования рассматривалась в сочетании с операциями: простой экстирпацией матки с придатками при раке эндометрия I стадии, расширенной экстирпацией с двусторонней лимфаденэктомией по методу Вертгейма при II и III стадиях или модифицированной экстирпацией матки с лимфаденэктомией по методу Я. В. Бохмана [2].

Эффективность комбинированного лечения снижается вдвое при множественном метастатическом поражении лимфатических узлов таза. Существенная роль в повышении эффективности комбинированного лечения рака эндометрия принадлежит собственно операции, однако, значительное число больных раком эндометрия имеют сопутствующую соматическую патологию (сердечно-сосудистые заболевания, нарушения жирового обмена, диабет), что существенно повышает риск операционной летальности и ранних послеоперационных осложнений. Последнее является аргументом для ограничения объема операции и обуславливает необходимость совершенствования методик дистанционной лучевой терапии [3; 5; 7; 16; 26].

Наружное облучение таза широко используется с адьювантной целью, и по мнению многих клиницистов, снижает частоту локальных рецидивов без существенного влияния на общую выживаемость, так как большинство пациенток с развившимися местными рецидивами имеют и отдаленные метастазы [40]. Согласно современному мировому консенсусу, послеоперационное дистанционное облучение проводят при I-II стадиях заболевания, а также в случае неоперабельных опухолей при III-IV ст.

В настоящее время после гистерэктомии показания к лучевой терапии определяются уровнем риска заболевания. К группе высокого риска относятся пациентки с низкой степенью дифференцировки опухоли (G3), инвазией в параваскулярные пространства, глубиной инвазии в миометрий больше 50 %. Считается, что у пациенток группы низкого риска достаточно проведения брахитерапии к влагалищному рубцу, тогда как в случае высокого риска показано дистанционное облучение всего таза.

При раке тела матки чаще всего применяют внешнее облучение всего таза. Обычно используют 2 передне-задних и 2 боковых поля. Каждое поле

экранируется для максимальной защиты нормальных тканей, особенно тонкого кишечника и прямой кишки. Поскольку макроскопический объем опухоли удален, клинический объем мишени включает свод влагалища и параметрии, а также запирающие, наружные и внутренние подвздошные лимфоузлы, а по показаниям также общие подвздошные. Для исключения неточности позиционирования пациентки или смещения органов к клиническому объему мишени добавляют 10-15 мм и таким образом получают планируемый объем облучения [41].

Чаще всего используется 4-польная методика облучения: с двух передне-задних полей (15-18 × 14-17 см) с верхней границей на уровне – L5-S1 и нижней по нижнему краю запирающего отверстия и латеральной на 1-2 см снаружи от тазового кольца, а также двух боковых полей (15-18 × 10-12 см) с теми же верхней и нижней границами, передней по середине лонного сращения и задней на уровне сочленения S2-S3.

С разработкой методик прецизионного облучения стал актуальным поиск консенсуса в определении как мишени для облучения лимфоузлов полости таза. В настоящее время считается [42], что общие подвздошные лимфоузлы располагаются с 7 мм ниже L4/L5 до уровня бифуркации общей подвздошной артерии на наружную и внутреннюю подвздошные; наружные подвздошные лимфоузлы – от уровня бифуркации общей подвздошной артерии до верхнего края головки бедренной кости, где наружная подвздошная артерия становится бедренной; внутренние подвздошные лимфоузлы – от уровня бифуркации общей подвздошной артерии вдоль внутренней подвздошной и ее ветвей, заканчивающихся в паравагинальной клетчатке на уровне свода влагалища; пресакральные лимфоузлы – впереди от S1 и S2.

Как правило, дистанционное облучение малого таза проводится спустя 4-6 недель после тотальной гистерэктомии с сальпинго-овариоэктомией, рекомендуемая доза составляет 46-50 Гр. Техника подведения предписанной дозы подразумевает использование 4 полей, облучение проводится на кобальтовом аппарате или линейном ускорителе. Планирование облучения проводится в положении пациентки лежа на спине с фиксацией таза и нижних конечностей [42]. Наносятся передние и боковые метки/тату для лазерной центрации. У пациенток с ожирением может использоваться устройство для фиксации передней брюшной стенки (в положении на животе позволяет кишечнику сместиться вперед, за пределы планируемого объема мишени).

Ранее при планировании радиотерапии использовали контрастирование свода влагалища тампоном, импрегнированным рентгенконтрастным веществом, а прямая кишка контрастировалась барием для облучения с боковых полей. В настоящее время такая методика не потеряла своей актуальности, однако постепенно вытесняется не менее надежным и более удобным для пациентки способом совмещения КТ- и МРТ-изображений, позволяющим четко определять границы свода влагалища и передней стенки прямой кишки.

При практической реализации дистанционной радиотерапии при раке тела матки в настоящее время чаще всего используются две технологии подведения запланированной дозы облучения: трехмерная конформная и модулированная по интенсивности. Принцип трехмерной конформной радиотерапии заключается в придании пучку излучения нужной формы, точно соответствующей форме опухоли, с помощью многолепесткового коллиматора. Современные коллиматоры оснащены 80-180 лепестками, позволяющими придавать полю облучения геометрическую форму любой сложности. При необходимости, поля могут быть модифицированы простыми устройствами, такими как компенсирующие фильтры или клинья.

Модулированная по интенсивности радиотерапия представляет собой дальнейшее развитие технологии конформного облучения, при котором лепестки коллиматора во время сеанса не остаются неподвижными, а изменяют свое положение, таким образом постоянно «подстраивая» форму поля облучения под форму опухоли. При этом доза излучения за счет перемещения лепестков коллиматора меняется во время облучения в зависимости от толщины мишени (опухоль): в тех позициях головки линейного ускорителя, где толщина мишени на пути луча больше, интенсивность облучения возрастает; при уменьшении толщины мишени мощность пучка снижается.

За счет применения методики модулированной по интенсивности радиотерапии возможно добиться более гомогенного дозного распределения в опухоли (или ее ложе), одновременно снизив дозу на критические органы (костный мозг, прямая кишка, мочевого пузыря) [21].

В последние годы во всем мире наметилась отчетливая тенденция к преимущественному использованию модулированной по интенсивности радиотерапии по сравнению с другими методиками. Так, если радиологи США в 2002 году применяли модулированную по интенсивности радиотерапию всего в 32 % всех радиологических планов, то уже в 2004 году ее доля возросла до 73,2 % [43].

Дальнейшим совершенствованием методик планирования послеоперационного облучения при саркоме матки является управляемая изображением лучевая терапия. Принцип управляемой изображением (image-guided) радиотерапии заключается в том, что перед каждым сеансом облучения после укладки пациента производится рентгеновский снимок или КТ-скан, при сравнении которого с изображением, полученным во время симуляции, уточняется положение опухоли и критических органов, при этом доза ежедневного диагностического облучения засчитывается планирующей системой таким образом, чтобы не превысить предписанную для мишени лечебную дозу.

Проведение дистанционной лучевой терапии при раке тела матки возможно не только в послеоперационном периоде, но и с паллиативной целью. При этом с целью гемостаза или купирования болевого синдрома чаще всего используются протоколы 20 Гр за 5 фракций в течение 1 недели, 30 Гр за 10 фракций в течение 2 недель, 8-10 Гр однократно; все эти режимы обладают примерно одинаковой эффективностью.

Лечебная тактика по использованию методов дистанционной и контактной лучевой терапии при комбинированном и сочетанном лечении рака эндометрия в зависимости от стадии заболевания представлена в табл. 1.

Таблица 1

Планирование методик лучевой терапии при раке эндометрия

Стадия заболевания	Сочетанная лучевая терапия	Комбинированное лечение	Внутриполостная лучевая терапия	Паллиативная лучевая терапия
TisN0M0			При противопоказаниях к хирургическому лечению (СОД 40-50 Гр)	
T1abc N0 M0	При противопоказаниях к хирургическому лечению: дистанционная ЛТ + внутриполостная ЛТ СОД т.А 65-70 Гр т.В 45-50 Гр	Экстирпация матки с придатками + предоперационная ДЛТ (СОД 20-30 Гр) и/или послеоперационная ДЛТ (СОД 40-50 Гр)	При противопоказаниях к хирургическому лечению, ожирении III-IV степени (СОД 50-60 Гр)	
T2ab N0-1 M0	При противопоказаниях к хирургическому лечению: дистанционная ЛТ + внутриполостная ЛТ СОД т.А 70-75 Гр т.В 50-60 Гр	Экстирпация матки с придатками + предоперационная ДЛТ (СОД 20-30 Гр) / послеоперационная ДЛТ (СОД 40-50 Гр) + эндовагинальная внутриполостная ЛТ (СОД 21-28 Гр)		По индивидуальному плану
T3ab N0-1 M0	Дистанционная ЛТ + внутриполостная ЛТ СОД т.А 75-80 Гр т.В 55-60 Гр			
T1-4 N0-1 M1	По индивидуальному плану			

Необходимость проведения радиотерапии в дифференцировки опухоли представлена в зависимости от стадии заболевания и степени таблице 2.

Таблиця 2

Радиотерапія рака тела матки

Стадія FIGO	Степень дифференцировки		
	I	II	III
IA	Наблюдение	Наблюдение или ВПГТ	ВПГТ или ДГТ ± ВПГТ
IB	ВПГТ или ДГТ ± ВПГТ	ВПГТ или ДГТ ± ВПГТ	ДГТ + ВПГТ
II	ДГТ + ВПГТ	ДГТ + ВПГТ	ДГТ + ВПГТ

Примечание: ВПГТ – внутрисполостная гамматерапія; ДГТ – дистанционная гамматерапія.

Химиотерапія при раке матки применяется в случае высокодифференцированных опухолей матки, а также на III и IV стадиях с целью борьбы с метастазами. Показания к назначению лекарственных препаратов при раке эндометрия достаточно ограничены, и химиотерапію проводят лишь как компонент комплексного лечения. Наиболее распространенная схема поддерживающей химиотерапіи для лечения рака тела матки — САР (цисплатин, доксорубин, циклофосамид).

Использование гормонотерапіи при раке тела матки началось с 1961 г., когда Kelley и Baker с успехом применили оксипрогестерон капронат в лечении больных раком эндометрия с метастазами в легкие. При этом положительный эффект был отмечен в 29 % наблюдений. Однако надежды на гормонотерапію рака тела матки даже при определении рецепторного статуса опухоли оказались необоснованными.

На основании метаанализа всех рандомизированных исследований, опубликованных с 1966 до 2000 г. [44], можно прийти к заключению о нецелесообразности адьювантной прогестинотерапіи у больных раком эндометрия из-за ее низкой эффективности и неблагоприятных побочных проявлений.

Поэтому в настоящее время основным показанием к гормонотерапіи остаются диссеминированные или рецидивирующие формы заболевания, при которых объективный ответ составляет около 25 % со средней продолжительностью ремиссии до 9 мес. В клинической практике предпочтение должно быть отдано прогестинам, особенно когда опухоль хорошо дифференцирована и экспрессирует прогестероновые

рецепторы. Оптимальным режимом является ежедневный пероральный прием 200-400 мг медроксипрогестерона ацетата или 160 мг мегестрола ацетата. Эффект прогестинотерапіи начинает реализовываться не ранее 8-12 нед. приема препарата.

Выводы.

1. Достигнутый высокий уровень автоматизации внутрисполостной лучевой терапии, включающей широкий спектр источников ионизирующего излучения, различающихся по видам, мощности дозы, биологическому эффекту воздействия, позволяет, с технической точки зрения, индивидуализировать программы внутрисполостной и сочетанной лучевой терапии с достаточно высокими непосредственными и отдаленными результатами лечения.

2. При раке тела матки стадии I или II большинство пациенток нуждаются в операции и радиотерапии, при этом интравагинальная брахитерапія проводится для пациенток группы среднего риска (стадия IA, степень дифференцировки 2/3 или стадия IB, степень дифференцировки 1/2), а дистанционная лучевая терапия назначается для пациенток группы высокого риска (позитивные лимфоузлы, инвазия в шейку).

3. Высокодозная внутрисполостная брахитерапія снижает риск рецидива во влагалищном рубце, а дистанционная лучевая терапия в классическом режиме фракционирования – риск рецидива в полости таза.

4. При местно распространенном процессе палиативная радиотерапія уменьшает болевой синдром, обеспечивает гемостаз при влагалищных кровотечениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проблемы и перспективы в ранней диагностике рака эндометрия / Ашрафян Л. А., Огрызкова В. Л., Соболев М. Ю., Гулиева Л. А. // Скрининг и новые подходы к лечению начального гинекологического рака : материалы рос. симпозиума с междунар. участием. – СПб, 1994. – С. 27–28.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб. : Фолиант, 2002. – 542 с.
3. Бохман Я. В. Клинические и патогенетические обоснования рационального лечения больных раком тела матки : дисс. ... д-ра мед. наук. / Я. В. Бохман. – Л., 1971. – 489 с.
4. Бохман Я. В., Столярова И. В. Влияние адьювантной гормонотерапіи на результаты лучевой терапии больных раком тела матки / Я. В. Бохман, И. В. Столярова // Вопр. онкол. – 1987. – Т. 33. № 4. – С. 49–52.
5. Вишневская Е. Е. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения рака эндометрия, включающего предоперационную контактную лучевую терапію на аппарате «Селектрон» / Е. Е. Вишневская, Н. И. Океанова, Т. М. Литвинова // Вопр. онкол. – 1997. – Т. 43. № 5. – С. 525–528.
6. Волкова М. А. Эффективность внутрисполостной гамма-терапии рака эндометрия шаровидными источниками Со-60 / М. А. Волкова, З. Л. Ключева, Л. А. Мотузкая // Профилактика, диагностика и комплексное лечение рака тела матки : сб. научн. тр. – Л., 1968. – С. 28–33.
7. Габелов А. А. Применение ЭВМ в дозиметрическом планировании лучевой терапии рака тела матки полями сложной конфигурации / А. А. Габелов, С. М. Вагницкий, Р. Е. Хачатурян // Вопр. клин. Дозиметр : тез. докл. V Всесоюз. симпозиума. – Л., 1982. – С. 31–32.
8. Двойрин В. В. Статистика злокачественных новообразований в России и других странах СНГ в 1994 г. / В. В. Двойрин, Е. М. Аксель, Н. Н. Трапезников. – М. : ОНЦ им. Н. Н. Блохина, 1995. – 198 с.
9. Ключева З. Л. Внутрисполостная гамма-терапия бусами Со-60 рака тела матки : дисс. ... канд. мед. наук. / З. Л. Ключева. – М., 1968. – 217 с.
10. Аппаратурно-дозиметрические предпосылки внутрисполостной гамма-терапии рака тела матки источниками высокой активности / Костромина К. Н., Титова В. А., Римман А. Ф., Комар В. Я. // Мед. радиол. – 1975. – № 11. – С. 16–20.

11. Костромина К. Н. Значение фактора ВДФ в планировании сочетанной лучевой терапии рака шейки матки в оценке осложнений / К. Н. Костромина, М. А. Фадеева // Мед. радиол. – 1980. – № 6. – С. 57–63.
12. Стандартизация методов лучевой терапии в онкогинекологии / Костромина К. Н., Фалилеева Е. П., Титова В. А., Хачатурян Р. Е. // Стандартизация методов лучевой терапии : Тез. докл. Всесоюз. конф. – Л., 1983. – С. 103–104.
13. Внутриполостная термогамма-терапия рака матки / Костромина К. Н., Виноградов Л. И., Симакина Е. П. и др. // Мед. радиол. – 1989. – № 1. – С. 50–54.
14. Внутриполостная лучевая терапия гинекологического рака источниками Co-60 низкой активности (simple afterloading) / Костромина К. Н., Фадеева М. А., Бочаров А. Л. и др. // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 1996. – № 2. – С. 53–58.
15. Марьина Л. А. Гамма-нейтронная терапия больных раком тела матки : дисс. ... д-ра мед. наук / Л. А. Марьина. – М., 1992. – 245 с.
16. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии / Новикова Е. Г., Чиссов В. И., Чулкова О. В. и др. – М., 2000. – 105 с.
17. Океанова Н. И. Клинические аспекты оптимизации предоперационной внутриполостной контактной лучевой терапии при раке тела матки на аппаратах «Селектрон» (Нидерланды) и Агат-В (СССР) / Н. И. Океанова, Е. Е. Вишневская // Съезд онкологов БССР, III : Тез. докл. – Минск, 1991. – С. 347–348.
18. Павлов А. С. Применение системы автоматизированного лучевого лечения злокачественных опухолей с использованием оптимальных программ облучения / А. С. Павлов, К. Н. Костромина, М. А. Фадеева и др. // Мед. радиол. – 1983. – № 3. – С. 3–10.
19. Павлов А. С. Рак шейки матки (Лучевая терапия) / А. С. Павлов, К. Н. Костромина. – М. : Медицина, 1983. – 158 с.
20. Станкевич А. А. Возможности применения аппарата с подвижным источником для внутриполостного полипозиционного облучения / А. А. Станкевич // Мед. радиол. – 1986. – № 4. – С. 67–71.
21. Столярова И. В. Оптимизация лучевого и комбинированного лечения больных раком тела матки в условиях модификации радиочувствительности опухоли: дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1995. – 195 с.
22. О целесообразности дистанционного облучения при лучевой терапии больных раком тела матки / Столярова И. В., Винокуров В. Л., Жаринов Г. М. и др. // Скрининг и новые подходы к лечению начального гинекологического рака : материалы рос. симпозиума с междунар. участием. – СПб., 1994. – С. 74.
23. Титова В. А. Современные принципы лучевой терапии рака эндометрия / В. А. Титова // Мед. радиол. – 1984. – Т. 29, № 10. – С. 26–31.
24. Титова В. А. Автоматизированная лучевая терапия в комплексном лечении больных раком эндометрия с факторами неблагоприятного прогноза : дисс. ... д-ра мед. наук / В. А. Титова. – М., 1988. – 459 с.
25. Ушакова Г. А. Использование оптимизирующих программ дозиметрического планирования лучевой терапии в онкогинекологии / Г. А. Ушакова // Вопр. онкол. – 1990. – Т. 36, № 3. – С. 55–59.
26. Цыбулина Л. И. Сочетанная лучевая терапия рака тела матки с использованием источников высокой активности на аппарате АГАТ-В : дисс. ... канд. мед. наук / Л. И. Цыбулина. – Обнинск, 1983. – 132 с.
27. Шентерева Н. И. Сочетанная лучевая терапия рака тела матки с использованием для внутриполостного облучения источников ^{137}Cs и ^{60}Co : дисс. ... канд. мед. наук / Н. И. Шентерева. – Обнинск, 1999. – 96 с.
28. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 1996 г. (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Л. В. Ременник. – М., 1997. – 75 с.
29. Aziz H. Poor Survival of Black Patients in Carcinoma of the Endometrium / H. Aziz, F. Rotman, G. Hassain // Rad. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol. 27, № 2. – P. 293–303.
30. Brenner D. J. Late Effects of Pulsed Dose Rate Brachytherapy Compared with Continuous LDR / D. J. Brenner // Abstracts 8th International Brachytherapy Conference. – Nice, France, 1995. – P. 40–41.
31. Deehan C. Biological Equivalence of LDR and HDR Brachytherapy // Brachytherapy from Radium to Optimization / C. Deehan, J. A. Donoghyue ; Eds. R. F. Mould, J. J. Battermann, A. A. Martinez, B. L. Spaiser. – 1994. – P. 19–33.
32. Dinshaw K. A. Muckaden M. A. et al. Factors Influencing Treatment Strategies Using MDR Brachytherapy for Cervical Cancer / Dinshaw K. A., Shrivastava S. K., Muckaden M. A. et al. // Brachytherapy from Radium to Optimization / Eds. R. F. Mould, J. J. Battermann, A. A. Martinez, B. L. Spaiser. – 1994. – P. 67–78.
33. HDR Brachytherapy Endometrial Cancer / Erak M., Babic J., Kuzmanovic Z. et al. // Abstracts 8th International Brachytherapy Conference. – Nice, France. – 1995. – P. 329.
34. Fukuda K. Intracavitary Radiotherapy with Cf^{252} for Uterine Cervical Carcinoma / K. Fukuda // Jap. J. Cancer Clin. – 1984. – Vol. 30, № 2. – P. 145–151.
35. Jones C. H. Quality Assurance Using the Selectron-LDR/MDR and MicroSelectron-HDR / C. H. Jones // Activity. – 1995. – № 5. – P. 12–16.
36. Pernot M. Technique de Curiotherapie Endouterine par Fils d'Iridium 192 (Dite «en Parapluie») pour Adenocarcinome du Corps Uterin / M. Pernot // J. Radiol. Electrol. – 1977. – Vol. 58, № 5. – P. 395–398.
37. Reisinger S. A. Survival and Failure Analysis in Stage II Endometrial Cancer Using the Revised 1988 FIGO Staging System / S. A. Reisinger, E. B. Staros, M. Mohiuddin // Rad. Oncol. Biol. Phys. – 1991. – Vol. 21, № 4. – P. 1027–1032.
38. Rotte K. HDR Brachytherapy for Endometrial Cancer / K. Rotte // Brachytherapy from Radium to Optimization / Eds. R. F. Mould, J. J. Battermann, A. A. Martinez, B. L. Spaiser. – 1994. – P. 91–100.
39. Клюева З. Л. Внутриполостная гамма-терапия бусами ^{60}Co рака тела матки : дисс. канд. мед. наук / З. Л. Клюева. – М., 1968. – 217 с.
40. Крикунова Л. И. Лучевая терапия рака матки / Л. И. Крикунова // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 33–40.
41. Radiotherapy treatment planning [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.hoddereducation.com>.
42. William Small, Jr., et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 June 1; 71(2): 428–434.
43. Mell LK et al. Cancer 2005 Sep 15;104(6):1296–303.
44. Progestagens for endometrial cancer (Cochrane Review) / Martin-Hirsch P. L., Jarvis G., Kitchener H., Lilford R. // The Cochrane Library. – Issue 2. – Oxford : Update Software, 2001.

Рецензенты: Сухина Е. Н., профессор;
Михановский А. А., профессор.

© Свиначенко А. В., 2014

Дата надходження статті до редколегії 12.05.2014 р.

СВИНАРЕНКО Андрій Вікторович – доктор медичних наук, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харківський Національний університет ім. В. Н. Каразіна, м. Харків.
Коло наукових інтересів: радіаційна онкологія.