

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н.Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ДУБИНИНА АНАСТАСИЯ ВИКТОРОВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОГО И
УСКОРЕННОГО РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ ПРИ
ВНУТРИПОЛОСТНОМ ОБЛУЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ
МАТКИ IIВ - IVВ СТАДИЙ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Кравец Ольга Александровна

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1 Дистанционная конформная лучевая терапия | 13 |
| 1.2 Химиотерапия | 18 |
| 1.3 Внутриполостная лучевая терапия | 19 |
| ГЛАВА II. ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И МЕТОДОЛОГИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ | 37 |
| 2.1. Критерии включения пациентов РШМ в программу химиолучевой терапии по радикальной программе | 37 |
| 2.2 Статистический анализ исследуемого материала | 38 |
| 2.3. Анализ клинического материала | 39 |
| 2.4. Методика дистанционной лучевой терапии | 46 |
| 2.5. Составление карт «Клинический контуринг» на момент первичной диагностики РШМ и перед сеансом внутриполостной лучевой терапии | 52 |
| 2.6. Методика и этапы внутриполостной лучевой терапии | 62 |
| 2.6.1. Выбор режима фракционирования ВПЛТ | 63 |
| 2.6.2. Внедрение выбранного эндостата в полость матки | 65 |
| 2.6.3. Топометрическая подготовка | 67 |
| 2.6.4. Оконтуривание объема-мишени и органов риска | 69 |
| 2.6.5. Оценка дозовых нагрузок на органы риска (OAR) – прямая кишка, сигмовидная кишка, мочевого пузыря | 74 |
| 2.6.6. Дозиметрическое планирование и оценка параметров гистограмм доза-объем (ГДО) | 75 |
| 2.6.7. Отчетность | 78 |
| ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ | 80 |
| 3.1. Непосредственные результаты сочетанной лучевой терапии | 80 |
| 3.2. Отдаленные результаты сочетанной химиолучевой терапии | 87 |
| ГЛАВА IV. РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ | 96 |
| 4.1 Ранние лучевые повреждения | 96 |

| | |
|--------------------------------------|-----|
| 4.2 Поздние лучевые повреждения..... | 97 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 101 |
| ВЫВОДЫ | 114 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 116 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 118 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В структуре общей онкологической заболеваемости в России рак шейки матки (РШМ) является одной из ведущих локализаций и составляет 2,8%, а также является одной из ведущей онкологической патологией у женского населения и составляет 5,3%.

В России средний возраст заболевших РШМ в 2003 году составил 53,9 года, в 2017 году – 52,1 года. Средний возраст умерших от этого заболевания – 59,6 лет, против 57,4 лет, соответственно. Существенна роль РШМ как причины смерти у женщин молодого возраста до 30 лет – 7,1%. В возрастной группе 30-39 лет РШМ стал одной из основных причин гибели женщин от злокачественных новообразований и составил 23,1% [24; 7].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике РШМ, в настоящее время значительное количество женщин обращается за медицинской помощью уже с распространенной формой РШМ. Таким образом, проблема эффективного лечения этого заболевания продолжает оставаться в центре внимания отечественных онкологов.

Эффективное лечение местнораспространенного РШМ (МРРШМ) остается одной из важнейших медико-социальных задач современной онкологии. На сегодняшний день сочетание дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и внутрисполостной лучевой терапии (ВПЛТ), безусловно, является общепризнанным методом лечения МРРШМ.

Усовершенствование компьютерных технологий, которые коренным образом изменили стратегию как дистанционного, так и внутрисполостного облучения, дает возможность подвести с высокой точностью предписанную дозу к объему мишени, не повышая при этом толерантность критических органов.

За десятилетия применения двухмерного планирования курса ВПЛТ в онкогинекологии накоплен огромный опыт. С появлением возможности планирования внутрисполостного облучения с использованием трехмерных изображений для клинициста появляются новые медицинские задачи и концепции,

которые должны быть решены и проанализированы. На сегодняшний день приоритетом использования для ВПЛТ являются радиоактивные источники высокой активности (Кобальт-60 и Иридий-192).

По данным литературы в Европе, например, в таких странах, как Германия и Австрия частота использования ВПЛТ с источником высокой активности в лечении РШМ достигла 62% в 2007 - 2009 гг. по сравнению с 13% в 1996 - 1999 гг. [39]. Преимуществом такого использования при ВПЛТ явилось: техническое усовершенствование радиотерапевтического оборудования на основе компьютерных технологий; достижения клинической радиобиологии, клинической дозиметрии; возможность подведения высоких доз к ограниченному объему ткани за предельно короткое время, внедрение в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) для визуализации объема опухоли при облучении. Это дает возможность осуществлять контроль установленного аппликатора в матку относительно окружающих органов, четко видеть необходимый объем опухоли для оптимального дозового охвата, предписания дозы на весь объем, снижение дозы на критические органы (мочевой пузырь, сигмовидную и прямую кишку), отсутствие радиационного воздействия на медицинский персонал, сокращение стационарного койко-дня.

Планирование курса ВПЛТ под контролем визуализации по трехмерным изображениям требует от персонала более тщательного анализа диагностических данных пациента, по сравнению с ранее применявшимся двухмерным планированием по рентгеновским изображениям. Возможность визуального контроля объема мишени, формирование дозового распределения с учетом нагрузки на критические органы, позволяет пересмотреть стратегию фракционирования при переходе от двухмерного к трехмерному планированию.

В настоящий момент остаются актуальными такие задачи лучевой терапии, как:

1. Необходимость повышения эффективности лечения пациенток с локальными и местнораспространенными формами опухоли за счет разработки новых технологий лучевой терапии.

2. Необходимость разработки новых технологий внутрисполостных методов облучения.

3. Обеспечение гарантии качества лучевой терапии в радикальных программах лечения.

По данным многих клинических исследований, улучшение эффективности лечения больных РШМ достигается за счет общей продолжительности курса сочетанной лучевой терапии РШМ с/без одновременной химиотерапии, которая не должна превышать 8 недель. Превышение сроков лечения ухудшает локальный контроль на 1% за каждый день свыше этого срока [109].

Показатели эффективности результатов с точки зрения локального контроля РШМ могут зависеть от достижения общей биологической дозы на D90 мишени 85-95 Гр при проведении дистанционной конформной лучевой терапии с/без химиотерапии с последующей ВПЛТ высокой мощности дозы используя режим 4 фракции по 7 Гр [94].

Другие исследования отмечают аналогичные результаты и показывают, что локальный контроль опухоли может превосходить 90% если доза на объем мишени D100 выше 67 Гр и доза на объем мишени D90 составляет по крайней мере 86 Гр за полный курс сочетанной лучевой терапии [38; 91]. Важным и дискуссионным вопросом остается режим фракционирования при внутрисполостном облучении больных РШМ. В литературе по данным Staphan Lang, Richard Potter (2013 г.) описан и изучен режим фракционирования ВПЛТ РШМ, при котором промежуток времени между 1-ой и 2-ой, 3-ей и 4-ой фракциями составляет сутки соответственно, а промежуток времени между 2-ой и 3-ей фракциями составляет 7 дней [69].

Авторами американского общества брахитерапевтов опубликованы рекомендации по использованию дозы за фракцию < 7,5 Гр, а число фракций – от 4 до 8, в зависимости от разовой дозы в руководстве по проведению ВПЛТ высокой мощности дозы РШМ [78]. Однако, результаты работ F.D. Patel et al. (2005 г.), показали, что использование фракций по 9 Гр, не приводит к увеличению частоты

возникновения лучевых реакций и осложнений по сравнению с фракционированием $\leq 7,5$ Гр [78; 79; 87].

Таким образом, одним из основных подходов к повышению эффективности лучевой терапии больных РШМ остается поиск методов и средств увеличения радиотерапевтического интервала между опухолью и окружающими тканями в условиях максимально короткого курса лечения при условии планирования дозового распределения в объеме мишени с использованием трехмерных КТ/МРТ изображений. Доступным способом модификации этого интервала является использование схем фракционирования с различными временными интервалами при внутрисполостном облучении [23].

Представляется интересным проведение ускоренного режима внутрисполостной лучевой терапии под контролем визуализации опухолевого объема с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациентки и конфигурации опухоли.

Цель исследования

Оценка эффективности проведения лучевой терапии больных местнораспространенным раком шейки матки с использованием ускоренного режима фракционирования дозы при внутрисполостном облучении по сравнению со стандартным режимом фракционирования дозы. Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Задачи исследования

1. Разработать дозиметрическое и радиобиологическое обоснование методики ускоренного режима фракционирования дозы рака шейки матки при внутрисполостной лучевой терапии в диапазоне высокой мощности дозы с источником Иридий-192.
2. Сравнить непосредственные результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с внутрисполостным облучением для ускоренного режима фракционирования дозы и внутрисполостного облучения со стандартным режимом фракционирования дозы.

3. Сравнить отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки в двух режимах внутрисполостного облучения.

4. Проанализировать частоту, выраженность и характер проявления лучевых реакций в зависимости от режима фракционирования дозы внутрисполостной лучевой терапии.

5. На основании полученных результатов выработать рекомендации по оптимизации внутрисполостного облучения в сочетанной лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки.

Научная новизна

Выполненные исследования позволили провести сравнительный анализ результатов сочетанного лучевого лечения больных раком шейки матки с применением ускоренного и стандартного режима фракционирования дозы внутрисполостного облучения на аппарате МикроСелектрон с источником Иридий-192.

В результате проведена оценка результатов лечения, частота и выраженность лучевых реакций и осложнений, сроки их проявления во время и после окончания курса лечения при сравниваемых методах внутрисполостной лучевой терапии.

На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации по использованию ускоренного режима внутрисполостной лучевой терапии в комбинированном лечении МРРШМ.

Теоретическая и практическая значимость

В работе представлена современная тактика химиолучевой терапии в лечении больных МРРШМ. Разработана и представлена схема внутрисполостного облучения в ускоренном режиме фракционирования дозы под контролем визуализации, соответствующая всем требованиям современной брахитерапии, позволяющая улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения без увеличения токсичности. Данные, полученные в настоящем исследовании, могут быть использованы в практике радиологических клиник, имеющих современное радиотерапевтическое оборудование.

Методы и методология исследования

Базой научного исследования послужили данные 101 больной с клиническим диагнозом рак шейки матки IIВ – IVВ стадий, получивших сочетанное химиолучевое лечение в отделении радиохирургии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2013 по 2017 гг.

Для анализа материала пациентки были разделены на две группы:

1) Группа А (группа стандартного режима фракционирования дозы при внутриполостной лучевой терапии) – 51 пациентка

2) Группа В (группа ускоренного режима фракционирования дозы при внутриполостной лучевой терапии) – 50 пациенток

Анализируемые клинические характеристики в исследовании: возраст, стадия заболевания, распространенность опухолевого процесса, анатомическая форма роста опухоли, поражение лимфатических узлов, гистологический подтип опухоли, распределение пациенток в зависимости от первичного размера опухоли шейки матки, вид проведенного лечения.

Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических программ Microsoft Excel, SPSS Statistica, версия 10.0.

Безрецидивная выживаемость определялась с учетом даты постановки диагноза и возникновения рецидива и/или метастаза. Общая выживаемость – с учетом даты начала лечения до возникновения смерти пациентки. При учете выживаемости учитывался факт смерти пациентки от основного заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. При проведении внутриполостной лучевой терапии в стандартном режиме фракционирования дозы оптимальна РД – 7,5 Гр в режиме один раз в 5-6 дней. При проведении внутриполостной лучевой терапии с ускоренном режиме фракционирования дозы – 7 Гр на 1, 2 и 8, 9 дни лечения.

2. Трехмерный контроль визуализации позволяет добиться максимального охвата мишени.

3. Трехмерное планирование позволяет получить лучшие показатели локального контроля в группе с ускоренным режимом фракционирования дозы.

4. Укорочение продолжительности курса лучевой терапии не усугубляет выраженности поздних лучевых повреждений.

5. Разработана схема ВПЛТ под контролем трехмерной визуализации в ускоренном режиме фракционирования дозы.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные группы больных являются репрезентативными. Проведен анализ исходов лечения. Разработана тактика проведения внутрисполостной лучевой терапии в ускоренном режиме фракционирования дозы. Применены математические методы обработки данных.

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России.

Материалы представлены и обсуждены на XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии» посвященная памяти академика РАМН Н.В. Васильева, 2017 год, Томск. Получен диплом II степени в номинации устных докладов.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на XXI Российском онкологическом конгрессе (ноябрь 2017 года), а также на научно-практической конференции «Инновационные методы адьювантной и неoadьювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей» (22-23 ноября 2018 года). Разработанные методы сочетанной лучевой терапии больных местнораспространенным раком шейки матки с применением ускоренного режима фракционирования дозы при внутрисполостном облучении внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Высокие показатели заболеваемости и смертности от РШМ являются тревожным фактом и социально значимой проблемой во всем мире. Большинство первично выявленного РШМ у женщин приходится на экономически развивающиеся страны, где отмечается ограниченный доступ к адекватному лечению из-за низкой доступности к техническому оснащению и лекарственного обеспечения медицинских учреждений, в результате чего уровень смертности остается высоким (рисунок 1). В результате этого, рекомендации по лечению РШМ, разработанные в экономически развитых странах не применимы в адекватной мере во многих развивающихся странах.

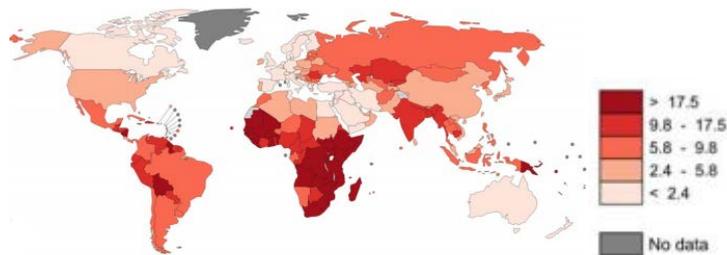


Рисунок 1 – Оценочные, стандартизированные по возрасту показатели смертности женщин от РШМ в мире, 2012 год

В 1997 году была сформирована GCIG группа (The Gynecologic Cancer Inter Group), которая на сегодня насчитывает 29 групп участников, включающая представителей Северной Америки, Европы, Азии и Австралии. В составе GCIG сформировалась исследовательская группа CCRN по изучению рака шейки матки, целью которой является продвижение высокотехнологических клинических исследований РШМ, диагностированного в развивающихся странах. Это позволит объединить интеллектуальные ресурсы с целью образовательных программ и научно-исследовательского сотрудничества (рисунок 2).

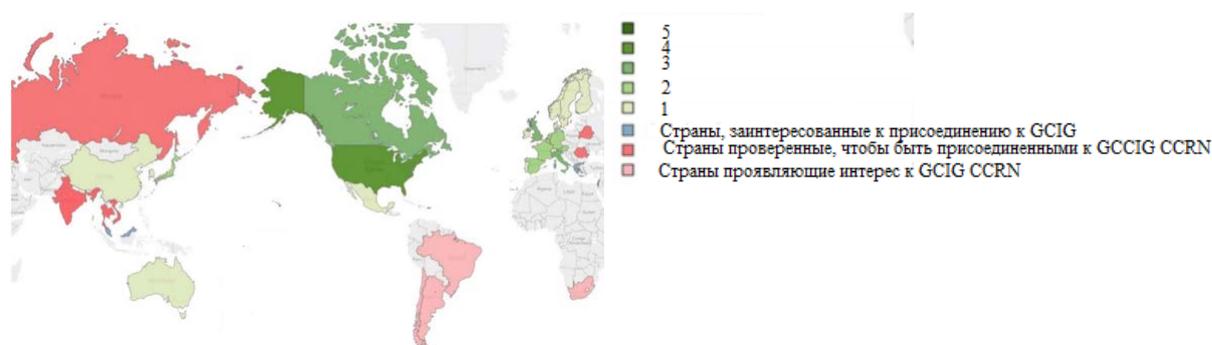


Рисунок 2 – Страны, включенные в Международную группу по изучению онкогинекологического рака (GCIG) и страны, включенные в Международную группу по изучению Рака шейки матки [35; 43; 46]

Рост количества заболевших молодых женщин в мире заставляет признать необходимость совершенствования методов диагностики и противоопухолевого лечения на современном этапе.

К сожалению, в России, статистические данные показывают тенденцию увеличения заболеваемости РШМ, что подтверждается приростом стандартизированного показателя на 100 тыс. населения на 25,81% к 2017 г., по сравнению с показателями в 2001-2003 гг. Поздняя обращаемость женщин, отсутствие скрининговых программ приводит к выявлению уже запущенных форм РШМ, а средний возраст впервые установленного диагноза в 2017 г. составил 52,1 года [1].

Известно, что основным методом лечения больных МРРШМ, подвергшихся лечению по поводу опухоли, выходящей за пределы органа и имеющей признаки распространения на прилежащую клетчатку, влагалище, лимфатические узлы таза и брюшной полости, является радикальная сочетанная лучевая терапия [3; 6; 10; 11; 18; 9].

Учитывая данные статистических показателей заболеваемости РШМ, внедрение в клиническую практику современных технологий и изучение новых подходов и методологий лечения является не только перспективным, но и крайне необходимым направлением развития.

Сочетание ДЛТ с сопутствующей химиотерапией и последующей ВПЛТ, безусловно, является общепризнанным методом лечения МРРШМ [81].

ВПЛТ по 3D изображениям на сегодняшний день остается недоступным методом лечения МРРШМ во многих странах. В анализе SEER («Эпидемиология и конечные результаты») показана тенденция к снижению применения ВПЛТ с 83% в 1988 г. до 58% в 2009 г. (0.001), даже несмотря на то, что применение ВПЛТ при лечении МРРШМ ведет к увеличению безрецидивной выживаемости (отношение рисков, 0,64; достоверный интервал 95% 0,57-0,71) и увеличению общей выживаемости (отношение рисков 0,66; достоверный интервал 95%). Такая же закономерность к снижению применения ВПЛТ показана в отчетах National Cancer Data Base с 97% в 2004 г. до 86% в 2011 г. Только в 20 из 52 африканских стран в 2010 году применялась ВПЛТ. Из 12 центров в латинской Америке 3 не выполняют ВПЛТ. Подобные исследования на территории России не проводились, но можно отметить, что развитие такого направления как внутрисполостная лучевая терапия по 3D изображениям в лечении больных РШМ в России представлено неудовлетворительно [47; 49; 74].

Усовершенствование компьютерных технологий и средств визуализации, которые коренным образом изменили стратегию как ДЛТ, так и ВПЛТ, дают возможность подвести с высокой точностью предписанную дозу к объему мишени, не превышая при этом толерантность критических органов [85].

С появлением планирования ВПЛТ по 3D изображениям для клинициста появляются новые задачи и возможности, которые должны быть решены и реализованы с помощью мультидисциплинарного подхода.

1.1 Дистанционная конформная лучевая терапия

Основными задачами дистанционного облучения являются: воздействие на область первичного очага и зоны регионарного метастазирования и, как следствие, улучшение технических условий для проведения внутрисполостного облучения.

В настоящее время условно все методы дистанционной лучевой терапии можно разделить следующим образом: конвенциональное облучение (conventional irradiation); конформное облучение; облучение с модуляцией интенсивности пучка

излучения (intensity-modulated radiation therapy – IMRT); лучевая терапия, корректируемая по изображениям (image guided radiation therapy – IGRT). (Кравец О.А.,2010). При конвенциональном облучении планирование сеанса лечения проводится на основе поперечных компьютерных томограмм, выбор границ поля и центра при топометрии может осуществляться на основе проекционного изображения, полученного под заданным углом. План лечения реализуется на ускорителе электронов или дистанционном гамма-аппарате [14].

Основным принципом конформной лучевой терапии является создание высокой дозы в мишени при максимально возможном уменьшении дозы в окружающих мишень нормальных органах и тканях. Конформное облучение требует обязательного применения трехмерного планирования. Металлические коллиматоры, встроенные в обычный аппарат, формируют прямоугольное радиационное поле необходимых размеров. Современные ускорители электронов позволяют осуществить больший контроль над тем, как позиционируются коллиматоры. Поле необходимой формы генерируется за счет компьютерного управления плотно прилегающих друг к другу пластин (лепестков), шириной не более 10 мм.

Оптимальное дозовое распределение излучения в мишени осуществляется современной конформной лучевой терапией с модуляцией интенсивности пучка излучения. Каждое поле устанавливается путем регулирования положения лепестков МЛК предварительно до перемещения пучка излучения («шаг и выстрел» step-and-shoot). Более прогрессивной является методика «скользящего окна» (sliding window), когда каждое поле формируется непосредственно во время перемещения пучка, при этом конфигурация пластин МЛК непрерывно изменяется. Данное облучение обладает наивысшей степенью конформности [15].

Переход от стандартного плоскостного к индивидуальному объемному планированию, виртуальная симуляция и оценка соответствия предварительного и реального планов облучения, динамическая оценка параметров опухоли в процессе лечения – являются наиболее перспективными направлениями в повышении

эффективности лучевой терапии РШМ при снижении частоты и степени осложнений [5; 8; 9; 12; 22; 25; 30; 33; 37].

Для трехмерного планирования в рекомендациях Международного Комитета по Радиационным Единицам ICRU №50 и 62 были введены понятия о терапевтических объемах, использование которых обязательно.

- GTV (gross tumor volume) – определяемый опухолевый объем, который требует подведения максимальной терапевтической дозы.
- CTV (clinical target volume) – клинический объем мишени, включающий в себя опухолевый объем GTV и область субклинических проявлений.
- PTV (planning target volume) – планируемый объем мишени, достаточный для облучения требуемой дозой всего объема CTV.
- OAR – organ-at-risk и PRV – planning organ-at risk volume – планируемый объем органа риска, входящий в терапевтический изодозный контур [58; 59].

Оптимальное дозовое распределение должно соответствовать следующим критериям:

- $\geq 95\%$ PTV должно получать $\geq 90\%$ от планируемой дозы
- $>120\%$ от планируемой дозы может получить $\leq 10\%$ PTV
- $\geq 60\%$ от планируемой дозы может получить $\leq 5\%$ OAR
- Максимальная доза возникает внутри PTV [33; 34; 45; 59; 106].

Известны общие принципы планирования объема и границ полей при дистанционном облучении малого таза с включением зон регионарного метастазирования при РШМ. Общая доза за курс дистанционной лучевой терапии составляет 46-50 Гр с ежедневным фракционированием 2 Гр, принятого в России. Аналогичная доза должна быть подведена на парааортальные лимфатические узлы, при их поражении. Существуют рекомендации Американского Общества Брахитерапевтов в случаях поражения парааортальных лимфатических узлов, подводить дополнительную дозу в виде локального буста до достижения суммарной дозы 60-70 Гр [109]. В целях уменьшения местных рецидивов и

отдаленного метастазирования рекомендуется сочетать дистанционную лучевую терапию с химиотерапией на основе Цисплатина в дозе 40 мг/м², что является стандартом лечения на сегодняшний день [88].

Выделены стандартные границы поля для дистанционного облучения малого таза: верхняя – L4-5; нижняя – на 3 см ниже места расположения опухоли во влагалище (часто нижней границей является уровень края запирающего отверстия); боковая – на 2 см латеральнее верхнего края входа в таз, задняя граница соответствует крестцу. Передняя граница располагается на 1 см впереди от симфиза. На стадии IIIA при вовлечении нижней трети влагалища облучают паховые лимфатические узлы, а нижней границей является вход во влагалище. При вовлечении подвздошных лимфатических узлов верхняя граница поднимается на уровень L3-4. При поражении парааортальных лимфатических узлов верхняя граница соответствует T12-L1, с латеральным расположением по верхушкам поперечных отростков позвонков [26].

Таким образом, объемное планирование позволяет более точно определять границы между клиническим и планируемым объемом мишени, особенно в случаях МРРШМ, при вовлечении регионарных тазовых и парааортальных лимфатических узлов. При этом имеется ряд исследований, посвященных изучению биологических факторов ответа на лучевое воздействие при МРРШМ, в которых демонстрируется недостаточность эффекта конвенционального дистанционного облучения всего таза в суммарной дозе 35-50 Гр по 2 Гр за фракцию. По данным литературы, в среднем до 50% больных после такой дистанционной ЛТ имеют остаточную опухоль различного размера, экспрессирующую онкопротеины, ассоциированные с радиорезистентностью [53; 68; 93; 100].

Следовательно, к моменту проведения внутриволостной лучевой терапии после полного курса ДЛТ остаточная опухоль представлена пулом относительно радиорезистентных клеток. Таким образом, целью дистанционного облучения на первом этапе в курсе радикальной сочетанной ЛТ МРРШМ является достижение частичной регрессии опухоли, подавление опухолевого роста, уменьшение

воспалительного процесса в окружающих тканях и, как следствие, обеспечение условий для проведения ВПЛТ.

Мониторинг регресса опухолевого процесса во время курса сочетанной лучевой терапии имеет важное значение и осуществляется путем неоднократных гинекологических осмотров, УЗ-исследований, проведения КТ/МРТ- исследования и, по возможности, ПЭТ-КТ [20; 86]. МРТ-исследование, обладающее прекрасной визуализацией мягких тканей, признается наиболее точным методом для оценки первичного опухолевого очага, мониторинга опухолевого ответа после курса конформной лучевой терапии и для планирования объемов облучения при внутриполостной лучевой терапии.

Проведение КТ-исследования необходимо для постановки первичного диагноза, исключения отдаленного метастазирования, обнаружения увеличенных лимфатических узлов. КТ обычно используется при планировании курса конформной лучевой терапии, так же возможно его использование при планировании ВПЛТ для определения границ органов риска.

ПЭТ-КТ рассматривается как наиболее точный метод визуализации распространенности опухолевого процесса [54].

В исследовании, проведенном под руководством Kalash R и соавт., 2018 г. отмечается, что интеграция ПЭТ/КТ помогает точно идентифицировать пациентов с риском рецидива основного заболевания и помогает выделить пациентов с худшим отдаленным прогнозом. По представленным данным, неполный ответ после этапа внутриполостной лучевой терапии выявлен у 20% пациентов [62].

Так же, ПЭТ/КТ, проведенное в дополнение к стандартному МРТ-исследованию перед сеансом внутриполостной лучевой терапии, позволяет уменьшить вариабельность объемов GTV и HRCTV между наблюдениями во время планирования сеанса внутриполостной лучевой терапии [50].

В исследованиях Maluara R. с соавт. и Lin L с соавт. оценивали роль ПЭТ/КТ для планирования сеанса внутриполостной лучевой терапии, авторами был получен лучший охват объема мишени без значительного увеличения доз на органы риска [70; 73; 80].

1.2 Химиотерапия

Дистанционная конформная лучевая терапия на фоне сопутствующей химиотерапии с проведением на втором этапе лечения внутрисполостной лучевой терапии является стандартом в лечении МРРШМ [13; 64; 77; 89; 96; 113], при этом общая продолжительность курса химиолучевой терапии не должна превышать 55 дней.

Проведенный мета-анализ (Duenas-Gonzalez et al., 2003), основанный на 18 исследованиях, с включением 3452 пациентов, показал, что химиотерапия с включением Цисплатина была использована у 85 % пациентов, хотя схемы химиотерапии без включения препаратов Платины представляются в равной степени эффективными (Vale et al., 2008). Полученные результаты продемонстрировали абсолютное улучшение результатов пятилетней выживаемости на 6% (с 60% до 66%) и на 8% улучшение пятилетней безрецидивной выживаемости при конформной лучевой терапии и сопутствующей химиотерапией по сравнению с конформным облучением без сопутствующей химиотерапии.

Наиболее часто используется Цисплатин в монорежиме в дозе 40мг/м² [76]. На сегодняшний день, в мировой литературе обсуждается применение различных режимов введения Цисплатина [4].

Роль адъювантной химиотерапии после полного курса химиолучевой терапии остается неясной. Было проведено исследование, которое показало эффективность адъювантной химиотерапии при применении Цисплатина – Гемцитабина, но при значительном увеличении побочных реакций (Duenas Gonzalez et al., 2011). Так же в исследовании Tanqitqamol S., 2014 было проведено сравнение химиолучевой терапии с использованием Цисплатина и Цисплатина + Гемцитабина с последующими двумя курсами. В Группе, где применялся Цисплатин с Гемцитабином получено увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости 74,4% против 65% [105].

В настоящее время the International Gynecologic Cancer Intergroup (NCI, 2015) изучает эффективность проведения 4 –х курсов адъювантной химиотерапии по схеме: Карбоплатин + Паклитаксел.

Общее количество введений Цисплатина при химиолучевой терапии играет важную роль в системном контроле за больными РШМ с неблагоприятным прогнозом. В проведенном анализе EMBRACE, (2016 год), на группе из 753 больных РШМ отмечен худший общий контроль у пациентов с N+, которые получили 4 курса химиотерапии и менее с Цисплатином, по сравнению с пациентами, которые получили 5 и более курсов. В сроках наблюдения до 24 месяцев у больных РШМ с N+ и III, IV стадиями демонстрируют системный контроль 63% против 88% при проведении ≤ 4 курсов ХТ, в отличие от тех, кто получил ≥ 5 курсов ХТ, соответственно. В сроках наблюдения 3 и 5 лет выживаемость без выявленных метастазов составила 79 % и 77%, соответственно. Эти результаты согласуются с результатами работы Schmidt, 2014 г., где показано, что проведение 5-6 курсов ХТ с Цисплатином может снизить риск развития отдаленных метастазов, особенно у пациентов с N+ и МРРШМ [98].

1.3 Внутриполостная лучевая терапия

Внутриполостная лучевая терапия рака шейки матки оказала глубокое влияние на развитие различных «систем», которые пытались объединить эмпирический, систематический и научный подходы в лечении РШМ. Выделено три основные системы (рисунки 3, 4, 5, 6), разработанные в первой половине прошлого века:

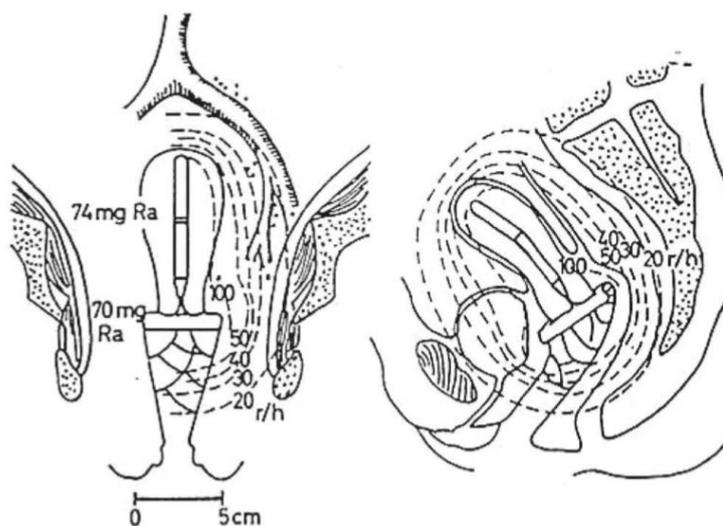


Рисунок 3 – Стокгольмская система (Kottmeier, 1964)

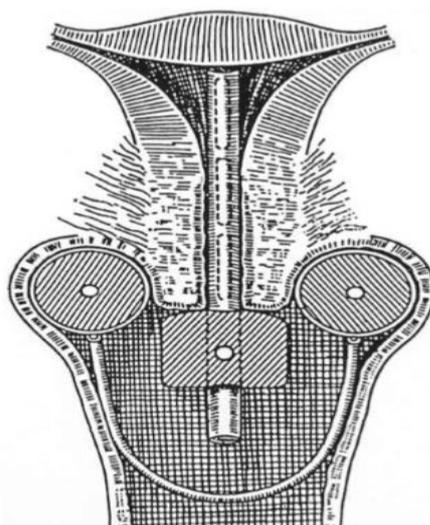


Рисунок 4 – Парижская система (Lamarque and Coliez, 1951)

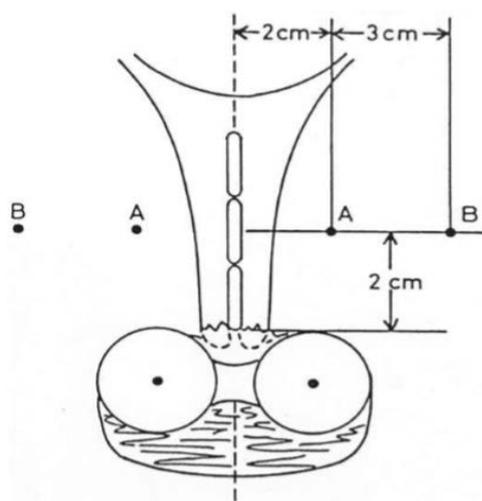


Рисунок 5 – Манчестерская система (Paterson, 1948)

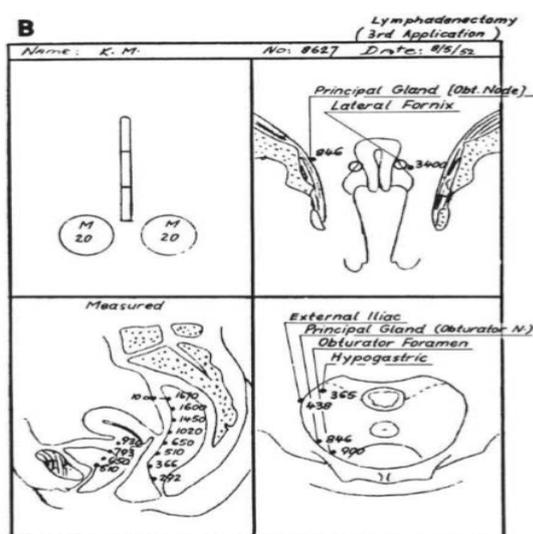


Рисунок 6 – Сочетание Парижской системы и Манчестерской системы дало развитие MD системы Андерсона (Fletcher et al., 1953)

Каждая из этих систем внесла свой неоспоримый вклад по внедрению рациональных принципов и подходов решения проблем лучевого лечения МРРШМ.

В связи с началом развития новых технологических подходов в методологии лучевой терапии РШМ, в 2000 году была сформирована рабочая группа GEC – ESTRO, состоящая из врачей и медицинских физиков, занимающихся брахитерапией онкогинекологических больных. Их первоначальной целью было – описать новые понятия и термины, для единой терминологии в области развития трехмерной ВПЛТ под визуальным контролем, ориентируясь на МРТ-изображения, являющихся предпочтительным методом визуализации. Также стояла задача разработать рекомендации для параметров доза-объем при трехмерной ВПЛТ. В результате это позволило разработать единый язык определений, а также улучшению сбора информации, анализа и оценки результатов лечения пациентов.

Была определена общая терминология и основные понятия для внедрений систем аппликаторов под визуальным контролем. В конечном итоге, после проведенных исследований, группа GEC-ESTRO выделила следующие объемы, определяемые по МРТ изображениям.

- Объем GTV, включающий в себя любое видимое и пальпаторно определяемое проявление заболевания на момент проведения внутриволостной лучевой терапии, а также «белую» область сигнала, определяемую по МРТ – изображениям.
- Объем высокого риска (HR-CTV), который должен включать в себя объем GTV, описанный ранее, всю шейку матки и все «серые зоны» влагалища, параметрия, тела матки, мочевого пузыря и прямой кишки в T2 взвешенном режиме МРТ. Серые зоны определяются как ткани с промежуточной интенсивностью сигнала в области первичного распространения опухоли по T2 взвешенным изображениям на МРТ.
- Объем промежуточного риска CTV (IR-CTV), создающийся путем размещения границ безопасности на 5-15 мм равномерно от HR-CTV, с исключением соседних нормальных структур (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка) [97].

Планирование объема мишени PTV не добавляется к HR-CTV или к IR-CTV, т.к. аппликатор стабилизируется относительно анатомии пациента и, следовательно, нет необходимости в дополнительной границе.

Наиболее важное значение имеет объем HR-CTV, поскольку это объем, под который оптимизируется план лечения и предписываются дозы.

Рабочая группа GEC – ESTRO пришла к выводу, что использование и применение этой стандартной терминологии может привести к стандартизации лечения между различными центрами.

Целью ВПЛТ под визуальным контролем является использование параметров гистограммы доза-объем (DVH) для оценки и предписания дозы на мишень и оценки дозы на органы риска. Кроме того, ВПЛТ под визуальным контролем позволяет путем оптимизации дозового распределения достигнуть адекватного охвата опухоли – мишени – в совокупности с дозами, приходящимися на органы риска. При переходе к ВПЛТ под контролем визуализации, рекомендуется описывать HR-CTV и IR-CTV на основе КТ или МРТ.

Выделены DVH параметры D90 и D100, которые могут оценить охват мишени. Объем D90 менее чувствителен к малым вариациям в оконтуривании мишени, чем D100 и, следовательно, является более стабильным параметром для предписания дозы. Инструкции и рабочие листы, разработанные в университете Вены для расчета EQD2 доступны для чтения на онлайн сайте [31].

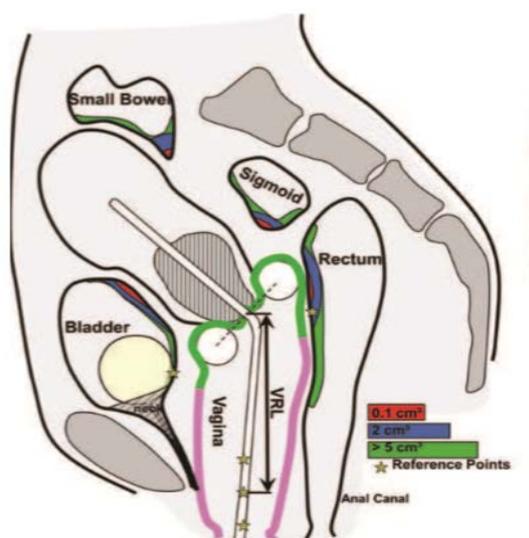


Рисунок 7 – Органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка) относительно системы аппликатора

Что касается органов риска (рисунок 7), побочные эффекты от ВПЛТ происходят в основном в ограниченных объемах, получивших высокую дозу. Поскольку мочевой пузырь, прямая кишка и сигмовидная кишка – полые структуры, прилегающая стенка является регионом наибольшего интереса. Статус наполнения этих структур (наиболее актуально для мочевого пузыря) так же следует отмечать и сохранять как можно более постоянными для получения надежных и последовательных данных. Минимальная доза в объеме cm^3 на органы риска должны быть зафиксирована на 0,1сс и на 2сс. Целый орган или контуры только стенки органа в итоге имеют практически идентичные DVH кривые по объемам 2сс и меньше [112].

Американское общество брахитерапевтов (ABS) в 2000 году опубликовало свои рекомендации по проведению внутрисполостной лучевой терапии РШМ в

диапазоне высокой мощности дозы (HDR) и в 2002 году для внутриволостной лучевой терапии РШМ в диапазоне низкой мощности дозы (LDR). В данных отчетах говорится о том, что интраоперационные ортогональные рентгенограммы или рентгеноскопия должны использоваться преимущественно для того, чтобы осуществить контроль правильного расположения аппликатора. Именно правильное расположение аппликатора приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости у больных МРРШМ. Перемещение аппликатора и/или повторное размещение аппликатора должно происходить перед верификацией позиционирования. ABS обновили свои рекомендации в 2012 году в трех частях [78].

При планировании сеанса ВПЛТ важное значение имеет визуализация по МРТ/КТ изображениям, причем поперечное сечение изображений следует использовать с толщиной срезов от 1 мм до 5 мм. Для учреждений, использующих МРТ при планировании сеанса лечения, определены объемы мишени (GTV, HR-CTV, IR-CTV), которые должны совпадать с тем, что было ранее описано в рекомендациях GEC-ESTRO. Для учреждений, использующих КТ в основе планирования сеанса лечения, определяется только HR-CTV, который должен включать в себя всю ширину шейки матки, любое параметральное распространение. Краниальный размер шейки матки при использовании КТ-сканов следует продлить на 1 см выше к сосудам матки (при возможности рекомендовано использование интраваскулярного контрастирования) или к месту, где матка визуально начинает расширяться. Если шейка матки не может быть адекватно визуализирована по КТ, тогда краниокаудальную высоту шейки матки следует брать как 3 см [109].

Рабочая группа GEC-ESTRO спонсировала исследование, получившее название «Европейское исследование для ВПЛТ с помощью МРТ визуализации при МРРШМ», известное, как EMBRACE trial. Название позднее было изменено на «Международное исследование МРТ управляемой брахитерапии при МРРШМ», где многие институты из разных стран начали принимать участие в данном исследовании. Это было многоцентровое, проспективное исследование,

проведенное в Европе, с включением центров Северной Америки, Южной Америки и Азии. Целью исследования явилось установка ориентиров для клинических результатов, создание справочных материалов DVH параметров, основанных на МРТ-изображениях, разработка прогностических и статистических моделей для клинических результатов, установление радиобиологических рисков для пациентов при разработки новых технологий лечения и улучшение качества жизни пациентов после ВПЛТ под контролем визуализации по данным МРТ [40; 41].

В таблице 1 приведены параметры, рекомендованные для применения в описании ВПЛТ РШМ с планированием по трехмерным МРТ/КТ изображениям. В документах отчетности необходимо указывать значения поглощенной дозы за одну фракцию. Для всего курса лечения значение общей дозы следует отмечать в единицах физической дозы, с указанием схемы фракционирования и мощности дозы, и дополнительно величину EQD2.

Таблица 1 – Рекомендованные величины для описания параметров 3D ВПЛТ рака шейки матки [40; 48; 65; 67; 84]

| |
|---|
| Полное клиническое описание, включающее анатомию и патологию, и проверка по изображениям размеров и объемов GTV при диагностике и во время проведения ВПЛТ, а также размеры и объемы HR-CTV и IR-CTV, соответственно. |
| Полное описание метода получения 3D изображений и процедуры оконтуривания |
| Полное описание методики ВПЛТ: Радионуклид, тип источник (провода, «шагающие» источники), степень активности источника, тип аппликатора, метод введения источников (ручной или дистанционный), описание дополнительных внутритканевых игл, любые предписания и методы реконструкции аппликаторов при планировании, стандартные схемы загрузки, методы определения оптимизации дозы. |
| Предписанная доза |
| Суммарная референсная воздушная керма (TRAK) |
| Доза в точке А (правая, левая, в середине) |
| D100, D90 для GTV, HR CTV, IR CTV, соответственно. |
| Доза в мочевом пузыре и прямой кишке для референсных точек МКРЕ |

| |
|--|
| D0,1cc, D1cc, D2cc для органов риска (прямая кишка, сигмовидная кишка, мочевого пузыря). Для влагалища дозо-объемные параметры следует определять дополнительно |
| Полное описание режима фракционирования: физические и биологически взвешенные дозы альфа/бета =10 Гр для GTV и CTV; альфа/бета =3 Гр для органов риска; T1/2 = 1,5 ч для GTV, CTV, Органов риска |

EMBRACE, 2015 г. рекомендует ограничивать дозы на органы риска, но следовать при этом предписанным дозам для ВПЛТ, согласно принятым традициям в конкретной клинике, а так же общей врачебной практике.

КТ изображения для трехмерного планирования позволяют визуализировать первичную опухоль шейки матки, органы риска, ректовагинальную и пузырновагинальную перегородки. Первые исследования последовательно показали, что максимальные дозы на мочевого пузырь, шейку мочевого пузыря, и прямую кишку были выше, когда оконтуривание осуществлялось по КТ-снимкам по сравнению с рентгенологическими ортогональными снимками [55; 63; 66; 72; 99; 102].

Так, Karr et al. изучили 720 сеансов облучения при брахитерапии РШМ с источником Иридий-192 в диапазоне высокой мощности дозы (HDR) и сравнили дозы, приходящиеся на мочевого пузырь и прямую кишку, полученные при оконтуривании по ортогональным рентгенограммам и по КТ-снимкам. Они обнаружили, что максимальные дозы на мочевого пузырь и прямую кишку были в среднем на 1,44 и 1,37 раза выше при использовании КТ снимков, соответственно. В исследовании подчеркнута необходимость в проведении оценки дозы на весь объем нормальных органов, а не просто на точку максимальной дозы [63].

Schoepel et al и Datta et al., 2006 г., сравнивали дозы в точках для мочевого пузыря и прямой кишки по ортогональным снимкам и по КТ-снимкам и обнаружили, что дозы по ортогональным рентгенограммам значительно занижают фактическую. Кроме того, оба исследования показали, что дозовое распределение, относительно точки А, неадекватно охватывают шейку матки и/или опухолевый объем у всех пациентов. Точка А, а также точки мочевого пузыря и прямой кишки

слабо коррелировались с фактическими дозами по КТ, хотя эти исследования не пытались соотнести дозиметрические данные с клиническими результатами [37].

Для того, чтобы оценить клинический эффект ВПЛТ при РШМ под контролем визуализации по данным КТ, Kang et al. сообщили о клинических причинах возникновения поздних ректальных кровотечений и местного контроля для пациентов, которым проводилась лучевая терапия с помощью 2D и 3D технологий [57]. А именно, лечение пациентов в эру 3D планирования позволяет изменять дозовое распределение, в зависимости от дозы, приходящейся на мишень и на органы риска. Авторы обнаружили, что при общем уровне проявления ректального кровотечения у больных степень тяжести кровотечений из прямой кишки была достоверно ниже у пациентов, чьи планы облучения рассчитывались с помощью КТ-исследования (3% против 12% соответственно, $p=0,02$). Кроме того, выявлено, что местный контроль, для пациентов с большими опухолями (> 4 см), был выше (98% против 81% соответственно, $p=0,02$) при трехмерном планировании [36].

Charra-Brunaud et al., (2012 г.) доложили результаты нерандомизированного, проспективного исследования, где сравнивали 2D с 3D планированием, (преимущественно по КТ изображениям) более, чем у 700 пациентов. Предположили, что ВПЛТ под визуальным контролем уменьшает тяжелую желудочно-кишечную и мочеполовую токсичность при аналогичном местном контроле опухоли в течении 24 месяцев наблюдения. Сравнивали безрецидивную выживаемость и побочные эффекты ЛТ среди пациентов, получивших следующие режимы лечения:

1. ВПЛТ с последующим оперативным лечением.
2. ДЛТ + химиотерапия + ВПЛТ + последующее оперативное лечение.
3. ДЛТ + ХТ + ВПЛТ без последующего оперативного лечения.

ВПЛТ под визуальным контролем с использованием КТ была проведена у 302 из 369 больных (81,8%). В ходе исследования обнаружили значительно меньшее количество случаев гастроинтестинальной токсичности 3 и 4 степени, а также мочеполовой токсичности. Отмечено увеличение безрецидивной

выживаемости при ВПЛТ с 3D планированием в сравнении с 2D, независимо от схемы лечения.

Таким образом, ВПЛТ под контролем визуализации с использованием КТ, улучшает локальный контроль опухоли и снижает токсичность средней и тяжелой степени по сравнению с двухмерным планированием. Это объясняется возможностью оптимизации покрытия заданного объема мишени и возможностью минимизации дозовой нагрузки на органы риска.

Анализируя данные литературы, на сегодняшний день, МРТ становится все более используемым исследованием для осуществления ВПЛТ под контролем визуализации. Препятствия для ВПЛТ на основе МРТ-изображений включают: высокую стоимость; ограниченная доступность МРТ во многих клиниках; повышенное согласование в обслуживании; логистические и временные ограничения; передвижение пациенток с установленным аппликатором; отсутствие осведомленности медицинского персонала в обработке изображений и техники планирования лечения, отсутствие МРТ-совместимых аппликаторов в клинике.

МРТ позволяет усовершенствовать процесс оконтуривания опухоли и СТВ объема клинической мишени при сохранении точного контура органов риска. Более точная визуализация с помощью МРТ впоследствии позволяет врачу предписывать дозу на мишень и потенциально уменьшать дозу на органы риска. МРТ может так же позволить привести и к увеличению дозы на мишень без превышения ограничений на органы риска.

Как известно, преимуществом МРТ над КТ является превосходство в визуализации мягких тканей, что имеет решающее значение в оконтуривании объема опухоли. Даже если переднезадний, латеральный и каудальный размеры опухоли хорошо известны в момент обследования, краниальное распространение опухолевого процесса зачастую не может быть оценено по КТ-сканам.

Потенциальным преимуществом ВПЛТ выполняемой по МРТ-изображениям является точное оконтуривание опухоли, где доза может быть индивидуализирована и предписана к СТВ, в отличие от предписания дозы на точку А [56].

Так, рабочая группа университета в Вене перешла к применению ВПЛТ под контролем МРТ изображениям в лечении РШМ. Kirisits et al. описали клинические случаи 22 больных, которым проведено 93 сеанса внутриволостного облучения с введенным центральным маточным эндостатом и кольцевым влагалищным аппликатором. Оценивались суммарные дозы, подведенные к HR-CTV (объем высокого риска), т. А, мочевому пузырю, прямой кишки и сигмовидной кишки. Средняя доза на точку А составила 82 Гр, по сравнению со средней дозой на D90 HR-CTV – 87 Гр. Средняя доза в точке мочевого пузыря составила 75 Гр, тогда, как средняя минимальная доза, на объем с максимальной дозой нагрузкой D0,1cc, т.е. в 0,1 см³ по МРТ составила 121 Гр. Дополнительно, точки, размещенные на 1,5 мм и 2 мм ближе от точки мочевого пузыря по ICRU 38 превосходят средние точки от 100 до 112 Гр, соответственно. Доза в точке прямой кишки по ICRU 38 составила 69 Гр, а в D0,1cc около 77 Гр [65].

Wachter-Gerstner et al. (2003 г.) определили, что дозы в точках по ICRU 38 относительно хорошо соответствуют объему D2cc мочевого пузыря или прямой кишки. Значение показателей по гистограмме доза-объем (ГДО) при 3D оконтуривании всего мочевого пузыря или прямой кишки существенно не отличается от оконтуривания только стенки органа [110]. Эти исследования точно так же поддержали вышеупомянутые данные КТ-контроля, дозы в точках ICRU последовательно занижают максимальные дозы для нормальных структур на основе МРТ, хотя D2cc может хорошо коррелироваться с дозами в точке.

В другом исследовании, венская группа проспективно сравнивала возможности КТ и МРТ планирования, позволяющие индивидуализировать и адаптировать план дозового распределения при проведении ВПЛТ под визуальным контролем. Так, Wachter-Gerstner et al. (2003 г.) проанализировали 15 случаев лечения больных РШМ с установленным аппликатором с различными вариантами визуализации: по ортогональным рентгенограммам, МРТ или КТ-снимкам. В результате, авторы отметили, что величина среднего объема опухоли определена на 20% больше по КТ, чем по МРТ. Благодаря более четкой визуализации

опухолевого объема по МРТ, обеспечивается более высокая доза (38%), по сравнению с КТ (24%) [111].

Viswanathhan et al. (2005 г.) оценили результаты оконтуривания и дозовое распределение у 10 пациенток РШМ, у которых лечение было спланировано по МРТ и КТ, согласно рекомендациям GEC-ESTRO [48; 92].

Выявлено, что оконтуривание по КТ из-за нечеткой визуализации опухоли завышает ширину HR-CTV и ведет к увеличению объема предписанной дозы V100, а также снижению дозы на 100% (D100) и 90% (D90) мишени по сравнению с МРТ. А различий в дозовых нагрузках на органы риска при планировании по МРТ и по КТ снимкам не получено [51].

Другие авторы Eskander et al. (2010 г.) в своем исследовании анализа дозового распределения у 11 пациенток РШМ показали, что по данным МРТ определяется значительно больший HR-CTV в сагиттальной проекции, в то время, как КТ показало большую корональную длину. Объем D2cc для мочевого пузыря был выше по КТ, чем по МРТ, и мочевой пузырь был единственным органом риска, показывающим несоответствие между двумя методиками [42].

Nesvacil et al. (2013 г.) доложили об использовании МРТ при первой фракции ВПЛТ, с автоматической передачей изображения аппликатора на снимки КТ для последующего планирования. Они пришли к выводу, что такой подход оправдан для опухолей малых размеров и демонстрирует лишь небольшое систематическое занижение дозы на D90 при ВПЛТ [82].

В дополнение к лучшей визуализации по МРТ, имеется возможность адаптировать дозу к изменяющейся на протяжении лечения опухоли. Однако, ВПЛТ с МРТ – визуализацией имеет множество неопределенностей на каждом этапе планирования лечения и лечебные центры должны акцентировать свое внимание на эти неопределенности при переходе на такой режим планирования, а именно: расхождение границ опухоли и разница в оконтуривании органов риска; неопределенности интер- и интрафракционных изменений; дозы и таблицы вычисления и сложения доз и ГДО; неопределенности положения стояния источника; неопределенности идентификации опухоли и адаптации опухолевого

ответа на лечение – все это может иметь неблагоприятные клинические последствия [103].

Так, в рекомендациях ICRU 89, 2016 выделена терминология, описывающая неопределенности и вариации во время сеанса ВПЛТ.

- Интрафракционные неопределенности – это те изменения, которые происходят в период между процессом визуализации/планирования дозы и подведения дозы. Это вариации, возникающие между сеансами ВПЛТ.

- Интерапликационные вариации возникают между двумя различными брахитерапевтическими аппликациями во времени.

В целях определения дозиметрических последствий этих различий, необходимы повторные визуализации в соответствующие моменты времени. Для надлежащего проведения внутрисполостного облучения, аппликатор должен быть надежно фиксирован в тканях больной и тогда интрафракционные движения органа будут иметь незначительное влияние на поглощение дозы опухолевой тканью.

Nesvacil et al. (2013 г.) оценили интра- и интерфракционные изменения в различных центрах [82]. Отклонения по дозам, ассоциированные как с интра-, так и с интерфракционными несоответствиями составляли от 20% до 25% для органов риска и около 10% для мишени (HR-CTV). В конечном итоге, общая доза погрешности по EQD2 как правило составляла от 2 Гр до 4 Гр для объема мишени HR-CTV и от 4 Гр до 8 Гр для органов риска.

Таким образом, если возможности клиники не позволяют проводить КТ или МРТ визуализацию для каждого сеанса ВПЛТ, допустимо проведение КТ или МРТ визуализации только для первой фракции ВПЛТ. При проведении только лишь 1-ого сеанса визуализации, сокращение опухолевого объема между последующими сеансами ВПЛТ не учитывается и, следовательно, доза может подводиться выше, чем предполагалось. В случаях сокращения опухолевого объема между сеансами ВПЛТ так же может привести к тому, что органы риска получают большую дозу, чем предполагалось при первом сеансе облучения.

В этом же исследовании было показано, что сокращение опухолевого объема может привести к систематической недооценки средней суммарной дозы на мишень и на органы риска, от 4Гр до 6 Гр., в случаях, начала проведения ВПЛТ на ранних этапах ДЛТ. Ситуация становится более стабильной, когда ВПЛТ подключается к концу ДЛТ (после 4-ой недели), именно тогда, когда происходит максимальное сокращение основного опухолевого объема.

Таким образом, возможность визуального контроля объема мишени, формирование дозового распределения с учетом нагрузки на критические органы (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку), позволяет пересмотреть стратегию фракционирования при переходе от двухмерного к трехмерному планированию при ВПЛТ.

Отмечено, что при достижении дозы от ВПЛТ выше 67 Гр на 100% мишени (D100) и не менее 86 Гр на 90% мишени D90 – закономерен локальный контроль опухоли более 90% (в соответствии с хронологическими данными опухоли) [38; 91; 93].

В исследовании RetroEMBRACE, 2015 г. (рисунок 8) оценивалась связь между дозами на HR-CTV, GTV, IR-CTV и локальным контролем. В исследование было включено 488 пациентов из 6 медицинских центров, которым проводилась ВПЛТ по МРТ-изображениям. Было показано, что доза ≥ 85 Гр EQD₂ на HR-CTV приводит к 3-х летнему локальному контролю $> 96\%$ при опухолях ≤ 30 см³ и 91% для опухолей > 30 см³. Доза для аналогичного уровня локального контроля составила для IR-CTV D₉₈ ≥ 60 Гр и GTV_{res} D₉₈ ≥ 95 Гр [104].

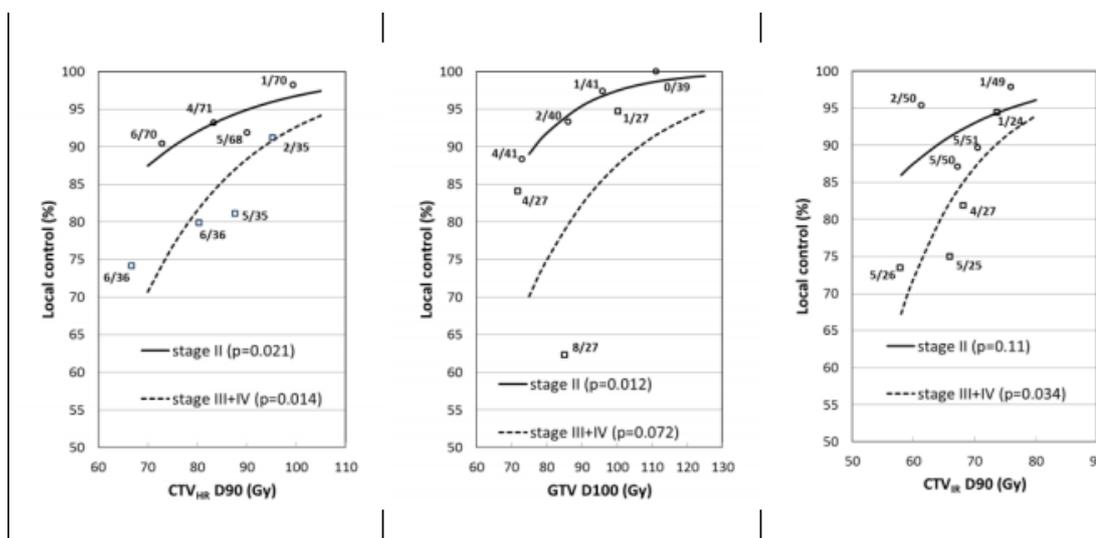


Рисунок 8 – Зависимость ответа от подводимой дозы на HR-CTV, GTV-Tres и IR-CTV для II и III стадий РШМ

Сочетание ВПЛТ с внутриволостным компонентом (ВТЛТ) – важный инструмент эскалации дозы для опухолей больших размеров. В исследовании Fokdal L. et al., 2013 г., продемонстрировано сравнение ВПЛТ с ВПЛТ+ВТЛТ. В исследовании показано, что такая комбинированная методика может расширить терапевтическое окно на 5-10 Гр [44]. Полученные данные так же подтверждаются исследованиями retroEMBRACE и EMBRACE, в которых показано, что применение ВПЛТ+ВТЛТ у значительного процента пациентов (>20-50%) имеет важное значение для достижения высокой дозы для HR-CTV (>85 Гр). В отчетах retroEMBRACE доза на HR-CTV была выше на 10 Гр в учреждениях, систематически применяющих комбинацию этих двух методик, в то время, как дозы на органы риска не увеличивались. Увеличение дозы привело к увеличению локального контроля (рисунок 9).

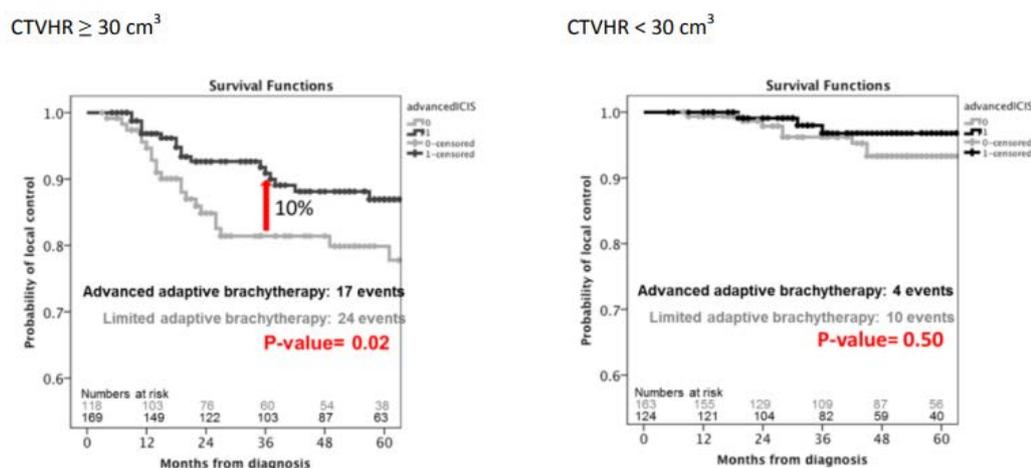


Рисунок 9 – Локальный контроль для опухолей больших ($\text{HR-CTV} \geq 30 \text{ cm}^3$) и малых ($\text{HR-CTV} < 30 \text{ cm}^3$) размеров при использовании ВПЛТ+ВТЛТ [44]

Некоторые европейские страны, такие как Германия и Австрия используют исключительно высокую мощность дозы при ВПЛТ РШМ. Преимуществами ВПЛТ в диапазоне высокой мощности дозы над низкой мощностью дозы является: снижение времени облучения, отсутствие лучевой нагрузки на врачей и средний медицинский персонал, совместимость и воспроизводимость аппликаторов, возможность оптимизации дозы путем изменения позиции и времени стояния источника [101]. Лечение в диапазоне высокой мощности дозы осуществляется с помощью радиоактивного источника Иридий-192 с номинальной активностью 370 GBq (10Ci) и периодом полураспада 73,83 дня. Так же может быть использован Кобальт-60, с более пролонгированным периодом полураспада 63,3 месяца и меньшей номинальной активностью – 74 GBq (2Ci). Несмотря на значительные преимущества ВПЛТ в диапазоне высокой мощности дозы над ВПЛТ в диапазоне низкой мощности дозы до сих пор ведутся споры относительно эффективности и безопасности этих двух методов лечения [21; 90].

Так, проведен мета-анализ с включением 5-ти рандомизированных исследований. В исследование включены 2065 пациентов. Оценивались выживаемость, локальный контроль и осложнения, связанные с лечением при использовании ВПЛТ в диапазоне высокой и низкой мощности дозы. Авторы

сделали вывод, что есть незначительные различия в смертности ($p=0,52$), частоте местных рецидивов ($p=0,60$), осложнений со стороны кишечника и мочевого пузыря с p в значениях 0,95; 0,06 соответственно. Был сделан вывод, что ВПЛТ в диапазоне высокой мощности дозы является предпочтительным методом лечения, с лучшей переносимостью и дозиметрическим преимуществом [108].

При сравнении результатов лечения ВПЛТ под визуальным контролем и ВПЛТ с планированием по ортогональным снимкам в двух проекциях, показано, что ВПЛТ под визуальным контролем улучшает локальный контроль опухоли от 23 до 26%, что соответствует примерно 65%-ому сокращению рецидивов в малом тазу. При ВПЛТ под визуальным контролем токсичность 3 и выше степени была снижена от 50 до 60%. Токсичность 3 и выше степени наблюдалась в 7-9,5%, гастроинтестинальная токсичность и токсичность мочевого пузыря наблюдалась в 5% за 3-х летний период наблюдения [71; 75; 83; 95].

Были получены удовлетворительные данные с точки зрения местного контроля опухоли при проведении дистанционной лучевой терапии с/без химиотерапии с последующей ВПЛТ в диапазоне высокой мощности дозы при фракционировании в режиме: 4 фракции по 7 Гр, при подведении дозы на D_{90} более 85 Гр для HR-CTV. Исходя из клинических данных и данных МРТ – 3-х летний локальный контроль был – 95% для всех стадий (92% для опухолей более 5 см и 89% для опухолей 2-5 см [94].

Сокращение длительности курса лечения, по данным RetroEMBRACE, 2015 г., эквивалентно увеличению дозы HR-CTV на 5 Гр (D_{90}), что приводит к увеличению местного локального контроля на 1% для HR-CTV 20 см³; 1,2% для 30 см³; 2,5% для 70 см³. Курс лечения должен быть сокращен на столько, на сколько это возможно, особенно для HR-CTV больших размеров, где необходима большая доза, чтобы достичь >90% локального контроля [23].

Таким образом, методики, основанные на интерпретации 3D-изображений при ВПЛТ требуют освоения нескольких сложных этапов: знание анатомии, патологии, трехмерной визуализации, медицинской физики, биологии, клинический опыт и применение параметров ГДО. К сожалению, в России и

странах СНГ, ВПЛТ с трехмерным планированием по КТ/МРТ-изображениям представлена недостаточно, применяются только в некоторых клиниках и зачастую не на всем потоке пациентов, или не существует в принципе. Это связано с плохой технической оснащенностью современным оборудованием и отсутствием обучающих центров для врачей и медицинских физиков [16].

Для обучения и полного понимания различных аспектов этих сложных методик требуется значительное время. Однако, ожидается, что ВПЛТ планируемая по 3D-изображениям будет применяться в клиниках, которая сопоставима по сложности с технологиями конформной лучевой терапии.

Актуальность настоящей работы и состоит в разработке методологии и принципов проведения внутриволостной лучевой терапии с различными режимами фракционирования при использовании 3D МРТ/КТ изображений в планировании и лечении больных МРРШМ.

ГЛАВА II. ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И МЕТОДОЛОГИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Лучевая терапия РШМ по радикальной программе предусматривает сочетание дистанционной конформной лучевой терапии на область малого таза и зон регионарного метастазирования с/без включения парааортальных лимфатических узлов и внутриволостной лучевой терапии.

При имеющихся технических возможностях и по мере освоения технологий ДЛТ и ВПЛТ под контролем визуализации, следуя рекомендациям ICRU, 89 проводилось накопление текущего клинического материала.

Возможность визуального контроля объема мишени, формирование дозового распределения с учетом нагрузки на критические органы (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку), позволило пересмотреть стратегию фракционирования при проведении ВПЛТ.

В соответствии с задачами исследования, клинический материал представлен двумя группами больных с учетом методики ВПЛТ. Проведение дистанционной конформной лучевой терапии было одинаково в двух группах больных.

Группа А представлена 51 больной РШМ у которых в программе сочетанной лучевой терапии применялся стандартный режим фракционирования ВПЛТ, а в группу В вошли 50 больных РШМ с применением ускоренного режима фракционирования ВПЛТ. Исследование основано на изучении проспективного материала.

2.1. Критерии включения пациентов РШМ в программу химиолучевой терапии по радикальной программе

Критериями включения пациенток РШМ в программу курса химиолучевой терапии по радикальной программе в данной работе явились:

РШМ IIВ – IVB стадий распространенности опухолевого процесса, в соответствии с классификацией FIGO и TNM [2].

1. Гистологическое заключение, подтверждающее диагноз рак шейки матки.
2. С целью определения степени распространения опухолевого процесса проводилось: УЗ-исследование; компьютерная томография (КТ); магнитно-резонансная томография (МРТ), как преимущественного метода визуализации мягких тканей и определения распространенности опухолевого процесса, вовлечения опухолевой инфильтрации в параметральных областях; позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ), как вспомогательного метода, для определения наличия региональных и отдаленных метастатически измененных лимфатических узлов.
3. Больные РШМ с выявленными метастазами в парааортальные лимфатические узлы (М «+») ниже уровня L1-L2 позвонков.
4. Проведение МРТ/КТ во время ВПЛТ.
5. Согласие пациента.
6. Отсутствие противопоказаний.

2.2 Статистический анализ исследуемого материала

Для обработки клинического материала была создана база данных с использованием программы Microsoft Excel для персонального компьютера. В соответствии с разработанным кодификатором было выделено 88 параметров, характеризующих каждую пациентку, включенную в анализ. Статистическая обработка клинического материала производилась при помощи компьютерных программ Excell и программ математической обработки данных Statistica, версия 10.0. Выбор центральных характеристик, исследуемых данных, осуществляли после изучения формы их распределения. Рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Проводили расчет среднего значения и его 95% доверительные границы, ошибку среднего, а также медианы и пределы колебания показателя. Достоверность различий частот изучаемых признаков оценивалась с помощью критерия Стьюдента, для малых выборок рассчитывали точный критерий Манна-Уитни. Рассчитывали точное значение p (различия считали достоверными при $p < 0,05$). Построение кривых выживаемости проводилось по методике Kaplan-

Meier, а оценка достоверности различий выживаемости – тестом log-rank. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований» (1988).

2.3. Анализ клинического материала

Материалом исследования послужили данные клинических наблюдений за 101 больной местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ), IIВ, III, IV стадий распространенности опухолевого процесса, которым проводилась химиолучевая терапия по радикальной программе в отделении радиохирургии Национального Медицинского Исследовательского Центра Онкологии им. Н.Н. Блохина с 2013 по 2017 год. Пациентки в данном исследовании были разделены на две группы в зависимости от разрабатываемых методик ВПЛТ: группа А (стандартный режим) – 51 пациентка, группа В (ускоренный режим) – 50 пациенток.

При анализе возрастной категории больных, оказалось, что средний возраст пациенток в группе А составил $48,8 \pm 2,6$ года (от 25 до 77 лет), а в группе В – $42,1 \pm 2,3$ года (от 26 до 67 лет), (рисунок 10).

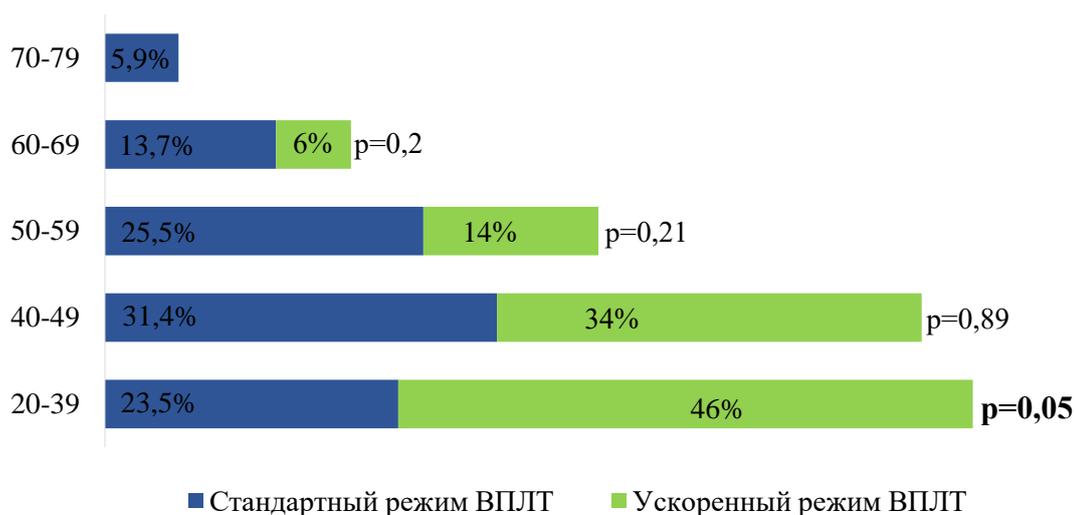


Рисунок 10 – Распределение больных РШМ (%) в группе стандартного и ускоренного режимов фракционирования ВПЛТ в зависимости от возраста

Из данных приведенных на рисунке 10 следует, что в группе В оказалось наибольшее количество молодых женщин в возрастной категории до 39 лет – 23 пациентки (46%), тогда как в группе А – 16 (23,5%), $p=0,05$, что является неблагоприятным фактором прогноза.

Распределение пациенток (%) в зависимости от стадии заболевания представлены на рисунке 11 а, б.

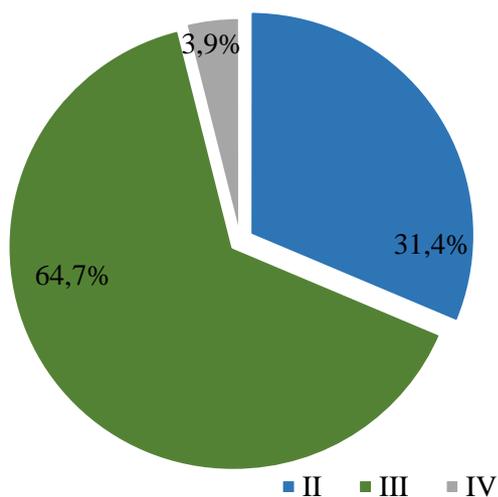


Рисунок 11 а – Стандартный режим ВПЛТ

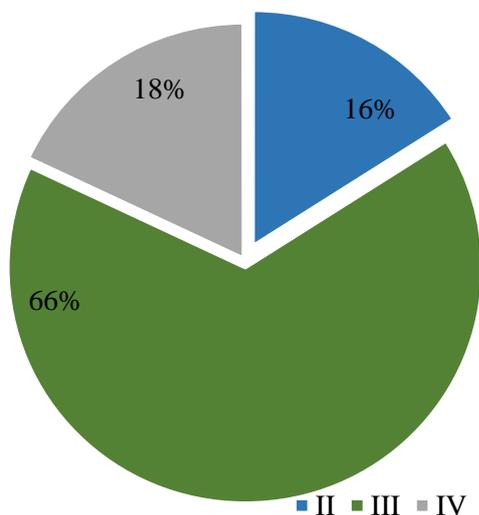


Рисунок 11 б – Ускоренный режим ВПЛТ

У основного числа пациенток в двух группах диагностирован РШМ III стадии. У 33 (64,7%) больных в группе А и 33 (66%) – группе В. Причем, в

возрастной категории до 49 лет в группе А РШМ III стадии выявлен у 20 пациенток ($60,6 \pm 8,5\%$), тогда как в группе В – у 27 пациенток ($81,8 \pm 6,7\%$), ($p=0,07$).

В группе А РШМ IV стадии выявлен у 2 пациенток ($3,9 \pm 2,7\%$), тогда как в группе В – у 9 ($18,0 \pm 5,4\%$), ($p=0,06$).

Таким образом, в исследовании преобладали пациентки с III и IV стадией распространенности опухолевого процесса, что является неблагоприятным прогностическим фактором течения заболевания, при этом в данных группах преимущественно были пациентки молодого возраста до 49 лет. Статистически значимых различий по возрасту между двумя сравниваемыми группами не получено, но отмечено большее число пациенток молодого возраста с III стадией в группе с ускоренным режимом фракционирования, чем в группе сравнения.

Анализ поражения регионарных лимфатических узлов в двух группах сравнения представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Поражение регионарных лимфатических узлов в группе стандартного (А) и ускоренного (В) режимов фракционирования дозы при ВПЛТ у больных РШМ

| Группа | Подвздошные л/у | | Подвздошные+ Парааортальные л/у | |
|----------|-----------------|----------------|------------------------------------|----------------|
| | n | % | n | % |
| А (n=51) | 21 | $41,2 \pm 6,9$ | 4 | $7,8 \pm 3,8$ |
| В (n=50) | 26 | $52,0 \pm 7,1$ | 8 | $16,0 \pm 5,2$ |
| p | 0,45 | | 0,53 | |

В группе В поражение подвздошных лимфатических узлов выявлено у 26 пациенток ($52,0 \pm 7,1\%$), одновременное поражение подвздошных и парааортальных лимфатических узлов – у 8 пациенток ($16,0 \pm 5,2\%$), тогда как в группе А – у 21 пациентки ($41,2 \pm 6,9$) и 4 ($7,8 \pm 3,8\%$), соответственно. На основании полученных результатов, мы не выявили статистически значимых различий в двух группах по характеру поражения регионарных л/у.

Анализируя анатомическую форму роста опухоли в группе А в большинстве случаев выявлена эндофитная форма анатомического роста опухоли – у 23 пациенток ($45,1 \pm 7,0\%$), а в группе В преобладали пациентки со смешанной формой анатомического роста опухоли – 34 ($68,0 \pm 6,6\%$) (рисунок 12).

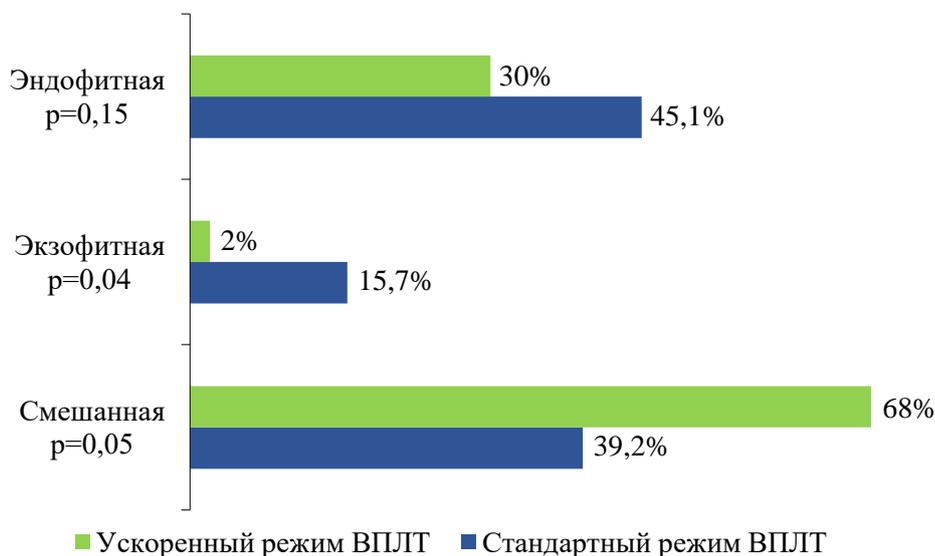


Рисунок 12 – Распределение больных РШМ (%) в зависимости от формы анатомического роста опухоли в группе стандартного и ускоренного режимов фракционирования ВПЛТ

У всех пациенток диагноз был верифицирован гистологически. В группе А у 13 ($25,5 \pm 6,1\%$) пациенток выявлен плоскоклеточный ороговевающий рак, у 12 ($23,5 \pm 5,9\%$) плоскоклеточный неороговевающий, у 21 ($41,2 \pm 6,9\%$) – плоскоклеточный без указания признаков ороговения и у 5 ($9,5 \pm 4,1\%$) – аденокарцинома. В группе В у 17 ($34,0 \pm 6,7\%$) диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак, у 15 ($30,0 \pm 6,5\%$) - плоскоклеточный неороговевающий, у 15 ($30,0 \pm 6,5\%$) – плоскоклеточный без указания признаков ороговения и у 3 пациенток ($6,0 \pm 3,4\%$) – аденокарцинома (рисунок 13).

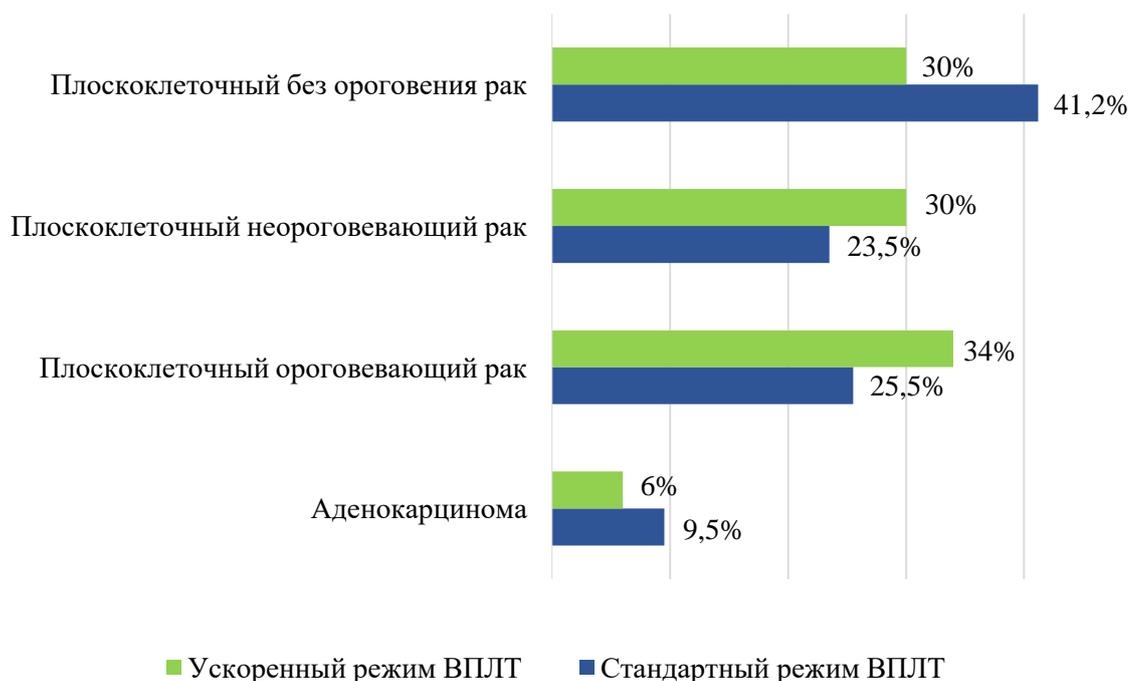


Рисунок 13 – Распределение больных (%) РШМ в зависимости от гистологической формы опухоли в группе стандартного и ускоренного режимов ВПЛТ, $p > 0,05$ по группам

В двух группах чаще встречалось влагалищно-параметральное распространение опухолевого процесса: в группе А – у 21 пациентки ($41,2 \pm 6,9\%$), в группе В у 20 ($40,0 \pm 6,9\%$). Равное количество пациенток по 13 человек в каждой группе ($25,5 \pm 6,1\%$) в группе А и ($26,0 \pm 6,2\%$) в группе В имели параметральное распространение. Влагалищно-параметральный и маточный вариант отмечен у 9 пациенток ($17,7 \pm 5,3\%$) в группе А и у 11 ($22,0 \pm 5,9\%$) в группе В. На четвертом месте оказалась группа пациенток, имеющих маточно-параметральное распространение: 8 ($15,6 \pm 5,1\%$) и 6 ($12,0 \pm 4,6\%$) в группе А и В соответственно, $p = 0,70$ (рисунок 14).

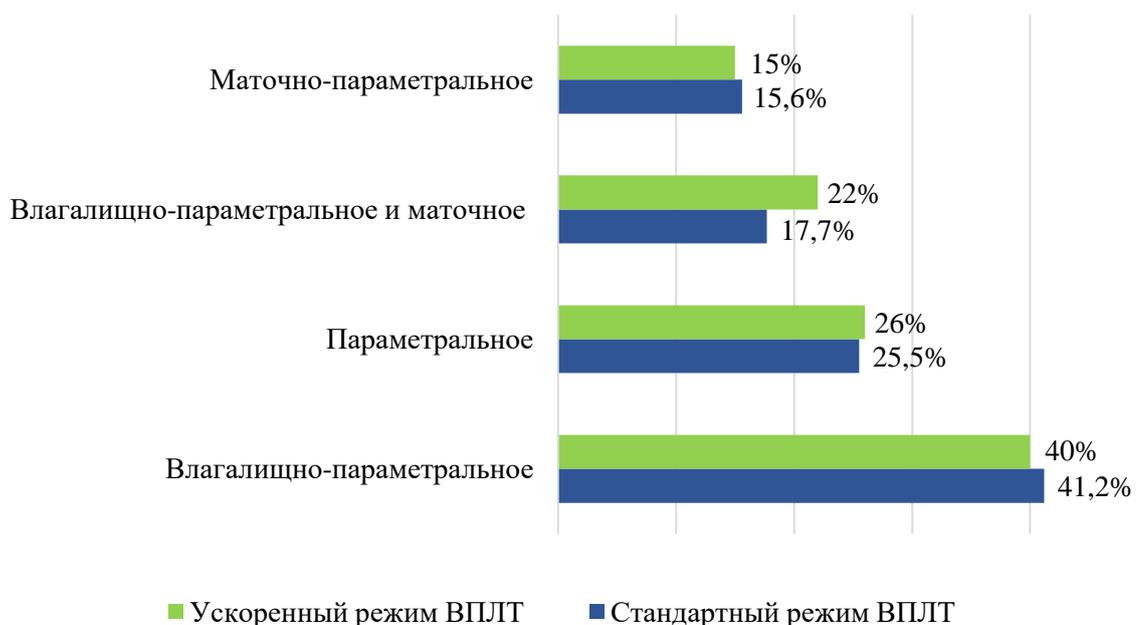


Рисунок 14 – Распределение больных (%) РШМ в зависимости от распространенности опухолевого процесса в группе стандартного и ускоренного режимов фракционирования ВПЛТ

$p > 0,05$ по группам

На основании полученных результатов, мы не выявили статистически значимых различий между двумя группами в зависимости от распространения опухолевого процесса.

С учетом классификации РШМ, в нашем исследовании представлены две группы пациенток в зависимости от первичного размера опухоли шейки матки, как дополнительный прогностический фактор: менее 4 см и более 4 см (рисунок 15 а, б).

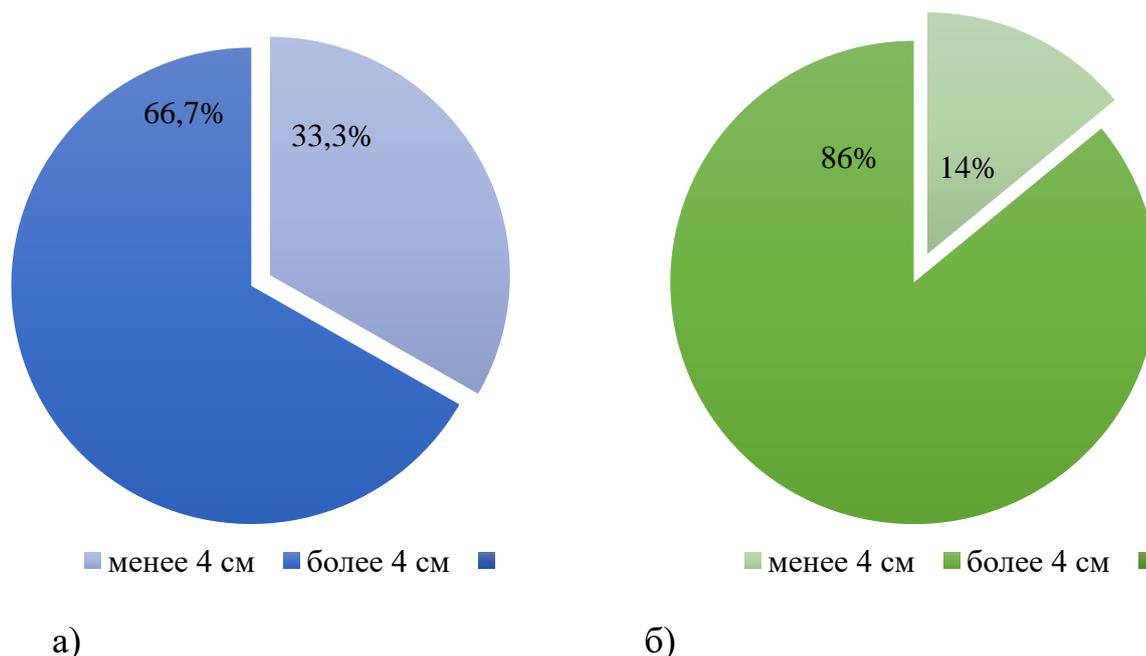


Рисунок 15 – Распределение больных в зависимости от первичного размера опухоли шейки матки в группе А (рис. 15 а) и группе В (рис. 15 б).

В группе А на момент постановки диагноза размер опухоли шейки матки ≤ 4 см выявлен у 17 пациенток ($33,3 \pm 6,6\%$), тогда как в группе В – только у 7 ($14,0 \pm 4,9\%$), $p=0,05$.

Размер опухоли шейки матки более 4 см диагностирован в группе А у 34 ($66,7 \pm 6,6\%$), тогда, как в группе В – у 43 ($86,0 \pm 4,9\%$) пациенток, $p=0,05$.

Таким образом, оказалось, что группа В статистически значимо имеет более неблагоприятный фактор прогноза, с учетом размера опухоли шейки матки на момент постановки диагноза.

Сопутствующая химиотерапия проведена 24 ($47,1 \pm 7,0\%$) пациенткам в группе А и 50 (100%) в группе В. При решении вопроса о проведении химиотерапии мы руководствовались общепринятыми показаниями и противопоказаниями. Химиотерапия не проводилась при наличии тяжелых поражений печени и почек с нарушением их функции; при выраженной анемии, лейкопении, тромбоцитопении; при наличии аллергической реакции на введение препарата.

Подводя итоги, следует отметить, что основным контингентом исследуемого материала были больные РШМ III стадии, имеющих смешанную форму анатомического роста опухоли, влагалищно-параметральным распространением опухолевого роста, с гистологически верифицированным плоскоклеточным РШМ.

Причем, наиболее тяжелый контингент пациенток оказался в группе с ускоренным режимом фракционирования ВПЛТ, где наблюдается наибольшее число пациенток с III и IV стадиями заболевания, преимущественно смешанной формой анатомического роста опухоли, с распространением на влагалищную трубку, с размером опухоли шейки матки на момент первичной диагностики более 4 см, преимущественно у женщин молодого возраста до 49 лет.

2.4. Методика дистанционной лучевой терапии

Всем пациенткам, включенным в исследование, лечение начинали с дистанционной конформной лучевой терапии на область малого таза и зон регионарного метастазирования с/без включения парааортальных лимфатических узлов на фоне еженедельного введения Цисплатина 40 мг/м².

Расчет планов облучения производился на системе планирования Eclipse, с помощью алгоритма AAA (Anisotropic Analytical Algorithm). Сеансы лечения осуществлялись на высокоэнергетических линейных ускорителях электронов с интегрированным многолепестковым коллиматором MLK 120: Clinac 6EX, Clinac iX, Clinac 2300 CD (Varian). Энергия фотонного излучения 6 и 18 МВ (рисунок 16).

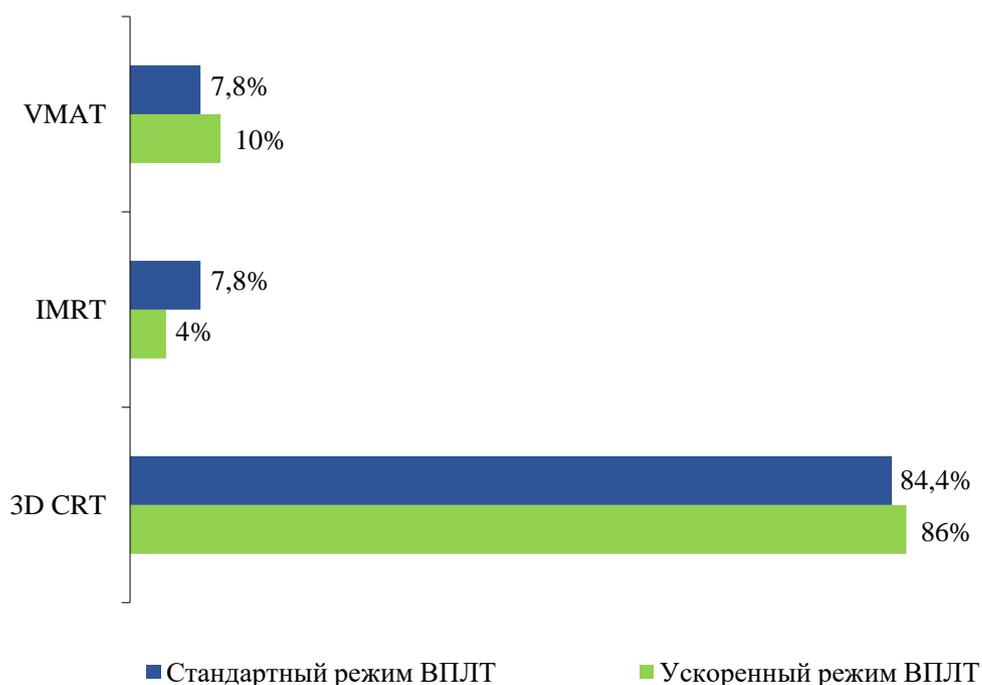


Рисунок 16 – Распределение больных РШМ в зависимости от методик ДЛТ: 3D CRT, IMRT, Rapid Arc в группе со стандартным и ускоренным режимом ВПЛТ, СД – 50 Гр
 $p > 0,05$ по группам

В группе А конформное облучение области малого таза и регионарных зон проведено с использованием технологий 3D CRT, IMRT, VMAT – у 43 (84,4%), 4(7,8%) и 4 (7,8%) пациенток, соответственно. В группе В – у 43 (86%), 2 (4%) и 5 (10%), соответственно. Таким образом, в нашем исследовании сравниваемые группы оказались идентичными в зависимости от осуществленных технологий дистанционной конформной лучевой терапии и химиотерапии.

В зависимости от первичной характеристики опухоли и наличия метастатически измененных подвздошных/парааортальных лимфатических узлов на момент постановки диагноза, учитывалась вероятность развития метастазов в подвздошных и парааортальных лимфатических узлах. В зависимости от этого выделялись 2 группы риска согласно классификации [107].

1. Группа промежуточного риска (intermediate risk): Отсутствие признаков низкого (опухоль ≤ 4 см., IA/IB1/IIA1 стадии распространенности опухолевого

процесса; N0; плоскоклеточный рак; отсутствие инвазии в миометрий) и высокого риска. Область лимфатических узлов, включенных в поле облучения при ДЛТ у данных пациенток включала: лимфатические узлы, включенные в «малый» таз + общие подвздошные сосуды, включая бифуркацию аорты. Дополнительно: паховые лимфатические узлы в случаях дистального поражения влагалища и мезоректум, в случаях поражения лимфатических узлов мезоректума при МРРШМ.

2. Группа высокого риска (high risk): поражение ≥ 1 общего подвздошного лимфатического узла и выше; поражение ≥ 3 -х любых лимфатических узлов. Область лимфатических узлов, включенных в поле при ДЛТ у пациенток в группе высокого риска включала: «большой таз» + область парааортальных лимфатических узлов с верхней границей CTV на уровне сосудов почечных ножек (с L2), или по крайней мере на 3 см выше от пораженного парааортального лимфатического узла

В зависимости от полученных данных выбирался объем облучения (рисунок 17).

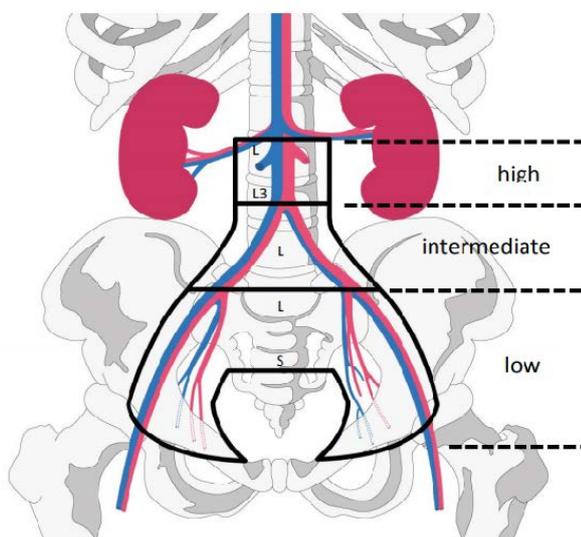


Рисунок 17 – Схематическая диаграмма контуринга для лимфатических узлов по группам риска больных РШМ [107].

В нашем исследовании были пациентки с промежуточным и высоким риском.

Известно, что основным принципом конформной лучевой терапии является создание высокой дозы в мишени при максимально низких дозах на окружающие нормальные органы и ткани. В рекомендациях Международной Комиссии по радиационным единицам ICRU 50/62/83/89, приведены определения объемов, применение которых обязательно при планировании 3D ДЛТ.

- GTV: Gross Tumor Volume (На момент диагностики). Фактический объем опухоли (GTV-T; GTV-N), определяемый по T₂ взвешенным изображениям МРТ, ПЭТ/КТ и данным клинического обследования.
- CTV: Клинический объем = GTV + предполагаемое микроскопическое распространение опухоли.
- PTV: Целевой объем планирования = CTV + учет случайных или геометрических ошибок позиционирования.
- OAR (органы риска): мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка, головки бедренных костей, спинной мозг, почки, тело.

Ограничения на органы риска и дозы на мишень представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Ограничения на органы риска и дозы на мишень [107]

| | | |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Мишень | PTV | V95% > 95% Dmax < 107% |
| | ITV | Dmin > 95% |
| | PTV-N(#) | D98% > 90% Dmax < 107% |
| | CTV-N(#) | D98% > 100% |
| OARs (органы риска) | Кишечник | Dmax < 105% (47.3Gy) |
| | Сигмовидная кишка | Dmax < 105% (47.3Gy) |
| | Мочевой пузырь | Dmax < 105% (47.3Gy) |
| | Прямая кишка | Dmax < 105% (47.3Gy) |
| | Спинной мозг | Dmax < 48Gy |
| | Головки бедренных костей | Dmax < 50Gy |

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------|
| | Почки | Dmean < 15Gy |
| | Тело | Dmax < 107%* |
| | Двенадцатиперстная кишка | V55<15cm ³ |

Что касается CTV-T для дистанционного облучения выделялось два его подтипа (рисунок 18 а, б) при условии планирования объемов облучения по МРТ изображениям, согласно рекомендациям ICRU, 89.

1. Первоначальный initial HR-CTV, который включал в себя CTV-T + оставшуюся часть шейки матки не инфильтрированную опухолью.

2. Первоначальный initial LR-CTV, который включал в себя: initial HR-CTV, параметрии, тело матки, влагалище (мин 20 мм. от нижнего края HR-CTV-T), HR-CTV-T + 5 мм. кпереди и кзади к мочевому пузырю и прямой кишке, соответственно, тазовые связки, мезоректум, любые патологически измененные лимфатические узлы в параметрии.

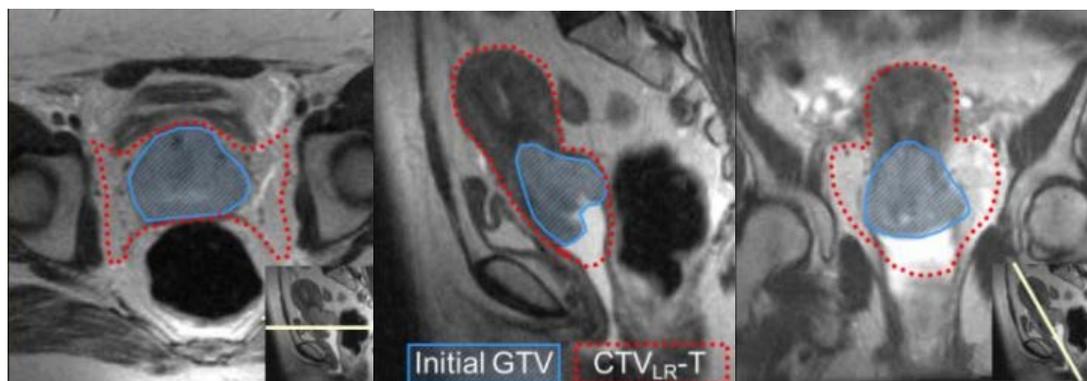


Рисунок 18 а – Диагностическое МРТ-исследование. Рак РШМ IIВ стадии с инфильтрацией параметриев с двух сторон. Initial GTV-T идентичен initial HR CTV-T. Initial LR CTV-T включает оба параметрия, верхнюю треть влагалища, тело матки представлено в трех проекциях

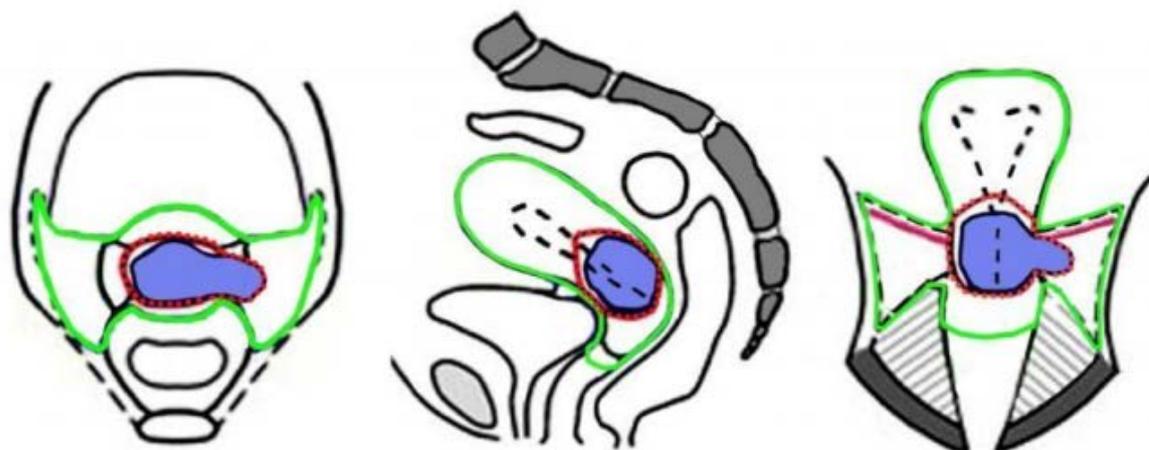


Рисунок 18 б – Схематическая диаграмма. Рак шейки матки ПВ стадии. Initial GTV-T (синий), HR CTV-T (красный), LR CTV-T (зеленый)

Идентификация таких подтипов CTV-T важна при оценке эффекта от проведенной дистанционной конформной лучевой терапии и выбора объемов облучения при внутривполостной лучевой терапии.

Для получения максимальной регрессии опухоли лечение начинали с проведения ДЛТ на фоне еженедельного введения Цисплатина – 40 мг/м². Суммарная доза на органы малого таза и зоны регионарного метастазирования с/без включения парааортальных лимфатических узлов составила 50 Гр при ежедневном фракционировании РД – 2 Гр в сутки, принятого в России. Для достижения максимального сенсibiliзирующего эффекта ХТ, проводили в начале недели, чтобы не упустить сенсibiliзирующий эффект за выходные дни. Мы придерживались мнения, что увеличение общего периода лечения на одну неделю эквивалентно деэскалации дозы HR-CTV на 5 Гр [104].

В нашем исследовании, средняя продолжительность курса сочетанной лучевой терапии составила: 60,4 дня в группе со стандартным режимом фракционирования ВПЛТ и 47,4 дня в группе с ускоренным режимом фракционирования.

Таким образом, при проведении дистанционной конформной лучевой терапии мы учитывали следующее:

- Достижение частичной регрессии опухоли

- Подавление опухолевого роста
- Уменьшение воспалительного процесса в окружающих тканях
- Обеспечение условий для проведения внутриволостной лучевой терапии под контролем визуализации

2.5. Составление карт «Клинический контуринг» на момент первичной диагностики РШМ и перед сеансом внутриволостной лучевой терапии

С целью создания оптимального плана лечения и выбора режима фракционирования ВПЛТ необходимо оценить эффект от ДЛТ, выявить пациентов с полной ремиссией, частичной ремиссией в виде хорошего и плохого ответа и больных, не ответивших на проведенное лечение. Для этого мы пользовались схематической диаграммой (рисунок 19), в которой представлена различная степень ответа опухоли на этап ДЛТ ("ICRU 88/GEC ESTRO Report").

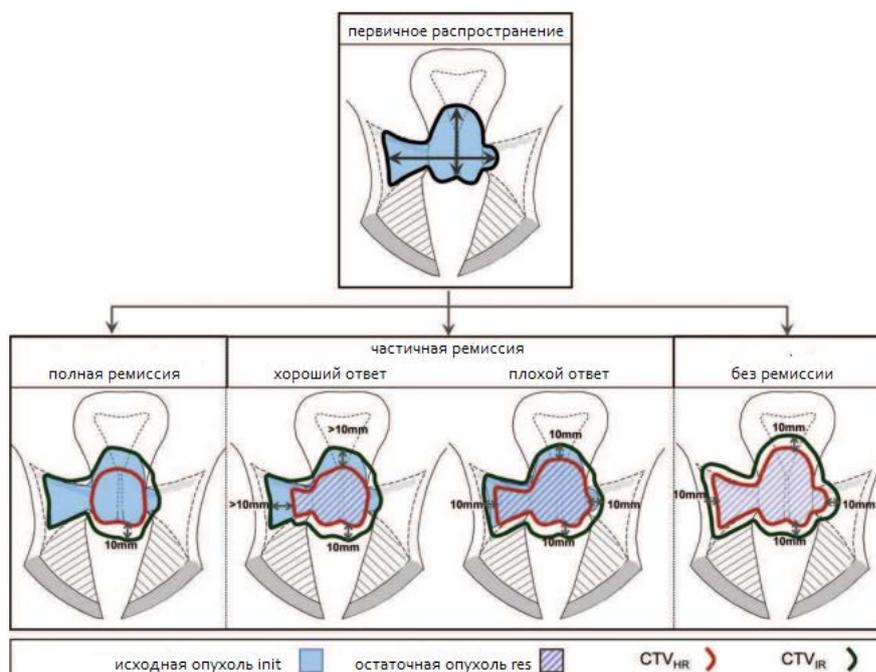


Рисунок 19 – Схематическая диаграмма для ВПЛТ под контролем визуализации на примере РШМ IIb стадии с параметральной инфильтрацией. Показана различная степень резорбции опухоли шейки матки и выбор различных CTV-THR и CTV-TIR в зависимости от GTV-T на момент диагностики (init) и GTV-T_{res}

Для создания оптимального плана ВПЛТ в нашу клиническую практику были внедрены рабочие листы «A Template for Clinical Drawings in Cancer of the

Cervix» («Клинический контуринг») (рисунок 20), созданные группой авторов под руководством Carey В., 2017 г., в которых мы фиксировали первичное распространение опухолевого процесса на момент первичной диагностики РШМ и остаточную опухоль на момент проведения ВПЛТ, что дало нам возможность визуально оценить эффект от проведенной ДЛТ, определить объем остаточной опухоли и выбрать оптимальный вариант проведения ВПЛТ, согласно рекомендациям ICRU, 89 [100].

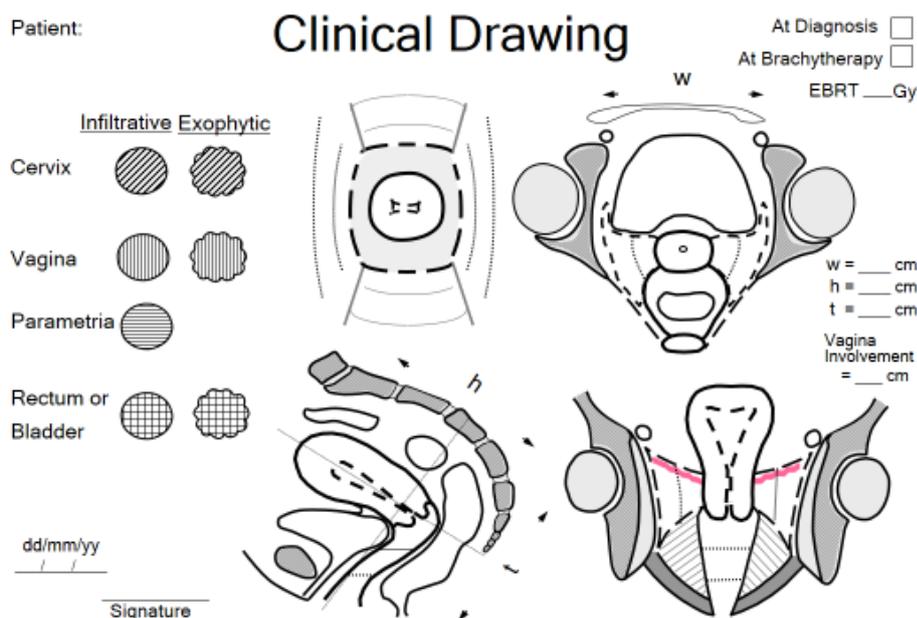


Рисунок 20 – Карта «клинической контуринг»

В нашей работе мы использовали компьютерную программу для создания клинической карты, предоставленной группой EMBRACE для научных целей. Карта «Клинический контуринг» заполнялась дважды на 4-х срезах, условно обозначающих осмотр в зеркалах, осевой, корональный и сагиттальный срез, согласно данным, полученным при бимануальном осмотре, УЗ –исследовании, КТ/МРТ-исследовании. На схеме рисунка 20 обозначены условные линии влагалища – виртуальные деления на его верхнюю-, среднюю- и нижнюю-/треть. Пунктирные линии в параметрии – граница между проксимальной и дистальной его половиной. Розовые линии обозначают маточные артерии. На карте мы также отмечали h (высота), w (ширина) и t (толщина) опухоли. Высота определялась по сагиттальному виду по МРТ изображениям, измерялась вдоль оси матки, толщина

так же определялась по сагиттальному изображению и измерялась перпендикулярно высоте, ширина определялась по осевому разрезу, его наибольший поперечный диаметр. Отдельно обозначалось вагинальное распространение опухоли.

Данные сопоставлялись с клиническим осмотром, результатами дополнительных методов исследований и фиксировали на картах первичный опухолевый объем шейки матки, распространение опухолевого процесса на влагалище, параметрии и/или тело матки на основе трех проекций изображений. Тем самым, обеспечивалось четкое представление о характере распространенности опухолевого процесса в малом тазу [17].

На трех клинических примерах продемонстрировано 3 варианта ответа от этапа дистанционной конформной лучевой терапии, в зависимости от этого выбиралась методика ВПЛТ.

1 вариант. Частичная ремиссия. Хороший ответ на первый этап лечения.

На МРТ-изображениях (рисунок 21 а, б, в) больной X, 52 лет, с диагнозом РШМ IIВ стадии представлены изображения в трех проекциях с первичным распространением опухолевого процесса.

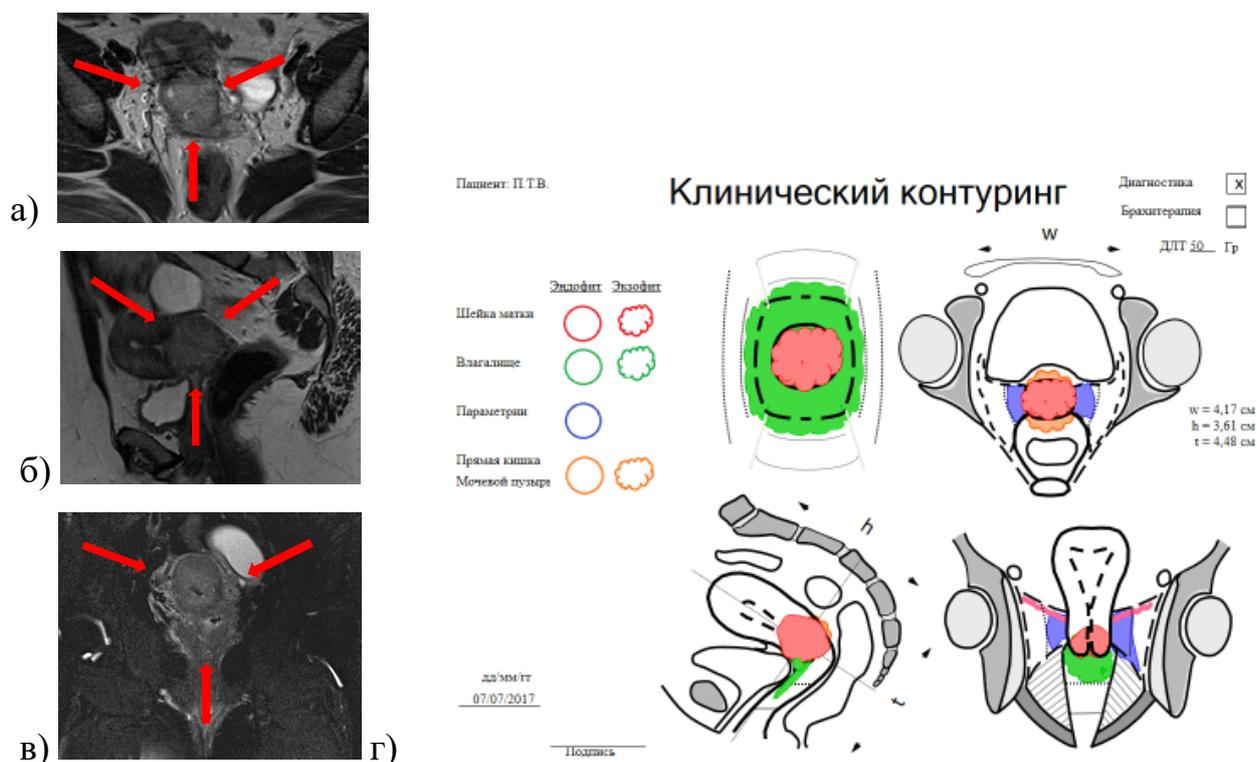


Рисунок 21 – МРТ – исследование в трех проекциях: а) корональный срез, б) сагиттальный срез, в) трансверсальный срез. Стрелками показано первичное распространение опухолевого процесса шейки матки. МР-картина эндофитной опухоли шейки матки IIb стадии, распространением на внутренний зев, на передний и латеральные параметрии с двух сторон и на переднюю стенку влагалища. Шейка матки представлена опухолью, общими размерами 4,17x3,61x4,48 см. г) заполнение карты «Клинический контуринг».

Пациентке был проведен курс ДЛТ на область малого таза и зон регионарного метастазирования РД – 2 Гр., СД на СТВ-Т HR – 50 Гр на фоне еженедельного введения Цисплатина 40 мг/м² (5 введений). После ДЛТ было проведено повторное контрольное МРТ-исследование органов малого таза с целью определения размеров остаточной опухоли, оценки эффекта от проводимого лечения и выбора методики ВПЛТ. По данным МРТ-исследования (рисунок 22 а, б, в), отмечено уменьшение размеров опухолево-измененной шейки матки до 1,5x2,0x1,7 см, признаки фрагментации опухоли. Выявлено резкое уменьшение размеров опухоли.

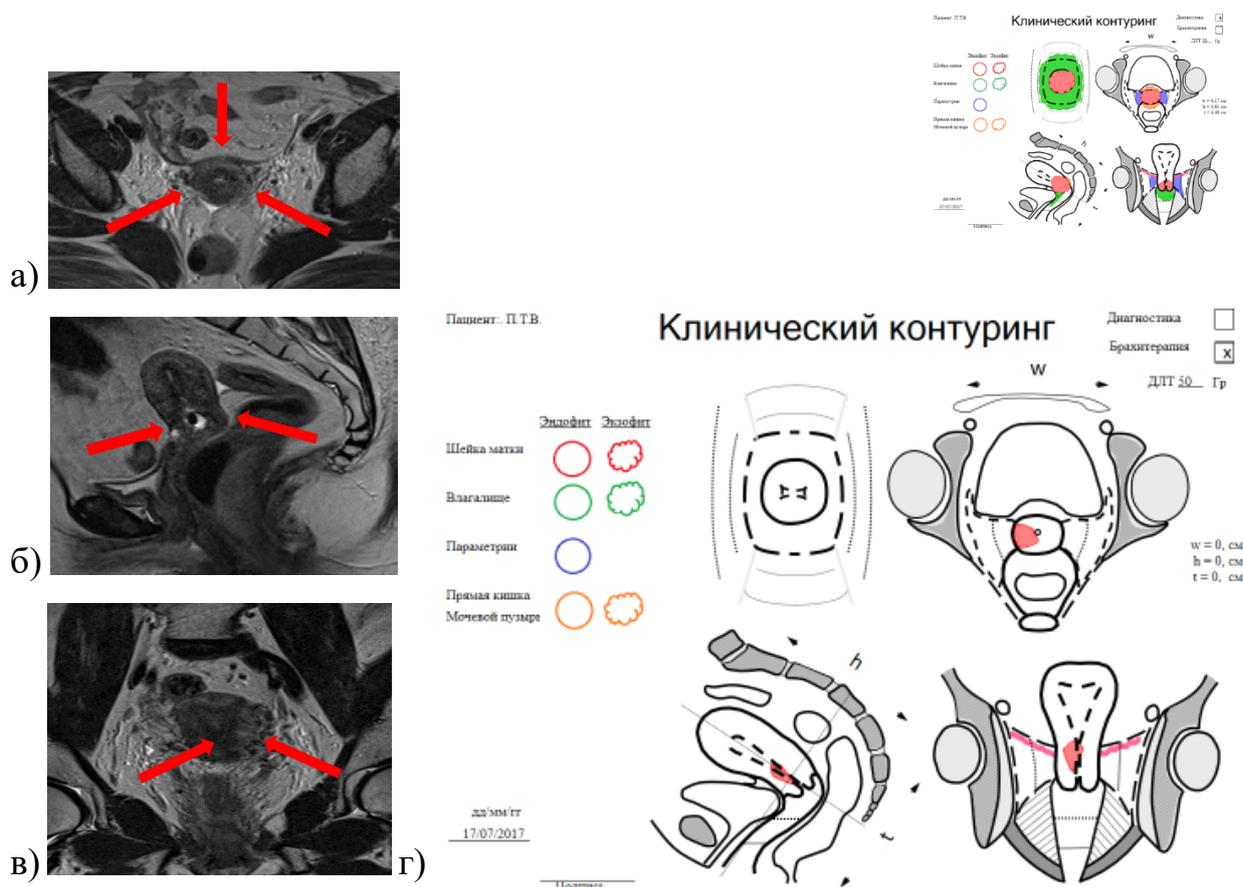


Рисунок 22 – МРТ-исследование в трех проекциях: а) трансверсальный срез, б) сагиттальный срез, в) корональный срез. Стрелками показана остаточная опухоль больной РШМ IIб стадии после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения ХТ. г) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-изображениям

Таким образом, имея четкое представление о распространенности опухолевого процесса на момент проведения ВПЛТ, получив хороший эффект от ДЛТ, зная объем остаточной опухоли, учитывая первичное распространение опухолевого процесса нами была выбрана ВПЛТ в ускоренном режиме.

2 вариант. Полная ремиссия.

На МРТ-изображениях (рисунок 23 а, б, в, г) показано первичное распространение опухолевого процесса у больной К, 33 лет, РШМ IIВ стадии. Выявлено опухолевое образование в шейке матки размерами 3,17x3,45x3,0 см, с распространением на передний, боковые и минимально задний своды влагалища, с

инфильтрацией стенок влагалища до средней/трети, с инфильтрацией параметриев с двух сторон, не достигающей костных структур таза.

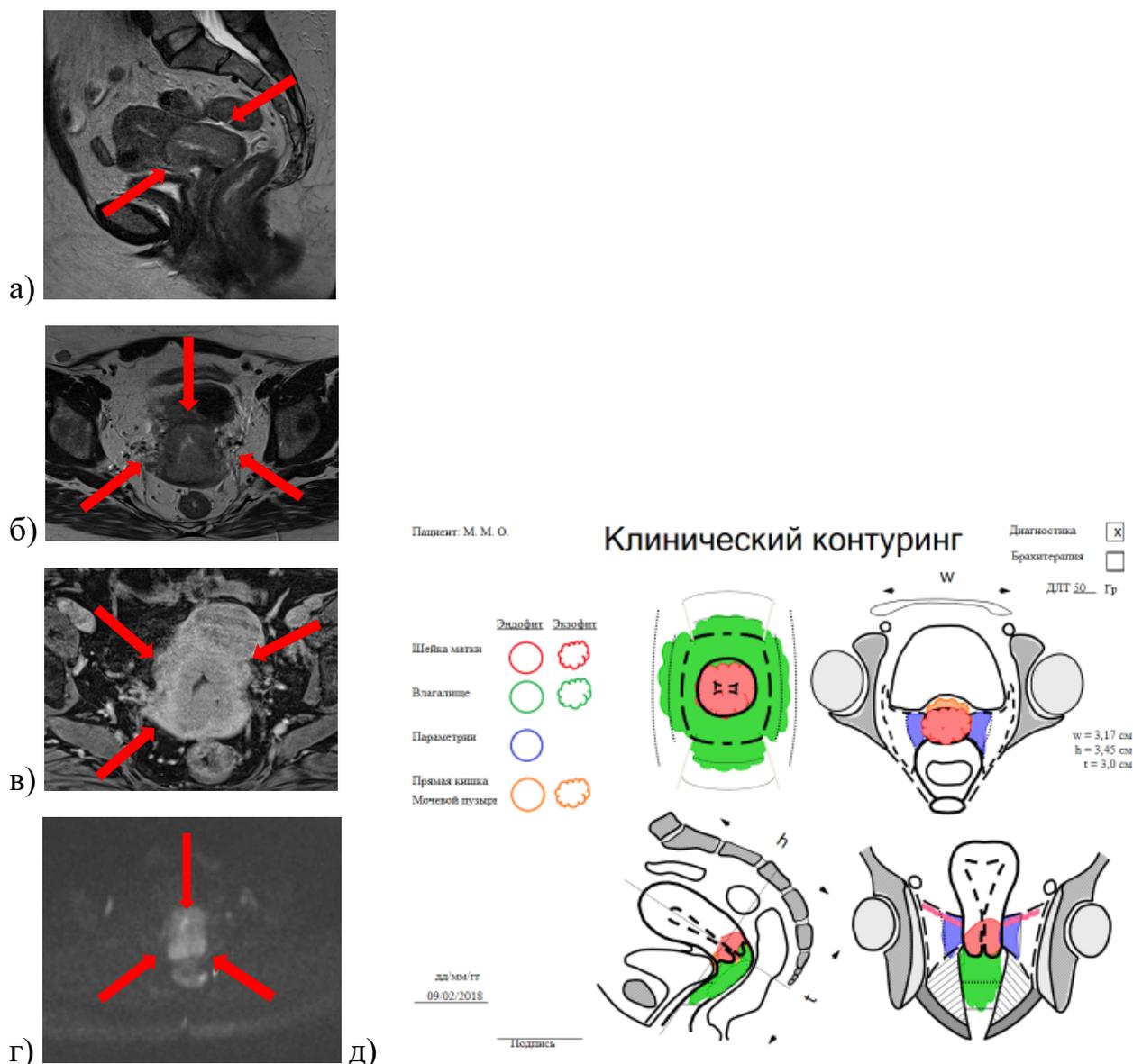


Рисунок 23 – а) сагиттальный срез, б) трансверсальный срез, в) режим динамического контрастирования, г) диффузно-взвешенное изображение. Стрелками показано первичное распространение опухоли шейки матки ПВ стадии. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки нарушена. Вся шейка матки выполнена опухолью солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на тело матки (доходит до внутреннего зева), на передний и латеральные параметрии (не доходит до стенок таза), а также на своды и верхнюю половину влагалища, д) заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования.

Пациентке проведена ДЛТ на область малого таза и зон регионарного метастазирования СД – 50Гр на CTV-T HR на фоне еженедельного введения Цисплатина 40 мг\м² (6 введений). После этапа конформного облучения пациентке было проведено МРТ-исследование органов малого таза (рисунок 24 а, б, в, г), по данным которого получен полный ответ опухоли на проводимую терапию, остаточная опухоль не определялась.

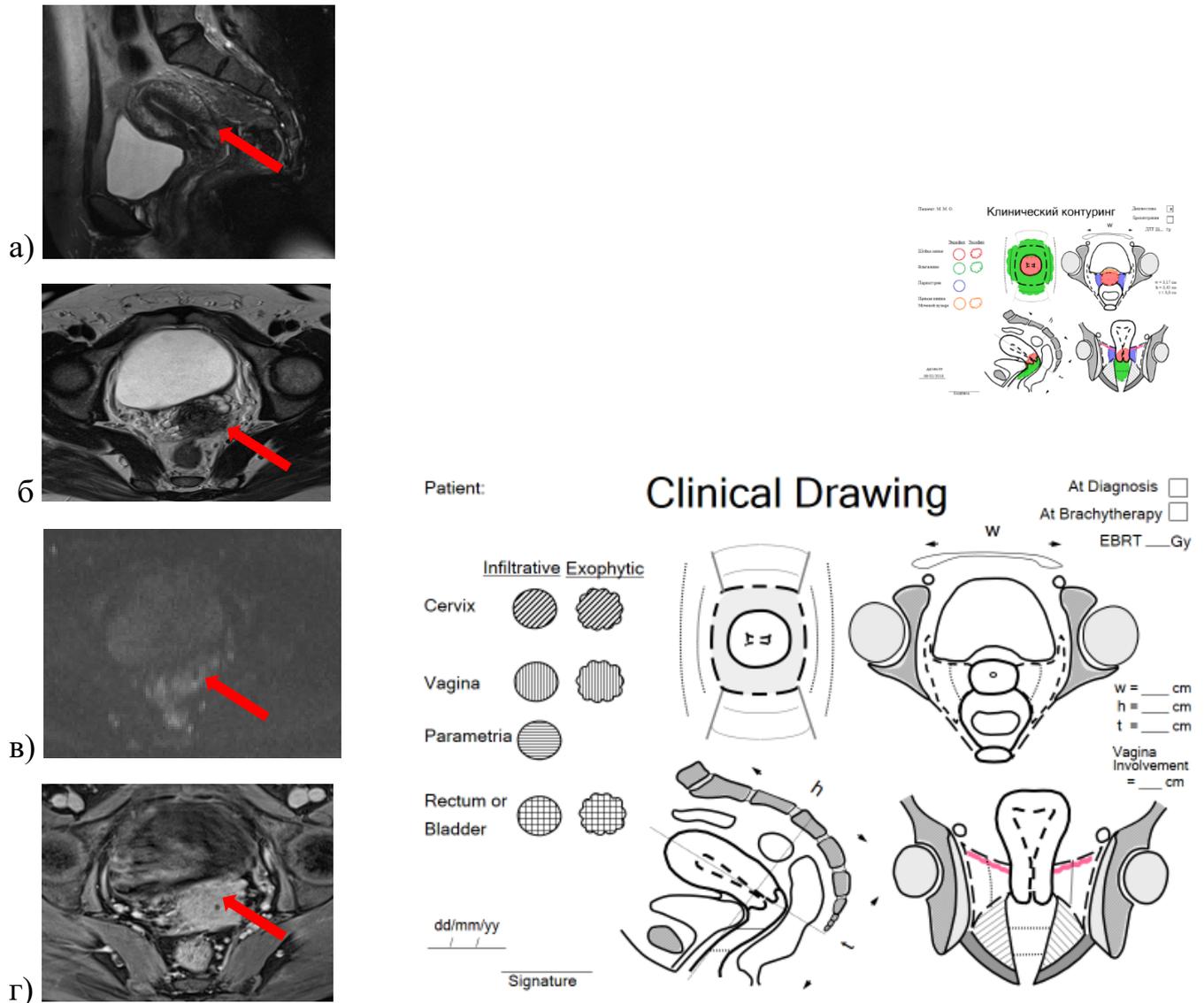


Рисунок 24 – МРТ-исследование после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения ХТ а) сагиттальный срез, б) трансверсальный срез в) диффузно-взвешенное изображение, г) режим динамического контрастирования. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки восстановилась. В шейке матки отмечается участок фиброзной ткани, данных за наличие остаточной опухоли или прогрессирования заболевания не выявлено

Учитывая первичное опухолевое распространение, полный ответ опухоли на проводимую терапию, для данной пациентки также был выбран ускоренный режим ВПЛТ.

3 вариант. Отсутствие эффекта от проведенной конформной лучевой терапии.

На момент диагностики у больной М., 47 лет, РШМ ШВ стадии, по данным МРТ-исследования (рисунок 25 а, б, в, г), общий размер опухолевого образования составлял: 6,38х6,14х6,42 см, опухоль распространялась на передний, задний, боковые своды влагалища, инфильтрируя латеральные и задний парацервикс с инвазией мезоректальной фасции, с инфильтрацией предпузырной клетчатки.

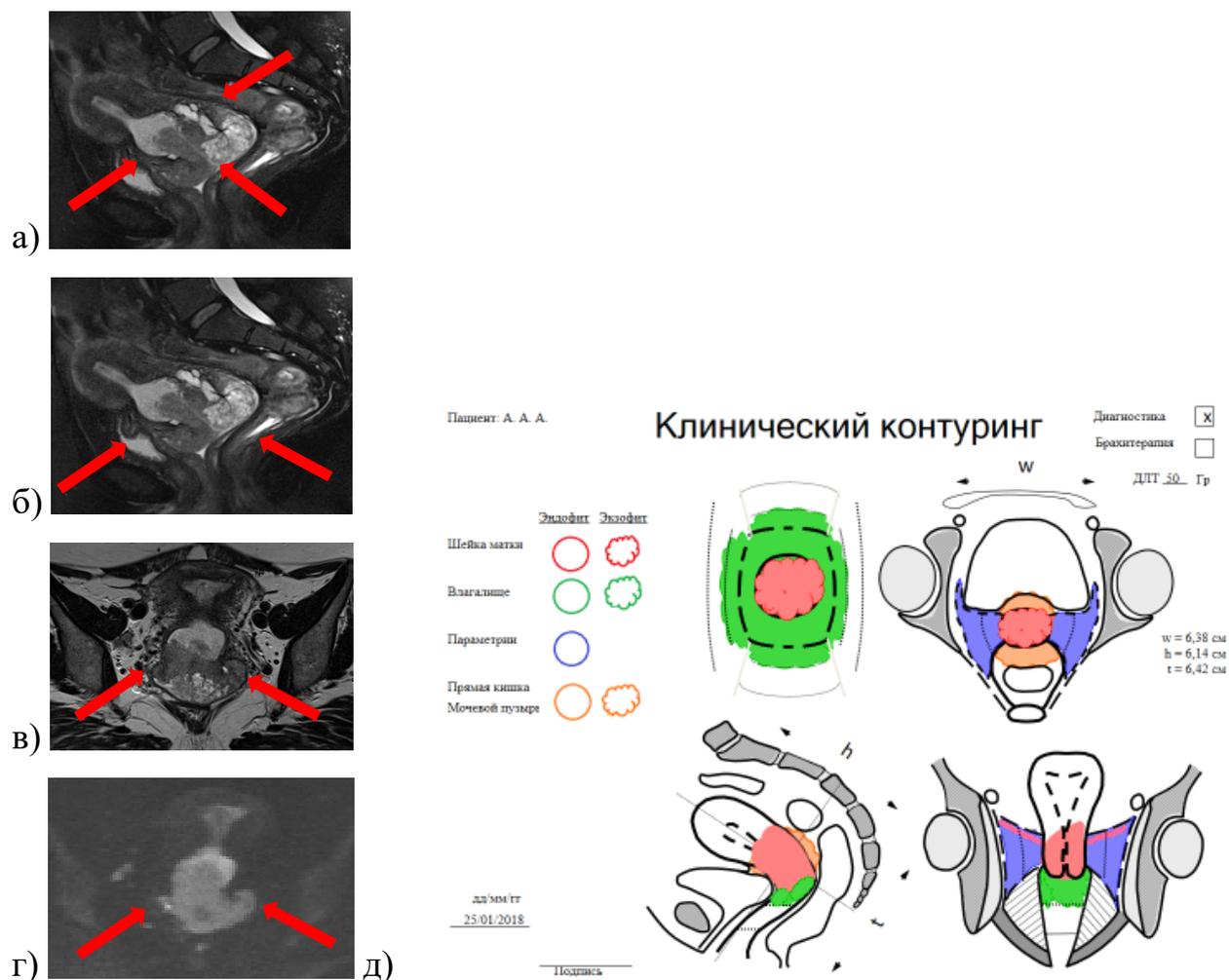


Рисунок 25 – Первичное распространение опухоли шейки матки на МРТ-изображениях а) сагиттальный срез, б) режим динамического контрастирования, в) трансверсальный срез, г) диффузно-взвешенное изображение. Стрелками показано первичное распространение опухоли шейки матки. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки нарушена. Вся шейка матки выполнена опухолью кистозно-солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на тело матки, в окружающую параметральную клетчатку во все стороны (доходит до стенок таза), а также на своды и верхнюю треть стенок влагалища. д) заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования.

Пациентке была проведена дистанционная конформная лучевая терапия на область малого таза и зон регионарного метастазирования СД – 50Гр на

CTV-T HR на фоне еженедельного введения Цисплатина 40 мг/м^2 (6 введений). Для оценки эффекта проведено МРТ-исследование органов малого таза после окончания этапа ДЛТ, по результатам которого отмечено лишь частичное сокращение размеров первичной опухоли до $4,0 \times 3,65 \times 2,2 \text{ см}$, (рисунок 26 а, б, в, г), что соответственно отражено на карте клинического контуринга (рисунок 26 д).

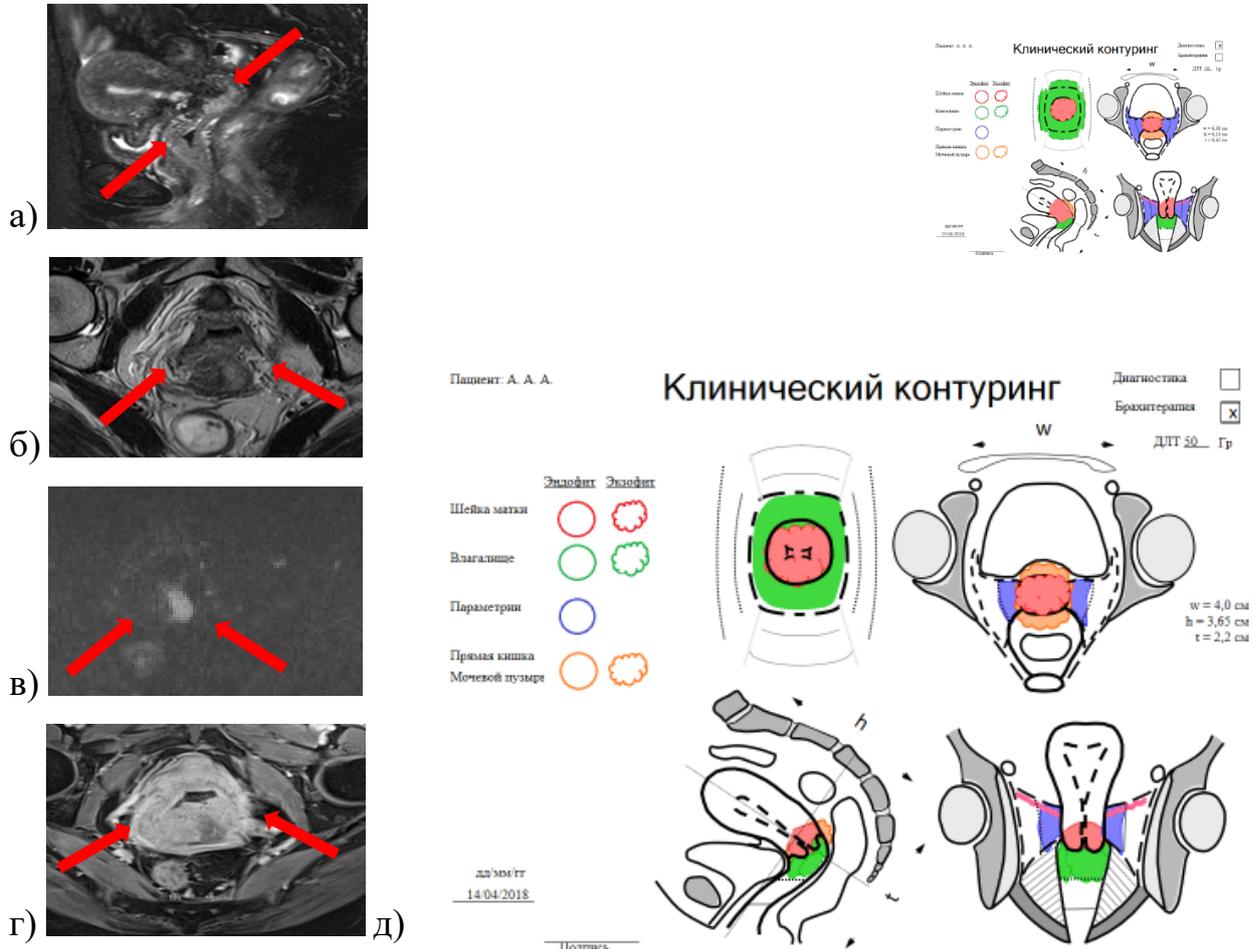


Рисунок 26 – МРТ-исследование после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения ХТ а) сагиттальный срез, б) трансверсальный срез, в) диффузно-взвешенное изображение, г) режим динамического контрастирования. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки нарушена. В дистальной части шейки матки по правой полуокружности отмечается остаточная опухоль солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на передний параметрий, задний свод и верхнюю треть влагалища. Достоверных данных за вовлечение мочевого пузыря и прямой кишки не выявлено, д) заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования.

Учитывая отсутствие эффекта от проведенной химиолучевой терапии, отсутствие условий для проведения ВПЛТ в ускоренном режиме из-за некроза, данной пациентке была проведена ВПЛТ в стандартном режиме фракционирования дозы с индивидуальным подбором размера аппликатора.

Таким образом, составление карт «Клинический контуринг» на момент первичной диагностики РШМ и перед проведением сеанса ВПЛТ помогает клиницисту оптимизировать процесс ВПЛТ, выработать тактику ведения пациента и четкую последовательность действий в сложном процессе составления программы для ВПЛТ.

2.6. Методика и этапы внутриволостной лучевой терапии

Планирование сеанса ВПЛТ основывалось на рекомендациях "ICRU 88/GEC ESTRO Report", где представлены основные понятия и параметры для проведения ВПЛТ под контролем визуализации [60].

В нашем исследовании перед ВПЛТ были поставлены конкретные цели:

1. Повышение оптимального и безопасного применения ВПЛТ
2. Внедрение в клиническую практику нестандартной схемы фракционирования
3. Сокращение общего времени лечения < 50-55 дней
4. Повышение уровня локального контроля при лечении опухолей маленьких размеров и опухолей с хорошим ответом на дистанционную конформную лучевую терапию
5. Улучшение локального контроля при лечении опухолей больших размеров и опухолей с плохим ответом на дистанционную конформную лучевую терапию путем внедрения нестандартной схемы фракционирования при ВПЛТ
6. Уменьшение лучевых реакций и осложнений, связанных с ВПЛТ.

В отделении радиохирургии НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина применяется ВПЛТ высокой мощности дозы с использованием источника Ir¹⁹² на аппарате Microselectron-HDR.

2.6.1. Выбор режима фракционирования ВПЛТ

На сегодняшний день, выбор режима фракционирования ВПЛТ, при котором будет возможным подведение максимальной дозы к объему мишени при минимальном воздействии на окружающие нормальные органы и ткани за максимально короткий период времени – является одной из важных задач, для клинициста.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен многолетний опыт фракционирования ВПЛТ в режиме гипофракционирования 4 фракции с предписанной дозой 7,5 Гр и интервалом 5-6 дней между фракциями. С мая 2014 года в отделении радиохирургии НМИЦ Онкологии разработан и внедрен в лечебную практику ускоренный режим фракционирования ВПЛТ: 4 фракции с предписанной дозой 7 Гр на 1,2 и 8,9 дни лечения. Выбор ускоренного режима фракционирования с сокращением общей продолжительности ВПЛТ до 9 дней основывался на модели репарации сублетальных повреждений Теймса-Дейла, в котором определен период полувосстановления сублетальных повреждений в нормальных клетках органов и тканей и клетках опухоли (исследования В.Н. Чехонадского с соавт., 1995,1999,2000 гг.). Следовательно, у нас появилась возможность модифицировать режим ВПЛТ [27; 28; 29].

В настоящее время нет каких-либо однозначных показаний в пользу того или другого режим фракционирования [16].

Показания к проведению ВПЛТ в ускоренном режиме:

1. Полный и хороший ответ на ДЛТ
2. Отсутствие противопоказаний для проведения внутрисполостной лучевой терапии таких, как:
 - тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной систем, заболевания печени, почек в стадии декомпенсации
 - лейкопения (< 3200 в 1мм), тромбоцитопения (< 150000), анемия 3 степени тяжести
 - кахексия, крайне тяжелое состояние пациентки

- развитие осложнений в процессе лечения (кровотечение из распадающейся опухоли, геморрагический цистит, ректит и радиопелит 3-4 степени тяжести)
- наличие системных воспалительных заболеваний
- острые воспалительные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой
- выраженные воспалительные заболевания в зоне облучения
- психические заболевания с потерей ориентации во времени и пространстве
- туберкулез
- проведение лучевой терапии в анамнезе
- пожилой возраст пациентки

3. Согласие пациента.

На рисунках 27 и 28 продемонстрированы соответствующие схемы лечения в двух группах больных РШМ.

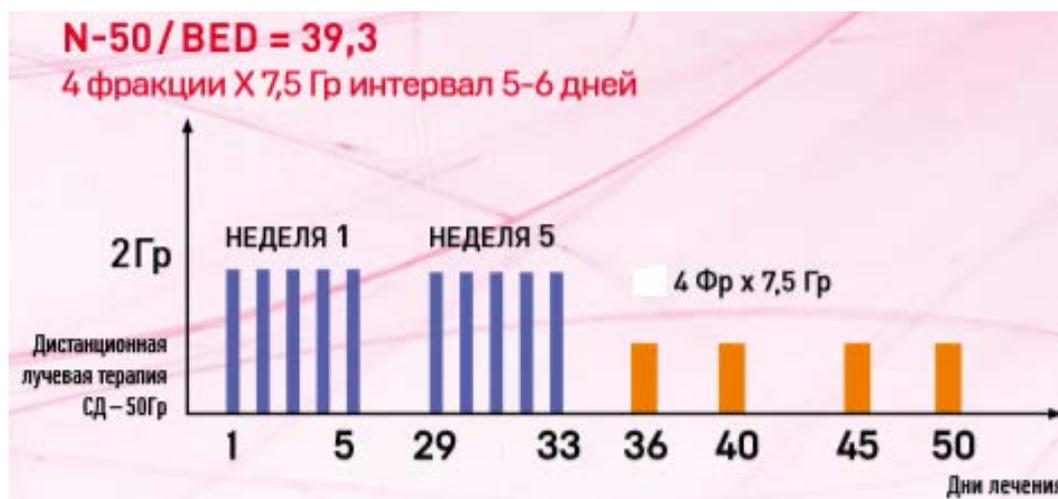


Рисунок 27 – Схема стандартного режима фракционирования дозы ВПЛТ (при условии, если дистанционная конформная лучевая терапия начата в понедельник, BED – биологически эквивалентная доза)



Рисунок 28 – Схема ускоренного режима фракционирования дозы ВПЛТ (при условии, если дистанционная конформная лучевая терапия начата в понедельник)

2.6.2. Внедрение выбранного эндостата в полость матки

Выбор маточного эндостата необходимой длины, угла наклона и диаметра кольцевого влагалищного аппликатора осуществлялся по данным: анатомо-патологической ситуации, полученной при ректо-вагинальном исследовании пациентки; определения эффекта от проведенного этапа ДЛТ; определения остаточного объема опухоли на момент проведения ВПЛТ, по предварительно произведенному МРТ-исследованию органов малого таза на момент окончания курса ДЛТ; выраженности сводов влагалища и длины полости матки.

В арсенале клиники представлено достаточное число различных аппликаторов для проведения ВПЛТ под контролем визуализации в каждом конкретном случае (рисунок 29).



Рисунок 29 – Виды КТ и МРТ-совместимых аппликаторов для проведения внутриматочной и внутритканевой лучевой терапии на гамма-аппарате MicroSelectron-HDR

Всем пациентам, включенным в исследование, ВПЛТ осуществлялась КТ/МРТ совместимыми аппликаторами, которые представляют собой тандем, состоящий из маточного эндостата с переменными углами наклона по центральной оси (30° , 45° и 60°) и кольцевого влагалищного аппликатора различного диаметра (26 мм, 30 мм, 34 мм), подбираемого в зависимости от диаметра шейки матки и выраженности сводов влагалища.

Для обеспечения хорошей релаксации тазовой мускулатуры, обеспечения комфорта для пациентки и создания оптимальных условий работы для врача, внедрение выбранного эндостата в полость матки осуществлялось под внутривенной анестезией: S. Phentanyl 0,005% + Propofol. Общая анестезия являлась наилучшим типом седации, позволяющая врачу произвести все этапы установки аппликатора с последующей тугой тампонадой влагалища безболезненно для пациентки.

Особое значение имела подготовка кишечника перед сеансом ВПЛТ.

В радиохирургической операционной под в/в анестезией, операционное поле обрабатывалось растворами антисептиков. Осуществлялась установка катетера Фолея. Для ВПЛТ опорожнялся мочевой пузырь, с последующим введением 1,5-

2,0 мл 76 % раствора Урографина, если планировались на этапе топометрической подготовки КТ-исследования, или 5,0 мл физиологического раствора для проведения на этапе топометрической подготовки МРТ-исследования. Далее, с учетом данных, полученных при УЗИ и МРТ-исследовании, проводилось зондирование матки, определялась ее длина. Цервикальный канал расширялся расширителями Гегара до № 5-6. Выбор аппликатора осуществлялся в зависимости от анатомического строения, топографии опухоли на момент проведения ВПЛТ. Аппликатор располагался в тесном контакте с шейкой матки и опухолью. Важным моментом для оптимального расположения аппликатора в полости матки и во влагалище являлась тугая тампонада влагалищных сводов с целью уменьшения дозовой нагрузки на органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка).

Во время данной хирургической манипуляции у ряда пациенток с высоким риском перфорации полости матки установка системы аппликаторов производилась под УЗ-контролем, что позволяло подтвердить адекватную установку аппликатора в полости матки.

2.6.3. Топометрическая подготовка

В группе со стандартным режимом ВПЛТ КТ-топометрия проведена 11 пациенткам, МРТ-топометрия – 40 пациенткам. В группе с ускоренным режимом ВПЛТ – у 10 и 40 пациенток, соответственно.

Топометрическое исследование обеспечивало визуализацию расположения аппликатора в полости матки, а также визуализацию опухолевого объема шейки матки. Проведение КТ/МРТ-исследования с установленной системой осуществлялось в положении лежа на спине. При правильной тампонаде влагалища, система хорошо фиксировалась относительно опухоли и шейки матки, следовательно, признаки смещения аппликатора при перемещении больной с операционного стола на каталку и с каталки на аппарат не определялись.

Известно, что МРТ-исследование является стандартом при планировании сеанса ВПЛТ. При планировании сеанса лечения использовались T2-взвешенные изображения органов малого таза, которые были выполнены как минимум в трех проекциях (паратрансверсально, паракоронально, парасагиттально), расстояние

между сканами – 3 мм. При МРТ-исследовании (рисунок 30 а) мы получали четкую визуализацию органов риска (мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки) и визуализацию остаточной опухоли. В зависимости от технической ситуации, МРТ-топометрия могла быть заменена на КТ-топометрию.

КТ-изображения (рисунок 30 б) значительно ограничивали визуализацию мягкотканного объема опухоли.

Таким образом, проведя топометрическую подготовку, мы получали четкую топографо-анатомическую информацию для оконтуривания остаточного опухолевого объема относительно установленной системы аппликатора и органов риска.

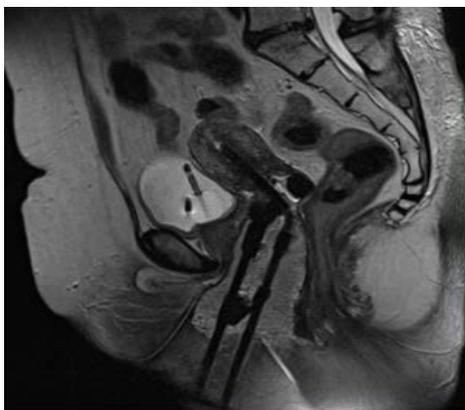


Рисунок 30 а – МРТ-топометрия.

В полости матки на сагиттальном МРТ изображении визуализируется МРТ-совместимая система аппликатора. Четкая визуализация органов риска (контрастированный мочевой пузырь, с баллоном, прямая кишка, сигмовидная кишка)

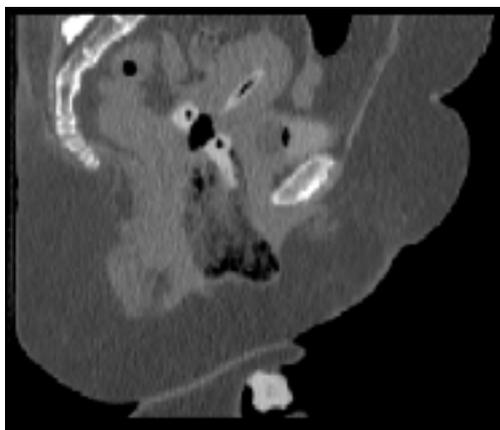


Рисунок 30 б – КТ-топометрия. Визуализация мягкотканного объема опухоли и органов риска ограничена.

2.6.4. Оконтуривание объема-мишени и органов риска

Оконтуривание объема-мишени, т.е. остаточной опухоли шейки матки и органов риска для проведения внутриволостного облучения является обязательным в плане дозиметрического планирования дозового распределения.

В нашем исследовании в группе при стандартном режиме фракционирования такой этап выполнялся только перед первой фракцией ВПЛТ. Последующие фракции облучения в этой программе проводились с использованием аппликатора, выбранного при первой фракции и осуществлялись по плану лечения, рассчитанного для первой фракции.

В группе ускоренного режима ВПЛТ оконтуривание остаточного объема опухоли шейки матки и органов риска проводилось на каждом этапе внедрения системы аппликатора, соответственно, перед серией сдвоенных первых двух фракций и последующих сдвоенных третьей и четвертой фракциями ВПЛТ.

Для обеспечения оптимальной реконструкции аппликатора, четкой визуализации остаточной опухоли и органов риска использовали толщину среза КТ/МРТ 2,5-3 мм. В случаях проведения МРТ исследования в плане контроля визуализации, МРТ-изображения проводили параллельно оси аппликатора, т.е. паратрансверсально, паракоронально и парасаггитально. Таким образом, данные изображения превосходили прямые поперечные, корональные и сагиттальные изображения как для реконструкции аппликатора, так и для оконтуривания объемов.

Оконтуривание объемов и органов риска осуществлялось в системе планирования Oncentra Brachy для аппарата MicroSelectron-HDR в соответствии с рекомендациями GEC ESTRO и ICRU/GEC ESTRO, 89. В случаях оконтуривания по МРТ изображениям мы придерживались определенных понятий (рисунок 31 а, б).

GTV_{res} – остаточная макроскопическая опухоль на момент проведения ВПЛТ. GTV_{res} обозначает клинические и/или визуальные характеристики, схожие с GTV-Tinit, и может представлять собой макроскопически определяемую

остаточную опухоль и/или микроскопически и/или даже быть без остаточного проявления заболевания.

Остаточная патологическая ткань. Может окружать остаточный GTVres и иметь различные клинические и/или визуальные характеристики, такие как – отек, фиброз тканей. Данный объем всегда находится в области исходного GTV-Tinit.

Адаптивный CTV-T (CTV-Tadapt) может быть определен после любой фазы лечения и включает в себя GTV-Tres и остаточную окружающую патологическую ткань, если она присутствует. Адаптивный CTV-T является суб-объемом исходного CTV-T за исключением случаев, когда определяется прогрессирование опухолевого процесса.

Адаптивный высокий риск CTV-T (CTV-T HRadapt). Определяется как специфическая форма адаптивного CTV-T для лучевой терапии РШМ. CTV-T HRadapt включает в себя GTV-Tres, всю шейку матки и остаточную патологическую ткань. Этот объем несет наибольший риск возобновления опухолевой трансформации. CTV-T HRadapt для РШМ определяется по данным клинических исследований и путем визуализации на момент ВПЛТ после 45-50 Гр от дистанционной конформной лучевой терапии с/без химиотерапии при МРРШМ.

Промежуточный риск CTV-T (CTV-T IR) представляет собой область, объединяющую CTV-T HRadapt и возможную микроинвазию.

Адаптивный низкий риск CTV-T (CTV-T LRadapt) представляет собой отдельные области, предполагаемого микроскопического распространение опухолевого процесса от первичной опухоли. CTV-T LRadapt включает в себя параметрии, все тело матки, верхнюю/треть влагалища, паравезикальную и параректальную клетчатки. (CTV-T LRadapt всегда включает в себя CTV-T LRadapt и CTV-T IR.

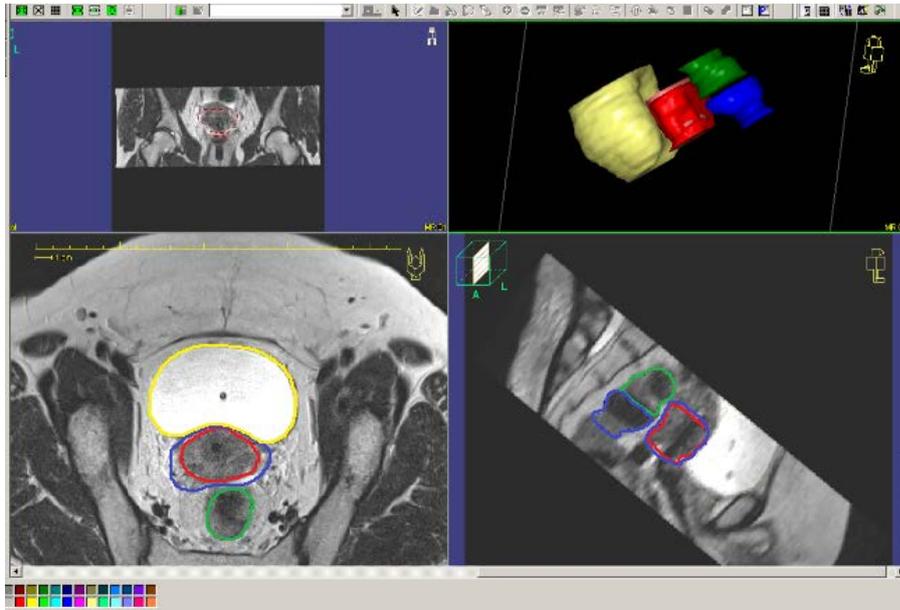


Рисунок 31 а – Пример оконтуривания объемов опухоли и органов риска по МРТ-изображениям. Желтым цветом выделен мочевой пузырь, синим – прямая кишка, зеленым – сигмовидная кишка. CTV-T HRadart – представлен красным цветом; CTV-T IR – синим цветом

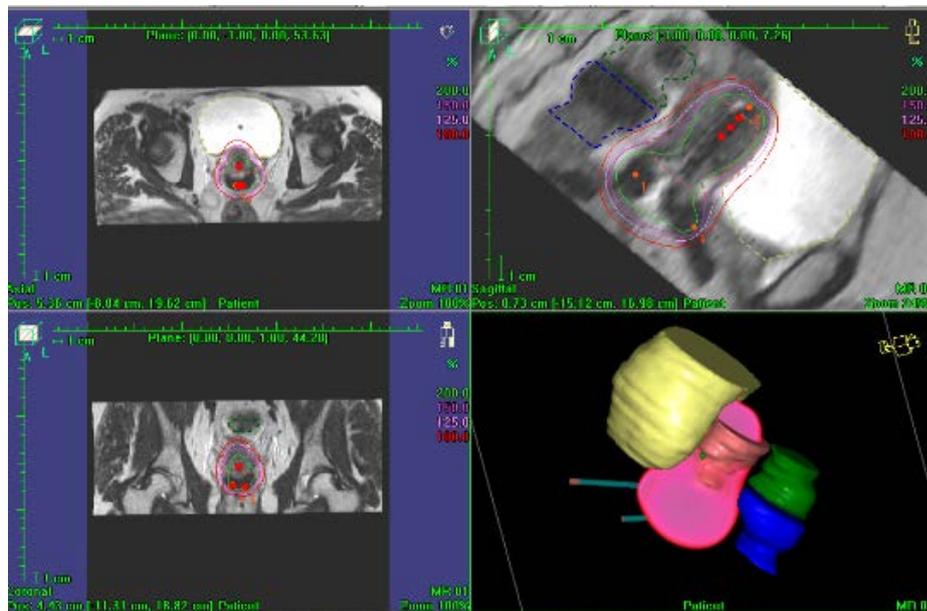
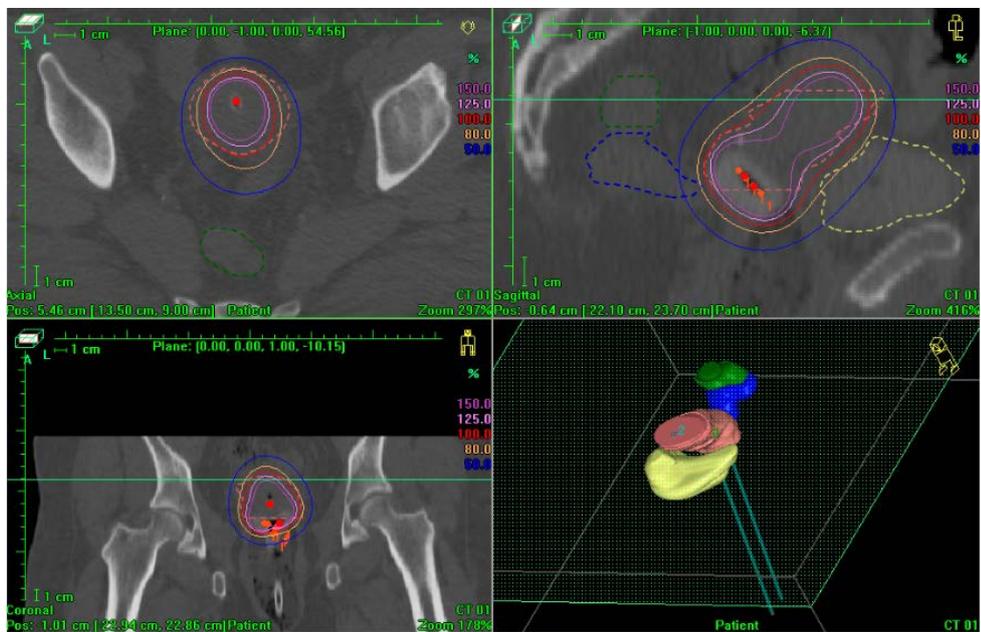
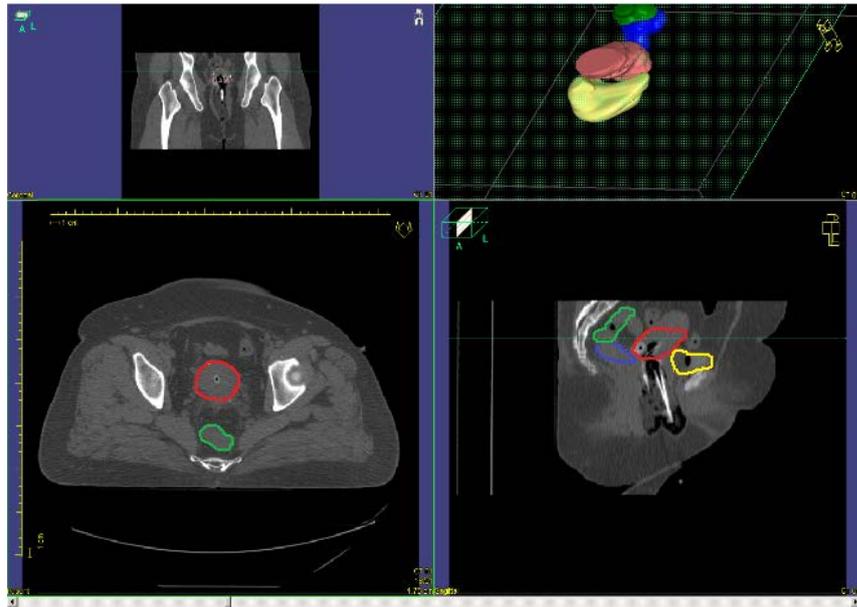


Рисунок 31 б – Дозовое покрытие объема мишени с учетом расположения органов риска

При оконтуривании клинических объемов опухоли шейки матки и органов риска по КТ-изображениям (рисунок 32) макроскопически визуализируемый объем

опухоли на момент проведения ВПЛТ (GTVres), согласно рекомендациям GEC-ESTRO, не учитывался. В данной ситуации учитывался только CTV-Tadart, т.е. клинический объем мишени или непосредственно мишень. При планировании сеанса ВПЛТ по КТ-изображениям этот объем включал в себя всю шейку матки, тело матки (дно тело матки не включалось в CTV-Tadart, т.к. не является зоной регионарного риска) и своды влагалища.



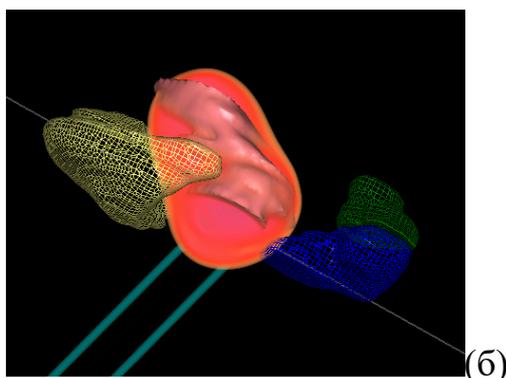


Рисунок 32 – Пример оконтуривания клинических объемов и органов риска по КТ-изображениям (а) и дозовое покрытие объема мишени (б) с учетом расположения органов риска. CTV-Tadapt – представлен красным цветом; органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка)

Таким образом, КТ/МРТ-топометрия, визуализация объема мишени и органов риска, оконтуривание объемов и дозиметрическое планирование при ВПЛТ в ускоренном режиме осуществлялось нами дважды – перед первой серией сдвоенных фракций и второй, что дало нам возможность оценивать степень резорбции опухоли более точно после первых двух сеансов лечения, корректировать дозу на мишень при следующем дозиметрическом планировании для последующих третьей и четвертой фракций не превышая при этом нагрузку на органы риска.

В ходе анализа суммарные дозы на D90 CTV-T HRadapt в курсе внутриполостного облучения в группах составили:

В группе А отмечен D90: при первичном размере опухоли ШМ ≤ 4 см – среднее значение составило РД $7,8 \pm 0,2$ Гр, СД – $46,3 \pm 0,8$ иГр, медиана 8 Гр (от 6 до 9 Гр), при размере опухоли ШМ ≥ 4 см – РД - $7,8 \pm 0,1$ Гр, СД – $46,3 \pm 0,5$ иГр медиана 8 Гр (от 6 до 10 Гр).

В группе В при размере опухоли ШМ ≤ 4 см, для 1,2 фракции – среднее значение составило РД – $7,2 \pm 0,2$ Гр, медиана 7,25 Гр (от 6,4 до 7,9 Гр), для 3,4 фракции $7,4 \pm 0,3$ Гр, медиана 7,3 Гр, (от 6,2 до 8,4 Гр), СД – $42,1 \pm 1,1$ иГр, $p=0,7$.

При размере опухоли ШМ ≥ 4 см, для 1,2 фракции среднее значение составило $7,1 \pm 0,1$ Гр, медиана 7,1 Гр (от 5,8 до 8,5 Гр), для 3,4 фракции $7,25 \pm 0,1$ Гр, медиана 7,21 Гр (от 5,3 до 9,1 Гр), СД – $41,7 \pm 0,5$ и Гр, $p=0,33$.

2.6.5. Оценка дозовых нагрузок на органы риска (OAR) – прямая кишка, сигмовидная кишка, мочевого пузыря

Согласно рекомендациям GEC-ESTRO, со стороны органов риска анализировались интегральные гистограммы дозы-объем (DVH) по параметрам: D0,1cc, D1cc, D2cc, D5cc.

D1cc – это величина, которая показывает минимальную дозу в 1 см³ органа, получающего максимальную дозную нагрузку. D2cc – величина, показывающая минимальную дозу в 2 см³ органа, получающего максимальную дозовую нагрузку.

Наиболее облучаемая ткань органов риска, это объемы, прилегающие к аппликатору, т.е. объемы 0,1 см³., 2см³ и 5 см³, как представлено на рисунке 33.

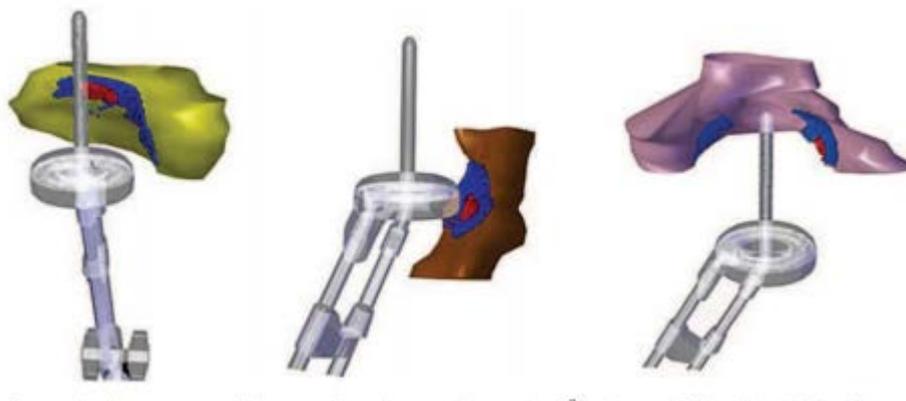


Рисунок 33 – Трехмерная реконструкция, показывающая объемы 2см³ (синяя область) для мочевого пузыря (желтый цвет), прямой кишки (коричневый цвет) и сигмовидной кишки (фиолетовый цвет). Объем 0,1 см³ (область красного цвета) – наиболее облучаемая ткань

При оценки лучевых реакций со стороны органов риска (мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки) учитывалась суммарная лучевая нагрузка от двух этапов сочетанной лучевой терапии. При планировании сеанса ВПЛТ мы придерживались ограничений, согласно рекомендациям ESTRO, представленных в таблице 4.

Таблица 4 –Толерантные дозы на объем 2см³ органов риска при $\alpha/\beta=3$ от курса сочетанной лучевой терапии РШМ, (рекомендации GEC-ESTRO)

| Орган риска | Предел дозы EQD ₂ , Гр. |
|-------------------|------------------------------------|
| Мочевой пузырь | 90 |
| Прямая кишка | 70 |
| Сигмовидная кишка | 70 |

Таким образом, в нашем исследовании в группе А суммарная доза на D2cc для мочевого пузыря при первичном размере опухоли ШМ ≤ 4 см, составила $28,0 \pm 1,2$ иГр, медиана 5,0 (т 2,0 до 6,0 Гр); для прямой кишки $18,2 \pm 1,2$ иГр, медиана 3,0 (от 2,0 до 6,0 Гр); для сигмовидной кишки $19,0 \pm 1,0$ иГр, медиана 3,0 (от 2,0 до 6,0 Гр).

При первичном размере опухоли шейки матки ≥ 4 см, соответственно, $26,0 \pm 0,8$ иГр, медиана 4,0 (от 2,0 до 7,0 Гр); $16,1 \pm 0,7$ иГр, медиана 3,0 (от 1,0 до 5,0Гр); $21,5 \pm 0,8$ иГр, медиана 4,0 (от 1,0 до 6,0 Гр).

В группе В при размере опухоли шейки матки на момент первичной диагностики ≤ 4 см суммарная доза на D2cc для 1,2 и 3,4 фракций для мочевого пузыря составила $24,2 \pm 1,2$ иГр; для прямой кишки $12,7 \pm 1,4$ иГр; для сигмовидной кишки $14,9 \pm 1,2$ иГр.

При размере опухоли ШМ на момент первичной диагностики ≥ 4 см, соответственно, $20,7 \pm 0,7$ иГр; $14,3 \pm 2,5$ иГр; $20,8 \pm 0,8$ иГр

2.6.6. Дозиметрическое планирование и оценка параметров гистограмм доза-объем (ГДО)

Для расчета доз при ВПЛТ применялась линейно-квадратичная модель (ЛКМ) и биологически эквивалентная доза (EQD₂).

Для стандартного и ускоренного режимов фракционирования при ВПЛТ была задана предписанная доза, т.е. запланированная доза, которая должна охватывать мишень в максимально возможной степени. Для стандартного режима фракционирования (группа А) предписанная доза составила – 7,5 Гр за фракцию,

для ускоренного режима фракционирования (группа В) – 7 Гр. Предписанная доза всегда относится к объему-мишени.

Объективный охват мишени оценивался при использовании параметров DVH. Для описания DVH применялись определенные величины, описанные в рекомендациях GEC-ESTRO II, которые характеризовали охват мишени изодозой:

D100 – это минимальная доза, полученная в 100% объема и максимальная из изодоз, охватывающая всю мишень.

D90 – это величина, которая характеризует дозу за фракцию. Охватывает 90% объема мишени.

V100 – величина, показывающая на сколько близко можно достичь предписанный охват мишени. Это отношение объема мишени, охваченного 100% изодозой ко всему объему мишени.

При оценки объема и дозы осуществлялась оценка каждой фракции и производился расчет биологически эквивалентной дозы. Далее для получения суммарной биологически взвешенной дозы складывались данные всех фракций. Полученная величина складывалась с дозой от конформной лучевой терапией на заданный объем CTV-NR и полученная сумма, представляла собой общую биологически взвешенную дозу, которую получили ткани. В тех случаях, когда выполнения критерия – достаточное дозовый охват мишени при отсутствии превышения пределов лучевых нагрузок на органы риска не выполнялось, решение принималось для каждой пациентки индивидуально.

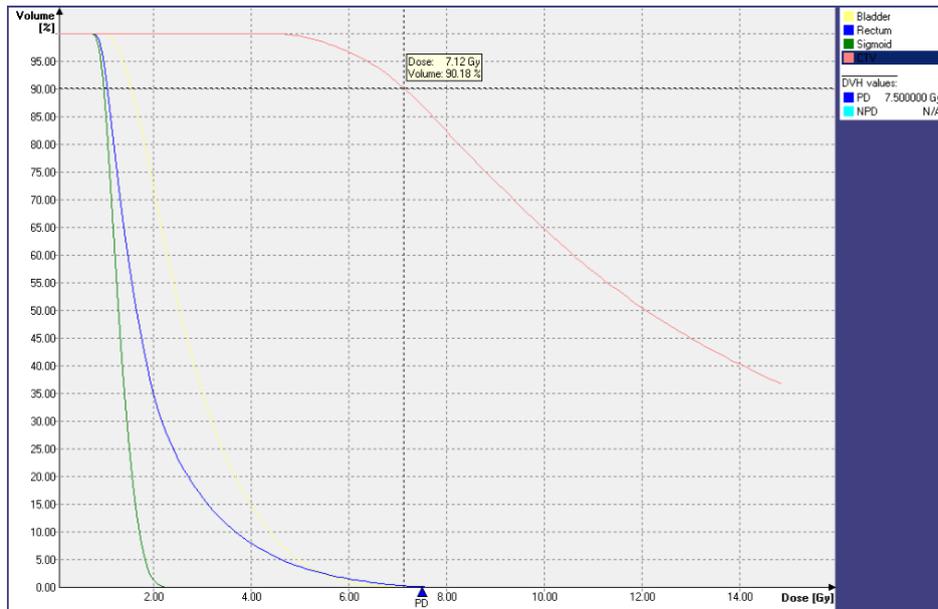


Рисунок 34 – Пример гистограммы доза-объем по КТ планированию для CTV-Tadart и органов риска (мочевой пузырь- желтая линия, сигмовидная кишка –зеленая линия и прямая кишка – синяя линия) для одной фракции ВПЛТ с высокой мощностью дозы

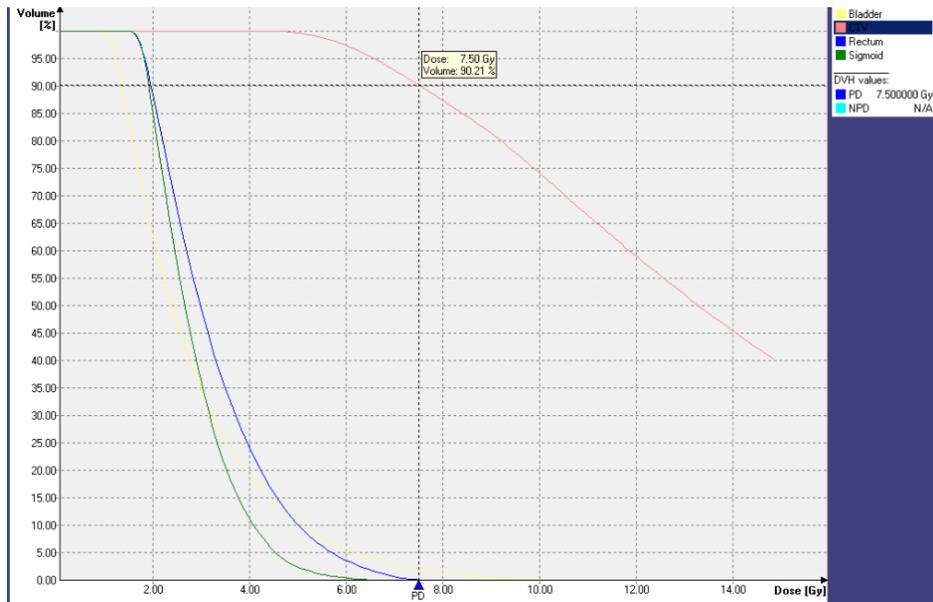


Рисунок 35 – Пример гистограммы доза-объем по МРТ планированию для CTV-Tadart и органов риска (мочевой пузырь- желтая линия, сигмовидная кишка –зеленая линия и прямая кишка – синяя линия) для одной фракции ВПЛТ с высокой мощностью дозы

Таким образом, внутриполостная лучевая терапия под контролем визуализации стала неотъемлемым инструментом для точного воспроизведения

пространственного соотношения опухолевого объема и нормальных органов и тканей.

2.6.7. Отчетность

В таблице 5 представлены величины описания параметров для пациентки с ускоренным режимом фракционирования при ВПЛТ.

Таблица 5 – Отчетность на этапе внутриволостной лучевой терапии

| | | 1 | 2 | 3 | 4 | Итого |
|---------|-------|------|------|------|------|-------|
| HRCTV | D90 | 7,15 | 7,15 | 7,51 | 7,51 | 42,4 |
| 58,5 | D100 | 4,71 | 4,71 | 4,78 | 4,78 | 23,3 |
| 34,67 | D98 | 5,65 | 5,65 | 5,82 | 5,82 | 30,1 |
| | V100 | 86,9 | 86,9 | 90,2 | 90,2 | |
| Bladder | D2cc | 5,26 | 5,26 | 5,1 | 5,1 | 33,9 |
| 59,2 | D1cc | 5,7 | 5,7 | 5,55 | 5,55 | 38,8 |
| 44,24 | D01cc | 6,71 | 6,71 | 6,7 | 6,7 | 52,0 |
| Rectum | D2cc | 3,75 | 3,75 | 4,87 | 4,87 | 25,5 |
| 21 | D1cc | 4,67 | 4,67 | 5,58 | 5,58 | 33,5 |
| 17,17 | D01cc | 6,87 | 6,87 | 6,99 | 6,99 | 55,0 |
| Sigmoid | D2cc | 1,53 | 1,53 | 3,9 | 3,9 | 13,5 |
| 9,1 | D1cc | 1,69 | 1,69 | 4,42 | 4,42 | 16,3 |
| 15,85 | D01cc | 2,03 | 2,03 | 5,7 | 5,7 | 23,9 |

В отчет включались дозы за одну фракцию. Для всего курса лечения значение общей дозы сообщалось в единицах физической дозы и дополнительно сообщалась величина EQD2

В итоге, средняя продолжительность курса сочетанной химиолучевой терапии в группе А составила 60,4 дня, тогда как в группе В – 47,4 дня, что представляет собой статистически значимые различий (таблица 6).

Таблица 6 – Продолжительность курса сочетанной лучевой терапии у больных РШМ в группе А и В

| | Группа А (n=51) | Группа В (n=50) | p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Продолжительность лечения, дни | 60,4 | 47,4 | 0,0006 |

Таким образом, ВПЛТ под контролем визуализации дала возможность оптимизировать дозовое распределение для подведения максимальной дозы к

объему мишени при минимизации дозовой нагрузки на органы риска. ВПЛТ явилась определяющим этапом лечения, при котором локальный объем получил максимальную дозу воздействия эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционной конформной лучевой терапии и, следовательно, внутриволостная лучевая терапия явилась основным прогностическим фактором в локальном контроле рака шейки матки.

ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Непосредственные результаты сочетанной лучевой терапии

Одним из критериев оценки эффективности проводимой терапии является изучение ответной реакции опухоли.

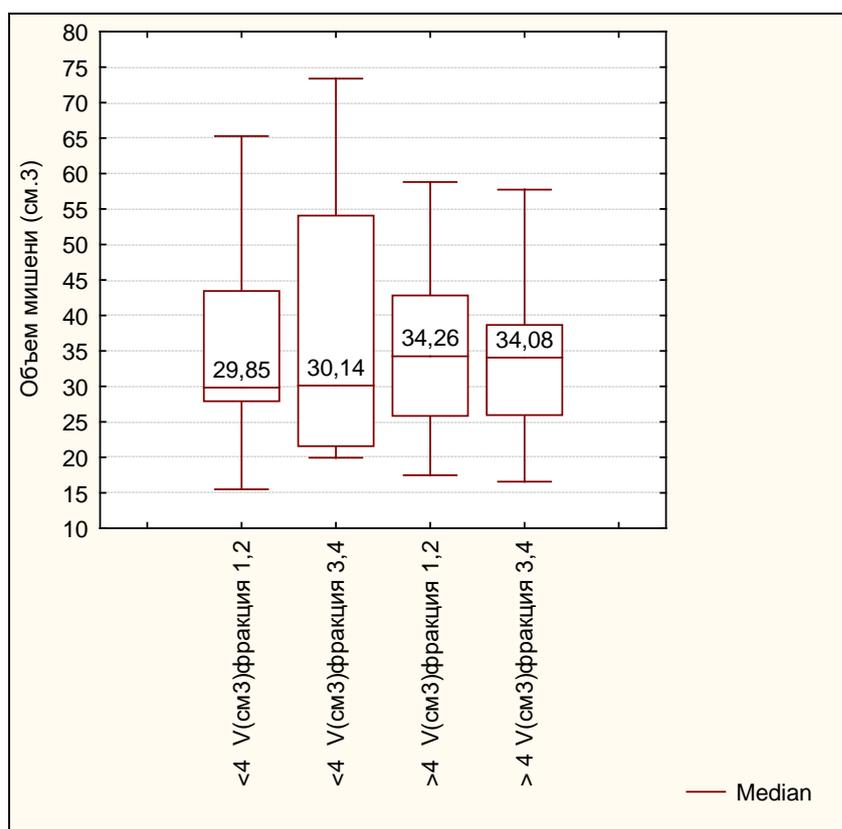
В нашем исследовании мы оценивали динамику резорбции опухоли после этапа ДЛТ, отталкиваясь от размера опухоли шейки матки (ШМ), установленного на момент первичной диагностики РШМ (≥ 4 см и ≤ 4 см). У пациенток с ускоренным режимом ВПЛТ мы получили возможность произвести оценку резорбции опухоли на двух этапах: после ДЛТ и после первых двух фракций ВПЛТ (рис. 35).

В группе А опухоль ШМ ≤ 4 см на момент первичной диагностики выявлена у 17 пациенток ($33,3 \pm 6,6\%$), средний объем остаточной опухоли на момент проведения ВПЛТ у них составил $26,8 \pm 3,5$ см³, медиана 23 см³ (от 9,0см³ до 59см³), а у 34 ($66,7 \pm 6,7\%$) пациенток с первичным размером опухоли ШМ ≥ 4 см объем опухоли составил – $31,8 \pm 2,0$ см³, медиана 31см³ (от12,0 см³ до 62,0см³).

В группе В размер опухоли ШМ ≤ 4 см выявлен у 7 ($14,0 \pm 4,9\%$) пациенток, средний объем остаточной опухоли после этапа ДЛТ для них составил – $35,3 \pm 5,9$ см³, медиана 29,9 (от 15,5см³ до 65,3см³), а после первых двух фракций ВПЛТ – $36,9 \pm 7,4$ см³, медиана 30,1 см³ (от 19,9 до 73,4 см³), $p=0,95$.

Размер опухоли ШМ ≥ 4 см выявлена у 43 пациенток ($86,0 \pm 4,9\%$) и остаточный опухолевый объем после этапа ДЛТ для них составил $34,7 \pm 1,6$ см³, медиана 34,3 см³ (от 17,5см³ до 58,8см³), а после первых двух сеансов ВПЛТ – $34,0 \pm 1,6$ см³, медиана 34,1 см³ (от 16,5 до 60 см³), $p=0,76$.

На рисунке 36 показана графическая динамика изменения объемов опухоли шейки матки при внутрисполостном обучении.



метод Манна-Уитни, U критерий

Рисунок 36 – График сравнения медиан объема мишени при ускоренном режиме фракционирования ВПЛТ у больных РШМ между 1, 2 и 3, 4 фракциями у пациенток с первичным размером опухоли шейки матки менее 4 и более 4 см.

Статистически достоверных различий в объеме мишени между 1, 2 и 3, 4 фракциями в группе В не получено, что можно объяснить тем, что объем HR-CTV должен включать в себя GTVres, всю шейку матки и остаточную патологическую ткань, которая имеет различные клинические и/или визуальные характеристики, такие как – отек, фиброз. После первого внедрения эндостата в полость матки и после первых двух фракций ВПЛТ отмечалось нарастание отека тканей, который нами и включался в объем HR-CTV для последующих фракций.

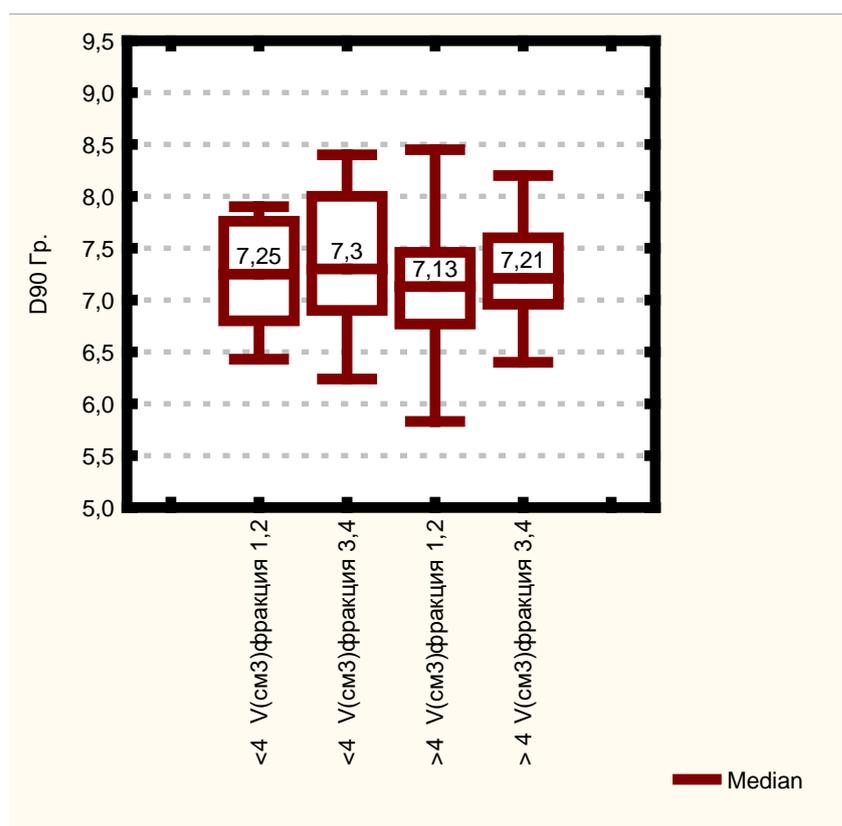
В нашем исследовании мы провели анализ параметра D90, характеризующего изодозу, которая охватывает 90% объема мишени (рисунок 37) и непосредственно влияющего на результаты лечения (контроль опухоли).

В группе А наблюдалось следующее распределение D90: при первичном размере опухоли ШМ ≤ 4 см – среднее значение составило РД $7,8 \pm 0,2$ Гр, СД – $46,3 \pm 0,8$ иГр, медиана 8 Гр (от 6 до 9 Гр).

При размере опухоли ШМ ≥ 4 см – РД - $7,8 \pm 0,1$ Гр, СД – $46,3 \pm 0,5$ иГр медиана 8 Гр (от 6 до 10 Гр).

В группе В при размере опухоли ШМ ≤ 4 см, для 1, 2 фракции – среднее значение составило РД – $7,2 \pm 0,2$ Гр, медиана 7,25 Гр (от 6,4 до 7,9 Гр), для 3, 4 фракции $7,4 \pm 0,3$ Гр, медиана 7,3 Гр, (от 6,2 до 8,4 Гр), СД – $42,1 \pm 1,1$ иГр, $p=0,7$.

При размере опухоли ШМ ≥ 4 см, для 1, 2 фракции среднее значение составило $7,1 \pm 0,1$ Гр, медиана 7,1 Гр (от 5,8 до 8,5 Гр), для 3, 4 фракции $7,25 \pm 0,1$ Гр, медиана 7,21 Гр (от 5,3 до 9,1Гр), СД – $41,7 \pm 0,5$ иГр, $p=0,33$.



метод Манна-Уитни, U критерий

Рисунок 37 – График сравнения медиан величины D90 при ускоренном режиме фракционирования ВПЛТ у больных РШМ между 1, 2 и 3, 4 фракциями у пациенток с первичным размером опухоли шейки матки ≤ 4 и ≥ 4 см

При анализе доз в органах риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка) мы оценивали параметр D2cc. Дозы в критических органах мы определяли по DVH для мочевого пузыря, прямой кишки и сигмовидной кишки. В группе с ускоренным режимом фракционирования ВПЛТ оценка дозы в органах риска производилась в первую и третью фракции ВПЛТ. Учитывая дозу в органах риска, мы могли произвести оптимизацию дозного распределения с целью увеличения охвата мишени.

При послойной визуализации с помощью МРТ-изображений мы получали более полную топографо-анатомическую информацию для оконтуривания опухолевого объема и критических органов в соотношении с установленной МРТ-совместимой системой аппликатора. При планировании сеанса ВПЛТ мы придерживались ограничений, согласно рекомендациям ESTRO, представленных в таблице 1 и 2, учитывалась суммарная лучевая нагрузка от двух этапов сочетанной лучевой терапии.

Мы производили оценку дозы на критические органы в каждом конкретном клиническом случае. Средние значения нагрузки на объем D2cc мочевого пузыря, прямой кишки и сигмовидной кишки представлены в таблицах.

Таблица 7 –D2cc и объемы критических органов группы А при размере опухоли ШМ на момент первичной диагностики менее 4 см

| | Мочевой пузырь | Прямая кишка | Сигмовидная кишка |
|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Средняя Доза на D2cc, Гр | РД $4,6 \pm 0,28$ | РД $3,5 \pm 0,28$ | РД $3,6 \pm 0,24$ |
| СД, иГр | СД – $28,0 \pm 1,2$ | СД – $18,2 \pm 1,2$ | СД – $19,0 \pm 1,0$ |
| Медиана, Гр | 5,0 (от 2,0 до 6,0) | 3,0 (от 2,0 до 6,0) | 3,0 (от 2,0 до 6,0) |
| V органа, см ³ | $80 \pm 20,66$ | $28,8 \pm 4,2$ | $30,8 \pm 5,33$ |
| Медиана, см ³ | 67 (от 19,0 до 389) | 25 (от 10,0 до 84) | 25 (от 7,0 до 89) |

СД за весь курс сочетанной лучевой терапии на мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку составили: $78,0 \pm 0,28$ иГр, $68,2 \pm 1,2$ иГр, $69,0 \pm 1,0$ иГр, соответственно.

Таблица 8 – Объемы D2сс и критических органов группы А при размере опухоли ШМ на момент первичной диагностики более 4 см

| | Мочевой пузырь | Прямая кишка | Сигмовидная кишка |
|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Средняя Доза на D2сс, Гр | РД $4,4 \pm 0,18$ | РД $3,23 \pm 0,17$ | РД - $3,9 \pm 0,18$ |
| СД (иГр) | СД - $26,0 \pm 0,8$ | СД - $16,1 \pm 0,7$ | СД - $21,5 \pm 0,8$ |
| Медиана, Гр | 4,0 (от 2,0 до 7,0) | 3,0 (от 1,0 до 5,0) | 4,0 (от 1,0 до 6,0) |
| V органа, см ³ | $82 \pm 6,55$ | $35,4 \pm 3,43$ | $47,1 \pm 7,15$ |
| Медиана, см ³ | 73 (от 38,0 до 180) | 35,0 (от 2,0 до 90) | 32 (от 10,0 до 176) |

СД за весь курс сочетанной лучевой терапии на мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку составили: $76,0 \pm 0,8$ иГр, $66,1 \pm 0,7$ иГр, $71,5 \pm 0,8$ иГр, соответственно.

Таблица 9 – Объемы D2сс и критических органов группы В для 1, 2 и 3, 4 фракций при размере опухоли ШМ на момент первичной диагностики менее 4 см

| | Мочевой пузырь | Прямая кишка | Сигмовидная кишка |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Средняя Доза на D2сс, Гр, 1,2 Фр. | $3,8 \pm 0,29$ (от 2,5 до 4,9) | $2,38 \pm 0,35$ (от 1,4 до 3,9) | $3,04 \pm 0,29$ (от 1,84 до 4,1) |
| Медиана, Гр | 3,88 | 2,2 | 3,05 |
| Средняя Доза на D2сс, Гр, 3,4 Фр. | $4,57 \pm 0,39$ (от 3,4 до 6,2) | $2,7 \pm 0,39$ (от 1,5 до 4,1) | $3,09 \pm 0,31$ (от 1,8 до 3,8) |
| Медиана, Гр | 4,3 | 2,3 | 3,5 |
| V органа, см ³ 1,2 Фр. | $54 \pm 7,4$ (от 25,6 до 78,2) | $25,06 \pm 2,67$ (от 12,8 до 34,4) | $31,7 \pm 7,64$ (от 7,8 до 51,1) |
| Медиана, см ³ | 53,4 | 24,9 | 36,2 |

Продолжение таблицы 9

| | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| V органа, см ³ 3,4 Фр. | 73,7±18,7 (от 32,8 до 177,5) | 28,1±5,37 (от 15,7 до 55,6) | 34,8±8,01 (от 9,6 до 68,5) |
| Медиана, см ³ | 56,1 | 22,9 | 32,6 |
| СД, иГр | 24,2±1,2 | 12,7±1,4 | 14,9±1,2 |

СД за весь курс сочетанной лучевой терапии на мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку составили: 74,2 ± 1,2 иГр, 62,7 ± 1,4 иГр, 64,9 ± 1,2 иГр, соответственно.

Таблица 10 – Объемы D2сс и критических органов группы В для 1, 2 и 3, 4 фракций при размере опухоли ШМ на момент первичной диагностики более 4 см

| | Мочевой пузырь | Прямая кишка | Сигмовидная кишка |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Средняя Доза на D2сс, Гр, 1,2 Фр. | 3,8 ± 0,18 (от 1,84 до 7,02) | 2,9 ± 0,17 (от 1,3 до 6,01) | 3,84 ± 0,2 (от 0,73 до 9,6) |
| Медиана, Гр | 3,7 | 2,88 | 3,87 |
| Средняя Доза на D2сс, Гр, 3,4 Фр. | 3,8 ± 0,16 (от 1,7 до 6,3) | 3,06 ± 1,15 (от 1,2 до 5,0) | 3,8 ± 0,13 (от 0,8 до 5,2) |
| Медиана, Гр | 3,8 | 3,07 | 3,8 |
| V органа, см ³ 1,2 Фр. | 71 ± 7,52 (от 15,6 до 243,8) | 33,16 ± 3,15 (от 5,4 до 101) | 38,6 ± 3,74 (от 2,8 до 93) |
| Медиана, см ³ | 56,7 | 30,09 | 34,6 |
| V органа, см ³ 3,4 Фр. | 82,4 ± 7,72 (от 18,34 до 259) | 33,9 ± 3,04 (от 5,9 до 116) | 42,1 ± 6,6 (от 3,5 до 209) |
| Медиана, см ³ | 66,4 | 31,1 | 30,2 |
| СД, иГр | 20,7±0,7 | 14,3±2,5 | 20,8±0,8 |

СД за весь курс сочетанной лучевой терапии на мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку составили: $70,7 \pm 0,7$ иГр, $64,3 \pm 2,5$ иГр, $70,8 \pm 1,0$ иГр, соответственно.

После расчета доз мы оценивали дозовое распределение для конкретного плана в трехмерном изображении. Помимо визуальной оценки плана, строили гистограмму доза-объем (DVH). В качестве примера на рисунках 38 и 39 представлен оптимизированный план изодозного распределения на МРТ-изображениях.

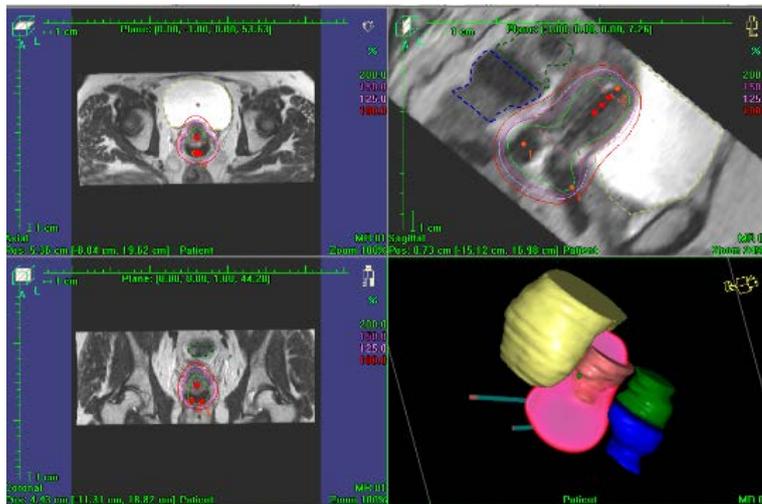


Рисунок 38 – Дозовое распределение на объем-мишени опухоли шейки матки с учетом расположения органов риска.

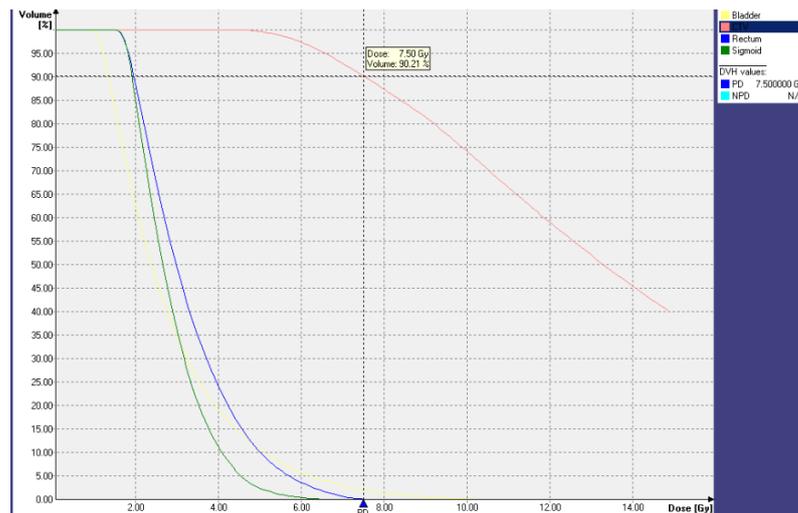


Рисунок 39 – Пример DVH по МРТ планированию для STV-Tadart и органов риска (мочевой пузырь- желтая линия, сигмовидная кишка –зеленая линия и прямая кишка – синяя линия) для одной фракции ВПЛТ с высокой мощностью дозы. $D_{90} = 7,5\text{Гр}$

Отмечена хорошая величина охвата мишени с оптимизацией дозного поля. Из-за анатомических особенностей, массивной остаточной опухоли не всегда удавалось добиться 100% охвата дозой всего объема мишени без превышения доз в критических органах (таблица 3). В таких случаях, решение принималось индивидуально в каждом конкретном случае, но мы старались добиться результата, чтобы D90 было выше референсной изодозы.

Таким образом, наш анализ данных дозового распределения в объеме мишени опухоли шейки матки и оптимизации дозовых нагрузок на органы риска при проведении внутриволостного облучения у больных РШМ в двух группах не показал статистически значимых различий при использовании двух различных схем фракционирования при различных размерах опухоли.

3.2. Отдаленные результаты сочетанной химиолучевой терапии

Ведущим показателем эффективности сочетанной химиолучевой терапии больных РШМ являются отдаленные результаты лечения.

Медиана наблюдения составила 36 месяцев.

В ходе нашего исследования мы провели сравнение локального контроля РШМ, локорегионарного контроля, общей и безрецидивной выживаемости, оценки отдаленного метастазирования в зависимости от изучаемых методик ВПЛТ.

Результаты локального контроля по группам, представлены на рисунке 40.

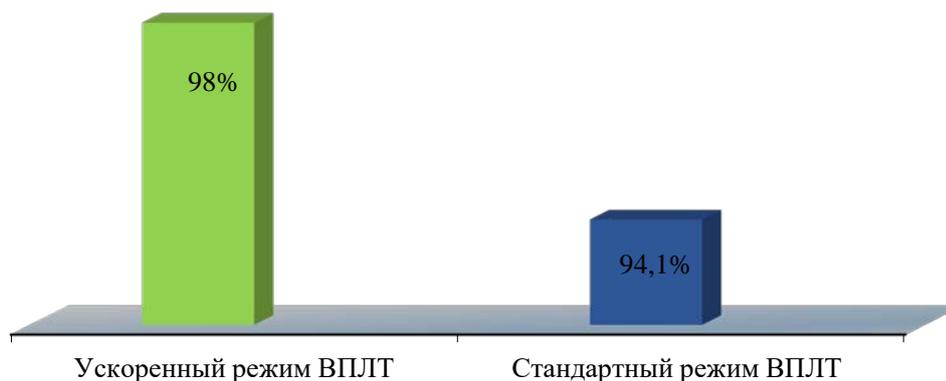


Рисунок 40 – Локальный контроль у больных РШМ для стандартного и ускоренного режимов фракционирования ВПЛТ ($p=0,045$)

Локальный контроль в группе А статистически значимо различался и составил $94,1 \pm 3,3\%$ в сроках наблюдения до 3-х лет, тогда как в группе В – $98,0 \pm 1,9\%$, $p=0,045$. В группе А локальный рецидив выявлен у 2 (3,9%) пациенток РШМ IIIB стадии, с установленным размером опухоли ШМ на момент первичной диагностики более 4 см, с гистологически верифицированным плоскоклеточным неороговевающим раком низкой степени дифференцировки и у одной (2%) пациентки РШМ IIIB стадии с размером опухоли ШМ на момент первичной диагностики менее 4 см, плоскоклеточным неороговевающим раком низкой степени дифференцировки. Средний срок возникновения локального рецидива – $24,2 \pm 4,5$ мес.

В группе В локальный рецидив выявлен у одной (2%) пациентки РШМ IVB стадии, с первичным размером опухоли ШМ более 4 см, с гистологически верифицированным плоскоклеточным неороговевающим раком. Срок возникновения локального рецидива – 14,2 мес.

Таким образом, проведение более точного контроля трехмерной визуализации опухоли шейки матки статистически значимо повышает локальный контроль в сроках наблюдения за больными до 3-х лет в группе ускоренного фракционирования при ВПЛТ.

Анализ показателей локорегионарного контроля (рисунок 41) в группах А и В статистически значимо не отличался и составил $96,1 \pm 2,7\%$ и $94,0 \pm 3,4\%$ соответственно, $p=0,89$.

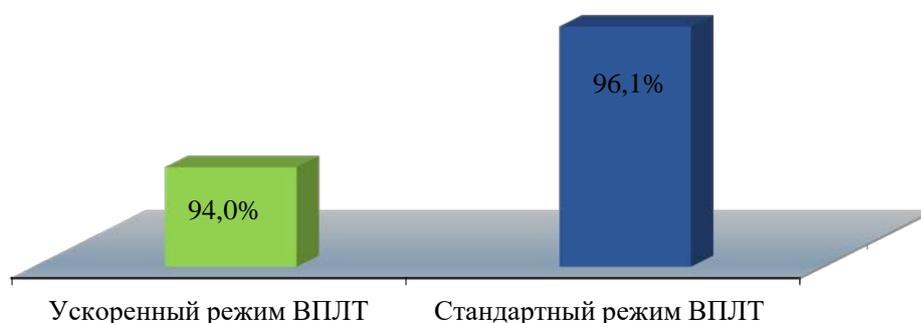


Рисунок 41 – Локорегионарный контроль у больных РШМ в группе стандартного и ускоренного режимов ВПЛТ ($p=0,89$)

В группе А локорегионарный рецидив выявлен у 2 (3,9%) пациенток с размером опухоли шейки матки на момент первичной диагностики менее 4 см – ПВ и ШВ стадий, через 13,3 и 6,7 месяцев.

В группе В – у 3-х (6%) пациенток с первичным размером опухоли шейки матки более 4 см., РШМ ШВ стадий. У 1 пациентки диагностирован продолженный рост в области подвздошных л/у через 2,2 месяца наблюдения, у 2-й пациентки метастазы в области подвздошных л/у через 7,9 мес, и у 3-й пациентки верифицирован метастаз в нижнюю/треть влагалища через 15,7 мес.

Средний срок возникновения локорегионарного рецидива в группе А – $10,0 \pm 3,3$ мес., медиана – 10,0 мес. (от 6,7 до 13,3 мес.), в группе В – $8,6 \pm 3,9$ месяцев, медиана 7,9 мес. (от 2,2 до 15,7 мес.), $p=0,89$.

Анализ показателей локорегионарного контроля и сроков его возникновения не показал статистически значимых отличий между двумя сравниваемыми группами, несмотря на то, что группа В оказалась в прогностическом плане более неблагоприятной.

Анализируя частоту отдаленного метастазирования и сроки его возникновения мы не получили статистически значимых различий в группах: в группе А отдаленные метастазы выявлены у 5 (9,8%) пациенток, в группе В – у 11 (22%), $p=0,25$.

Так, в группе А при РШМ ШВ стадии отдаленные метастазы выявлены у 2 (3,9%) женщин (поражение печени и легких в первом случае, парааортальных и шейно-надключичных л/у во втором случае), при РШМ ШВ стадии – у 3 (5,9%) женщин, в основном это было поражение костей и/или сочетание с метастазами в парааортальные, шейно-надключичные л/у, легкие и печень. Средний срок возникновения отдаленных метастазов в группе А составил – $5,4 \pm 5,1$ мес., медиана 13,9 мес. (от 2,8 до 33,6) мес.

В группе В при РШМ ШВ стадии у 3 (6%) женщин выявлено метастатическое поражение шейно-надключичных л/у, в остальных случаях – поражение легких, парааортальных л/у, костей и яичника; при РШМ IVB отдаленные метастазы выявлены у 3 (6%) пациенток – в шейно-надключичные л/у,

паховые л/у и большой сальник; при РШМ ПВ стадии отдаленные метастазы выявлены в одном случае (2%) – в л/у средостения.

Средний срок возникновения отдаленных метастазов в группе В – $13,6 \pm 3,1$ мес., медиана 8,0 мес. (от 0,5 до 30,5 мес.), $p=0,78$.

Таким образом, мы не получили статистически значимых различий в двух сравниваемых группах и по срокам их возникновения.

Сравнение общей выживаемости в двух группах в зависимости от размера опухоли шейки матки на момент первичной диагностики в сроках наблюдения до трех лет (≤ 4 см и ≥ 4 см) представлены на рисунке 42 а, б.

Общая выживаемость при размере опухоли шейки матки более 4 см в группе А составила – 92%, в группе В-91% ($p=0,75$). При размере опухоли шейки матки менее 4 см – 82% и 100%, соответственно ($p=0,45$) – без статистически значимых различий.

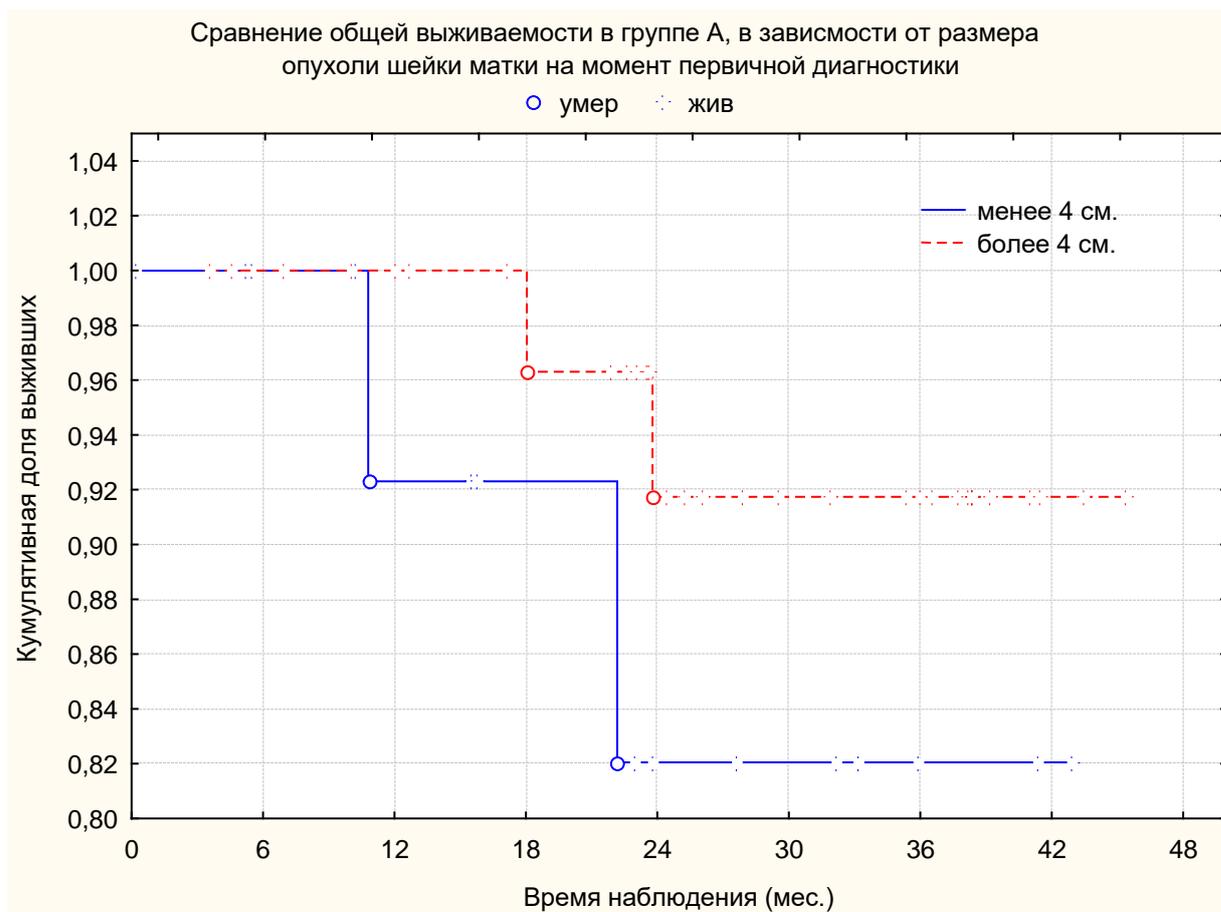


Рисунок 42 а – Общая выживаемость больных РШМ в зависимости от первичного размера опухоли шейки матки (≤ 4 см. и ≥ 4 см.), в группе А

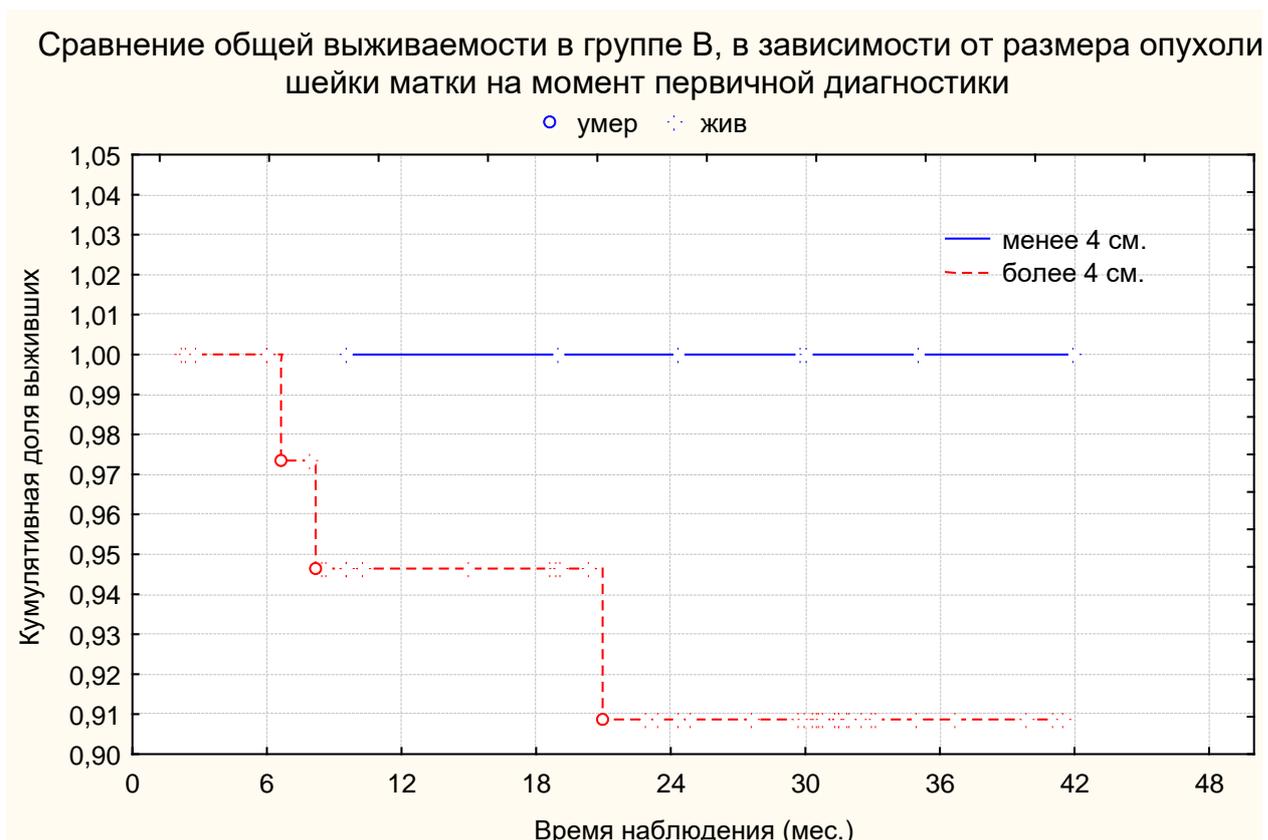


Рисунок 42 б – Общая выживаемость больных РШМ в зависимости от первичного размера опухоли шейки матки (≤ 4 см. и ≥ 4 см.), в группе В

Таким образом, проведенный анализ показал, что режим фракционирования не влияет на общую выживаемость больных РШМ, при размере опухоли ШМ на момент первичной диагностики менее 4 см и более 4 см, однако имеется тенденция к более высокой общей выживаемости больных РШМ, при размере опухоли шейки матки < 4 см на момент первичной диагностики у пациенток в группе с ускоренным режимом фракционирования дозы при ВПЛТ.

Учитывая, что основной контингент пациенток, включенных в исследование были с первичным РШМ III ст. (65,3% на всех больных), мы проанализировали общую выживаемость у данной категории больных (рисунок 43).

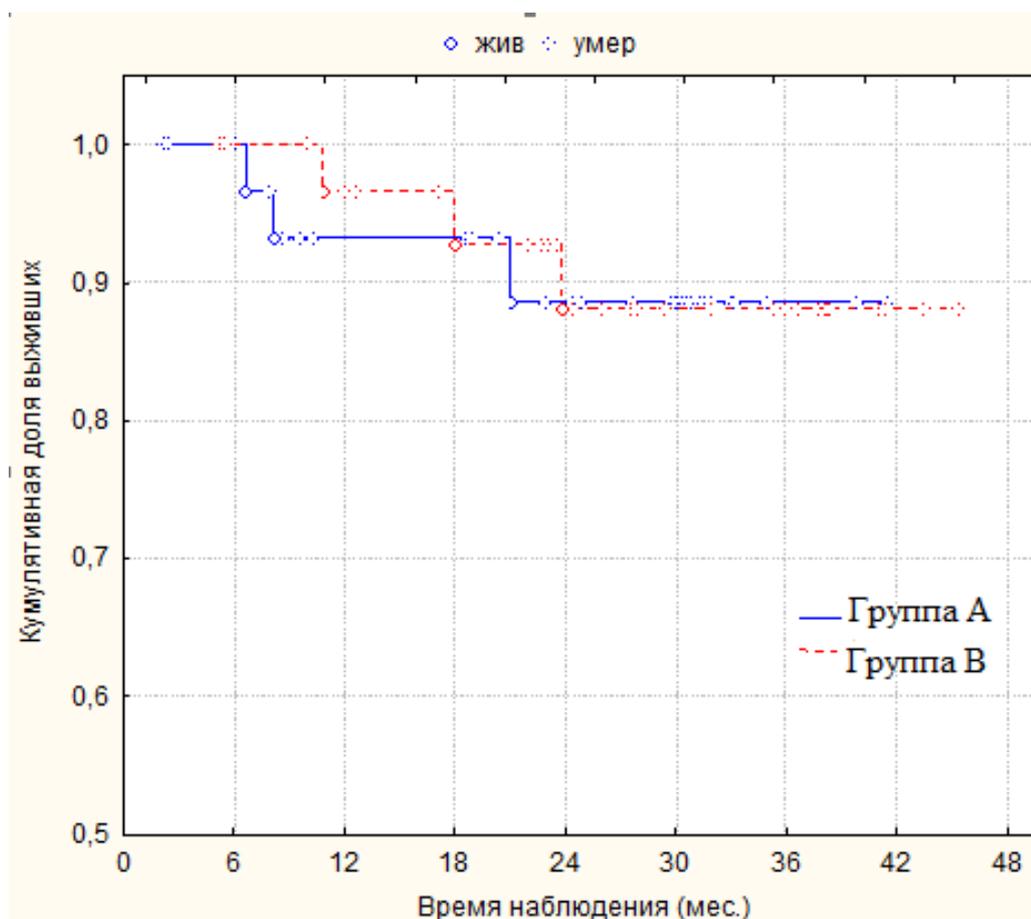


Рисунок 43 – Общая выживаемость больных РШМ III стадии в группе стандартного и ускоренного режимов ВПЛТ ($p=0,95$)

При наблюдении в течении первого года общая выживаемость у пациенток в группе А и В составила $88,6 \pm 6,3\%$ и $93,2 \pm 4,6\%$ соответственно, а в течении 3х лет – $88,2 \pm 6,5\%$ и $88,6 \pm 6,3\%$, соответственно. Статистически значимой разницы в общей выживаемости у пациенток РШМ III ст. в двух группах сравнения не выявлено.

При изучении отдаленных результатов сочетанной лучевой терапии представляется важным сравнение безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от продолжительности курса лечения.

Анализ безрецидивной выживаемости не зависимо от стадии заболевания (рисунок 44) не показал статистически значимых отличий между двумя группами сравнения и составил в течение первого года наблюдения в группе А – $89,1 \pm 4,6\%$, в группе В – $80,1 \pm 6\%$, $p=0,083$; второго года наблюдения – $80,63 \pm 6,3\%$ и $69,3 \pm 7,3\%$, $p=0,51$; третьего года наблюдения – $76,6 \pm 7,1\%$ и $69,3 \pm 7,3\%$, $p=0,51$.

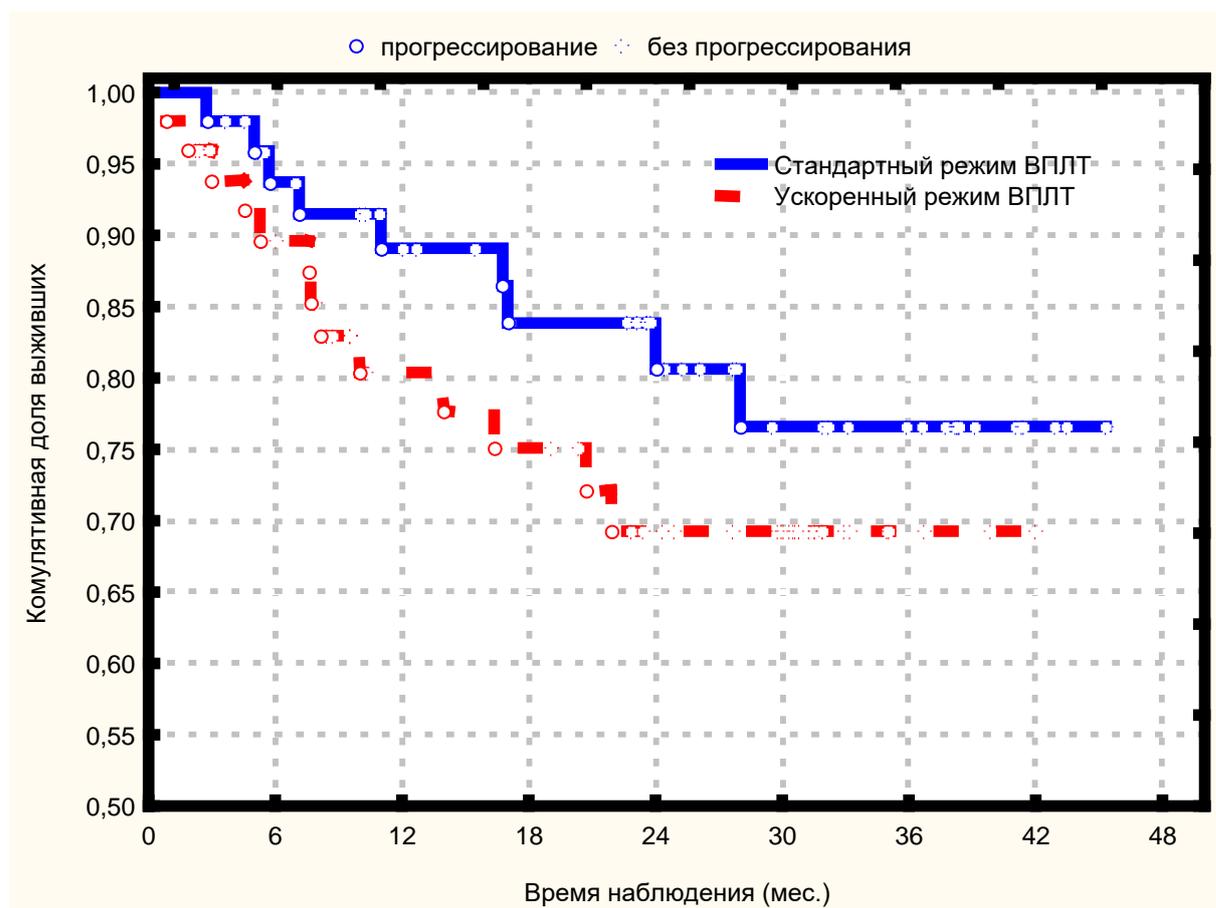


Рисунок 44 – Безрецидивная выживаемость больных РШМ не зависимо от стадии опухолевого процесса в группе в зависимости от продолжительности курса сочетанной лучевой терапии ($p=0,51$)

В обеих группах отмечено плавное снижение показателей безрецидивной выживаемости, но следует отметить, что в группе с ускоренным режимом фракционирования ВПЛТ показатели безрецидивной выживаемости несколько хуже без статистически значимых различий. Это можно объяснить преобладанием пациенток с массивным опухолевым процессом в малом тазу, с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, преимущественно у пациенток молодого возраста до 49 лет, что ведет к быстрому прогрессированию заболевания.

Показатели общей выживаемости в зависимости от продолжительности курса химиолучевой терапии для группы А и В для всех пациентов составили в течение первого года наблюдения – $97,67 \pm 2,3\%$ и $95,5 \pm 3,1$, $p=0,42$; второго года наблюдения – $88,9\% \pm 5,3\%$ и $92,3 \pm 4,3\%$, $p=0,42$; третьего – $88,9 \pm 5,3\%$ и $92,3 \pm 4,3\%$, $p=0,42$ (рисунок 45).

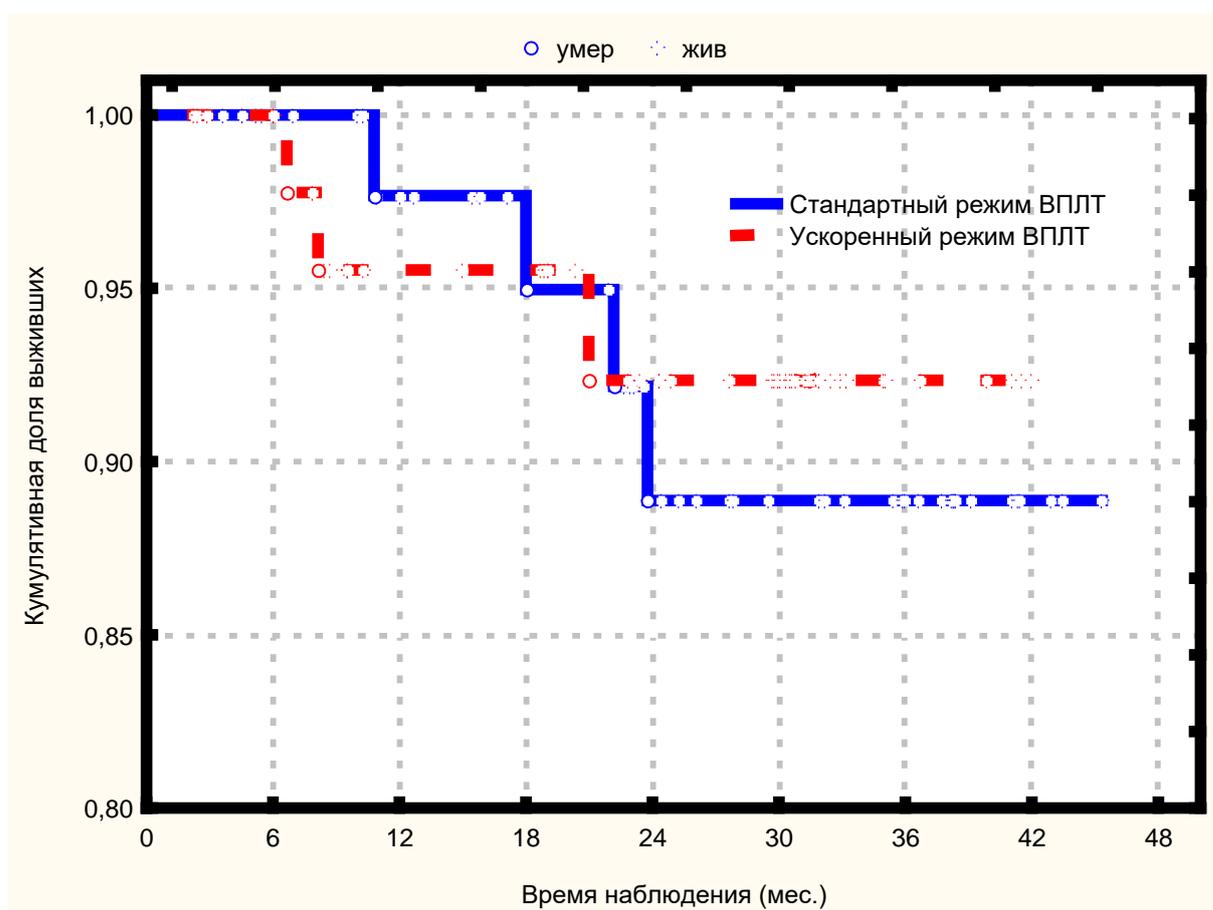


Рисунок 45 – Общая выживаемость больных РШМ не зависимо от стадии опухолевого процесса в зависимости от продолжительности курса сочетанной лучевой терапии ($p=0,42$)

Следует отметить, что в группе А из 51 пациентки умерло от основного заболевания – 4 (7,8%), у двоих (3,9%) пациенток отмечено возобновление опухолевого процесса в подздошных л/у и у двоих (3,9%) выявлены отдаленные метастазы, на сроках 19 мес, 22 мес и 11мес, 23 мес, соответственно.

В группе В из 50 пациенток умерло 3 (6%), через 6 мес, 9 мес и 21 мес, у одной (2%) пациентки отмечено возобновление опухолевого процесса в области подздошных л/у, отдаленные метастазы выявлены у 2 (4%) пациенток.

Анализ общей выживаемости больных РШМ независимо от стадии заболевания показал, что продолжительность курса сочетанной ЛТ статистически значимо не повлияла на полученные результаты, однако, прослежена тенденция лучшей общей выживаемости в группе с ускоренным режимом ВПЛТ после 2-х лет наблюдения.

Подводя итоги, следует отметить, что в группе с ускоренным режимом ВПЛТ за счет сокращения общей продолжительности курса сочетанной ЛТ на 13 дней и за счет дозиметрического планирования под визуальным контролем при ВПЛТ, нам удалось повысить локальный контроль с 94,1% до 98%, $p=0,045$.

Сокращение сроков сочетанной лучевой терапии не ухудшает локорегионарный контроль, показатели общей и безрецидивной выживаемости. А несколько худшую тенденцию отдаленного метастазирования в группе с ускоренным режимом фракционирования можно объяснить более тяжелым контингентом пациенток, с преимущественно III и IV стадиями опухолевого процесса, с массивным опухолевым конгломератом в малом тазу, с наличием регионарных метастазов, преимущественно у женщин молодого возраста – до 49 лет.

ГЛАВА IV. РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

4.1 Ранние лучевые повреждения

Нами была проанализирована частота ранних и поздних лучевых повреждений со стороны мочевого пузыря, кишечника и слизистой влагалища, согласно классификации, RTOG/EORTC, 1995 г. Рассматривались ранние лучевые повреждения, возникшие в процессе лучевой терапии и в течении 100 дней после ее окончания и поздние лучевые повреждения, возникшие спустя 100 дней после завершения курса ЛТ. Оценка осуществлялась по пятибальной шкале (G0 –G4) для острых радиационных повреждений (RTOG), где G0 – это отсутствие изменений по сравнению с исходным состоянием, а G4 – язва, кровотечение, некроз. И по шестибальной шкале для поздних лучевых повреждений (G0 –G5), где G0 – соответствует отсутствию изменений, а G5 – смерть, прямо связанная с поздними радиационными эффектами.

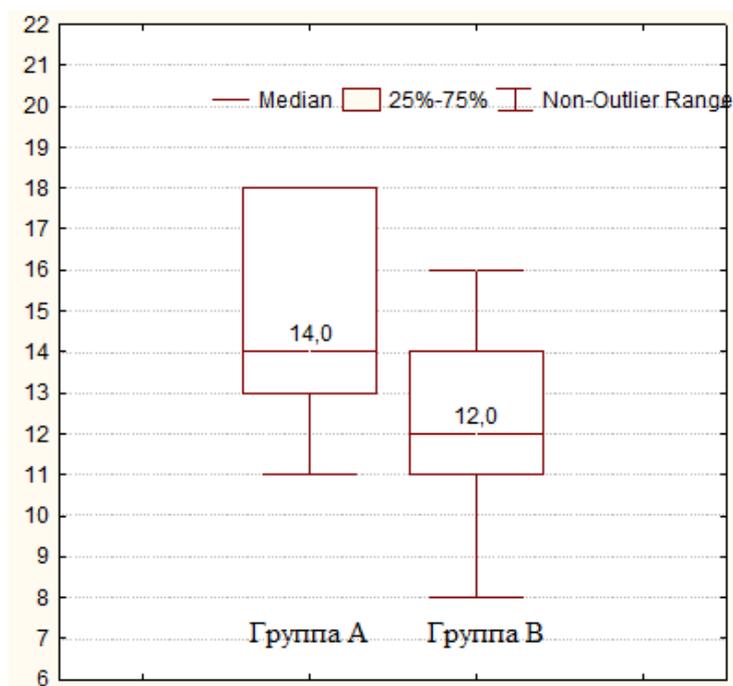
Ранние лучевые повреждения (G1 – учащенное мочеиспускание, никтурия, дизурия, не требующая лекарственной терапии) в группе стандартного и ускоренного режимов фракционирования ВПЛТ со стороны мочевого пузыря имели 100 % пациенток.

Лучевые реакции со стороны кишечника носили характер ректитов и энтероколитов, степень выраженности лучевых реакций имела степень – G1 (потеря массы тела менее 5% от исходного, тошнота, не требующая назначения антиэметиков, абдоминальный дискомфорт, не требующий назначения парасимпатолитических средств или анальгетиков) имели 70% пациенток и G2 (потеря массы тела менее 15% от исходного, тошнота и /или рвота, требующая назначения антиэметиков, абдоминальные боли, требующие назначения анальгетиков) имели 30% пациенток.

Ранние лучевые повреждения со стороны слизистой влагалища у пациенток в обеих группах сравнения проявлялись в виде отека и гиперемии слизистой шейки матки, верхней/трети влагалища, пленчатым эпителиитом (G1) у 100% больных. Статистически значимых различий между двумя сравниваемыми группами со стороны острых лучевых реакций не выявлено.

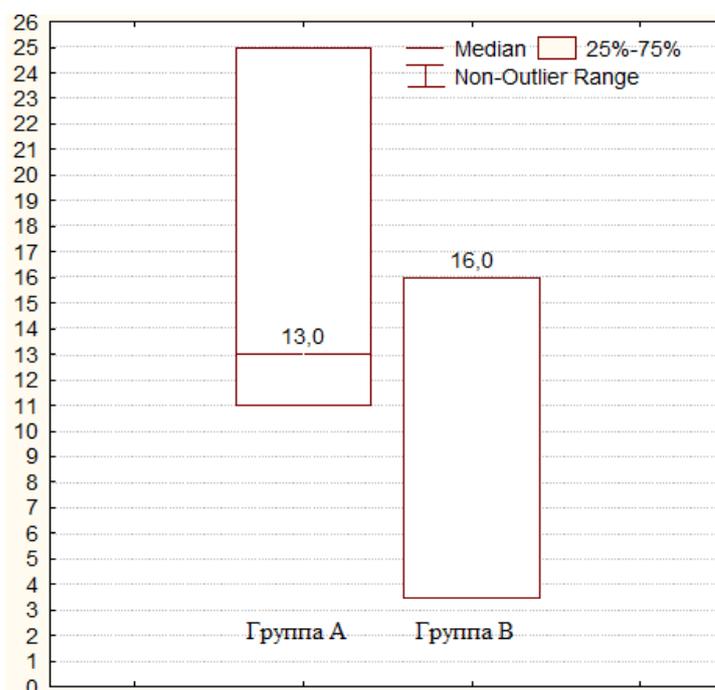
4.2 Поздние лучевые повреждения

Эффективность лучевой терапии также обусловлена частотой и степенью проявления поздних лучевых повреждений (ПЛП). Сроки возникновения ПЛП в группе А и В отличались незначительно. На рисунках 46, 47, 48 представлены медианы возникновения ПЛП - ректита, цистита и радиоэпителиита в двух группах сравнения.



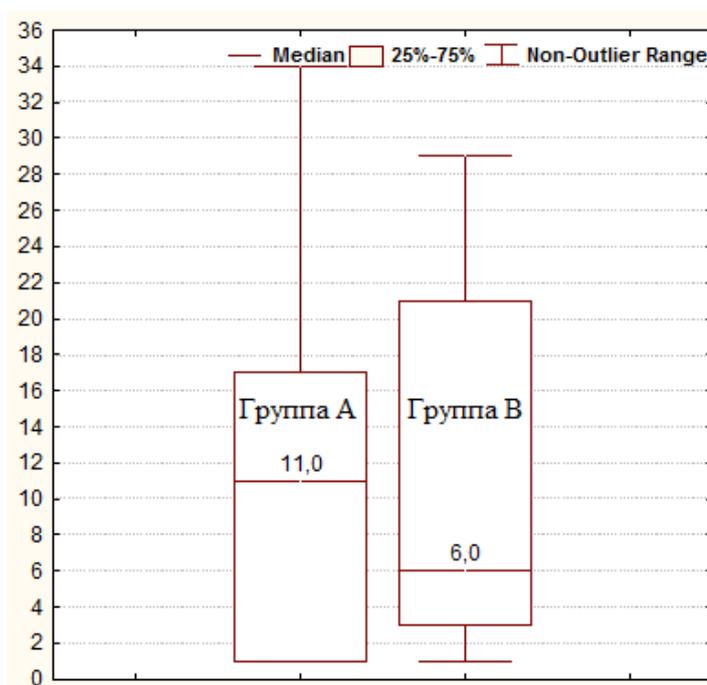
Критерий Mann-Whitney U Test.

Рисунок 46 – Медиана возникновения (в месяцах) позднего лучевого ректита у больных РШМ в группе стандартного (А) и ускоренного (В) режимов ВПЛТ (p=0,17)



Критерий Mann-Whitney U Test.

Рисунок 47 – Медиана возникновения позднего лучевого цистита (в месяцах) у больных РШМ в группе стандартного (А) и ускоренного (В) режимов ВПЛТ ($p=1,0$)



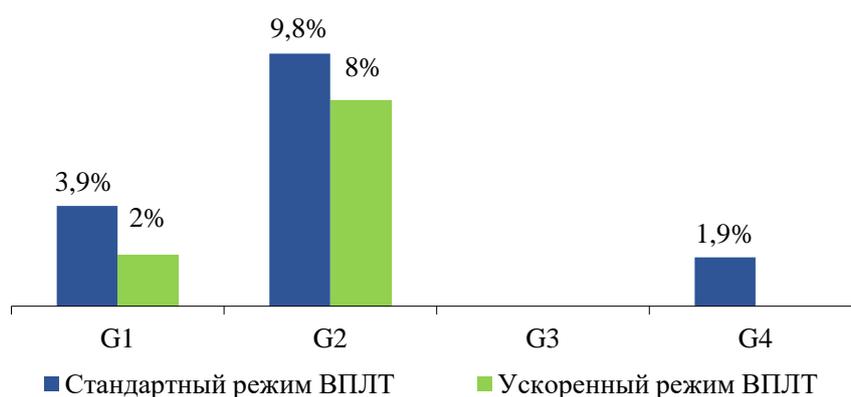
Критерий Mann-Whitney U Test.

Рисунок 48 – Медиана возникновения позднего лучевого радиоэпителиита (в месяцах) у больных РШМ в группе стандартного (А) и ускоренного (В) режимов ВПЛТ ($p=0,81$)

В группе А энтероколит G1 выявлен у 2 пациенток ($3,9 \pm 2,7\%$), в группе В также у 2 ($4 \pm 2,8\%$), $p=0,08$.

Проявление поздних лучевых ректитов статистически значимо не отличались в группах: в группе А наблюдались у 8 пациенток ($15,7 \pm 5,1\%$): G1 – у 2 (3,9%), G2 – у 5 (9,8%), G4 – у 1 (1,9%), в группе В – у 5 ($10,0 \pm 4,2\%$): G1 – у 1 (2%), G2 – у 4 (8%), $p=0,51$ (рисунок 49).

Рисунок 49 – Частота позднего лучевого ректита (%) у больных РШМ в



группе стандартного и ускоренного режимов ВПЛТ ($p=0,51$)

Проявление позднего лучевого цистита статистически не различалось в группах: в группе А наблюдалось 3 случая ($5,9\% \pm 3,3\%$): G1 – 1 (1,9), G2 – 2 пациенток (3,9%), в группе В - 3 ($6\% \pm 3,4\%$): G1 – 1 (2%), G2 – 2 (4%), $p = 0,82$ (рисунок 50).

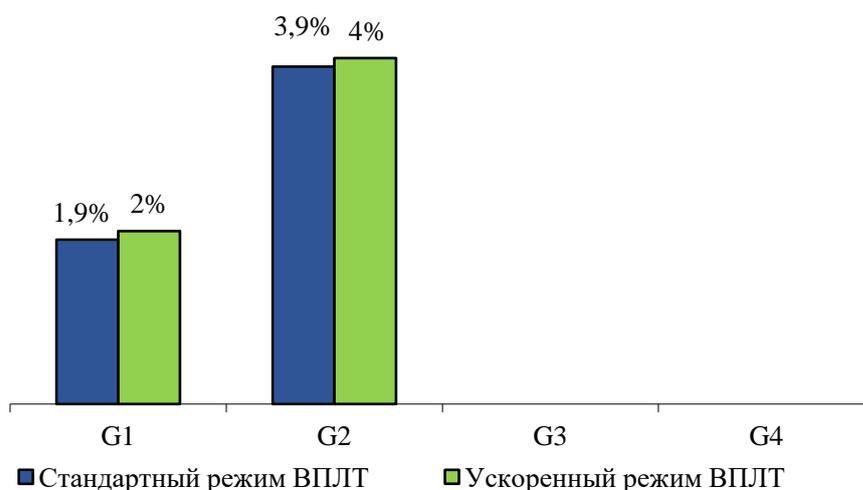


Рисунок 50 – Частота позднего лучевого цистита (%) у больных РШМ в группе стандартного и ускоренного режимов ВПЛТ ($p=0,82$)

В группе А радиоэпителиит отмечен у 7 пациенток ($13,7 \pm 4,8\%$): G1 - у 4 (7,8%), G2 - у 2 (3,9%) и G4 - у 1 (1,9%) пациентки, в группе В – у 13 наблюдаемых ($26 \pm 6,2$): G1 – у 5 (10%), G2 – у 8 (16%), статистически значимых различий не получено ($p=0,12$) (рисунок 51).

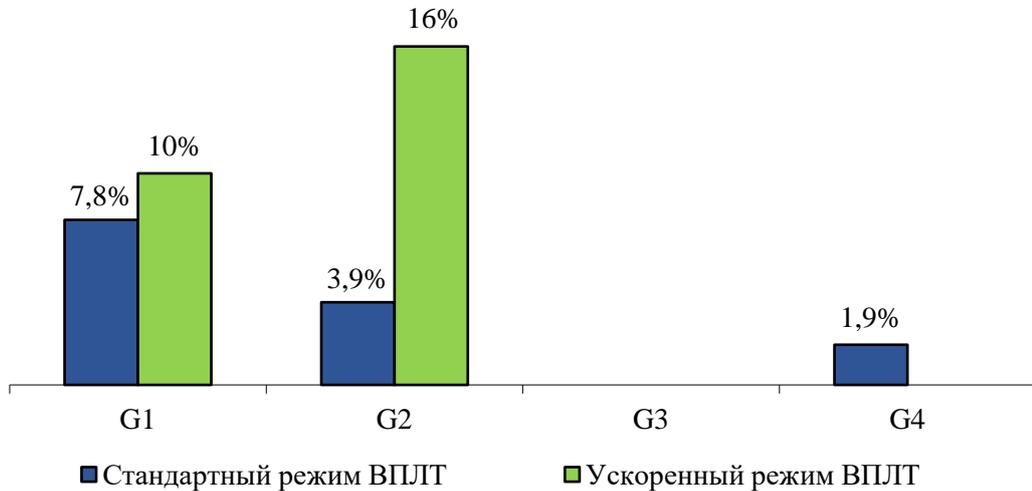


Рисунок 51 – Частота позднего лучевого радиоэпителиита (%) у больных РШМ в группе стандартного и ускоренного режимов ВПЛТ ($p=0,12$)

Анализируя степень выраженности ПЛП со стороны мочевого пузыря, кишечника и слизистой влагалища в группах стандартного и ускоренного режимов фракционирования ВПЛТ достоверных различий не выявлено. Превышения допустимых толерантных доз на D2cc не зафиксировано.

Таким образом, имея полученные результаты, можно сделать вывод, что оба режима фракционирования имеют идентичные ПЛП и сокращение общей продолжительности ВПЛТ до 9 дней не усугубляет выраженности лучевых повреждений. Программное обеспечение, четкая визуализация органов риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка), оконтуривание остаточного объема опухоли шейки матки и органов риска перед первой серией сдвоенных фракций и последующих сдвоенных третьей и четвертой фракции ВПЛТ, позволяет четко спланировать сеанс лечения, подвести максимально допустимую дозу к мишени, не увеличивая при этом нагрузку на органы риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак шейки матки в настоящее время остается одной из наиболее распространенных форм онкологических заболеваний и занимает 5-ое место (5,3%) в общей структуре заболеваемости женского населения России. В структуре абсолютного числа впервые в жизни установленных диагнозов РШМ в России за 2016 год составил – 17 212 случаев. Средний возраст больных с впервые выявленным РШМ – 52 года. Стандартизированный показатель прироста на 100 000 населения – 29,28% [7].

Учитывая данные статистических показателей заболеваемости РШМ, внедрение в клиническую практику современных технологий и изучение новых подходов и методологий лечения РШМ является крайне необходимым направлением развития.

На сегодняшний день сочетание дистанционной лучевой терапии с сопутствующей химиотерапией и последующего внутриволостного облучения, является общепризнанным методом лечения МРРШМ [81]. Современный подход в планировании под контролем трехмерной визуализации как на этапе ДЛТ, так и на этапе ВПЛТ позволяет подводить максимальную дозу к объему мишени при минимальном воздействии на окружающие нормальные органы и ткани за максимально короткий период времени.

В работе перед нами стояла цель – добиться лучшего локального контроля опухоли шейки матки за счет разработки и внедрения в практику ускоренного режима фракционирования ВПЛТ, т.е. подведение максимальной дозы на объем опухоли HR-CTV >85 Гр за максимально короткий период времени < 55 дней, не увеличивая при этом допустимые толерантные дозы на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку) (таблица 3).

Согласно данным retroEMBRACE 2015 года, эффект сокращения длительности курса лечения на одну неделю, эквивалентен увеличению дозы HR-CTV на 5Гр (D90), что приводит к увеличению местного локального контроля на 1% для HR-CTV 20см³; 1,2% для 30см³; 2,5% для 70 см³. Курс лечения должен быть сокращен на столько, на сколько это возможно, особенно для HR-CTV

больших размеров, где необходима более высокая доза, чтобы достичь $\geq 90\%$ локального контроля.

Проведя анализ международных исследований и данных литературы, мы пришли к выводу, что общая продолжительность курса лечения влияет на поздние радиационные эффекты (Bentzen and Overgaard, 1995). Для большинства типов опухоли и для ранних конечных результатов, биологический эффект специфического фракционирования уменьшается, если общая продолжительность курса лечения увеличивается. Потребуется дополнительная доза, чтобы добиться аналогичного эффекта за более продолжительный период времени. Исходя из этого, была выделена величина D_{prolif} (величина пролиферации), которая является дозой, восстанавливаемой в день из-за пролиферации [23].

Управление проблемами в лечении подробно рассмотрено рабочей группой the UK Royal College of Radiologists (Hendry et al., 1996), где говорится о необходимости избегать перерывов в лечении и активно модифицировать курс лечения, если данный перерыв все же имелся. Данное утверждение наиболее актуально для плоскоклеточных карцином (SCC) головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого и рака шейки матки. Идея состояла в том, чтобы доставлять предписанную дозу с реализуемой дозой за фракцию как можно ближе к запланированному общему времени лечения. Если доставляется две фракции в день, то они должны быть разделены интервалом – не менее 6 часов в день и, предпочтительно, больше [32; 52].

Для перерывов в лечении был рассчитан усредненный коэффициент пролиферации, равный 0,6 – следовательно, внедрение в нашу практику ускоренного режима фракционирования ВПЛТ, позволило сократить общую продолжительность курса сочетанной лучевой терапии с 60,4 до 47,4 дней, т.е. на 13 дней, и получить дозовый выигрыш в 8 иГр (коэффициент пролиферации \times количество дней) – относительно стандартного режима фракционирования ВПЛТ [61].

В нашем исследовании представлен клинический материал наблюдения за результатами лечения 101 больной РШМ IIВ, III, IV стадий распространенности

опухолевого процесса, которым проводилась химиолучевая терапия по радикальной программе в отделении радиохирургии Национального Медицинского Исследовательского Центра Онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2013 по 2017 гг. Медиана наблюдения составила – 36 месяцев.

Клинический материал разделен на 2 группы в зависимости от разрабатываемых методик ВПЛТ. Первую группу, А (n=51) составили больные РШМ, которым проводилось дистанционное конформное облучение малого таза и зон регионарного метастазирования с последующей ВПЛТ в стандартном режиме фракционирования – 4 фракции с предписанной дозой 7,5 Гр и интервалом 5-6 дней между фракциями; вторую группу – В, составили больные РШМ (n=50), которым дистанционное конформное облучение малого таза и зон регионарного метастазирования с последующей ВПЛТ проводилось в ускоренной режиме фракционирования – 4 фракции с предписанной дозой 7 Гр на 1,2 и 8,9 дни лечения. Средняя продолжительность курса сочетанной химиолучевой терапии в группе А составила 60,4 дня, тогда как в группе В – 47,4 дня.

Накопление текущего клинического материала проводилось исходя из имеющихся технических возможностей и по мере освоения технологий конформного облучения и ВПЛТ под контролем визуализации, следуя рекомендациям ICRU-89.

На первом этапе всем пациентам, включенным в исследование, была проведена дистанционная конформная лучевая терапия на область малого таза и зон регионарного метастазирования с/без включения парааортальных лимфатических узлов РД – 2 Гр, СД – 50 Гр на фоне еженедельного введения Цисплатина 40 мг/м². Сеансы лечения осуществлялись на высокоэнергетических линейных ускорителях электронов с интегрированным многолепестковым коллиматором: Clinac 6EX, Clinac iX (Varian), Clinac 2300 CD (Varian). Энергия фотонного излучения 6 и 18 МВ.

В нашем исследовании сравниваемые группы оказались идентичными в зависимости от применяемых методик ДЛТ и химиотерапии. В основном

проведено конформное облучение с использованием технологии 3D CRT – у 43 пациенток в группе А (84,4%) и 43 - в группе В (86%).

При проведении ДЛТ мы учитывали следующее:

- Достижение частичной регрессии опухоли
- Подавление опухолевого роста
- Уменьшение воспалительного процесса в окружающих тканях
- Обеспечение условий для проведения ВПЛТ под контролем визуализации.

Для создания оптимального плана ВПЛТ в нашу клиническую практику были внедрены рабочие листы «A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix» («Клинический контуринг») (рисунок 13), созданные группой авторов под руководством Carey В., 2017 г., в которых мы фиксировали первичное распространение опухолевого процесса на момент первичной диагностики РШМ и остаточную опухоль на момент проведения ВПЛТ, что дало нам возможность визуально оценить эффект от проведенного этапа дистанционного облучения, определить объем остаточной опухоли шейки матки, выявить пациентов с полной, частичной ремиссией или стабилизацией опухолевого процесса по данным МРТ – исследования и, соответственно, выбрать оптимальный вариант режим фракционирования ВПЛТ, согласно рекомендациям ICRU-89.

Карта «Клинический контуринг» заполнялась дважды: на момент первичной диагностики РШМ и после этапа ДЛТ (рис. 20)

В нашем исследовании перед ВПЛТ были поставлены конкретные цели:

- Повышение оптимального и безопасного применения ВПЛТ
- Внедрение в клиническую практику нестандартной схемы фракционирования с возможностью увеличения дозы от этапа ВПЛТ
- Сокращение общего времени лечения < 50-55 дней
- Повышение уровня локального контроля при лечении опухолей маленьких размеров и опухолей с хорошим ответом на дистанционную конформную лучевую терапию

- Улучшение локального контроля при лечении опухолей больших размеров и опухолей с плохим ответом на дистанционную конформную лучевую терапию путем внедрения нестандартной схемы фракционирования при ВПЛТ

- Уменьшение лучевых реакций и осложнений.

ВПЛТ проводилась с использованием источника Ir192 на аппарате MicroSelectron-HDR.

Выбор режима фракционирования ВПЛТ высокой мощностью при котором возможно подведение максимальной дозы к объему мишени в условиях трехмерной визуализации при минимальном воздействии на окружающие нормальные органы и ткани за максимально короткий период времени – является одной из важных задач для клинициста и первым этапом в многоступенчатом процессе ВПЛТ.

Мы выделили определенные показания к проведению ВПЛТ в ускоренном режиме:

- Отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой, костно-мышечной и нервной систем средней и тяжелой степени тяжести.

- Удовлетворительное общее состояние пациентки

- Согласие пациентки.

На этапе ВПЛТ всем пациенткам в радиохирургической операционной под внутривенной анестезией производилась установка выбранного КТ/МРТ-совместимого маточного эндостата необходимой длины, угла наклона и диаметра кольцевого влагалищного аппликатора в зависимости от анатомо-патологической ситуации, эффекта от проведенной ДЛТ, остаточного объема опухоли шейки матки, выраженности сводов влагалища и длины полости матки.

Далее осуществлялось проведение топометрического исследования, обеспечивающего визуализацию расположения аппликатора в полости матки и опухолевого объема шейки матки. Преимущественно всем пациентам группы А и В была проведена МРТ-топометрия, а именно у 40 пациентов из группы А (78,4%) и у 40 (80%) – в группе В. Благодаря топометрической подготовки мы получали

четкую топографо-анатомическую информацию для оконтуривания остаточного опухолевого объема шейки матки относительно установленной системы аппликатора и органов риска. При оконтуривании по МРТ-изображениям мы получали четкую визуализацию остаточной опухоли шейки матки с/без инфильтрации параметриев и органов риска (мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки), тогда как КТ-изображения значительно ограничивали визуализацию мягкотканного объема опухоли, а также контуров органов риска.

На следующем этапе осуществлялось оконтуривание объема мишени, органов риска и дозиметрическое планирование. В нашем исследовании, при имеющихся технических возможностях данный этап больным в группе А выполнялся только перед первой фракцией ВПЛТ, тогда как в группе В оконтуривание остаточного объема опухоли шейки матки и органов риска проводилось на каждом этапе внедрения системы аппликатора, соответственно, перед серией сдвоенных первых двух фракций и последующих сдвоенных третьей и четвертой фракциями ВПЛТ. Такой четкий визуальный контроль при планировании объема облучения позволял нам оценивать степень резорбции опухоли более точно после первых двух сеансов лечения, корректировать дозу на мишень при следующем дозиметрическом планировании для последующих третьей и четвертой фракций не превышая при этом нагрузку на органы риска.

Оконтуривание объемов и органов риска осуществлялось в системе планирования Oncentra Brachy для аппарата Microselectron-HDR в соответствии с рекомендациями GEC ESTRO и ICRU/GEC ESTRO-89. При оконтуривании по МРТ-изображениям выделялись объемы: GTVres, остаточная патологическая ткань, адаптивный CTV-T, адаптивный высокий риск CTV-T (CTV-T HRadapt), промежуточный риск CTV-T (CTV-T IR), адаптивный низкий риск CTV-T (CTV-T LRadapt).

Для стандартного и ускоренного режимов фракционирования при ВПЛТ была задана предписанная доза, т.е. планируемая доза за фракцию, которая должна охватывать мишень в максимально возможной степени. Для стандартного режима фракционирования (группа А) предписанная доза составила – 7,5 Гр за фракцию,

для ускоренного режима фракционирования (группа В) – 7 Гр. Предписанная доза всегда относилась к объему-мишени. При оценке объема и дозы осуществлялся анализ каждой фактически полученной дозы за фракцию с последующим расчетом биологически эквивалентной дозы. Далее для получения суммарной биологически взвешенной дозы складывались данные всех фракций. Полученная величина складывалась с дозой от конформной лучевой терапии на заданный объем СТВ-НР и полученная сумма, представляла собой общую биологически взвешенную дозу, которую получила первичная опухоль.

Таким образом, ВПЛТ под контролем визуализации дала возможность индивидуально оптимизировать дозовое распределение для подведения максимальной дозы к объему мишени при минимизации дозовой нагрузки на органы риска. ВПЛТ явилась определяющим этапом лечения, при котором локальный объем опухоли шейки матки получил максимальную дозу воздействия эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционной конформной лучевой терапии и, следовательно, внутриволостная лучевая терапия явилась основным прогностическим фактором в локальном контроле рака шейки матки.

Анализ группы из 101 больной РШМ II, III, IV стадий распространенности опухолевого процесса показал, что группу А составили 51 пациентка, а группу В – 50.

Основным контингентом исследуемого материала были больные РШМ III стадии: В группе А – 33 (64,7%) пациентки, в группе В – 33 (66%), при этом из них в группе А РШМ III стадии выявлен у 20 пациенток ($60,6 \pm 8,5\%$) в возрастной категории до 49 лет, тогда как в группе В – у 27 ($81,8 \pm 6,7\%$), ($p=0,07$). В основном у таких пациенток выявлена смешанная форма анатомического роста опухоли, влагалищно-параметральный вариант распространения опухолевого роста, гистологически верифицированный плоскоклеточный РШМ.

При анализе клинического материала оказалось, что наиболее тяжелый контингент пациенток представлен в группе В, где наблюдалось наибольшее количество пациенток с III (66,0%) и IV (18,0%) стадиями заболевания, против группы А – 64,7% и 3,9%, соответственно. Это оказались больные с массивным

опухолевым процессом в малом тазу, преимущественно смешанной формой анатомического роста опухоли, с распространением на влагалищную трубку и размером шейки матки на момент первичной диагностики более 4 см преимущественно у женщин до 49 лет. При этом статистически значимо чаще размер опухоли шейки матки на момент первичной диагностики более 4 см диагностирован в группе В – у 43 ($86,0 \pm 4,9\%$) пациенток по сравнению с группой А – у 34 ($66,7 \pm 6,6\%$), $p=0,05$.

В ходе нашего исследования мы провели сравнительный анализ отдаленных результатов лечения при сроках наблюдения – 36 месяцев по таким параметрам, как локальный контроль первичного очага, локорегионарный контроль, отдаленное метастазирование, общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от изучаемых групп исследования.

Анализ отдаленных результатов исследования по изучению локального контроля опухоли шейки матки за трехлетний период наблюдения в группе А среди всех пациентов статистически значимо оказался хуже и составил – $94,1 \pm 3,3\%$, тогда как в группе В нам удалось добиться $98,0 \pm 11,9\%$ ($p=0,045$).

Мы можем предположить, что более высокий локальный контроль в группе с ускоренным режимом фракционирования был достигнут за счет проведения индивидуальной трехмерной визуализации перед каждой серией сдвоенных фракций, что дало нам возможность точно корректировать облучаемый объем

HR-CTV опухоли и контролировать расположение аппликатора. Сокращение продолжительности курса лучевой терапии позволило повысить локальный контроль $\geq 90\%$, в особенности это имеет большое значение для HR-CTV больших размеров (>4 см), такие данные не противоречат результатам мировой литературы.

Анализ показателей локорегионарного контроля не выявил статистически значимых различий между двумя группами сравнения независимо от стадии заболевания. Этот показатель за трехлетний период наблюдения составил в группе А и В – $96,1 \pm 2,7\%$ и $94,0 \pm 3,4\%$, соответственно ($p=0,89$), несмотря на то, что группа В оказалась в прогностическом плане более неблагоприятной.

В группе А локорегионарный рецидив выявлен у 2 пациенток при первичном размере шейки ≤ 4 см., в случаях РШМ IIб и IIIб стадий.

В группе В – у 3-х пациенток с первичным размером опухоли шейки матки ≥ 4 см., в случаях РШМ IIIб стадий. У 1 пациентки диагностирован продолженный рост в области подвздошных л/у через 2,2 месяца наблюдения, у 2-й рецидив в области подвздошных л/у через 7,9 мес., и у 3-й верифицирован мтс в нижнюю/треть влагалища через 15,7 мес.

Средний срок возникновения локорегионарного рецидива в группе А составил – $10,0 \pm 3,3$ мес., медиана – 10,0 мес. (от 6,7 до 13,3 мес.), в группе В – $8,6 \pm 3,9$ месяцев, медиана 7,9 мес. (от 2,2 до 15,7 мес.), $p=0,89$.

В нашем исследовании мы провели сравнение общей и безрецидивной выживаемости в двух группах с учетом первичного размера опухоли шейки матки, как одного из прогностических факторов, на момент первичной диагностики (≤ 4 см. и ≥ 4 см). Анализ показал, что режим фракционирования на этапе внутриполостного облучения не влияет на общую выживаемость больных РШМ.

Так, при размере опухоли ШМ на момент первичной диагностики ≥ 4 см общая выживаемость в группе А составила 92%, в группе В – 91% ($p=0,75$). При размере опухоли шейки матки менее 4 см – 82% и 100%, соответственно ($p=0,45$) за трехлетний период наблюдения.

Анализируя частоту отдаленного метастазирования и сроки его возникновения мы не получили статистически значимых различий в группах: в группе А отдаленные метастазы выявлены у 5 пациенток, в группе В – у 11, $p=0,25$.

Так, в группе А при РШМ IIВ стадии отдаленные метастазы выявлены у 2 женщин (поражение печени и легких в первом случае, парааортальных и шейно-надключичных л/у во втором случае), при РШМ IIIВ стадии - у 3 женщин, в основном это было поражение костей и/или сочетание с метастазами в парааортальные, шейно-надключичные л/у, легкие и печень.

В группе В при РШМ IIIВ стадии у 3 женщин выявлено метастатическое поражение шейно-надключичных л/у, в остальных случаях – поражение легких, парааортальных л/у, костей и яичника; при РШМ IVВ отдаленные метастазы

выявлены у 3 пациенток – в шейно-надключичные л/у, паховые л/у и большой сальник; при РШМ ПВ стадии отдаленные метастазы выявлены в одном случае – в л/у средостения.

Средний срок возникновения отдаленных метастазов в группе А составил – $5,4 \pm 5,1$ мес., медиана 13,9 мес. (от 2,8 до 33,6) мес., в группе В – $13,6 \pm 3,1$ мес., медиана 8,0 мес. (от 0,5 до 30,5 мес.), $p=0,78$. Таким образом, мы не получили статистически значимых различий в двух сравниваемых группах и по срокам их возникновения.

Анализ безрецидивной выживаемости не показал статистически значимых отличий между двумя группами сравнения и составил в течение первого года наблюдения в группе А – $89,1 \pm 4,6\%$, в группе В – $80,1 \pm 6\%$, $p=0,083$; второго года наблюдения – $80,63 \pm 6,3\%$ и $69,3 \pm 7,3\%$, $p=0,51$; третьего – $76,6 \pm 7,1\%$ и $69,3 \pm 7,3\%$, $p=0,51$.

В обеих группах отмечено плавное снижение показателей безрецидивной выживаемости, но следует отметить, что в группе с ускоренным режимом фракционирования ВПЛТ показатели безрецидивной выживаемости несколько хуже. Такое различие можно объяснить преобладанием в данной группе сравнения пациенток с массивным опухолевым процессом в малом тазу, с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, преимущественно у пациенток молодого возраста до 49 лет, что ведет к быстрому прогрессированию заболевания за счет отделанного метастазирования.

Известно, что МРТ-исследование является стандартом при планировании сеанса ВПЛТ. При планировании сеанса лечения мы использовали Т2-взвешенные изображения органов малого таза, которые были выполнены как минимум в трех проекциях (паратрансверсально, паракоронально, парасагиттально), расстояние между сканами – 3 мм. При МРТ-исследовании мы получали четкую визуализацию органов риска (мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки) и визуализацию остаточной опухоли. В зависимости от технической ситуации, МРТ-топометрия могла быть заменена на КТ-топометрию. КТ-изображения значительно ограничивали визуализацию мягкотканного объема опухоли. Преимущественно

всем пациенткам группы А и В была проведена МРТ-топометрия, 40 пациентам из группы А (78,4%) и 40 пациентам (80%) в группе В.

В случаях оконтуривания по МРТ изображениям мы выделяли объемы: GTVres (остаточная макроскопическая опухоль на момент проведения ВПЛТ), остаточную патологическую ткань, адаптивный CTV-T (CTV-Tadapt), адаптивный высокий риск CTV-T (CTV-T HRadapt), промежуточный риск CTV-T (CTV-T IR), адаптивный низкий риск CTV-T (CTV-T LRadapt), при планировании по КТ-изображениям нами выделялся CTV-Tadapt, т.е. клинический объем мишени или непосредственно мишень.

Исходя из этого, мы провели анализ параметра D90, характеризующего изодозное распределение, которое охватывает 90% объема мишени (Рис.) и непосредственно влияющего на результаты лечения (контроль опухоли).

В группе А наблюдалось следующее дозовое распределение в объеме D90 у больных РШМ в зависимости от размера первичной опухоли: при первичном размере опухоли ШМ ≤ 4 см – среднее значение составило РД $7,8 \pm 0,2$ Гр, СД – $46,3 \pm 0,8$ иГр, медиана 8 Гр (от 6 до 9 Гр), при размере опухоли ШМ ≥ 4 см – РД – $7,8 \pm 0,1$ Гр, СД – $46,3 \pm 0,5$ иГр медиана 8 Гр (от 6 до 10 Гр).

В группе В при размере опухоли ШМ ≤ 4 см, для 1, 2 фракции – среднее значение составило РД – $7,2 \pm 0,2$ Гр, медиана 7,25 Гр (от 6,4 до 7,9 Гр), для 3, 4 фракции $7,4 \pm 0,3$ Гр, медиана 7,3 Гр, (от 6,2 до 8,4 Гр), СД – $42,1 \pm 1,1$ иГр, $p=0,7$.

При размере опухоли ШМ ≥ 4 см, для 1, 2 фракции среднее значение составило $7,1 \pm 0,1$ Гр, медиана 7,1 Гр (от 5,8 до 8,5 Гр), для 3, 4 фракции $7,25 \pm 0,1$ Гр, медиана 7,21 Гр (от 5,3 до 9,1Гр), СД – $41,7 \pm 0,5$ иГр, $p=0,33$.

Для получения суммарной биологически эквивалентной дозы мы складывали данные всех фракций, а полученная величина складывалась с дозой от конформной лучевой терапии на заданный объем HR-CTV (50 Гр) и, следовательно, полученная сумма представляла общую биологически взвешенную дозу, которую получали ткани.

Суммарные дозы на HR-CTV за весь курс лучевой терапии по радикальной программе (за этап дистанционной конформной лучевой терапии и ВПЛТ)

составили: для группы А при размере опухоли ШМ ≤ 4 см – $96,3 \pm 0,8$ иГр, при размере опухоли ШМ ≥ 4 см – $96,3 \pm 0,5$ иГр. Для группы В при размере опухоли ШМ ≤ 4 см – $92,1 \pm 1,1$ иГр, при размере опухоли ШМ ≥ 4 см – $91,7 \pm 0,5$ иГр.

Таким образом, мы добились в двух группах сравнения рекомендуемых доз на HR - CTV > 85 Гр.

Анализируя степень выраженности поздних лучевых повреждений со стороны мочевого пузыря, кишечника и слизистой влагалища в группах стандартного и ускоренного режимов фракционирования ВПЛТ статистически значимых различий не выявлено.

В группе А энтероколит G1 выявлен у 2 пациенток ($3,9\% \pm 2,7\%$), в группе В у 2 ($4\% \pm 2,8\%$), $p=0,08$.

Проявление поздних лучевых ректитов статистически значимо не отличались в группах: в группе А наблюдались у 8 пациенток ($15,7\% \pm 5,1\%$): G1 – у 2 ($3,9\%$), G2 – у 5 ($9,8\%$), G4 – у 1 ($1,9\%$), в группе В – у 5 ($10,0\% \pm 4,2\%$): G1 – у 1 (2%), G2 – у 4 (8%), $p = 0,51$.

Проявление позднего лучевого цистита статистически не различалось в группах: в группе А наблюдалось 3 случая ($5,9\% \pm 3,3\%$): G1 – 1 ($1,9\%$), G2 – 2 пациенток ($3,9\%$), в группе В – 3 ($6\% \pm 3,4\%$): G1 – 1 (2%), G2 – 2 (4%), $p=0,82$.

В группе А радиоэпителит слизистой шейки матки отмечен у 7 пациенток ($13,7\% \pm 4,8\%$): G1 - у 4 ($7,8\%$), G2 - у 2 ($3,9\%$) и G4 - у 1 ($1,9\%$) пациентки, в группе В – у 13 ($26\% \pm 6,2\%$): G1 – у 5 (10%), G2 – у 8 (16%), статистически значимых различий не получено ($p=0,12$).

Превышения допустимых толерантных доз на D2cc в двух группах сравнения не зафиксировано. Таким образом, имея полученные результаты, можно сделать вывод, что оба режима фракционирования имеют идентичные ПЛП, а сокращение общей продолжительности ВПЛТ на 13 дней не усугубляет выраженность лучевых повреждений. Программное обеспечение, четкая визуализация органов риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка), оконтуривание остаточного объема опухоли шейки матки и органов риска перед первой серией сдвоенных фракций и последующих сдвоенных третьей и четвертой

фракции ВПЛТ, позволяет четко спланировать сеанс лечения, подвести максимально допустимую дозу к мишени не увеличивая при этом нагрузку на органы риска.

Подводя итоги, мы можем отметить, что в группе с ускоренным режимом ВПЛТ нам удалось повысить локальный контроль с 94,1% до 98%, $p=0,045$.

В этом помогают современные возможности контроля визуализации на этапе планирования выбранного объема мишени опухоли шейки матки для внутриволостного облучения; это позволяет оптимизировать дозовое распределение и нагрузку на критические органы на этапе дозиметрического планирования; а также сократить общую продолжительность курса сочетанной ЛТ на 13 дней. Это позволило улучшить локальный контроль у больных распространенным РШМ молодого возраста, а также показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Нам удалось подвести максимально допустимую дозу к объему мишени, не увеличивая при этом нагрузку на органы риска за максимально короткий промежуток времени < 50 дней. Ускоренный режим фракционирования ВПЛТ позволили сократить продолжительность койко-дней на 13, сократить количество хирургических манипуляций с 4 до 2, выстроить логистическую последовательность действий проведения ВПЛТ на современном уровне.

ВЫВОДЫ

1. Для достижения идентичности терапевтического эффекта у больных раком шейки матки с помощью радиоактивных источников Ir-192 использована модель Теймса-Дейла для учета эффекта мощности дозы фракционированного внутриполостного облучения в двух режимах. Проведенные расчеты показали, что при стандартном режиме фракционирования оптимальна РД- 7,5 Гр в режиме один раз в 5-6 дней четырьмя фракциями облучения, для ускоренного – 7 Гр на 1,2 и 8,9 дни лечения.

2. Трехмерный контроль визуализации позволяет оптимизировать дозовое распределение с максимальным охватом объема мишени. Дозы на HR-CTV D90 составили для первой группы – $96,3 \pm 0,8$ иГр, для второй – $92,1 \pm 1,1$ иГр.

3. Трехмерное планирование внутриполостного облучения с использованием источника Ir-192 с учетом режимов фракционирования в группах позволяет получить выше показатели 3-х летнего локального контроля у больных раком шейки матки независимо от стадии: во второй группе $98,0 \pm 1,9\%$ по сравнению с первой – $94,1 \pm 3,3\%$, $p=0,045$.

4. Отдаленные результаты 3-х летнего периода наблюдения за больными раком шейки матки не выявили различий в показателях локорегионарного контроля, общей и безрецидивной выживаемости без учета стадии заболевания. В первой группе – $96,1 \pm 2,7\%$, против $94,0 \pm 3,4\%$ второй группе, $p=0,89$; $88,9 \pm 5,3\%$ против – $92,3 \pm 4,3\%$, $p=0,42$; $76,6 \pm 7,1\%$ против – $69,3 \pm 7,3\%$, $p=0,51$, соответственно.

Независимо от режима фракционирования неудачи лечения отмечены за счет генерализации опухолевого процесса. Отдаленные метастазы выявлены в первой группе у 9,8% больных, во второй – у 22%.

5. Сокращение продолжительности курса лучевой терапии на 13 дней не усугубляет выраженности поздних лучевых повреждений. Количество поздних лучевых энтероколитов в первой группе составило – $3,9 \pm 2,7\%$, во второй группе – $4,0 \pm 2,8\%$, $p=0,51$; ректитов – $15,7 \pm 5,1\%$ против – $10,0 \pm 4,2\%$, $p=0,51$; циститов – $5,9 \pm 3,3\%$ против $6,0 \pm 3,4\%$, $p=0,82$, соответственно.

б. Разработана и представлена схема внутрисполостного облучения под контролем трехмерной визуализации в ускоренном режиме, соответствующая всем требованиям современной брахитерапии. Это позволило улучшить локальный контроль больных распространенным раком шейки матки у молодых женщин без увеличения количества постлучевых осложнений, в условиях сокращения продолжительности курса лучевой терапии на 13 койко-дней.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РШМ – рак шейки матки

МРРШМ – местнораспространенный рак шейки матки

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ВПЛТ – внутрисполостная лучевая терапия

ЛТ – лучевая терапия

КТ- компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография ПЭТ – позитронно-эмиссионная терапия

ГДО (DVH)– гистограмма доза-объем

ХТ – химиотерапия

ЛКМ – линейно-квадратичная модель

ПЛП – поздние лучевые повреждения

OAR – органы риска

Гр – Грей

РД – разовая доза

СД – суммарная доза

ВТЛТ – внутритканевая лучевая терапия

МЛК – многолепестковый коллиматор

HDR – внутрисполостная лучевая терапия в диапазоне высокой мощности дозы

LDR – внутрисполостная лучевая терапия в диапазоне низкой мощности дозы

FIGO – International Federation of Obstetric and Gynecology

TNM – Tumor Nodules Metastasis

BED – биологически эквивалентная доза

ICRU – Международный Комитет по Радиационным Единицам

3D CRT (3 Dimension Conformal Radiation Therapy) – трехмерная конформная лучевая терапия

IMRT (Volume Modulated Radiation Therapy) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности

VMAT (Volume Modulated Arc Therapy) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности динамическими арками

CTV (Clinical Target Volume) – клинической объем мишени

PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени

HR-CTV (Hight Risk Clinical Target Volume) – клинический объем мишени
высокого риска

IR-CTV (Intermediate Risk Clinical Target Volume) – клинический объем мишени
промежуточного риска

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2015. – № 1. – С. 4-13.
2. Атлас по классификации стадий злокачественных новообразований (American Joint Committee on Cancer) / Пер. с англ. под ред. А.Д. Каприна, А.Х. Трахтенберга. – М.: Практическая медицина, 2014. – С. 483-496.
3. Ашрафян, Л.А. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (Пб-Пб стадии) / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 17-22.
4. Базаева, И.Я. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки / И.Я. Базаева, В.А. Горбунова, О.А. Кравец и др. // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 3. – С. 280-287.
5. Бардычев, М.С. Лучевые повреждения / Бардычев М.С. // Лучевая терапия злокачественных новообразований; под ред. Е.С. Киселевой. – М.: Медицина. – 1996. – С. 437-459.
6. Демидова, Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.19, 14.00.14 / Демидова Людмила Владимировна. – М., 2006. – 341с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2018. – С. 1-19.
8. Канаев, С.В. Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки / С.В. Канаев, В.Г. Туркевич, В.В. Авакумова // Актуальные вопросы медицинской радиологии: Мат. научной конференции. – СПб, 1998. – С 271.

9. Клеппер, Л.Я. Синтезированные математические модели расчета вероятности возникновения лучевых осложнений в органах и тканях как функции от дозы, объема облучения и метода фракционирования дозы / Л.Я. Клеппер // Проблемы современной онкологии: Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол. – Ростов н/Д., 1995. – Т. 2. – С. 168-169.
10. Козаченко, В.П. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина. – 2005. – 376 с.
11. Костромина, К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака / К.Н. Костромина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 46, № 1. – С. 48-51.
12. Костромина, К.Н. Современные стратегические подходы к лучевому лечению больных раком шейки матки / К.Н. Костромина, Е.Л. Разумова // Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии: Мат. конференции, посвященной 80-летию РНЦРР МЗ РФ. – М., 2004. – С. 118-121.
13. Кравец, О.А. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки (предварительные результаты) / О.А. Кравец, Л.А. Марьина, М.И. Нечушкин, С.А. Тюляндин // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 27-31.
14. Кравец, О.А. Результаты лучевой терапии рака шейки матки / О.А. Кравец, Л.А. Марьина, М.И. Нечушкин // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, №1 (79). – С. 58-64.
15. Кравец, О.А. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза): дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12, 14.01.13 / Кравец Ольга Александровна. – М., 2010. – 266 с.
16. Кравец, О.А. Методические аспекты контактной лучевой терапии рака шейки матки с использованием 3D-планирования / О.А. Кравец, О.В. Козлов, А.А. Федянина и др. // Медицинская физика. – 2017. – № 1 (73). – С. 16-24.
17. Кравец, О.А. Роль МРТ – визуализации при брахитерапии рака шейки матки, методические аспекты / О.А. Кравец, А.В. Дубинина, Е.В. Тарачкова и др. //

Онкологический журнал: Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 36-45.

18. Крикунова, Л.И. Рак шейки матки / Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян, Н.И. Шентерева, Н.И. Сыченкова // Терапевтическая радиология: Руководство для врачей; под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – М.: ООО «МК», 2010. – С. 369-378.

19. Кузнецов, В.В. Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы / В.В. Кузнецов, В.П. Козаченко, В.В. Баринов и др. // Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практических врачей; под ред. М.И. Давыдова. – М.: РЛС, 2005. – С. 398-454.

20. Океанова, Н.И. Возможности ультразвуковой топографии для решения задач контактной лучевой терапии / Н.И. Океанова, Е.Л. Слобина, Л.А. Фурманчук // Тезисы докладов III съезда онкологов БССР. – Минск, 1991. – С. 355-356.

21. Океанова, Н.И. Эффективность клинического применения аппарата Селектрон (Нидерланды) у онкогинекологического контингента больных / Н.И. Океанова, Е.Е. Вишневская, Л.А. Фурманчук и др. // Тезисы докладов III съезда онкологов БССР. – Минск, 1991. – С. 344-345.

22. Разумова, Е.Л. Оценка результатов сочетанной гамма и нейтронной терапии больных с распространенными формами рака шейки матки: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.19 / Разумова Е.Л. – М., 2000. – 27 с.

23. Слобина, Е.Л. Основы фракционирования дозы лучевой терапии / Е.Л. Слобина // Онкологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 2 (6). – С. 173-186.

24. Сушинская, Т.В. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России / Т.В. Сушинская, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди. – Онкогинекология. – 2015. – № 3. – С. 40-43.

25. Титова, В.А. Автоматизированная лучевая терапия злокачественных опухолей женской половой системы / В.А. Титова, Н.В. Харченко, И.В. Столярова. – М.: Медицина, 2006. – 160 с.

26. Хансен, Эрик К. Лучевая терапия в онкологии. / Эрик К. Хансен, Мэк Роач III; пер. с англ. под ред. проф. А.В. Черниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 992 с.
27. Чехонадский, В.Н. Математические модели клинической радиобиологии и статистические методы в планировании лучевой терапии и анализе клинического материала / В.Н. Чехонадский // Мед. радиология «Медицинская физика-95». – 1995. – № 2. – С. 15.
28. Чехонадский, В.Н. Радиационно-биофизические основы сочетанного облучения онкологических больных: автореф. дис. ...д-ра биол. наук: 14.00.14 / Чехонадский Владимир Николаевич. – М., 1999. – 40 с.
29. Чехонадский, В.Н. Учет эффекта мощности дозы при планировании внутриволостного облучения онкогинекологических больных / В.Н. Чехонадский, Л.А. Марьина, О.А. Кравец // «Высокие технологии в онкологии». Материалы 5 Всероссийского съезда онкологов, том 1. – Казань, 2000. – С. 507-509.
30. Ahamad, A. New radiation techniques in gynecological cancer / A. Ahamad, A. Jhingran // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2004. – Vol. 14, N 4. – С. 569-579.
31. American Brachytherapy Society. Brachytherapy guidelines. [Электронный ресурс]. Accessed Jan 5, 2015. – Режим доступа: <http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm>.
32. Bentzen, S.M. Clinical normal-tissue radiobiology / S.M. Bentzen, J. Overgaard; eds. J.S. Tobias, P.R. Thomas // Current radiation oncology. – London: Arnold, 1995. – Vol. 2. – P. 37-67.
33. Bentzen, S.M. Radiation therapy: intensity modulated, image-guided, biologically optimized and evidence based / S.M. Bentzen // Radiother. Oncol. – 2005. – Vol. 77, N 3. – P. 227-230.
34. Bernier, J. Radiation oncology: a century of achievements / J. Bernier, E.J. Hall, A. Giaccia // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4, N 9. – P. 737-747. doi: 10.1038/nrc1451.

35. Centers for Disease Control and Prevention. Global Cancer Statistics [Электронный ресурс] Accessed May 13, 2016. – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/cancer/international/statistics.htm>.
36. Charra-Brunaud, C. Impact of 3D imagebased PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study / C. Charra-Brunaud, V. Harter, M. Delannes et al. // *Radiother. Oncol.* – 2012. – Vol. 103, N 3. – P. 305-313. doi: 10.1016/j.radonc.2012.04.007.
37. Datta, N.R. Comparative assessment of doses to tumor, rectum, and bladder as evaluated by orthogonal radiographs vs. computer enhanced computed tomography-based intracavitary brachytherapy in cervical cancer / N.R. Datta, A. Srivastava, K.J. Maria Das et al. // *Brachytherapy.* – 2006. – Vol. 5, N 4. – P. 223-229.
38. Dimopoulos, C.A. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy / J.C. Dimopoulos, R. Pötter, S. Lang et al. // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 93, N 2. – P. 311-315. doi: 10.1016/j.radonc.2009.07.001.
39. Eifel, P.J. Patterns of Radiotherapy Practice for Patients Treated for Intact Cervical Cancer in 2005-2007: A QRRO Study / P.J. Eifel, N. Khalid, B. Erickson et al. // *Radiater. Oncol.* – 2010. – Vol. 78, N 3 (Suppl.). – P. 119-120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.304>.
40. EMBRACE Study Committee. EMBRACE download PDF protocol [Электронный ресурс]. Accessed January 5, 2015. – Режим доступа: <https://www.embracestudy.dk/AboutProtocolDownload.aspx>.
41. EMBRACE Study Committee. EMBRACE: An International Study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer [Электронный ресурс]. Accessed January 5, 2015. – Режим доступа: <https://www.embracestudy.dk/About.aspx>.
42. Eskander, R.N. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in cervical cancer brachytherapy target and normal tissue contouring / R.N. Eskander, D. Scanderbeg, C.C. Saenz et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20, N 1. – P. 47-53. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c4a627.

43. Ferlay, J. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik et al. // IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013 [Электронный ресурс] Accessed December 21, 2016. – Режим доступа: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=16&type=0&sex=2>.
44. Fokdal, L. Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component / L. Fokdal, K. Tanderup, S.B. Hokland et al. // Radiother. Oncol. – 2013. – Vol. 107, N 1. – P. 63-68. doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.010.
45. Gaffney, D. Practice patterns of radiotherapy in cervix cancer among member groups of the gynecologic cancer intergroup (GCIG) [Электронный ресурс] / D. Gaffney, A. du Bois, K. Narayan et al. // NCI Workshop on Advanced Technologies in Radiation Oncology: Cervix. – 2006. – Режим доступа: www.cancer.gov/rrp/workshop.
46. Gaffney, D.K. The Cervix Cancer Research Network: a global outreach effort on behalf of the Gynecologic Cancer InterGroup / D.K. Gaffney, G. Suneja, S.Y. Ryu et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2015. – Vol. 92, N 3. – P. 506-508.
47. Gill, B.S. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements / B.S. Gill, J.F. Lin, T.C. Krivak et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 90, N 5. – P. 1083-1090. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.017.
48. Haie-Meder, C. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV / C. Haie-Meder, R. Pötter, E. Van Limbergen et al. // Radiother. Oncol. – 2005. – Vol. 74, N 3. – P. 235-245.
49. Han, K.M. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States / K.M. Han, M. Milosevic, A. Fyles et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 87, N 1. – P. 111-119. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033.

50. Han, K. A prospective study of DWI, DCE-MRI and FDG PET imaging for target delineation in brachytherapy for cervical cancer / K. Han, J. Croke, W. Foltz et al. // *Radiother. Oncol.* – 2016. – Vol. 120, N 3. – P. 519-525. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.002.
51. Harkenrider, M.M. Image-Based Brachytherapy for the Treatment of Cervical Cancer / M.M. Harkenrider, F. Alite, S.R. Silva, PhD, W. Small Jr. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 15. – Vol. 92, N 4. – P. 921-934. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.010.
52. Hendry, J.H. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy / J.H. Hendry, S.M. Bentzen, R.G. Dale et al. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. – 1996. – Vol. 8, N 5. – P. 297-307.
53. Heron, D.E. Conventional, 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms / D.E. Heron, K. Gerszten, R.N. Selvaraj et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91, N 1. – P. 39-45.
54. Herrera, F.G. The role of PET/CT in cervical cancer / F.G. Herrera, J.O. Prior // *Front Oncol.* – 2013. – Vol. 3. – P. 34. doi: 10.3389/fonc.2013.00034.
55. Himmelman, A. Computed tomography measurements of the cervix and distance to the bladder and rectum in intracavitary radiation treatment of gynaecological cancer / A. Himmelman, N. Djurstam, I. Ragnhult // *Strahlentherapie*. – 1983. – Vol. 159, N 4. – P. 198-202.
56. Hricak, H. Invasive cervical carcinoma: Comparison of MR imaging and surgical findings / H. Hricak, C.G. Lacey, L.G. Sandles et al. // *Radiology*. – 1988. – Vol. 166, N 3. – P. 623-631.
57. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specifications for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU report 38. – Bethesda, 1985. – P. 1-23.
58. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy: ICRU Report 50. – Bethesda, MD. – 1993.

59. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 62). – Bethesda, MD. – 1999.
60. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. ICRU Report 88. – Bethesda, 2015. – 200 p.
61. Joiner, M.C. Basic Clinical Radiobiology / eds. M.C. Joiner, Albert van der Kogel. – Copyrighted Material, 2009. – 391 p.
62. Kalash, R. Use of Functional Magnetic Resonance Imaging in Cervical Cancer Patients With Incomplete Response on Positron Emission Tomography/Computed Tomography After Image-Based High-Dose-Rate Brachytherapy / R. Kalash, S.M. Glaser, B. Rangaswamy et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2018. – Vol. 102, N 4. – P. 1008-1013. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.092.
63. Kapp, K.S. Dosimetry of intracavitary placements for uterine and cervical carcinoma: Results of orthogonal film, TLD, and CT-assisted techniques / K.S. Kapp, G.F. Stueckelschweiger, D.S. Kapp, A.G. Hackl // Radiother. Oncol. – 1992. – Vol. 24, N 3. – P. 137-146.
64. Keys, H.M. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma / H.M. Keys, B.N. Bundy, F.B. Stehman et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 15. – P. 1154-1161.
65. Kirisits, C. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer / C. Kirisits, R. Potter, S. Lang et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – P. 62, N 3. – P. 901-911.
66. Lang, R.D. Bladder base dosage in patient undergoing intracavitary therapy / R.D. Lang, F. Wong, C. Moore et al. // Radiother. Oncol. – 1986. – Vol. 7, N 3. – P. 189-197.

67. Lang, S. Intercomparison of treatment concept for 3D image guided brachytherapy of cervical carcinoma based on a GEC-ESTRO study protocol / S. Lang, A. Nulens, E. Briot et al. // *Radiother. Oncol.* – 2004. – Vol. 71, Suppl. 2. – S11.
68. Lang, S. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GEC–ESTRO recommendations / S. Lang, A. Nulens, E. Briot et al. // *Radiother. Oncol.* – 2006. – Vol. 78, N 2. – P. 185-194.
69. Lang, S. University analysis for 3D image-based cervix cancer brachytherapy for repetitive MR imaging. Assessment of DVH-variation between two HDR fractions with one applicator insertion and their clinical relevance / S. Lang, N. Nesvacil, C. Kirisits, P. Georg et al. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 107, N 1. – P. 26-31. doi: 10.1016/j.radonc.2013.02.015.
70. Lin, L.L. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET / L.L. Lin, S. Mutic, D.A. Low et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67, N 1. – P. 91-96.
71. Lindegaard, J.C. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective / J.C. Lindegaard, L.U. Fokdal, S.K. Nielsen et al. // *Acta Oncol.* – 2013. – Vol. 52, N 7. – P. 1510-1519. doi: 10.3109/0284186X.2013.818253.
72. Ling, C.C. CT-assisted assessment of bladder and rectum dose in gynecological implants / C.C. Ling, M.C. Schell, K.R. Working et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1987. – Vol. 13, N 10. – P. 1577-1582.
73. Malyapa, R. Physiologic FDG-PET three-dimensional brachytherapy treatment planning for cervical cancer / R. Malyapa, S. Mutic, D.A. Low et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 54, N 4. – P. 1140-1146.
74. Maranga, I.O. Analysis of factors contributing to the low survival of cervical cancer patients undergoing radiotherapy in Kenya / I.O. Maranga, L. Hampson, A.W. Oliver et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 10. – e78411. doi: 10.1371/journal.pone.0078411. eCollection 2013.
75. Mazon, R. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: A strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer / R.

Mazeron, J. Gilmore, I. Dumas et al. // *Oncologist*. – 2013. – Vol. 18, N 4. – P. 415-422. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0367.

76. McNeil, C. New standard of care for cervical cancer sets stage for next questions / C. McNeil // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91, N 6. – P. 500-501.

77. Morris, M. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer / M. Morris, P.J. Eifel, J. Lu et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, N 15. – P. 1137-1143.

78. Nag, S. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix / S. Nag, B. Erickson, B. Thomadsen et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48, N 1. – P. 201-211.

79. Nag, S. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix / S. Nag, C. Chao, B. Erickson et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52, N 1. – P. 33-48.

80. Nam, H. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography guided conformal brachytherapy for cervical cancer / H. Nam, S.J. Huh, S.G. Ju et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 84, N 1. – P. 29-34. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.055.

81. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cervical cancer. Version 1.2016. [Электронный ресурс]. Accessed February 24, 2017. – Режим доступа: <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>.

82. Nesvacil, N. Adaptive image guided brachytherapy for cervical cancer: a combined MRI-/CT-planning technique with MRI only at first fraction / N. Nesvacil, R. Pötter, A. Sturdza et al. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 107, N 1. – P. 75-81. doi: 10.1016/j.radonc.2012.09.005.

83. Nomden, C.N. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemoradiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: A single institution experience / C.N. Nomden, A.A. de Leeuw, J.M. Roesink et al. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 107, N 1. – P. 69-74. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.006.

84. Nulens, A. Evaluation of contouring concepts and dose volume parameters of MR based brachytherapy treatment plans for cervix cancer: results and conclusions of the GYN GEC ESTRO working group delineation workshops / A. Nulens, S. Lang, E. Briot et al. // *Radiother. Oncol.* – 2005. – Vol. 75. – S9.
85. Okeanova, N.I. Quality assurance in brachytherapy / N.I. Okeanova, V.I. Pilavetz, V.A. Suslova et al. // 2nd Central European Nucletron Brachytherapy Working Conference, 1991. – C. 68.
86. Okeanova, N.I. Ultrasonography and brachytherapy / N.I. Okeanova, E.L. Slobina, L.A. Phurmantchuk // 2nd Central European Nucletron Brachytherapy Working Conference, 1991. – P. 86.
87. Patel, F.D. High-dose-rate brachytherapy in uterine cervical carcinoma / F.D. Patel, B. Rai, I. Mallick, S.C. Sharma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62, N 1. – P. 125-130.
88. Pearcey, R. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patient with advanced squamous cell cancer of the cervix / R. Pearcey, M. Brundage, P. Drouin et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 4. – P. 966-972.
89. Peters, W.A. 3rd. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix / W.A. Peters 3rd., P.Y. Liu, R.J. Barrett 2nd. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, N 8. – P. 1606-1613.
90. Phurmantchuk, L.A. Gynaecological cancer results with the selectron LDR/MDR / L.A. Phurmantchuk, N.I. Okeanova, E.E. Vishnevskaya // 2nd Central European Nucletron Brachytherapy Working Conference, 1991. – P. 89-90.
91. Pötter, R. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993-1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations / R. Pötter, T.H. Knocke, C. Fellner et al. // *Cancer Radiother.* – 2000. – Vol. 4. – P. 159-172.
92. Pötter, R. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix

cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology / R. Pötter, C. Haie-Meder, E. Van Limbergen et al. // *Radiother. Oncol.* – 2006. – Vol. 78, N 1. – P. 67-77.

93. Pötter, R. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer / R. Pötter, J. Dimopoulos, P. Georg et al. // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol. 83, N 2. – P. 148-155.

94. Pötter, R. Clinical outcome of protocol based image MRI guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer / R. Pötter, P. Georg, J.C. Dimopoulos et al. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100, N 1. – P. 116-123. doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.012.

95. Rijkmans, E.C. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy / E.C. Rijkmans, R.A. Nout, I.H. Rutten et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 135, N 2. – P. 231-238. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.08.027.

96. Rose, P.G. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / P.G. Rose, B.N. Bundy, E.B. Watkins et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, N 15. – P. 1144-1153.

97. Sapru, S. Dose to the non-involved uterine corpus with MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer / S. Sapru, S. Mohamed, L. Fokdal et al. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 107, N 1. – P. 93-98. doi: 10.1016/j.radonc.2013.02.005.

98. Schmid, M.P. Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy / M.P. Schmid, M. Franckena, K. Kirchheiner et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 133, N 2. – P. 256-262. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.004.

99. Schoepfel, S.L. Three-dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants: Analysis of ten cases and implications for dose specification / S.L. Schoepfel, M.L. LaVigne, M.K. Martel et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol. 28, N 1. – P. 277-283.

100. Shenfield, C.B. A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix [Электронный ресурс] / B.C. Shenfield, J. C.A. Dimopolous, H. De Andrade Carvalho et al., 2016. – Режим доступа: <http://SlidePlayer.com/slide/6096291>.

101. Stewart, A.J. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer / A.J. Stewart, A.N. Viswanathan // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107, N 5. – P. 908-915.

102. Stuecklschweiger, G.F. Bladder and rectal dose of gynecologic high-dose-rate implants: Comparison of orthogonal radiographic measurements with in vivo and CT-assisted measurements / G.F. Stuecklschweiger, K.S. Arian-Schad, E. Poier et al. // *Radiology*. – 1991. – Vol. 181, N 3. – P. 889-894.

103. Tanderup, K. Uncertainties in image guided adaptive cervix cancer brachytherapy: Impact on planning and prescription / K. Tanderup, N. Nesvacil, R. Potter, C. Kirisits // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 107, N 1. – P. 1-5. doi: 10.1016/j.radonc.2013.02.014.

104. Tanderup, K. Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRachytherapy in locally advanced CErvical cancer [Электронный ресурс] / K. Tanderup, R. Pötter, J. Lindegaard et al. – 2015. – Режим доступа: <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf>.

105. Tanqitqamol, S. Adjuvant chemotherapy after concurrent for locally advanced cervical cancer / S. Tanqitqamol, K. Katanyoo, M. Laopaiboon et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – N 2. – CD010401. doi: 10.1002/14651858.CD010401.pub2.

106. Van Limbergen. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки / Van Limbergen // *Материалы Европейской школы онкологии. Семинар на Красной площади «Современные аспекты онкогинекологии»*. – М., 2009. – С. 11-27.

107. Verma, J. Dosimetric predictors of duodenal toxicity after intensity modulated radiation therapy for treatment of the para-aortic nodes in gynecologic cancer

/ J. Verma, E.P. Sulman, A. Jhingran et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 88, N 2. – P. 357-362.

108. Viani, G.A. Brachytherapy for cervical cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy – a meta-analysis of clinical trial / G.A. Viani, G.B. Manta, E.J. Stefano, L.I. de Fendi // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* – 2009. – Vol. 28. – P. 47. doi: 10.1186/1756-9966-28-47.

109. Viswanatham, A.N. American Brachetherapy Society Cervical Cancer Recommendation Committee, American Brachytherapy Society, American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles / A.N. Viswanatham, B. Thomadsen // *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 33-46. doi: 10.1016/j.brachy.2011.07.003.

110. Wachter-Gerstner, N. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: Comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point / N. Wachter-Gerstner, S. Wachter, E. Reinstadler et al. // *Radiother. Oncol.* – 2003. – Vol. 68, N 3. – P. 269-276.

111. Wachter-Gerstner, N. The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDRbrachytherapy of cervical cancer: Results of a prospective comparative trial / N. Wachter-Gerstner, S. Wachter, E. Reinstadler et al. // *Radiother. Oncol.* – 2003. – Vol. 68, N 1. – P. 51-59.

112. Westerveld, H. Vaginal dose point reporting in cervical cancer patients treated with combined 2D/3D external beam radiotherapy and 2D/3D brachytherapy / H. Westerveld, R. Pötter, D. Berger et al. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 107, N 1. – P. 99-105.

113. Whitney, C.W. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study / C.W. Whitney, W. Sause, B.N. Bundy et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17, N 5. – P. 1339-1348.