

# ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

## РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ЭТАПАХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

УДК 616-006+616.1+618

Филоненко Е.В.<sup>1,3</sup>, Демидова Л.В.<sup>1</sup>, Бойко А.В.<sup>1</sup>, Урлова А.Н.<sup>1</sup>, Иванова-Радкевич В.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

## REHABILITATION OF GYNECOLOGICAL CANCER PATIENTS IN THE COURSE OF COMBINED MODALITY TREATMENT

Filonenko EV<sup>1,3</sup>, Demidova LV<sup>1</sup>, Boiko AV<sup>1</sup>, Urlova AN<sup>1</sup>, Ivanova-Radkevich VI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Рак шейки матки остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии. По данным Международного агентства по изучению рака в 2008 г. в мире зарегистрировано около 530 000 новых случаев [1]. В России в 2012 г. заболеваемость раком шейки матки составила 19,5 на 100 тыс. населения, занимая 6-е место в общей структуре заболеваемости женщин, а среди органов репродуктивной системы – 3-е место после рака молочной железы и рака тела матки [2].

Лучевая терапия в самостоятельном варианте и как один из компонентов комбинированного лечения занимает важное место в лечении больных раком шейки матки.

Частота ранних и поздних лучевых осложнений смежных с маткой органов, по данным различных авторов, составляет от 10% до 50% [3–12]. В ряде случаев развитие ранних осложнений становится причиной прерывания курса облучения или несоблюдения сроков между этапами комбинированного лечения, что в свою очередь сказывается на онкологических результатах.

Лучевые реакции прямой кишки, мочевого пузыря и кишечника составляют основу ранних и поздних лучевых повреждений при проведении лучевой терапии у больных раком шейки матки и во многом определяют качество жизни излеченных от опухоли пациенток. Частота ранних и поздних лучевых осложнений смежных с маткой органов, по данным различных авторов, составляет 5–10%, достигая в некоторых клиниках 45–50% [3]. Такой разброс указанных показателей связан, прежде всего, с отсутствием единых критериев оценки лучевых повреждений.

Так, в некоторых исследованиях учитываются лишь тяжелые (язвенные и фистульные) лучевые повреждения [13] и частота их составляет от 0,4–5,5% до 9–11%. В тех клиниках, где регистрируются все осложнения лучевой терапии, включая катаральные, частота лучевых повреждений колеблется от 14–35% до 45–63% [14]. В связи с этим актуальным становится поиск эффективных методов профилактики и купирования лучевых реакций у онкологических больных. Одним из таких методов является использование низкоинтенсивного лазерного излучения.

В настоящее время для оценки побочного действия лучевой терапии наиболее часто онкологами используется классификация радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией

**Таблица 1.** Частота лучевых повреждений при лучевой терапии рака органов малого таза.

Авторы, год.	Частота лучевых повреждений
Винокуров В. Л., Жаринов Г.М., 1990	35–63%
Бардычев М.С., Кацалап С.Н., 1992.	45–50%
Landoni F и соавт, 1997.	30%
Jerezcek-Fossa, 1998.	50%
Бардычев М.С., Терехов О.В., 2003	24–44%

по исследованию и лечению рака (RTOG /EORC, 1995). Эта классификация построена с учетом различных клинических проявлений ранних и поздних лучевых повреждений. К ранним лучевым повреждениям относят лучевые повреждения, развивающиеся в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца после нее. Такое ограничение установлено в соответствии с результатами радиобиологических исследований, показавших, что это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток. Поздними лучевыми повреждениями считаются повреждения развившиеся после указанного срока. Все эти повреждения оцениваются по пятибалльной шкале (от 0 до 5) с учетом степени тяжести их проявлений. При этом символу «0» соответствует отсутствие повреждений, а «5» – смерть пациента в результате лучевого повреждения. В соответствии с отечественной классификацией ранние лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря подразделяются на катаральные, эрозивно-десквамативные, фиброзно-некротические. Следует отметить, что возникновение лучевых повреждений той или иной степени выраженности является закономерным при проведении лучевого лечения. Важным является то, чтобы их частота не превышала допустимого уровня в 5%. При этом не должно быть повреждений 4–5 степени тяжести, вызывающих инвалидизацию или смерть пациента. Сопутствующие заболевания также влияют на вероятность возникновения лучевых реакций. Так, анемия, изменяет трофику тканей, подвергающихся лучевому воздействию, и соответственно их радиочувствительность. Наличие сахарного диабета тоже влечет изменение трофических свойств тканей, увеличивая тем самым вероятность возникновения лучевых реакций. Хронические заболевания органов, попадающих в зону облучения, существенно увеличивают риск развития их лучевого поражения. Так, при заболеваниях кишечника повышается частота лучевых колитов, при хронической патологии мочевого пузыря возрастает риск возникновения лучевых циститов. Важное значение в возникновении лучевых реакций играет индивидуальная радиочувствительность тканей конкретных пациентов.

В последнее время для профилактики и купирования ранних и поздних лучевых реакций со стороны кишечника и мочевого пузыря применяется низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Низкоинтенсивная лазерная терапия является эффективным дополнением стандартного лечения лучевых повреждений. Лазерное излучение повышает резистентность организма к лучевому воздействию, оказывает иммуномодулирующее действие и бла-

гоприятно влияет на микроциркуляцию тканей. Локальное лазерное воздействие приводит к сокращению лучевых повреждений органов и тканей, снижению частоты повторных обострений, а так же к увеличению продолжительности между началом ремиссии и обострением лучевых повреждений. В связи с вышеуказанным в настоящее время актуальным является поиск новых эффективных методов воздействия и использования НИЛИ не только для лечения, но и для профилактики лучевых реакций у онкологических больных.

#### Материалы и методы

В МНИОИ им П.А. Герцена разработана методика лазерной терапии сопровождения для профилактики лучевых реакций у онкологических больных. Лазерную терапию сопровождения при проведении лучевой терапии получили 48 пациенток раком шейки матки. Возраст пациенток был от 25 до 78 лет. Средний возраст пациенток составил 52 года. Больше число больных (29,2%) входило в возрастную группу от 41 до 50 лет (табл. 2).

Из 48 больных лучевая терапия в плане комбинированного лечения проведена 29 пациенткам, в том числе 8 (16,6%) – предоперационное облучение. Хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с придатками выполнено у 8 пациенток, а расширенная экстирпация матки с транспозицией яичников – у 21 пациентки.

Сроки после курса предоперационной химиолучевой терапии до операции составил 18–25 дней, а до начала послеоперационного облучения – 3–6 недель.

В самостоятельном плане курс сочетанной лучевой терапии проведен 19 (39,7%) пациенткам. Из них химиолучевое лечение – 10 (20,9%) больным.

**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от возраста.

Возраст	Число больных	%
20–30	8	16,6%
31–40	10	20,8%
41–50	14	29,1%
51–60	8	16,6%
61–70	6	12,5%
71–80	2	4,2%
ВСЕГО	48	100%

**Таблица 3.** Распределение больных в зависимости от вида лечения.

Вариант лучевой терапии	Количество больных	%
Предоперационная химиолучевая терапия	8	16,6%
Послеоперационная лучевая терапия	Расширенная экстирпация матки с придатками.	8 16,6%
	Расширенная экстирпация матки с транспозицией яичников	13 27%
Самостоятельное лучевое лечение	Химиолучевое	10 20,9%
	Сочетанное лучевое	9 18,8%
ВСЕГО	48	100%

У 42 из 48 пациенток до начала лечения имелась различная сопутствующая патология. Наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь (20,8%) и варикозная болезнь нижних конечностей (29,2%). Заболевания желудочно-кишечного тракта диагностированы у 29,1% больных. Патология мочевыделительной системы наблюдалась у 18,7% пациенток. (табл. 4). У 32 больных отмечены 2 и более сопутствующих заболеваний.

Лучевая терапия проводилась в сочетании дистанционного облучения и внутрисполостной гамма-терапии. Дистанционное облучение выполняли на линейном ускорителе электронов с использованием мелкопесткового коллемастера. Суммарные очаговые дозы (СОД) составляли: при предоперационном облучении 30 Гр, при послеоперационном 44–46 Гр, при самостоятельной лучевой терапии – 46–50 Гр. Внутрисполостная гамма-терапия проводилась на аппаратах GammaMed 12 i и Multisours с разовой очаговой дозой 5 Гр, СОД при комбинированном лечении 10–25 Гр, при самостоятельной сочетанной лучевой терапии – 50 Гр.

Для профилактики лучевых реакций (энтероколит, ректит, цистит) нами было использовано НИЛИ с первого

**Таблица 4.** Характер сопутствующей патологии.

Характер сопутствующей патологии	Количество больных	%
Гипертоническая болезнь	10	20.8%
Хронический цистит	4	8.3%
Желчно-каменная болезнь	3	6.2%
Варикозная болезнь нижних конечностей	14	29.2%
Дерматит	2	4.2%
Хронический гастрит	6	12.5%
Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии	5	10.4%
Хронический геморрой в стадии ремиссии	5	10.4%
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3	6.2%
Ожирение	3	6.2%
Хронический гайморит	2	4.2%
Бронхиальная астма	2	4.2%

дня лучевой терапии. При проведении лазерной терапии сопровождения использовался источник магнито-лазерного воздействия – аппарат «Милта» путем одно-временного воздействия постоянным магнитным полем, импульсным лазерным и непрерывным светодiodным излучением ближнего инфракрасного диапазона длин волн оптического спектра. Использовалось излучение с длиной волны 850–890 нм, мощностью 9 Вт, частотой 600 Гц и магнитное воздействие с магнитной индукцией 35 мТл. Курс низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ) состоял из 15 сеансов. Первый сеанс НИЛТ выполняли в первый день через 1–3 часа после проведения лучевой терапии. Сеансы НИЛТ проводили с интервалами в 24 часа (за исключением выходных дней). Сеансы НИЛТ выполняли в положении пациентки лежа контактным способом. Рабочая матрица аппарата устанавливалась на проекцию толстого, тонкого кишечника и мочевого пузыря. Воздействие НИЛИ осуществлялось с 5 зон облучения. Время воздействия на одну зону составляло 240 секунд.

#### Результаты

В процессе прохождения лучевого лечения лучевой ректит 1 степени развился у пациенток получивших дозу 38 Гр., лучевой ректит 2 степени развился у пациенток получивших дозу 39,3 Гр.

Лучевой цистит 1 степени развился у пациенток получивших дозу 39,4 Гр., лучевой цистит 2 степени развился у пациенток получивших дозу 41,3 Гр.

Лучевой энтероколит 1 степени развился у пациенток получивших дозу 33,7 Гр., лучевой энтероколит 2 степени развился у пациенток получивших дозу 43,6 Гр., лучевой энтероколит 3 степени развился у пациентки которая получила дозу 48 Гр. (табл. 5).

Оценка эффективности лазерной терапии сопровождения осуществлялась по клиническим данным (использовались таблицы токсичности NCIC-CTC и классификация острых радиационных повреждений RTOG).

Из 48 больных у 27 лечение прошло без реакций. У 21 пациентки развились 29 реакций различной степени выраженности (табл. 8). У 3 пациенток отмечено более 1 лучевой реакции.

У 14 пациенток лучевые реакции носили слабовыраженный характер (1 степень) и не потребовали перерыва в лечении и дополнительного медикаментозного вмешательства.

Лучевые реакции 2 степени были отмечены у 6 пациенток, что потребовало у ряда больных перерыва в лечении не более 1–3 суток и назначения медикаментозных препаратов.

Реакция 3 степени выраженности (энтероколит) развились только у одной пациентки, что потребовало перерыва в курсе лечения на одну неделю и назначения инфузионной терапии. После купирования явлений

**Таблица 5.** Степень выраженности лучевых реакций в зависимости от дозы излучения.

Степень выраженности	Виды лучевых реакций			Средняя доза облучения
	энтероколит	цистит	ректит	
1 степени	33,7 Гр	39,4 Гр	38 Гр	37 Гр
2 степени	43,6 Гр	41,3 Гр	39,3 Гр	41,4 Гр
3 степени	48 Гр	-	-	48 Гр

Таблица 8. Количество лучевых реакций по степени выраженности.

Степень выраженности	Виды лучевых реакций			ИТОГО
	энтероколит	ректит	цистит	
1 степени	12	3	4	19
2 степени	7	1	1	9
3 степени	1	0	0	1
ВСЕГО реакций	20	4	5	29

острого лучевого энтероколита больная получила лечение в запланированном объеме.

#### Заключение

Таким образом, назначение низкоинтенсивной лазерной терапии сопровождения у больных раком

шейки матки снижает частоту и выраженность лучевых реакций, позволяет проводить курс лучевой терапии в запланированные сроки и повысить качество жизни у данной группы больных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Ahmedin J., Freddie B., Melissa M. et al. Global cancer statistics // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2011. – N. 61(2). – P. 69–90.
- Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012г. (заболеваемость и смертность) – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.
- Бардычев М.С., Кацалал С.Н., Курпешева А.К. и др. Диагностика и лечение местных лучевых повреждений // Медицинская радиология. – 1992. – № 12. – С. 22–25.
- Бардычев М.С., Терехов О.В. Лучевые циститы и их лечение с применением Гефона – иммуномодулятора с противовоспалительной активностью // Фарматека. – 2004. – № 12. – С. 12.
- Бардычев М.С., Терехов О.В., Белая Н.С. Терапевтическая эффективность Гефона в лечении лучевых циститов // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 61.
- Терехов О.В., Бардычев М.С., Карякин О.Б., Пасов В.В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря // Онкоурология. – 2005. – № 3. – С. 47–51.
- Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Скрындца Г.М. Локальное применение ДМСО в различных концентрациях для профилактики лучевых повреждений у больных раком шейки матки // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2006. – № 3. – С. 47–51.
- Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – № 3. – С. 220–227.
- Chopra S, Dora T, Chinnachamy AN, Thomas B, Kannan S, Engineer R et al. Predictors of grade 3 or higher late bowel toxicity in patients undergoing pelvic radiation for cervical cancer: results from a prospective study // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. – Vol. 1. – N. 88(3). – P. 630–635.
- Georg P, Potter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JCA, Sturdza A E et al. Dose-effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – N. 82. – P. 653–657.
- Демидова Л.В., Дунаева Е.А., Бойко А.В., Новикова Е.Г., Дубовецкая О.Б. Осложнения лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком тела матки I стадии // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 4. – С. 39–45.
- Иванкова В.С., Шевченко Г.Н., Хруленко Т.В., Барановская Л.М., Палий М.И., Нестеренко Т.Н., Магдич И.П. Собственный опыт контактной лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки // Радиационная онкология и ядерная медицина. – 2012. – № 2. – С. 24–29.
- Coia L., Myerson R., Tepper J. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1995;31:1213–1236.
- Винокуров В. Л., Жаринов Г.М. и др. Профилактика лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки // Вопр. онкологии. – 1990. – Т.35, №9. – С. 50.

#### REFERENCES:

- Ahmedin J., Freddie B., Melissa M. et al. Global cancer statistics // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2011. – N. 61 (2). – P. 69–90.
- Ed. Caprino AD, Starinskaya VV, Petrova GV. Malignancies in Russia in 2012. (Morbidity and mortality) – M.: FGBI "MNI OI n.a. PA Herzen "Russian Ministry of Health, 2014. – 250 p.
- Bardychev MS, Katsalap SN, Kurpesheva AK, et al. Diagnosis and treatment of local radiation injuries // Nuclear Medicine. – 1992. – № 12. – P. 22-25.
- Bardychev MS, Terekhov OV Radiation cystitis and their treatment with Gepona – immunomodulator with anti-inflammatory activity // Farmateka. – 2004. – № 12. – P. 12.
- Bardychev MS, Terekhov OV, Belaya NS. The therapeutic efficacy in the treatment of radial Gepona cystitis // attending physician. – 2003. – № 10. – P. 61.
- Terekhov OV, Bardychev MS, Karjakin OB, Pasov VV. Treatment of late radiation damage to the bladder // Oncourology. – 2005. – № 3. – P. 47-51.
- Neklasova NY, Zharinov GM, Vinokurov VL, Skrynditsa GM. Local application of DMSO at various concentrations for prevention of radiation damage in patients with cervical cancer // Journal of Radiology. – 2006. – № 3. – P. 47-51.
- Stolyarov IV, Vinokurov VL. Problems of patients after treatment of cervical cancer (prevention and treatment of post-radiation complications) // Practical Oncology. – 2002. – T. 3. – number 3. – P. 220-227.
- Chopra S, Dora T, Chinnachamy AN, Thomas B, Kannan S, Engineer R et al. Predictors of grade 3 or higher late bowel toxicity in patients undergoing pelvic radiation for cervical cancer: results from a prospective study // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. – Vol. 1. – N. 88 (3). – P. 630-635.
- Georg P, Potter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JCA, Sturdza A E et al. Dose-effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – N. 82. – P. 653-657.
- Demidov LV, Dunayev EA, Boiko AV, Novikova EG, Dubovetskaya OB. Complications of radiation therapy in the combined treatment of patients with uterine body cancer stage I // Bulletin of the RCR. NN Blokhin. – 2011. – V. 22. – № 4. – P. 39-45.
- Ivankov VS, Shevchenko GN, Khrulenko TV, Baranovska LM, Paly MI, TN Nesterenko, IP Magdich Personal experience of contact radiotherapy for locally advanced cervical cancer // Radiation oncology and nuclear medicine. – 2012. – № 2. – P. 24-29.
- Coia L., Myerson R., Tepper J. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1995; 31: 1213-1236.
- Vinokurov VL, Zharinov GM et al. Prevention of radiation lesions of the rectum and the bladder in patients with cervical cancer // Problems. Oncology. – 1990. – T.35, number 9. – P.50.

**РЕЗЮМЕ**

Лучевые реакции со стороны прямой кишки, мочевого пузыря и кишечника составляют основу ранних и поздних лучевых повреждений при проведении лучевой терапии у больных раком шейки матки и во многом определяют качество жизни излеченных от опухоли пациенток. Частота ранних и поздних лучевых осложнений смежных с маткой органов, по данным различных авторов, составляет от 10% до 50. В последнее время для профилактики и купирования ранних и поздних лучевых реакций со стороны кишечника и мочевого пузыря применяется низкоинтенсивное лазерное излучение. В МНИОИ им П.А.Герцена разработана методика лазерной терапии сопровождения для профилактики лучевых реакций у онкологических больных. Лазерную терапию сопровождения при проведении лучевой терапии получили 48 пациенток раком шейки матки. Из 48 больных у 27 лечение прошло без реакций. В процессе прохождения лучевого лечения лучевой ректит 1 степени развился у пациенток получивших дозу 38 Гр., лучевой ректит 2 степени развился у пациенток получивших дозу 39,3 Гр. Лучевой цистит 1 степени развился у пациенток получивших дозу 39,4 Гр, лучевой цистит 2 степени развился у пациенток получивших дозу 41,3 Гр. Лучевой энтероколит 1 степени развился у пациенток получивших дозу 33,7 Гр., лучевой энтероколит 2 степени развился у пациенток получивших дозу 43,6 Гр., лучевой энтероколит 3 степени развился у пациентки которая получила дозу 48 Гр. Таким образом, назначение низкоинтенсивной лазерной терапии сопровождения у больных раком шейки матки снижает частоту и выраженность лучевых реакций, позволяет проводить курс лучевой терапии в запланированные сроки и повысить качество жизни у данной группы больных.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лучевая терапия, лучевые реакции, низкоинтенсивное лазерное излучение.

**ABSTRACT**

Irradiation-induced reactions of rectum, bladder and bowel are the main early and late radiation injuries in the course of radiotherapy in patients with cervical cancer and greatly determine the quality of life in treated patients. According to various authors, the rate of early and late complications of radiotherapy from organs adjacent to uterus varies from 10% to 50%. Recently, low-level laser therapy has been used to prevent and reveal acute and late radiation-induced reactions in intestine and bladder. In P.A. Herzen MCRI the technique of laser therapy for prevention of radiation induced reactions in cancer patients was developed. Laser therapy in the course of radiation was performed in 48 patients with cervical cancer. Twenty seven patients of 48 had no complications. In the course of radiotherapy grade I radiation proctitis occurred in patients received dose of 38 Gy, grade II radiation proctitis was in patients with dose of 39.3 Gy. Grade I radiation cystitis occurred in patients received dose of 39.4 Gy, grade II radiation cystitis was in patients with dose of 41.3 Gy. Grade I radiation enterocolitis occurred in patients received dose of 33.7 Gy, grade II radiation enterocolitis was in patients with dose of 43.6 Gy, grade III was diagnosed in one patient who received dose of 48 Gy. Thus, low-level laser therapy in patients with cervical cancer decreases rate and severity of radiation-induced reactions, allows to perform radiotherapy in scheduled time and to improve quality of life in this group of patients.

**Keywords:** cervical cancer, radiotherapy, radio-induced reaction, low-level laser radiation.

**Контакты:**

**Филоненко Е.В.** E-mail: elena.filonenko@list.ru