

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-2-67-72>

Влияние поздних лучевых осложнений на качество жизни и отдаленную выживаемость пациентов, получавших облучение органов малого таза

О. В. Корытов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Олег Витальевич Корытов olegkorytov@mail.ru

Введение. Лучевая терапия – один из основных способов лечения местно-распространенного рака прямой кишки, шейки матки и предстательной железы. Вследствие подведения высоких суммарных доз у пациентов возникают лучевые повреждения.

Цель исследования – определение частоты поздних лучевых повреждений, их влияния на общую выживаемость и качество жизни больных.

Материалы и методы. В исследование были включены 759 больных в возрасте 27–88 лет (324 мужчины и 435 женщин), получавших лечение в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области; из них с диагнозом рака прямой кишки – 257 человек, рака шейки матки – 327, рака предстательной железы – 175. Облучение проводилось на линейных ускорителях и брахитерапевтических аппаратах. Качество жизни пациентов оценивали по опросным листам на основе опросного листа QLQ-30.

Результаты. По результатам исследования, общая токсичность составила 35,01 % у больных раком шейки матки, 10,4 % у больных раком прямой кишки и 7,6 % у больных раком предстательной железы. Общая 5- и 10-летняя выживаемость у пациентов с поздними осложнениями составила соответственно 46,3 и 16,5 % против 66,5 и 33,4 % у пациентов без поздних осложнений ($p = 0,001$). У пациентов с диагнозом рака прямой кишки качество жизни было достоверно выше, чем в других группах ($p < 0,05$). Через 3–5 нед после окончания лучевой терапии больные сообщали о существенном ухудшении качества жизни.

Заключение. Поздние лучевые повреждения являются важным прогностическим фактором, влияющим на отдаленную выживаемость больных с диагнозами рака прямой кишки, шейки матки и предстательной железы. Доказано снижение качества жизни у пациентов, получавших облучение органов малого таза, через 3–5 нед после окончания лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, поздние лучевые осложнения, рак прямой кишки, рак шейки матки, рак предстательной железы

Для цитирования: Корытов О. В. Влияние поздних лучевых осложнений на качество жизни и отдаленную выживаемость пациентов, получавших облучение органов малого таза. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(2):67–72. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-67-72

Influence of late radiation complications on long-term survival of patients treated with irradiation of the pelvic organs

Oleg V. Korytov

Academician A. M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Settlement Peschanyy, Saint Petersburg, Russia

Contacts: Oleg Vitallyevich Korytov olegkorytov@mail.ru

Background. Radiation therapy is one of the main treatments for locally advanced cancers of the rectum, cervix, and prostate. As a result of summing up high total doses, radiation damage occurs in patients.

Aim. To determine the frequency of late radiation injuries in patients, their impact on overall survival and quality of life.

Materials and methods. The study included 759 patients who received treatment in medical facilities in St. Petersburg and the Leningrad Region, of which 324 were men and 435 were women aged 27–88 years, with a diagnosis of rectal cancer – 257, cervical cancer – 327, prostate cancer – 175 patients. Irradiation was carried out on linear accelerators and brachytherapy devices. The quality of life of patients was assessed by questionnaires based on QLQ-30.

Results. The overall toxicity was 35.01 % in patients with cervical cancer, 10.4 % in patients with rectal cancer and 7.6 % in patients with prostate cancer. Overall long-term 5 and 10 years survival in patients with late complications was 46.3 and 16.5 % versus 66.5 and 33.4 % in patients without late complications ($p = 0.001$). In patients diagnosed with rectal cancer, it was significantly higher than in other groups ($p < 0.05$). 3–5 weeks after the end of radiation therapy, patients reported a significant deterioration in the quality of life.

Conclusion. Late radiation damage is an important prognostic factor influencing long-term survival in patients diagnosed with cancer of the rectum, cervix and prostate. A decrease in the quality of life in patients who received irradiation of the pelvic organs 3–5 weeks after the end of radiation therapy has been proven.

Keywords: radiation therapy, late complications of radiation therapy, rectal cancer, cervical cancer, prostate cancer

For citation: Korytov O.V. Influence of late radiation complications on long-term survival of patients treated with irradiation of the pelvic organs. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2022;21(2): 67–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-67-72

Введение

Лучевая терапия за последние 100 лет заняла одно из ведущих мест в лечении онкологических больных. В настоящее время показатели отдаленной выживаемости пациентов, страдающих от основных злокачественных новообразований, улучшаются медленно, несмотря на значительные затраты на совершенствование аппаратуры и внедрение новых технологий. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов малого таза составляет: рак прямой кишки (РПК) – 4,1 %, рак шейки матки (РШМ) – 5,1 %, рак предстательной железы (РПЖ) – 17,8 % от общего количества заболевших [1]. В лучевой терапии в качестве первичного лечения или этапа в комбинированном лечении нуждаются более 40 % пациентов [2, 3]. При этом лучевые реакции и поздние осложнения остаются важными факторами, требующими подробного изучения.

Цель исследования – определение частоты поздних лучевых повреждений, изучение их влияния на отдаленную общую выживаемость и качество жизни больных РШМ, РПК и РПЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 759 пациентов с диагнозами РПК, РШМ, РПЖ, получавших лучевую терапию на органы малого таза в четырех медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области. С целью регистрации информации была создана база данных с помощью программы MS Excel 2009. Методы и методология исследования основаны на анализе базы данных пациентов, включенных в исследование. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 10. Отдаленные результаты оценивались с по-

мощью критерия «выживаемость» по методу Каплана–Майера. В качестве порогового значения уровня значимости статистических критериев принято $p < 0,05$ (вероятность нулевой гипотезы меньше 95 %).

Из 759 пациентов, включенных в исследование, было 324 мужчины и 435 женщин. Возраст пациентов варьировал от 27 до 88 лет. По локализации опухоли пациенты распределились следующим образом: РПК – 257, РШМ – 327, РПЖ – 175. Местно-распространенный рак стадии Т3–4 у пациентов с РПК составил 96,49 % случаев, с РШМ – 34,31 %, с РПЖ – 62,56 %.

Дистанционную лучевую терапию получили 256 (99,61 %) пациентов с диагнозом РПК, 123 (37,85 %) пациента с диагнозом РШМ и 175 (100 %) пациентов с диагнозом РПЖ. Сочетанную лучевую терапию получил 1 (0,39 %) пациент с РПК и 202 (62,15 %) пациентки с РШМ. Облучение проводилось на линейных ускорителях с энергией фотонов 5 и 6 МэВ, брахитерапевтический компонент – на аппаратах VEBIG MultiSource.

Облучение осуществлялось фиксированными разовыми дозами: 2 Гр – 387 пациентов, 3 Гр – 16, 5 Гр – 27, другие дозы – 9. Остальные пациенты получали динамическое фракционирование: больные с диагнозом РПК – 4 фракции по 4 Гр, 5 фракций по 3 Гр, 7 фракций по 2 Гр; больные с диагнозом РПЖ – 16 фракций по 2,5 Гр (локорегионарный этап), 6 фракций по 3 Гр (локальный этап).

Поздние осложнения лучевой терапии диагностированы у 128 из 759 пациентов в период от 4 до 42 мес (медиана 7 мес).

Качество жизни пациентов в процессе лучевой терапии и после ее окончания оценивалось по данным еженедельных опросных листов и опросов (для

исключения aberrаций памяти пациенты еженедельно заполняли опросные листы в процессе лечения). Оценка результатов проводилась по 10-балльной шкале на основе модифицированного опросного листа QLQ-30 (Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, опросник для оценки качества жизни онкологических больных).

Качество жизни пациентов через 1 год и более после окончания лучевой терапии оценивали по таким же опросным листам.

Результаты

Общая поздняя токсичность оказалась наибольшей у пациентов с диагнозом РШМ – 35,01 %, у больных с диагнозом РПК и РПЖ варьировала в пределах 8–10 %. Это объяснимо с точки зрения применявшихся суммарных очаговых доз (СОД): у больных с диагнозом РПК – 50 Гр; при диагнозе РШМ СОД доводилась до 80 Гр с использованием дистанционного и брахитерапевтического компонента; при диагнозе РПЖ применялась только дистанционная лучевая терапия до СОД 75 Гр. Из числа поздних осложнений чаще диагностировали доставлявшие наибольший дискомфорт радиоиндуцированный цистит – 14,5 %, радиоиндуцированный проктит – 12,3 %, фиброз тазовой клетчатки – 7,6 % (см. таблицу).

Частота поздних лучевых осложнений, %
Frequency of late complications of radiation therapy, %

Осложнение Complication	Рак прямой кишки Colon cancer	Рак шейки матки Cervical cancer	Рак предстательной железы Prostate cancer
Цистит Cystitis	2,3	9,8	3,4
Проктит Proctitis	0	8,9	2,9
Атония мочевого пузыря Atony of the bladder	4,6	0,31	0,3
Фиброз тазовой клетчатки Pelvic fibrosis	0	7	0,6
Свищи и язвы Fistulas and ulcers	0,8	0,3	0
Прочие Other	4,7	11,7	0,4

Анализ возможного влияния поздних лучевых повреждений на отдаленную общую выживаемость продемонстрировал достоверное отличие 5- и 10-летней общей выживаемости.

Наблюдение за 759 пациентами в течение 10 лет показало, что общая 5- и 10-летняя выживаемость

пациентов, у которых диагностированы поздние лучевые осложнения, составила соответственно 46,3 и 16,5 % против 66,5 и 33,4 % у пациентов, завершивших лучевую терапию без поздних осложнений ($p = 0,001$) (рис. 1).

При диагнозе РПК 5-летняя выживаемость больных с поздними осложнениями составила 81,7 % против 79,9 % без осложнений, 10-летняя выживаемость – соответственно 71,5 % против 67,8 % ($p = 0,67$) (рис. 2).

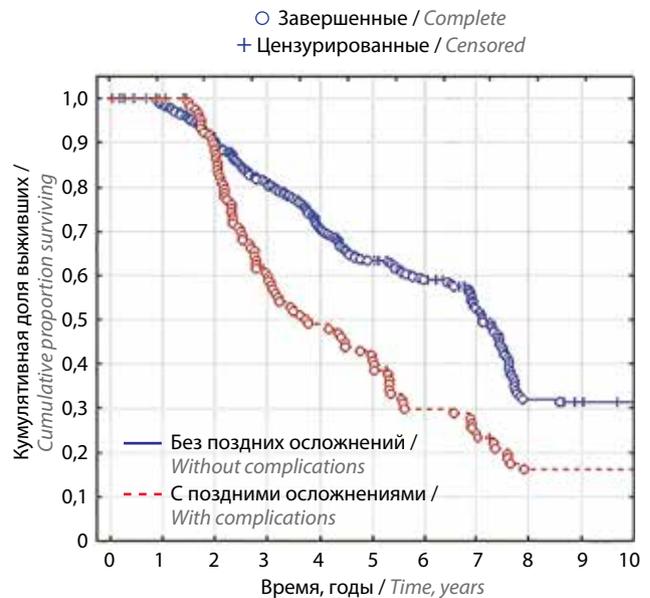


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с учетом наличия поздних лучевых осложнений

Fig. 1. Overall survival of patients depending on late complications presence

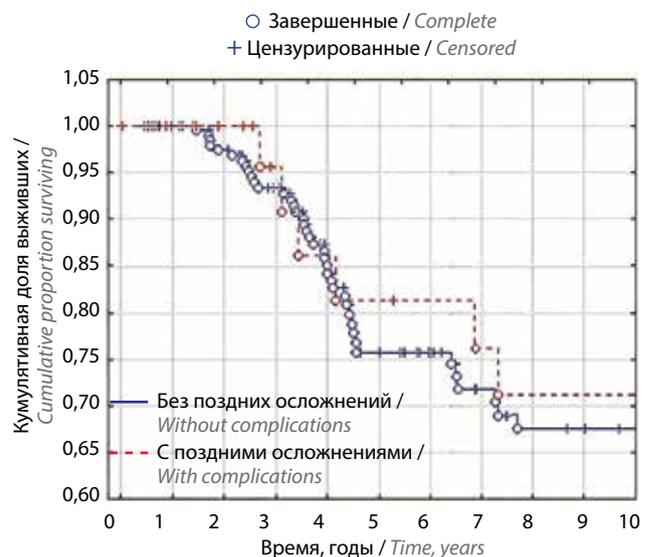


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с раком прямой кишки с учетом наличия поздних осложнений

Fig. 2. Overall survival of rectal cancer patients depending on late complications presence

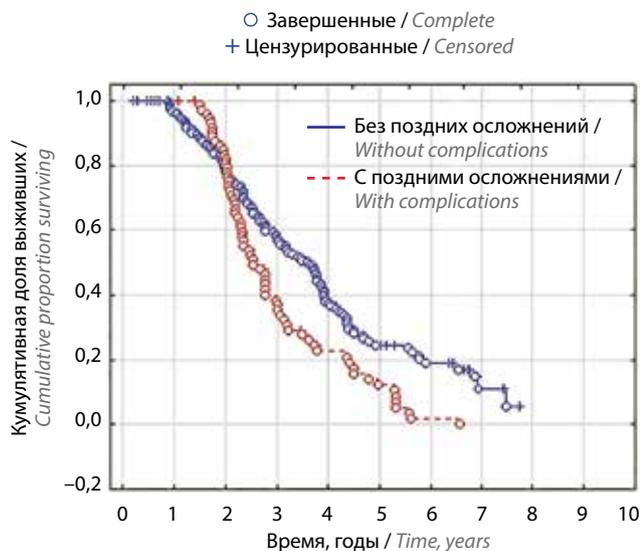


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с раком шейки матки с учетом наличия поздних осложнений

Fig. 3. Overall survival of cervical cancer patients depending on late complications presence

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с РШМ с поздними осложнениями составила 27,8 % против 50,8 % без осложнений, 8-летняя выживаемость – соответственно 0 % против 6,5 % ($p = 0,06$) (рис. 3).

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с РПЖ с поздними осложнениями составила 95 % против 95,3 % без осложнений, 9-летняя выживаемость – 0 % против 8,5 % ($p = 0,008$) (рис. 4).

По результатам анализа заполненных опросных листов выяснилось, что надиром в качестве жизни наибольшее число пациентов обозначили 3–4-ю неделю лучевой терапии, когда накопленная СОД уже приводила к появлению реакций, но эффект от лечения еще не проявлялся.

Пациенты с диагнозом РПК оценивали качество жизни в процессе лучевой терапии достоверно выше, чем пациенты с диагнозами РШМ и РПЖ ($p < 0,05$). Средняя оценка для РПК составила 8,5 балла, для РШМ – 7,7 балла, а для РПЖ – 7,6 балла. Через 3–5 нед после окончания лучевой терапии больные указывали на существенное снижение качества жизни.

Анализ результатов опросов пациентов, проведенных через 1 год и более, показал, что только у больных с диагнозом РШМ качество жизни не сравнялось с начальным уровнем, его оценка составила 8,05 балла, тогда как у больных РПК – 8,41 балла, РПЖ – 8,8 балла ($p < 0,05$).

Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с диагнозами РПК, РШМ, РПЖ, получавших

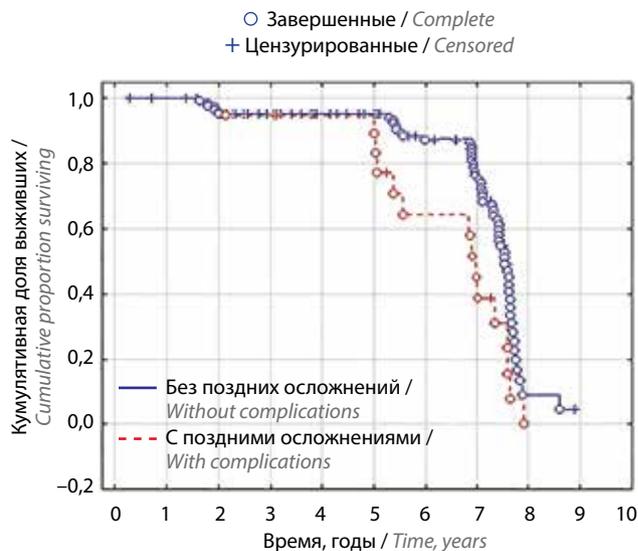


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с раком предстательной железы с учетом наличия поздних осложнений

Fig. 4. Overall survival of prostate cancer patients depending on late complications presence

лучевую терапию органов малого таза, поздние лучевые осложнения – важный предиктивный фактор, влияющий на отдаленную выживаемость. Большинство публикаций по данной теме описывают частоту лучевых поражений, являющихся следствием 3D-конформной лучевой терапии либо иных методик лучевой терапии в сравнении с ней [4–6].

В нашем исследовании наблюдались преимущественно поздние осложнения I–II степени, редко – III степени. Более тяжелые осложнения составили незначительную часть.

Сравнение эффектов конвенционального облучения с иными технологиями предпринимается для достижения лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости, однако эффективность лечения злокачественных новообразований основных локализаций повысилась незначительно, затраты на совершенствование методик лечения опухолей растут непропорционально приросту выживаемости, при этом сократить количество побочных эффектов не удастся, а в некоторых случаях их частота растет [7–11].

Высказывается мнение, что современные методы лечения злокачественных новообразований достигли границ своих возможностей по контролю опухоли, а их токсичность продолжает нарастать. Следует также учитывать, что число пациентов, переживших лечение, с каждым годом увеличивается и уже превышает число страдающих от многих широко исследуемых неонкологических заболеваний [12–14].

Качество жизни пациентов с диагнозами РПК, РШМ, РПЖ, получавших лучевую терапию, достоверно

ухудшается через 3–4 нед после окончания лечения, и только через год и более, по результатам опросов пациентов, у больных РПК и РПЖ восстанавливается, а у больных РШМ приближается к исходному уровню, но не достигает его. Полученные нами данные в основном совпадают с результатами других авторов [15, 16]. Несмотря на незначительную долю поздних повреждений IV степени, для пациентов с данной патологией ее наличие приводило к мучительным последствиям, инвалидизации и катастрофическому снижению качества жизни [17–19].

Заключение

Таким образом, поздние лучевые повреждения являются важным фактором, снижающим отдаленную выживаемость, наряду с общеизвестными – стадией, своевременным началом лечения и т. д.

Качество жизни пациентов с диагнозами РПК, РШМ и РПЖ, получавших лучевую терапию на область малого таза, существенно снижается к 3–5-й неделе после окончания лучевой терапии. Улучшения качества жизни следует ожидать по истечении 1 года и более, при этом оно может полностью не восстановиться.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. State of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starchinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Huh J.W., Tanksley J., Chino J. et al. Long-term consequences of pelvic irradiation: toxicities, challenges, and therapeutic opportunities with pharmacologic mitigators. *Clin Cancer Res* 2020;26(13):3079–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2744
4. Исаев И.Г., Гулиев Ф.А., Акперов К.С., Алиева Н.Р. Анализ частоты осложнений лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы. *Казанский медицинский журнал* 2017;98(5):680–6. DOI: 10.17750/KMJ2017-680
Isaev I.G., Guliev F.A., Akperov K.S., Alieva N.R. Analysis of the frequency of complications of radiation therapy in patients with prostate cancer. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan medical journal* 2017;98(5):680–6. (In Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2017-680
5. Lin Y., Chen K., Lu Z. et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2018;13(1):177. DOI: 10.1186/s13014-018-1126-7
6. Oscarsson N., Müller B., Rosén A. et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2–3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1602–14. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30494-2
7. Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю. Дистанционная лучевая терапия – история, достижения, перспективы. *Практическая онкология* 2016;17(1):41–52.
Zharinov G.M., Neklasova N.Yu. Remote radiotherapy – history, achievements, prospects. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology* 2016;17(1):41–52. (In Russ.).
8. Рак прямой кишки и анального канала. Перспективы комбинированного лечения. Руководство для врачей. Под ред. Ю.А. Барсукова. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2019. 860 с.
Cancer of the rectum and anal canal. Prospects of combined treatment. A guide for doctors. Ed. by Yu.A. Barsukov Moscow: Special'noe izdatel'stvo meditsinskih knig, 2019. 860 p. (In Russ.).
9. Aluwini S., Pos F., Schimmel E. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):464–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00567-7
10. Jin J., Tang Y., Hu C. et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;40(15):1681–92. DOI: 10.1200/JCO.21.01667
11. Lawrie T.A., Green J.T., Beresford M. et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1(1):CD012529. DOI: 10.1002/14651858.CD012529.pub2
12. Wang W., Zhang F., Hu K. et al. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy in definitive radiotherapy for 1433 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2018;151:444–8.
13. Pan H.Y., Jiang J., Hoffman K.E. et al. Comparative toxicities and cost of intensity-modulated radiotherapy, proton radiation, and stereotactic body radiotherapy among younger men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(18):1823–30. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.5371
14. Parry M.G., Nossiter J., Cowling T.E. et al. Toxicity of pelvic lymph node irradiation with intensity modulated radiation therapy for high-risk and locally advanced prostate cancer: a national population-based study using patient-reported outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(5):1196–1203. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.031
15. Yuan Y., You J., Wang W., Li X. Long-term follow-up of volumetric modulated arc therapy in definitive radiotherapy for cervical cancer: A single-center retrospective experience. *Radiation Medicine and Protection* 2020;1(2):81–7. DOI: 10.1016/j.radmp.2020.04.002
16. Zelga P., Tchórzewski M., Zelga M. et al. Radiation-induced rectovaginal fistulas in locally advanced gynaecological malignancies-new patients, old problem? *Langenbecks Arch Surg* 2017;402(7):1079–88. DOI: 10.1007/s00423-016-1539-4
17. Васильев Л.А., Костюк И.П., Иванов С.А., Каприн А.Д. Современная классификация постлучевых свищей органов малого таза. *Онкоурология* 2019;15(2):118–23. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-118-123
Vasiliev L.A., Kostyuk I.P., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Modern classification of post-radial fistulas of the pelvic organs. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):118–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-118-123
18. Ma J.L., Hennessey D.B., Newell B.P. et al. Radiotherapy-related complications presenting to a urology department: a more common problem than previously thought? *BJU Int* 2018;121(Suppl 3):28–32. DOI: 10.1111/bju.14145
19. Abramowitz D.J., Warner J.N. Clinical management of radiation cystitis: a narrative review. *AME Med J* 2021;6:8. DOI: 10.21037/amj-20-169

ORCID автора / ORCID of author

О.В. Корытов / O.V. Korytov: <https://orcid.org/0000-0002-7472-9676>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. All the patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 29.04.2022. Принята к публикации: 16.05.2022.
Article submitted: 29.04.2022. Accepted for publication: 16.05.2022.