

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

На правах рукописи

РОМАНОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**СОВРЕМЕННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Кравец Ольга Александровна

доктор медицинских наук, профессор

Горбунова Вера Андреевна

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Дистанционная лучевая терапия	14
1.2. Внутриполостная лучевая терапия	23
1.3. Химиолучевая терапия.....	30
1.4. Заключение.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Лечение больных	37
2.2. Характеристика больных, включенных в исследовании	38
2.3. Методика проведения сочетанной лучевой терапии	44
2.3.1. Методика дистанционной лучевой терапии.....	44
2.3.2. Методика внутриполостной лучевой терапии	50
2.4. Методика химиолучевой терапии.....	57
2.5. Методика оценки ранних и поздних повреждений.....	58
2.6. Методика обследования больных и оценки эффекта лечения	60
2.7. Статистические методы обработки данных.....	61
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППАХ.....	62
3.1 Группа сочетанной лучевой терапии.....	62
3.1.1 Характеристика больных	62
3.1.2 Характеристика лечения	62
3.1.3 Эффективность лечения	62
3.1.4 Анализ показателей выживаемости пациенток в зависимости от стадии РШМ.....	63
3.1.5 Сравнительный анализ выживаемости пациенток РШМ в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов в группе А.....	65
3.1.6 Анализ влияния степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ на показатели выживаемости больных группы А.....	67
3.1.7 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от эффекта проведенного лечения в группе А	67
3.1.8 Оценка токсичности проведенного лечения в группе А.....	69
Резюме	71
3.2 Группа химиолучевой терапии с цисплатином (группа В).....	71
3.2.1 Характеристика больных РШМ в группе	71
3.2.2 Характеристика лечения	72
3.2.3 Эффективность химиолучевой терапии у больных РШМ в группе В.....	72
3.2.4 Анализ показателей выживаемости пациенток в зависимости от стадии РШМ.....	73
3.2.5 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов	74

3.2.6	Анализ влияния степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ на показатели выживаемости в группе В	74
3.2.7	Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от эффекта проведенного лечения в группе В.	75
3.2.8	Оценка токсичности проведенного лечения у больных РШМ в группе В.	75
	Резюме	77
3.3	Химиолучевая терапия с комбинацией иринотекан + цисплатин в группе С	78
3.3.1	Характеристика больных РШМ в группе	78
3.3.2	Характеристика лечения	78
3.3.3	Эффективность лечения больных РШМ.....	78
3.3.4	Анализ выживаемости в зависимости от стадии РШМ	79
3.3.5	Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов	80
3.3.6	Анализ влияния степени дифференцировки РШМ на показатели выживаемости.....	80
3.3.7	Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от эффекта лечения 81	
3.3.8	Оценка токсичности проведенного лечения больных РШМ.....	82
	Резюме	83
3.4	Химиолучевая терапия с комбинацией паклитаксел + цисплатин в группе D	84
3.4.1	Характеристика больных РШМ.....	84
3.4.2	Характеристика лечения больных РШМ.....	84
3.4.3	Эффективность лечения больных РШМ.....	85
3.4.4	Анализ выживаемости больных группы D в зависимости от стадии РШМ	85
3.4.5	Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов	86
3.4.6	Анализ влияния степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ на показатели выживаемости в группе D	87
3.4.7	Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от эффекта проведенного лечения.....	87
3.4.8	Оценка токсичности проведенного лечения у больных РШМ в группе D	88
	Резюме	90
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ		92
4.1	Анализ непосредственной эффективности лучевого и химиолучевого лечения у больных РРШМ	92
4.2	Течение заболевания и характер прогрессирования в исследуемых группах больных РШМ 93	
4.3	Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в группах.....	95
4.4	Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от стадии.....	95
4.5	Сравнительный анализ выживаемости больных в зависимости от степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ по группам	98

4.6 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от поражения лимфатических узлов.....	103
ГЛАВА 5. РАННИЕ РЕАКЦИИ И ПОЗДНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ	107
5.1 Гематологическая токсичность	107
5.2 Реакции и осложнения	108
ГЛАВА 6. ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ.....	114
6.1 Оценка конформности и гомогенности программ дистанционной лучевой терапии ..	114
6.2 Сравнение доз ВПЛТ под контролем визуализации КТ/МРТ исследований	119
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ВЫВОДЫ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134
СПИСОК ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ.....	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Рак шейки матки (РШМ) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться одним из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин, занимая 6 место в структуре заболеваемости [3].

В развитых странах стандартизованные показатели заболеваемости в 2 раза ниже, чем в развивающихся (9,0 против 17,8 на 100000 населения) [6].

Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащение медицинских учреждений необходимым оборудованием, доля активного выявления РШМ остается достаточно низкой. Наблюдается высокая частота заболеваемости на поздних стадиях: с III и IV стадиями заболевания в медицинские учреждения обращаются 32,9% женщин [6].

Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РШМ составляет 52 года, однако, в последнее время отмечается увеличение частоты заболеваемости у женщин молодого возраста 15 - 30 лет (6,9%) и 30-59 лет (5,9%) [5]. Следует отметить, что рак шейки матки является основной причиной онкологической смертности женщин в возрастной категории 30-39 лет (24,3%), а у женщин моложе 30 лет занимает 3-е место среди причин смерти и составляет 10,3% [5]. Таким образом, в последнее десятилетие сложилась крайне неблагоприятная тенденция: отмечен рост заболеваемости РШМ и смертности от него у женщин репродуктивного возраста, а также выявлена высокая частота распространенных форм РШМ.

Известно, что лучевая терапия при распространенном РШМ является основным методом лечения [1, 4, 12].

Современные методики планирования облучения позволяют подвести адекватную дозу на опухолевый объем при снижении лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани. Однако, несмотря на значительную роль лучевой терапии в повышении эффективности результатов лечения РШМ, существенно улучшить отдаленные результаты не удастся. После проведенного лучевого

лечения от 30 до 45% больных погибают в течение 5 лет от прогрессирования основного заболевания, включая развитие регионарных и отдаленных метастазов [1, 9, 10, 79].

Продолжается поиск альтернативных возможностей увеличения качества и продолжительности жизни больных: совершенствуются методики облучения, комбинаций химиопрепаратов и режимов их введения с целью повышения терапевтического эффекта.

Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных РШМ является совместное использование лучевой терапии и химиотерапии. Такой подход имеет ряд теоретических обоснований. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации поврежденной ДНК, перевода опухолевых клеток в радиочувствительную фазу, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом в отношении не только первичной опухоли и регионарных метастазов, но и отдаленных метастазов [104]. За последние 20 лет несколько крупных рандомизированных исследований показали, что сочетание лучевой терапии с химиотерапией увеличивает выживаемость без прогрессирования при снижении показателей смертности больных распространенным раком шейки матки (РРШМ) [25, 33, 43, 60, 80, 90, 95, 103, 126].

В настоящее время стандартом лечения местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ) является химиолучевая терапия с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² [11].

К сожалению, в России не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы лечения РШМ: в разных онкологических клиниках используются различные режимы лучевой терапии, химиолучевая терапия, хирургическое лечение.

В настоящее время МРРШМ остается проблемой, которая требует разработки новых подходов в лечении, в том числе и методик лучевой терапии с

использованием новых технологий, включая трехмерное индивидуальное планирование лучевой терапии, поиск оптимальных схем химиопрепаратов и режимов их введения.

Таким образом, анализ клинических результатов проведения лучевой терапии в условиях роста заболеваемости в России у больных РРШМ в условиях новых методологических подходов представляется актуальным и своевременным.

Цель исследования

Улучшение показателей выживаемости больных местнораспространенным раком шейки матки за счет совершенствования методик лучевой и химиолучевой терапии.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные результаты сочетанной лучевой терапии больных распространенным раком шейки матки в сравнении с группами химиолучевой терапии: с цисплатином, с комбинацией иринотекан / паклитаксел + цисплатин

2. Проанализировать отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии больных распространенным раком шейки матки в сравнении с химиолучевой терапией по группам

3. Изучить частоту, выраженность и характер проявления повреждений после лучевого и химиолучевого лечения

4. Провести сравнительный анализ дозиметрических параметров лечебных планов 3D конформной лучевой терапии больных местнораспространенным раком шейки матки: 3D CRT, VMAT (RapidArc) и IMRT

5. Проанализировать дозовое распределение на объем опухоли и критические органы при дозиметрическом планировании внутриполостной лучевой терапии с использованием КТ и МРТ визуализации.

Научная новизна

Впервые на клиническом материале, включающим 190 больных РШМ T2b-

3bN0-1M0-1 (метастазы в парааортальные лимфатические узлы) проведена оценка непосредственной эффективности методик лучевой и химиолучевой терапии (цисплатин, иринотекан + цисплатин, паклитаксел + цисплатин), представлены 3х-летние отдаленные результаты лечения.

В исследовании проанализированы частота местного и отдаленного прогрессирования в зависимости от клинико-морфологических факторов прогноза (стадия по классификации TNM, гистологический тип, степень дифференцировки опухоли, метастазы в подвздошные лимфатические узлы) и от лечебных факторов (проведение различных схем химиотерапии).

Нами изучена частота, выраженность и характер проявления ранних и поздних лучевых повреждений в группах больных распространенным раком шейки матки с проведенной конформной лучевой терапией и внутриволостным облучением под контролем визуализации.

Впервые выполнена оценка конформности и гомогенности методик дистанционного облучения больных, а также проведен анализ дозового распределения на критические органы и опухолевый объем при дозиметрическом планировании внутриволостной лучевой терапии с использованием КТ и МРТ визуализации.

Теоретическая и практическая значимость

Представлена современная тактика лучевой и химиолучевой терапии в лечении больных РРШМ. Новые методологические подходы в лучевой терапии с использованием конформного облучения и внутриволостной лучевой терапии с контролем визуализации, а также новых схем химиопрепаратов позволят улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения без увеличения токсичности и без ухудшения качества жизни пациентов, что и определяет перспективность её применения у больных распространенным раком шейки матки.

Методология и методы диссертационного исследования

Базой научного исследования послужили данные 190 больных с клиническим диагнозом рак шейки матки T2b-3bN0-1M0-1 (метастазы в парааортальные лимфатические узлы), получивших сочетанное лучевое или химиолучевое лечение в отделении радиохирургии и химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2011 по 2015гг.

Для анализа материала все пациенты разделены на группы согласно задачам исследования:

- 1) Группа А (группа контроля, ретроспективная): самостоятельный курс сочетанной лучевой терапии (72 пациентки)
- 2) Группа В (ретроспективная): химиолучевая терапия с цисплатином (40 пациенток)
- 3) Группа С (проспективная): химиолучевая терапия с комбинацией иринотекан + цисплатин (39 пациенток)
- 4) Группа D (проспективная): химиолучевая терапия с комбинацией паклитаксел + цисплатин (39 пациенток)

Анализируемые клинические характеристики в исследовании: возраст, стадия заболевания, распространенность опухолевого процесса, поражение лимфатических узлов, вид проведенного лечения, гистологический подтип опухоли, степень злокачественности.

Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических программ Microsoft Excel, SPSS Statistica, версия 10.0 на основе созданной базы данных, в отделе информационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При учете выживаемости учитывался факт смерти пациентки от основного заболевания. Общая выживаемость определялась с учетом даты начала лечения до возникновения “события” – смерти пациентки. Безрецидивная выживаемость определялась с учетом даты постановки диагноза и возникновения рецидива и/или метастаза.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин увеличивает выживаемость без прогрессирования на первом году наблюдения по сравнению с сочетанной лучевой терапией.
2. Проведение химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан / паклитаксел + цисплатин увеличивает время до прогрессирования у больных местнораспространенным раком шейки матки.
3. Химиолучевая терапия с цисплатином / комбинацией паклитаксел + цисплатин снижает количество местных рецидивов.
4. При низкодифференцированном плоскоклеточном раке шейки предпочтительно применение химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин; а при умереннодифференцированном – химиолучевая терапия с цисплатином.
5. Гастроинтестинальная токсичность выше в группе химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин.
6. Число поздних циститов 2 и 3 степени выше в группах химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан / паклитаксел + цисплатин в сравнении с группой сочетанной лучевой терапии
7. Для лечения больных РШМ IIb-IIIb стадий предпочтительно использовать методики 3D CRT и IMRT.
8. Планирование внутриволостной лучевой терапии по МРТ изображениям снижает дозовую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку при адекватном охвате опухолевого объема HR CTV.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленная когорта больных является репрезентативной, проведен детальный анализ исходов лечения, использованы математические методы статистической обработки данных. Указанная совокупность аспектов исследования свидетельствует о достоверности полученных результатов.

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 5 в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на XXI Российском онкологическом конгрессе (ноябрь 2017 года), а также на научно-практической конференции «Инновационные методы адъювантной и неoadъювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей» (22-23 ноября 2018 года).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В России рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин и занимает 6-ое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения, составляя 5,3% от всех ЗНО. Отмечено, что стандартизированный показатель заболеваемости вырос за период 2005-2015гг с 11,98 до 15,01 на 100000 населения, а прирост абсолютного числа заболевших за этот же период времени составил 23,92% [3,5].

Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РШМ составляет 52 года [5]. Статистические данные России подтверждают увеличение частоты выявления различных форм РШМ у женщин молодого возраста 25-39 лет в структуре смертности от РШМ этой возрастной группы [8].

Гистологическая структура РШМ разнообразна: у 70-80% больных РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, 10-20% составляет аденокарцинома и 10% – низкодифференцированный рак [11]. Аденокарцинома чаще выявляется у женщин молодого возраста, данный гистологический тип характеризуется более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [26]. Пятилетняя выживаемость у больных аденокарциномой ниже, чем у пациенток с плоскоклеточным раком (ороговевающим или неороговевающим): при II стадии 5-ти-летние показатели выживаемости составляют 64,2% и 81,7%; при III стадии – 34,6% и 45,8%, соответственно; при этом степень дифференцировки аденокарциномы не оказывает значимого влияния на результаты лечения. Для железистого рака характерно раннее метастазирование и местное рецидивирование (в сроки наблюдения до 12 месяцев), а для плоскоклеточного неороговевающего – возможность генерализации в течении 36 месяцев от момента выявления заболевания [2, 78].

При стадировании РШМ используются 2 системы: FIGO (классификация Международной федерации гинекологов и акушеров) и AJCC (классификация Американского объединенного комитета по изучению рака), согласно которым

стадия определяется по размеру первичной опухоли, вовлечению в процесс влагалища, параметральной клетчатки, соседних органов (мочевого пузыря, прямой кишки), поражению регионарных лимфатических узлов (тазовых, общих, наружных и внутренних подвздошных, прекрестцовых и латеральных крестцовых) [32, 91, 109]. Частота регионарного метастазирования коррелирует с частотой сосудистой инвазии, объемом первичной опухоли, степенью ее злокачественности [1, 7].

Тактика лечения больных РРШМ определяется клинической стадией заболевания. Больные с ранними Ia-IIa стадиями РШМ подлежат хирургическому лечению в различном объеме с возможным проведением адъювантной химиолучевой/лучевой терапии. Больным с распространенным раком шейки матки (РРШМ) показана химиолучевая терапия. Для пациенток с отдаленными метастазами вариантом лечения является системная платиносодержащая химиотерапия [11,28,85].

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода или как компонент комбинированного лечения используется более чем у 90% больных РШМ. При IIb-IIIb стадиях заболевания сочетанная лучевая терапия (СЛТ) является основным методом лечения [1,4,12]. Пятилетняя общая выживаемость больных РШМ всех стадий после проведенной СЛТ составляет 57,4%: при I стадии – 85%, при II – 64.3%, при III – 48.8%, при IV – 14% [73].

Несмотря на проведенное лечение, от 30 до 45% больных погибают в течение первых 5 лет от прогрессирования основного заболевания, включая развитие регионарных рецидивов и отдаленных метастазов [1, 9, 10, 79].

На основании статистических данных выявлено увеличение доли запущенных форм РШМ у женщин молодых женщин, что составляет важную социально значимую проблему. Единственным методом лечения этой категории больных является химиолучевая терапия (ХЛТ). Появление новых технологий лучевой терапии, применение современных цитостатиков заставляет клиницистов признать необходимость совершенствования лечебной тактики

противоопухолевого воздействия. Это и составляет актуальность проблемы лечения РРШМ на текущий период времени.

1.1. Дистанционная лучевая терапия

В настоящее время в клинической практике в большинстве случаев при лечении больных РРШМ используется конформное облучение (3D CRT). Под 3D конформной лучевой терапией понимают облучение, при котором форма облучаемого объема максимально приближена к конфигурации опухоли. При 3D лучевой терапии достигается точность облучения (в облучаемый объем попадают весь массив опухоли) и селективность (минимизировано облучение окружающих опухоль нормальных тканей и критических органов).

В рекомендациях Международной Комиссии по радиационным единицам и защите (ICRU-International Commission on Radiation Units and Measurement), сделанными в докладах № 50, 62 и 83, приведены определения лечебных объемов и их границ, применение которых стало обязательным для 3D-планирования [51,53,54].

Это такие понятия как:

– GTV (gross tumor volume) – макроскопический объем опухоли – представляет собой пальпируемый или визуализированный инструментально объем опухоли. Макроскопический объем может состоять из первичной опухоли, метастазов в лимфатических узлах или других метастазах. На данный объем необходимо подвести дозу, адекватную для достижения локального контроля.

– CTV (clinical target volume) – клинический объем мишени, включающий в себя макроскопический объем опухоли (GTV) и зону субклинического распространения заболевания, в которых имеется вероятность микроскопической опухолевой инвазии (часто толщина такой опухоли составляет 1 см). CTV базируется на анатомо-топометрических и биологических факторах без учета движения органов пациента и технических факторов.

– PTV (planning target volume) – планируемый объем мишени – включает клинический объем (CTV) с добавлением дополнительного отступа, что

связано с возможным изменением положения органов при дыхании больного, подвижностью определенных органов (желудок и др.), особенностями оборудования (в частности, отсутствием возможности жесткой фиксации больного) и с учетом погрешностей при укладках пациента. Это геометрическое понятие определяемое для того, чтобы, приняв во внимание суммарный эффект всех возможных геометрических неточностей, выбрать наиболее подходящие размеры и конфигурацию полей облучения и быть уверенным в том, что назначенная доза действительно поглотилась в объеме клинической мишени.

– OAR (organ at risk) – орган риска – это нормальные ткани и органы, высокая радиационная чувствительность которых может значительно повлиять на планирование облучения и/или на величину предписанной дозы.

– PRV (planning organ at the risk) – планируемый объем органа риска. Все объемы и контуры должны быть изображены на всех срезах для планирования, на которых структура существует (рис. 1.1)

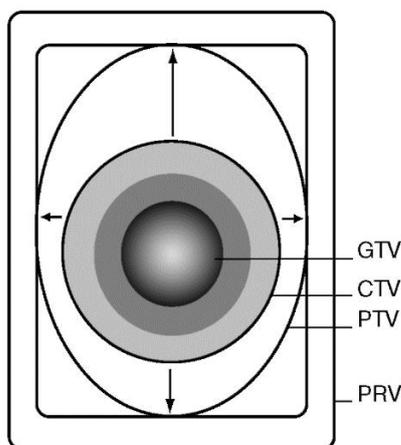


Рисунок 1.1 – Объемы планирования

Введение унифицированных понятий в отношении объемов облучения явилось важным шагом на пути повышения эффективности лучевой терапии, позволив конкретизировать параметры оптимизации предписанной дозы и проводить адекватную сравнительную оценку результатов лечения [118].

В настоящее время в клинической практике используются следующие технологии конформного облучения:

– 3D CRT (three dimensional conformal radiation therapy) - формирование трехмерной области облучения, стремящейся повторить форму опухоли с целью снижения дозы радиации на здоровые ткани благодаря оснащению линейных ускорителей многолепестковыми коллиматорами;

– IMRT (Intensity-modulated radiation therapy) - лучевая терапия с модулированной интенсивностью, при которой происходит распределение интенсивности пучка с целью снижения дозы облучения для пограничных с опухолью тканей и повышения для опухолевого очага;

– VMAT (RapidArc) (Volumetric Modulated Arc Therapy, объемно модулированная лучевая терапия) - технология, позволяющая еще больше снизить облучение близко расположенных радиочувствительных здоровых органов, что особенно актуально при одновременной химиолучевой терапии, снижает общее время процедуры за счет изменения угловой скорости вращения линейного ускорителя, облучение проводится под любыми углами в диапазоне 360 градусов.

В отличие от конвенционального (2D) облучения, конформная лучевая терапия требует обязательного трехмерного планирования выбранного объема лечения, выполненного на основе пакета данных представленных при КТ и МРТ исследованиях.

В ряде исследований, приведенных ниже, доказано преимущество 3D конформной лучевой терапии над конвенциональным облучением, показывающее улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения, снижение количества лучевых повреждений.

Так, в 2013 году группа исследователей во главе с Hsieh С.Н. при сравнительном анализе лечения 776 пациенток с МРРШМ, которым проводилась 3D конформная лучевая терапия (n=664) или конвенциональное облучение (n=112), выявила достоверное увеличение 5-летней общей выживаемости в группе 3D конформной лучевой терапии по сравнению с группой конвенционального облучения – 82,3% и 73%, соответственно (p = 0.007) [49].

Goswami J. и соавт. (2013) в похожем исследовании при сравнении планов лечения больных IIIb стадией РШМ (n=5), пришли к выводу, что проведение 3D конформной лучевой терапии предусматривает более гомогенный охват PTV не смотря на формирование достаточно больших объемов облучения, в результате чего получены лучшие локальный контроль и выживаемость по сравнению больными, пролеченными конвенциональным облучением. Различия дозовых нагрузок на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку и тонкий кишечник) оказались при этом достоверно не значимыми. Таким образом, проведение 3D конформной лучевой терапии большими объемами не увеличивает токсичность при удовлетворительных клинических результатах [59].

При сравнении постлучевых повреждений костной ткани у пациенток с МРРШМ после проведения конформного (n = 83) или конвенционального облучения (n=83) Loffe Y.J. и соавт. (2014) выявили достоверное преимущество использования технологий 3D конформной лучевой терапии (IMRT). В данной работе у 3 больных (4%) в группе 3D CRT отмечено развитие постлучевых переломов крестцовых костей (медиана наблюдения 51 месяц). В группе конвенционального облучения выявлено 14 костных осложнений (17%): 9 случаев переломов крестцовых костей, 2 случая – остеонекроза, 3 – полиомиелита (медиана наблюдения 43,5 месяца). Соотношение для конвенционального и конформного облучения составило 4,49. Кроме того, в группе конвенционального облучения выявлено 4 случая остеопороза [56].

В настоящее время конвенциональная лучевая терапия в лечении больных РШМ используется редко в связи с выявлением недостаточного локального контроля больных РШМ, низкими показателями выживаемости и достаточного высокого числа лучевых повреждений. Благодаря переходу от конвенциональной к трехмерной конформной лучевой терапии (3D CRT), произошло снижение объема нормальных тканей, получающих высокую дозу, особенно при необходимости увеличения дозы на объем мишени.

Следует отметить, что правильный выбор лечебных объемов при конформном облучении больных РШМ, корректный дозиметрический план

играют большое влияние на частоту рецидивов заболевания. При недооценке степени распространенности первичного опухолевого процесса, частота выявления рецидива/метастаза у границ полей облучения достигает 66%, до 40% – над уровнем границы поля облучения, в 58% случаев – возникновение рецидива в зоне облучения. Такие результаты приведены Beadle В.М. и соавт. (2010) после проведения СЛТ у 198 больных РШМ. Таким образом, авторы подчеркнули необходимость тщательного обследования больных с целью четкого выявления степени распространенности опухолевого процесса для корректного определения границ поля облучения, суммарных доз при адекватном дозиметрическом плане [18].

Наиболее современной технологией 3D конформной лучевой терапии у больных РШМ является IMRT, которая позволяет создать поле требуемой формы, осуществлять облучение с различной интенсивностью во время одного сеанса. Благодаря этому возможно подвести большую дозу к опухоли с одновременным снижением токсичности со стороны критических органов [31, 70].

Так, во 2 фазе проспективного рандомизированного исследования Gandhi А.К. (2013) при сравнении программ IMRT и 3D CRT у больных РШМ показано, что IMRT увеличивает общую и безрецидивную выживаемость при одновременном снижении токсичности. В исследовании участвовало 44 больных с плоскоклеточным РШМ Ib - IIb стадий. Представлены 2 группы пациентов, которым проводилась лучевая терапия с использованием 3D CRT или IMRT облучения на фоне еженедельного введения цисплатина в дозе 40 мг/м². Общая выживаемость при медиане наблюдения 21 месяц составила 76% в группе 3D CRT и 85,7% в группе IMRT ($p = 0,645$), а выживаемость без прогрессирования составила 60% и 79,4%, соответственно. В группе больных IMRT наблюдалось достоверно значимое снижение острой и поздней токсичностей со стороны ЖКТ ≥ 2 степени (31,8% против 63,6%, $p = 0,034$ и 13,6% против 50%, $p = 0,011$) [41].

Другие исследователи - Mundt А.Ж. и соавт (2002) при оценке токсичности после применения 3D CRT и IMRT методик у 40 больных РШМ, также отметили, что план IMRT снизил нагрузку на органы риска. Проявление острой токсичности

со стороны ЖКТ G2 степени оказалась ниже в группе IMRT в сравнении с 3D CRT (60 против 91%, $p = 0,002$) [81].

Также доказано, что применение IMRT технологии в лечении больных РРШМ в суммарных дозах 30 Гр, 40 Гр и 45 Гр значительно снижает облучаемый объем прямой кишки по сравнению с 3D CRT [48,102,117]. При использовании IMRT V100 тонкой кишки снижена на 50% ($p=0,0005$), V100 прямой кишки и мочевого пузыря на 23% ($p = 0,0002$ и $p = 0,0005$, соответственно) [102]. Токсичность со стороны ЖКТ и мочевыделительной системы G3 степени и выше для лучевой терапии с использованием технологии IMRT составила 25% [60, 93].

Iqdem S. (2009) в своей работе показал, что использование IMRT плана для лечения больных МРРШМ существенно сократил объем тонкой кишки, входящей в поле облучения, получающей только на небольшом участке дозу в 45 Гр по сравнению с методикой 3D CRT. Средний объем облучения тонкой кишки, который попадал в зону облучения в суммарных дозах 45 Гр, был снижен с 318 см³ до 33 см³. Курсовые дозы на прямую кишку, мочевой пузырь, костный мозг также значительно снижались при использовании IMRT [57].

Forrest J. и соавторы (2012) представили результаты оценки дозы на органы риска для 50 программ IMRT и 3D CRT у больных РШМ. При идентичном 95%-ом среднем целевом объеме (99,7% и 98,8% для программ 3D CRT и IMRT), методика IMRT показала значительное снижение дозовых нагрузок на критические органы. Получена разница $> 50\%$ для V50 у большинства пациентов: 84% (мочевой пузырь), 58% (тонкая кишка), 54% (сигмовидная кишка), 84% (прямая кишка) [40]. Данное исследование также свидетельствует о том, что IMRT значительно снижает дозовые нагрузки на критические органы без ущерба в отношении полноты охвата мишени.

В другом исследовании Веина Нуи и соавт, (2014) провели оценку дозовых нагрузок на спинной мозг у 20 больных РШМ, которым проводилась одновременно ХТ (цисплатин 25 мг/м²/нед) и трехмерная конформная ЛТ (3D CRT) или IMRT (50 Гр за 5 недель). При сравнении дозовая нагрузка на костный мозг на дозах 30 Гр, 40 Гр и 50 Гр была ниже в группе IMRT по сравнению с

группой 3DCRT (62,93% против 76,91%, 31,36% против 39,6% и 9,79% против 15,44%, соответственно). Острая гематологическая токсичность наблюдалась чаще в группе 3D CRT. Лейкопения и нейтропения 2 и более степени чаще встречалась в группе 3D CRT (90% и 80% против 80% и 40%, соответственно). Авторы доказали, что IMRT сокращает объем дозовой нагрузки на костный мозг, при высоких дозах облучения, а также гематологическую токсичность у больных, получающих химиолучевое лечение [19].

Egrolat O.P. и соавторы (2014), Avinash H.U. (2015) также показали, что планирование IMRT снижает нагрузку на костный мозг по сравнению с 3D CRT программой. Однако, не было выявлено разницы между двумя этими методами с точки зрения проявления острой и хронической гематологической токсичности [17, 34].

Аналогичные результаты преимущества IMRT по сравнению с 3D CRT показали и другие исследования, в которых также было отмечено снижение дозовых нагрузок на органы риска и снижение токсичности [32, 81, 96, 102, 117].

Atul Tyagi и соавторы (2010) в работе по сравнению эффективности 16 планов IMRT, сгенерированных 6 и 15 МэВ энергией фотонов для РШМ показали, что охват PTV в обеих группах идентичен. Объем PTV для предписанной дозы составил $97,8 \pm 0,5\%$ и $98,8 \pm 0,4\%$ для 6 МэВ и 15 МэВ. Средние дозы на мочевой пузырь и прямую кишку были $39,8 \pm 3$ Гр и $40 \pm 3,2$ Гр, $35,8 \pm 3,1$ Гр и $36 \pm 3,1$ Гр для 6 и 15 МэВ, соответственно. Авторы пришли к выводу, что энергия фотонов 6 МэВ является адекватным выбором для лечения РШМ с использованием IMRT [16].

Таким образом, переход от технологии 3D CRT к IMRT позволил снизить дозовую нагрузку на нормальные ткани, а также гематологическую токсичность при облучении в ходе анализа гистограмм доза-объем. Но, несмотря на значительные преимущества IMRT, отмечаются и некоторые недостатки. Так, техническое оборудование, как правило, требует использовать несколько пучков с фиксированным углом излучения, что увеличивает время лечения. Это оказывает влияние на комфорт пациента, воспроизводимость сеанса лечения, движение во

время сеанса. Кроме того, IMRT использует большее количество мониторинговых единиц по сравнению с обычной конформной лучевой терапией, что приводит к увеличению количества малых доз радиации, полученной остальной частью тела. В связи с этим могут возникнуть вторично радиационно-индуцированные злокачественные опухоли, что особенно важно для молодых пациентов или пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет [45, 68, 105].

Другая технология – VMAT (RapidArc) была разработана в попытке преодолеть некоторые ограничения IMRT, связанные с фиксированным полем. VMAT позволяет осуществлять непрерывный сеанс излучения одновременно различной мощностью дозы, позицией многолепесткового коллиматора, различной скоростью вращения гантри. При этом сокращается время лечения пациента по сравнению с IMRT с 12 до 3 минут [29, 100].

При анализе литературных данных нам встретились противоречивые сведения о преимуществах этой технологии.

Так, Gozzi и соавт. (2008) представили результаты сравнения дозиметрических планов программ RapidArc и IMRT в лечении 8 больных РШМ. Дозиметрическое планирование оптимального дозового покрытия RTV проводилось с учетом максимальной конформности и дозовых нагрузок на органы риска в диапазоне доз от максимальной 52,5 Гр до минимальной 47,5 Гр. Для органов риска средние дозы были ниже 30 Гр (на прямую кишку), 35 Гр (на мочевого пузыря) и 25 Гр (на тонкую кишку), максимальные до 47,5 Гр. Планы оценивались на основании гистограмм доза-объем. По результатам исследования дозиметрических планов для двух методов отмечено, что охват при RapidArc был более однородным с меньшими дозовыми нагрузками на органы риска (мочевого пузыря и прямую кишку). Для прямой кишки средняя доза и V40 Гр в планах RapidArc составили 36,3 Гр и 51,5% по сравнению с 42,5 Гр и 78,7% для планов IMRT. Аналогичная тенденция наблюдалась с дозовыми нагрузками на тонкий кишечник. Интегральная доза на здоровые ткани была снижена с помощью RapidArc на 12%. Таким образом, результаты показали преимущество использования RapidArc [29].

Renard-Oldrini S. (2012) провел похожее исследование на группе 20 больных РШМ в дозах 45 Гр за 25 фракций с использованием программ RapidArc или пятью полями IMRT. Средний охват PTV был лучше с использованием RapidArc ($p = 0,01$). Также RapidArc снижал нагрузку на кишечник ($p = 0,01$). IMRT показал меньшую нагрузку на мочевой пузырь ($p = 0,01$) и прямую кишку ($p = 0,05$). Техника RapidArc также показала лучшие дозиметрические результаты [100].

Подобное исследование провели Ming X. Jia и соавторы (2014), в котором показано, что охват мишени при дозиметрическом планировании VMAT осуществляется с лучшей однородностью и конформностью по сравнению с IMRT. Однако VMAT имел более низкую максимальную дозу ($D2\%$) в PTV ($p < 0,05$). План VMAT продемонстрировал меньшую нагрузку на тонкий кишечник, которая была снижена на 4,5% ($p < 0,05$). По остальным характеристикам планы не отличались [77].

Представленные исследования доказывают снижение нагрузки на органы риска при использовании методики VMAT (RapidArc). Тем не менее, Zhai и соавт. (2013) в своем исследовании получили противоположные результаты: IMRT обладает лучшим охватом PTV и снижает дозу на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку) в сравнении с RapidArc [129].

Chanq Y. (2016) в своем исследовании провел оценку гематологической токсичности, дозовой нагрузки на костный мозг и дозиметрических параметров V10, V20, V30, V40 у 100 больных, которым проводилось химиолучевое лечение с использованием методик IMRT и RapidArc. Группа RapidArc имела более высокую V10 и V40. Гематологическая токсичность была меньше в группе IMRT [22].

Таким образом, данные литературы показывают, что некоторые вопросы о выборе методики конформного облучения у больных РШМ остаются дискуссионными. Очевидно, это может зависеть от объема распространения опухолевого процесса, степени вовлечения в опухолевую инфильтрацию параметральной, параректальной и/или паравезикальной клетчатки, инфильтрации крестцово-маточных связок. Отсюда зависит и выбор проведения технологии конформного облучения.

Самостоятельная дистанционная лучевая терапия используется только в качестве паллиативного лечения РШМ, когда невозможно провести внутриволостное облучение (при большом опухолевом объеме, тяжелой сопутствующей патологии). В таких ситуациях будет оправдана проведение конформной лучевой терапии любыми методиками [92].

Принято считать классическим фракционированием при конформном облучении энергией фотонов 6-18 MeV в разовой очаговой дозе (РД) 1.8 - 2.0 Гр в режиме 1 раз в сутки 5 дней в неделю до суммарной дозы облучения (СД) 45 - 50,4 Гр на область малого таза и зоны регионарного метастазирования с последующей внутриволостной лучевой терапией [21, 39, 76, 108, 115].

1.2. Внутриволостная лучевая терапия

За последнее десятилетие применение внутриволостной лучевой терапии (ВПЛТ) претерпело значительные методологические изменения в условиях компьютерного программного обеспечения. Известно, что данный метод облучения является неотъемлемой частью лечения и основным прогностическим фактором в локальном контроле РШМ.

Исторически развитие контактной лучевой терапии началось с использования радионуклидных источников Радия ^{226}Ra , Кобальта ^{60}Co и Цезия ^{137}Cs . Методика ручного последовательного введения эндостатов и источников (simple afterloading) отличалась длительными сеансами лечения продолжительностью в одни или несколько суток. Пациенты находились в изолированных помещениях с ограниченным доступом.

По мере совершенствования техники появилось оборудование с автоматизированной подачей радиоактивных источников (remote afterloading). Это дало возможность применять в клинической практике источники с высокой активностью (такие как ^{192}Ir и ^{60}Co) и перейти к внутриволостному облучению с высокой мощностью дозы (HDR), что позволило существенно сократить время сеансов лечения.

По данным литературы ВПЛТ высокой (HDR) и низкой (LDR) мощности дозы показывают похожие результаты выживаемости больных РШМ [46, 52, 65, 67, 88, 89, 110, 125].

Ранее имеющиеся компьютерные системы планирования позволяли проводить планирование на основе двух взаимно ортогональных рентгенограмм после введения в матку системы эндостатов, катетера Фолея в мочевого пузыря и рентгеноконтрастного зонда в прямую кишку. На изображениях отмечалось положение эндостатов, положение точек, характеризующих расположение критических органов: мочевого пузыря и прямой кишки. Задание дозы проводилось в системе координат, связанной с источниками облучения (в точках А, определяемой по Манчестерской системе) [75]. Также определялись дозовые нагрузки в точках В согласно рекомендациям о положении референсных точках МКРЕ № 38 [55].

При внутриволостном облучении с планированием по взаимно ортогональным рентгенографическим изображениям индивидуальное задание формы дозового поля производится исключительно в соответствии с расположением критических органов. Однако в ряде случаев, например, при местнораспространенном опухолевом процессе шейки матки, когда опухолевый объем имеет неправильную форму, часть облучаемого объема попадает в периферийную зону облучения.

В течение последнего десятилетия в мировой клинической практике принято консенсусное решение о преимущественном использовании данных МРТ (как приемлемая альтернатива КТ) при планировании внутриволостного облучения, что позволяет определить расположение эндостатов в полости матки в трехмерном изображении по отношению к соседним анатомическим структурам, предопределяя новый подход к планированию внутриволостной лучевой терапии РШМ. Поскольку Т2-взвешенное МРТ изображение имеет высокое мягкотканное разрешение по сравнению с рентгеновским КТ-исследованием, American Brachytherapy Society (Американское общество брахитерапевтов) в 2000 г., а позже American Image-Guided Brachytherapy Working Group в 2004 г. и гинекологическая

рабочая группа (GYN Working group) брахитерапевтов (GEC) ESTRO в 2005-2006 гг. опубликовали практические рекомендации для планирования ВПЛТ HDR в лечении РШМ на основе трехмерной реконструкции изображения с использованием МРТ-исследования [30,44,47,82,84,99,121].

Следует уделить внимание разработанным и введенным терминам для определения объемов мишени при ВПЛТ:

CTV включает в себя клинический объем мишени на момент проведения ВЛТ. Предложили считать GTV – макроскопически видимую опухоль шейки матки на сканах. Принято определение HR-CTV (high risk, зона высокого риска) – зона, включающая опухоль шейки матки и зону возможного распространения опухоли за пределы шейки (остаточная инфильтрация параметральной / паравезикальной / параректальной клетчатки), определяемую при клиническом и бимануальном исследованиях на момент проведения брахитерапии. Объем IR-CTV (Intermediate risk, зона промежуточного риска) – микроскопическое распространение опухолевого процесса, охватывающая HR-CTV с запасом. Также анализировались интегральные ГДО по величинам D100, D90, характеризующие минимальную дозу в выбранном объеме; V100 для GTV, HR-CTV, IR-CTV; D 0,1cc, D 1cc, D 2cc для мочевого пузыря и прямой кишки:

- D100 – максимальная изодоза, охватывающая всю мишень. Эта величина описывает минимальную дозу в заданной мишени;
- D90 – величина равная значению изодозы, которая охватывает 90% мишени;
- V100 – индекс охвата 100% изодозой объема мишени; отношение объема мишени, охваченной 100% изодозой ко всему объему мишени;
- D0,1cc – величина, показывающая минимальную дозу в 0,1 см³ органа риска;
- D1cc – величина, показывающая минимальную дозу в 1 см³ органа риска;
- D2cc – величина, показывающая минимальную дозу в 2 см³ органа риска [30, 44, 47, 66, 82, 99, 121, 122].

Концепция визуально-контролируемой брахитерапии (Image-Guided Brachytherapy, IGBT) или внутрисполостной лучевой терапии (ВПЛТ), позволяет проводить прецизионное облучение опухоли шейки матки, тем самым увеличить эффективность лечения и снизить частоту возникновения лучевых осложнений [23, 24, 42, 61, 62, 69, 86, 97, 98, 101, 114, 128, 130].

В литературе имеется ряд исследований по изучению качества планирования с использованием КТ и МРТ исследований.

В работе Viswanathan A.N. и соавт. (2007, 2014) проведен анализ планирования ВПЛТ у 10 пациентов РШМ с использованием МРТ и КТ исследований после установки аппликатора в полость матки. Высота, толщина опухоли и общий ее объем существенно не отличались по КТ и МРТ. В противоположность этому, отличались ширина HR-CTV ($p = 0,05$) и IR-CTV ($p = 0,01$) между оконтуриванием этих объемов по КТ или МРТ сканам. Это привело к статистически значимым различиям в объеме мишени (МРТ 96% в сравнении с КТ 86%, $p = 0,01$), D100 составил 5,4 Гр и 3,4 Гр для МРТ и КТ, ($p < 0,01$), а D90 – 8,7 Гр и 6,7 Гр, ($p < 0,01$), соответственно. Значения IR-CTV по МРТ в сравнении с КТ отличались по D100 и составили 3,0 Гр против 2,2 Гр ($p = 0,01$) и D90 – 5,6 Гр против 4,6 Гр ($p = 0,02$). Таким образом, планирование по МРТ сканам оказалось в преимуществе по сравнению с КТ для адекватной оценки D90 и D100 [123,124].

В 2010 году Eskander R.N. и соавт. в аналогичном исследовании выявили, что МРТ имело значительно больший размер HR-CTV в сагиттальной плоскости ($p = 0,006$), а КТ – больший размер во фронтальной плоскости ($p = 0,004$). Значение D2cc для мочевого пузыря было больше при планировании по КТ ($p = 0,041$). Остальные значения гистограммы доза-объем для органов риска были идентичными. Однако после оптимизации объема никаких существенных различий не наблюдалось между параметрами доз HR-CTV или органов риска [35].

На основе таких исследований становится понятным, что визуализация опухолевого объема шейки матки на момент проведения ВПЛТ по данным КТ и

МРТ возможна с определенными преимуществами и недостатками. Так, преимуществами КТ являются визуализация положения аппликатора, оценка расположения тела матки, хорошая визуализация мочевого пузыря и прямой кишки при разном наполнении, анализ распространенности процесса, возможна оптимизация дозового распределения. Недостатками исследования являются артефакты из-за металлических аппликаторов, не идентифицируется GTV, отмечается переоценка контура опухоли по сравнению с МРТ, нет четких различий между телом матки, шейкой и парауретральными тканями, трудно контурируется сигмовидная кишка без контрастирования. Преимуществами МРТ исследования являются мультипланарное изображение, хорошая визуализация мягких тканей, лучшая визуализация опухоли и параметриев, дифференцировка между шейкой, телом матки, опухолью и другими структурами таза, органов риска, интенсивности сигналов на T1 и T2-взвешенных изображениях позволяют четко визуализировать шейку матки, параметрии, опухолевый объем. Недостатки МРТ: необходимо использовать специальные неферромагнитные аппликаторы, дает движущиеся артефакты, дороговизна.

Поскольку МРТ имеет более высокое мягкотканое разрешение по сравнению с КТ исследованием [119], гинекологическая группа GEC-ESTRO предложила использовать МРТ исследование с изображением установленной системы эндостатов в полости матки в качестве основного метода для определения мишени для ВПЛТ.

Таким образом, на сегодняшний день ВПЛТ под контролем МРТ визуализации является наиболее перспективным методом лечения РШМ, а эффективность его применения активно обсуждается в мировой литературе.

Так, в исследовании Potter R. и соавт. (2011) выявлено, что использование ВПЛТ с МРТ визуализацией позволяет увеличить локальный контроль до 95-100% при Ib/IIb стадиях РШМ, и до 85 – 90% при больших размерах/слабом ответе опухоли IIb/IIIb/IV стадиях за 3-х летний период наблюдения. Проведен анализ группы из 156 женщин РШМ Ib-IVa стадиями. Всем больным проводилось конформное облучение СД 45-50,4Гр ± химиотерапия с цисплатином и ВПЛТ в

режиме 4 x 7Гр (HDR) в период 2001-2008 гг. С целью увеличения суммарных доз при ВПЛТ в случаях больших объемов опухоли шейки матки > 5 см (D90 > 85Гр) дополнительно использовались иглы для внутритканевого облучения параметриев у 69/156 (44%). Суммарные дозы (D90) составили 93 ± 13 Гр, СД D2cc для мочевого пузыря – 86 ± 17 Гр, для прямой кишки – 65 ± 9 Гр и для сигмовидной кишки 64 ± 9 Гр. За период 3-х летнего наблюдения локальный контроль составил 95% для всей группы больных: среди них при размерах опухоли 2-5 см – 98%, в случае > 5 см – 92% ($p = 0,04$), для опухолей Ib – 100%, IIb – 96%, IIIb – 86%. Безрецидивная выживаемость для всей группы составила 74%: при размерах опухоли 2-5 см – 83%, а при >5 см – 70%; 83% для IV стадии, 84% - IIb, 52% - IIIb. При этом поздние осложнения > 3 степени составили 2% для мочевого пузыря, 4% для прямой кишки и 1% для влагалища. Из полученных результатов авторы сделали вывод об улучшении локального контроля РШМ при одновременном снижении поздних лучевых осложнений [98].

Charqari C. и соавт. (2009) при оценке эффективности и токсичности ХЛТ с последующей ВПЛТ под контролем МРТ визуализации пришли к выводу о полученных удовлетворительных результатах. Проанализирована группа из 45 женщин с МРРШМ, 2х-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 78% и 73%, соответственно. Острая токсичность 1-2 и 3 степени выявлена у 23 и 2 пациенток, соответственно. Поздняя токсичность 1-2 степени – у 21 больной. В одном случае выявлен пузырно-влагалищный свищ, 4 степень токсичности не зарегистрирована [23].

Согласно результатам Theravichitkul и соавт. (2013) при сочетанной лучевой терапии с ВПЛТ под контролем МРТ визуализации у 47 больных МРРШМ за период наблюдения 26 месяцев локальный контроль, безрецидивная и общая выживаемости составили 97,9%, 85% и 95,6%, соответственно. Лучевые осложнения 3 - 4 степени со стороны мочевого пузыря и прямой кишки составили 2,1% [114].

Похожие результаты лечения с использованием ВПЛТ под контролем визуализации МРТ получены и другими авторами [42, 64, 69, 86, 127].

В исследовании Castelnau-Marchand P. (2015) выявлено, что при высоких СД D90 отмечены лучшие показатели локального контроля. Так, при СД D90 HR-CTV ≥ 85 Гр локальный контроль составил 95,6%, при СД D90 = 80-85 Гр – 88,8%, а при СД D90 < 80Гр – 80 % ($p = 0,018$). В исследование включено 225 больных РШМ IB-IVA стадиями, из них > Ib стадии отмечено в 65% случаев. Всем проведена ДЛТ на область малого таза, зоны регионарного метастазирования \pm парааортальную область, затем ВПЛТ с МРТ визуализацией. Среднее значение D90 для HR и IR-CTV составило $80,4 \pm 10,3$ Гр и $67,7 \pm 6,1$ Гр, соответственно. При медиане наблюдения 38,8 месяцев 3х-летний локальный контроль и общая выживаемость составили 86,4% и 76,1%, соответственно. Трехлетний локальный контроль при Ib1 и Ia стадиях составил 100%, Ib2 – 90,5%, Ib – 85,8%, IIIa – 50%, IIIb – 77,1%, IVa – 66,7 %. Поздние тяжелые осложнения со стороны ЖКТ и мочеполового тракта составили 6,6%. Согласно выводам, достигнут высокий локальный контроль с ограниченной токсичностью [20].

Lacosi F. и соавторы (2015) оценили эффективность и токсичность химиолучевой терапии с последующей ВПЛТ с МРТ визуализацией. В исследовании участвовало 85 больных РШМ с Ib1 N+ или \geq Ib2 стадиями. Всем проводился курс ДЛТ на область малого таза \pm парааортальная область ($45-50,4 \pm 10$ Гр буст на первичную опухоль и/или патологические лимфатические узлы) с одновременным введением цисплатина и последующей ВПЛТ 25-35 Гр. Среднее значение D90 и D98 для HR-CTV составили $84,4 \pm 9$ Гр и $77 \pm 8,1$ Гр, для IR-CTV – $69,1 \pm 4,3$ Гр и $64,8 \pm 4,3$ Гр, соответственно. Среднее D2cc для мочевого пузыря $77,3 \pm 10,5$ Гр, прямой кишки – $65 \pm 6,8$ Гр, сигмовидной кишки – $63 \pm 7,9$ Гр. Трехлетний локальный контроль, общая выживаемость составили 94% и 81%. У больных с метастазами в лимфатических узлах общая и безрецидивная выживаемость была ниже по сравнению с пациентками без метастазов (72% против 92%, $p=0,001$, 72% против 100%, $p=0,016$) [64].

Среди осложнений ВПЛТ с МРТ визуализацией на группе из 558 пациенток отмечен вагинальный стеноз ≥ 3 степени в 3,6% случаев, ≥ 1 степени – в 89%, 2 степени – в 29% за 2х-летний период наблюдения. Вагинальные кровотечения и

воспаления слизистой в основном были умеренными и редкими. Таким образом, ВПЛТ с МРТ визуализацией показала свою безопасность в лечении МРРШМ [61,128]. А предварительные результаты европейского рандомизированного исследования EMBRACE по изучению преимуществ МРТ-планирования ВПЛТ при МРРШМ выявили значительное снижение частоты возникновения поздних лучевых осложнений (степень токсичности >3) со стороны мочевыделительной системы – до 3,6% [61].

К сожалению, в России подобные исследования не проводятся и в современной литературе не представлены. Таким образом, является актуальным представить аналогичный анализ результатов лучевой терапии у больных МРРШМ в условиях применения новых технологий и методологии.

1.3. Химиолучевая терапия

Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных РШМ является совместное использование лучевой терапии и химиотерапии. Такой подход имеет ряд теоретических обоснований. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации поврежденной ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности убивать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в гипоксии. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и региональных метастазов, но и способны контролировать имеющиеся отдаленные метастазы [104]. За последние 20 лет несколько крупных рандомизированных исследований показали, что сочетание лучевой терапии с химиотерапией увеличивает выживаемость без прогрессирования при снижении смертности [25,33,43,80,81,90,95,103,126].

На основе полученных данных Национальный институт рака США (NCI) рекомендовал в качестве стандарта лечения МРРШМ химиолучевое лечение с

добавлением цисплатина [74]. В литературе обсуждается применение различных режимов введения этого препарата.

Например, в рандомизированном исследовании Ryu S.Y. и соавт. (2011) проведена оценка эффективности применения ХЛТ с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² на фоне дистанционной лучевой терапии и введением цисплатина в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели 3 цикла у 104 пациенток РШМ Ib-IVa стадий. Выявленная 3 - 4 степень токсичности встречалась чаще в группе еженедельного введения (39,2 % против 22,6%, $p=0,03$). Пятилетняя выживаемость во 2-й группе превысила выживаемость 1-й (88,7% против 66,5%, $p=0,03$). Введение цисплатина 1 раз в 3 недели показали лучшие показатели выживаемости при одновременном снижении токсичности [106].

В другой работе, в 3 фазе рандомизированного исследования Nagy V.M. и соавт. (2012) проведено сравнение 2-х режимов химиолучевой терапии: введение цисплатина 20 мг/м² в течение 5 дней каждый 21 день ($n=164$) и 40 мг/м² еженедельно. В исследовании участвовало 326 женщин РШМ Ib - IIIb стадиями. По результатам исследования 5-летняя безрецидивная выживаемость оказалась значительно выше в группе ежедневного введения цисплатина (87%), чем при еженедельном введении (77%), $p < 0,01$. Отмечена меньшая токсичность и аналогичные данные 5-летней общей выживаемости по сравнению со стандартным еженедельным введением [83].

Petrelli F. и соавт. (2014) провели метаанализ отдаленных результатов лечения у пациенток с Ib-IVa стадиями РШМ, получивших ХЛТ с еженедельным введением цисплатина или с цисплатин-содержащими дуплетами цитостатиков. Авторы пришли к выводу, что цисплатин-содержащие режимы с одновременным облучением увеличивают общую и безрецидивную выживаемость на 35% ($p = 0.0002$) и 30% ($p = 0.006$), локальный контроль на 36 % ($p = 0,008$), соответственно [94]. Токсичность в группе дуплетов оказалась ожидаемо выше, поэтому авторы рекомендовали данный режим лечения пациенткам молодого возраста с отсутствием сопутствующей соматической патологии.

На основании анализа доступных мировых литературных данных можно сделать вывод, что еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² не является единственным вариантом для ХЛТ МРРШМ, хотя, на сегодняшний день это является стандартом лечения МРРШМ. Тем не менее, продолжается поиск новых схем цитотоксических препаратов и различных режимов введения на фоне лучевой терапии с целью улучшения клинических результатов.

В исследовании GYNECO (2010) проведено сравнение эффективности различных режимов введения иринотекана с цисплатином (20 мг/м²) в еженедельном режиме на фоне проведения дистанционной лучевой терапии. В рандомизированном исследовании из 15 пациенток – шесть получили иринотекан в дозе 30 мг/м², трое – в дозе 40 мг/м², шесть – в дозе 35 мг/м². Частота объективных ответов составила 78%, при этом полный эффект был зарегистрирован у 43% больных, частичный эффект – у 35%. Рекомендуемая авторами доза иринотекана составила 35 мг/м² в неделю, учитывая проявление токсичности (диарея, боли в животе, фебрильная нейтропения, усталость) [37]. В дальнейшем похожие исследования не проводились.

В литературе имеются противоречивые данные по эффективности комбинации цисплатина и паклитаксела на фоне лучевой терапии.

Так, Martinez-monje R. и соавт. (2010) во 2й фазе клинического исследования по изучению эффективности химиолучевой терапии с еженедельным введением цисплатина 40 мг/м² и паклитаксела 50 мг/м² на фоне проведения дистанционной лучевой терапии до СД 45 Гр и ВПЛТ HDR до СД 30 Гр показали, что данная комбинация продемонстрировала неприемлемую токсичность сочетания указанных доз с лучевой терапией. Из всей группы 11 пациентов (37,9%) не смогли завершить 6 запланированных курсов химиотерапии. Медиана наблюдения составила 48 месяцев. У 7 больных (24,1%) возникли осложнения 3 и 4 степени. Только 37,9% пациентов завершили полный курс лечения. Выживаемость за 8 лет наблюдения составила 75,9% [71].

В исследованиях Fady B. Geara (2010) и Varqhesse S.S. и соавт. (2014) пришли к выводу, что еженедельное введение паклитаксела не предоставляет никаких

клинических преимуществ перед еженедельным введением цисплатина в химиолучевой терапии МРРШМ [38,120].

Umayahara К. и соавт. (2016) во 2й фазе Многоцентрового клинического исследования сделали вывод о том, что для лечения МРРШМ (III-IVa стадий) еженедельное введение цисплатина в дозе 30 мг/м^2 + паклитаксела в дозе 50 мг/м^2 на фоне дистанционной лучевой терапии с последующей ВПЛТ продемонстрировало удовлетворительную противоопухолевую активность с умеренным проявлением побочных реакций. Полный ответ отмечен у 76,5%. При медиане наблюдения 27 месяцев 2х-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 83,8% и 92,7%, соответственно. Двухлетняя частота отдаленного метастазирования – 13,2%, частота поздних осложнений – 25%, из них 13,2% - 1 степени, 5,9% - 2 степени, 2,9% - 3 степени и 2,9% - 4 степени [116].

Несмотря на имеющиеся данные мировой литературы, необходимы дальнейшие изучения эффективности комбинаций с паклитакселом.

Интересны и перспективны исследования по изучению вопроса адъювантной химиотерапии у больных РШМ. Целью проведения такого лечения является подавление активности опухоли и разрушение микрометастазов для увеличения выживаемости.

В работе Tanqitqamol S. и соавт. (2014) при сравнении ХЛТ с использованием цисплатина и комбинации цисплатина + гемцитабина с последующими 2-мя адъювантными курсами у 978 женщин с IIb - IVa стадиями РШМ, доказано значительное улучшение выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости в исследуемой группе по сравнению с группой ХЛТ: 3х-летняя выживаемость без прогрессирования составила 74,4% против 65% в контрольной группе ($p = 0,027$), 3х-летняя общая выживаемость была 80% против 69% ($p = 0,022$), соответственно [112].

Jelavic Т.В. и соавт. (2015) также представили удовлетворительные результаты применения адъювантной ПХТ. В исследовании участвовало 118 больных с Iб2 - IVa стадиями, которым после дистанционной лучевой терапии и

ВПЛТ низкой мощности дозы проводилось 2 курса химиотерапии с применением цисплатина и ифосфомида, затем – 4 курса адъювантной химиотерапии по вышеуказанной схеме. У 18 пациентов зарегистрированы рецидивы после окончания лечения, из них у 3 – местный рецидив, у 15 – отдаленные метастазы, у 1 – местный рецидив и отдаленные метастазы. Общая выживаемость при медиане наблюдения 96 месяцев была 86,4% [58].

Таким образом, исследования показывают, что адъювантная химиотерапия после химиолучевого лечения улучшает контроль над заболеванием.

Интересны ряд работ по исследованию таргетных препаратов в химиолучевом лечении РШМ.

Так, в клиническом исследовании 2й фазы RTOG 0417 при оценке безопасности и эффективности добавления бевацизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели 3 цикла к химиолучевой терапии получены удовлетворительные отдаленные результаты. В исследовании участвовали пациенты РШМ IB - IIIВ стадиями. Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость составили 81,3% и 68,7%, соответственно. Локорегиональный рецидив наблюдался у 23,2% больных, отдаленные метастазы – у 14,7%, изолированное поражение парааортальных лимфатических узлов – у 8,4%, сочетанное поражение парааортальных лимфатических узлов и отдаленные метастазы – у 23,1% [107].

В III фазе клинического исследования GOG 240 выявлено, что добавление бевацизумаба в дозе 15 мг/кг к стандартной химиотерапии увеличивает общую выживаемость (17,0 месяцев против 13,3 месяцев; $p = 0,004$), также отмечена высокая скорость ответа (48% против 36%, $p = 0,008$). Однако в исследуемой группе зарегистрировано увеличение числа осложнений: гипертензии класса 2 или выше (25% против 2%), тромбоэмболических осложнений класса 3 или выше (8% против 1%), а также желудочно-кишечных свищей класс 3 или выше (3% против 0%) [113].

В фазе II клинического исследования по изучению добавления эрлотиниба в дозе 150 мг/сут к стандартной химиолучевой терапии у 94,4% достигнут полный

ответ, 2х-летняя и 3х-летняя общая и безрецидивная выживаемость – 91,7% и 80,6%, 80% и 73,8%, соответственно [87].

Поиск значимых клинических работ по результатам химиолучевого лечения больных РШМ в России за последние 5 лет дает единичные исследования.

Так, в работе Салчак Ч.Т. (2009) проведена оценка результатов ХЛТ больных РШМ IIb - IIIb стадиями с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² и СЛТ. Анализ непосредственных результатов показал высокую эффективность обеих методик: объективный ответ в группе ХЛТ был достигнут у 90% больных, в группе СЛТ – у 88%. Показатели одногодичной и 3х-летней выживаемости в группе ХЛТ оказались достоверно выше по сравнению с группой СЛТ: 86,7% ± 4,4% и 74,0 ± 4,4%, 63,3 ± 6,2% и 56,0 ± 5,5%, соответственно (p < 0,05). Значимых различий в лучевых осложнениях и гематологической токсичности тяжелой степени выявлено не было, их частота не превышала 10% [13].

В исследовании Чуруксаевой О.Н. и соавт. (2013) показаны результаты различных методов лечения на группе 78 больных РШМ IIb - IIIb стадий. Основную группу составили 30 пациенток, получивших 2 курса НАХТ по схеме цисплатин 75 мг/м² в 1й день + гемцитабин 1250 мг/м² в 1й и 8й дни с перерывом 14 дней с последующей СЛТ по радикальной программе: ДЛТ на малый таз и зоны регионарного метастазирования до СД 46-48 Гр, ВПЛТ до СД 50 Гр. В группу сравнения составили 20 больных с ХЛТ цисплатином 40 мг/м²/нед. Группа контроля – 28 пациенток, которым проведена СЛТ по радикальной программе. Частота полных регрессий опухоли была выше в группе НАХТ, удельный вес лучевых осложнений во всех группах достоверно не различался. Анализ 3х-летней выживаемости выявил значительное увеличение общей и безрецидивной выживаемости в группе НАХТ по сравнению с группой СЛТ, однако, по сравнению с группой ХЛТ разница в отдаленных результатах статистически не значима. Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость в группе НАХТ составила 72% и 63%, в группе ХЛТ – 64% и 60%, в группе СЛТ – 50% и 47%, соответственно [15].

Таким образом, современные литературные данные демонстрируют перспективность поиска новых схем химиопрепаратов в планах лечения РШМ с целью улучшения клинических результатов.

1.4. Заключение

За последнее десятилетие в лечении больных МРРШМ применение новых методик 3D лучевой терапии в условиях визуализации и трехмерного дозиметрического планирования позволяет пересмотреть ряд клинических подходов. Анализ литературных данных демонстрирует, что общепринятым методом лечения МРРШМ является химиолучевая терапия (облучение на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м^2). Используется конформное облучение с последующей внутрисполостной лучевой терапией под контролем МРТ визуализации.

К сожалению, в России такая методология находится в стадии развития, клинические результаты не представляются в отечественных исследованиях. Основываясь на имеющихся данных зарубежных исследователей, на сегодняшний день продолжается дальнейший поиск оптимальных суммарных доз лучевой терапии, комбинаций лекарственных препаратов, режимов их введения для получения наибольшей эффективности химиолучевой терапии РШМ при приемлемой токсичности лечения. Таким образом, разработка новых подходов в лучевой и химиолучевой терапии в условиях роста заболеваемости больных РРШМ в России представляется актуальной и своевременной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинической базой для изучения результатов лучевого и химиолучевого лечения послужили данные историй болезни, амбулаторных и лучевых карт 190 больных с клиническим диагнозом рак шейки матки T2b-3bN0-1M0-1 (метастазы в парааортальные лимфатические узлы), которым проводилось лечение в отделении радиохирургии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2011 по 2015гг.

2.1. Лечение больных

В исследование включены больные старше 18 лет с впервые выявленным и гистологически подтвержденным диагнозом рака шейки матки.

Были исключены больные, имевшие в анамнезе другие злокачественные новообразования, пациентки с синхронным раком иной локализации, с наличием отдаленных метастазов рака шейки матки (кроме метастазов в парааортальные лимфатические узлы) на момент установки диагноза.

Перед началом лечения всем больным с целью оценки распространенности опухолевого процесса проведено обследование:

- биопсия опухоли шейки матки с последующим морфологическим исследованием образцов опухоли;
- лабораторные тесты: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинных и шейно-надключичных лимфатических узлов;
- гинекологический осмотр, включающий в себя осмотр шейки матки в зеркалах и бимануальное вагинальное исследование;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ректороманоскопия;
- цистоскопия;

– радиоизотопная ренография;

По показаниям выполняли МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием и ПЭТ-КТ, определение концентрации в периферической крови онкомаркера ASCC (антиген плоскоклеточной карциномы).

2.2. Характеристика больных, включенных в исследование

Анализируя клинические данные, выявлено, что у большинства больных (97,9%), включенных в исследование, диагностирован плоскоклеточный рак шейки матки. Большую часть в исследовании составила прогностически неблагоприятная группа больных: у 64,2% - диагностирована IIIb стадия РШМ, метастазы в подвздошные лимфатические узлы выявлены у 42,6% больных, поражение влагалища и параметриев у 44,2% (табл. 2.1).

Таблица 2.1 – Характеристика больных РШМ в исследовании

Клинические данные		Пациентки, n=190	
		Абс, число	%
Возраст, лет	медиана	44	
	среднее	45,4	
	диапазон	22-80	
Стадия по TNM	IIb	41	21,6
	IIIb	122	64,2
	IVb*	27	14,2
Морфологический тип опухоли	плоскоклеточный	186	97,9
	аденокарцинома	4	2,1
Степень дифференцировки	низкая	65	34,2
	умеренная	52	27,4
	высокая	10	5,3
	данные отсутствуют	63	33,1
Распространенность первичной опухоли	T2b	69	26,3
	T3b	121	63,7

Продолжение таблицы 2.1

Клинические данные		Пациентки, n=190	
		Абс, число	%
Поражение лимфатических узлов	отсутствует	82	43,2
	подвздошные	81	42,6
	Парааортальные	27	14,2
	подвздошные и парааортальные	24	12,6
	эндофитная	82	43,2
	экзофитная	20	10,5
	смешанная	88	46,3
	Параметральный	64	33,7
	Влагалищно-параметральный	84	44,2
	Маточно-параметральный	15	7,9
	Влагалищный	3	1,6
	Влагалищно-параметрально-маточный	24	12,6

Примечание: *метастазы в парааортальные лимфатические узлы

По мере освоения новых технологий и поиска схем химиотерапевтических препаратов для улучшения результатов лечения, пациентки распределены по следующим группам (рис. 2.1):

- Группа А (группа контроля, ретроспективная): самостоятельный курс сочетанной лучевой терапии: конформная лучевая терапия на область

малого таза, зоны регионарного метастазирования ± парааортальную область (72 пациентки)

- Группа В (ретроспективная): химиолучевая терапия с цисплатином (40 пациенток)
- Группа С (проспективная): химиолучевая терапия с комбинацией иринотекан + цисплатин (39 пациенток)
- Группа D (проспективная): химиолучевая терапия с комбинацией паклитаксел + цисплатин (39 пациенток)

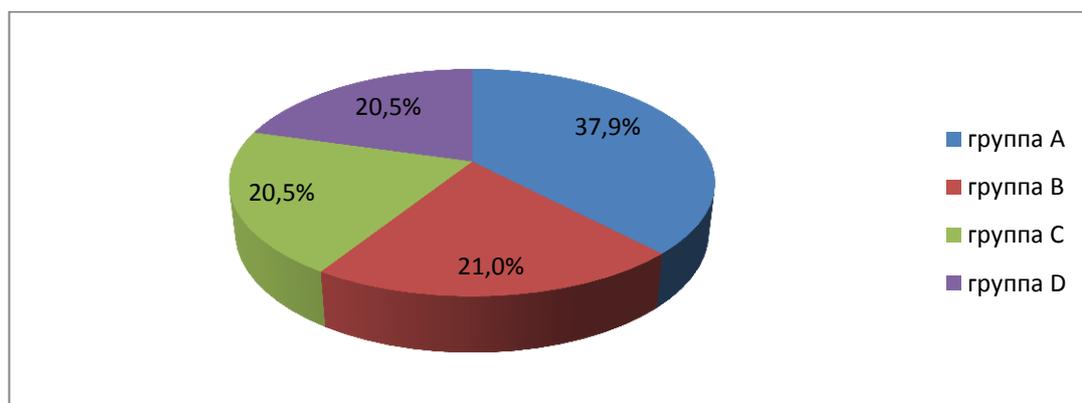


Рисунок 2.1 – Распределение (%) больных РШМ по группам в зависимости от вида лечения

Всем 190 больным РРШМ, включенным в исследование, проводилась идентичная методика сочетанной лучевой терапии: конформная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования с последующей внутриполостной лучевой терапией. В группе В проведено химиолучевое лечение с использованием цисплатина в дозе 40 мг/м^2 еженедельно на фоне конформного облучения малого таза и зон регионарного метастазирования. В исследуемых группах (С и D) аналогичный курс лучевой терапии проводился на фоне химиотерапией с использованием иринотекан/паклитаксел + цисплатин еженедельно с последующими 2-мя адъювантными курсами ХТ (рис. 2.2).

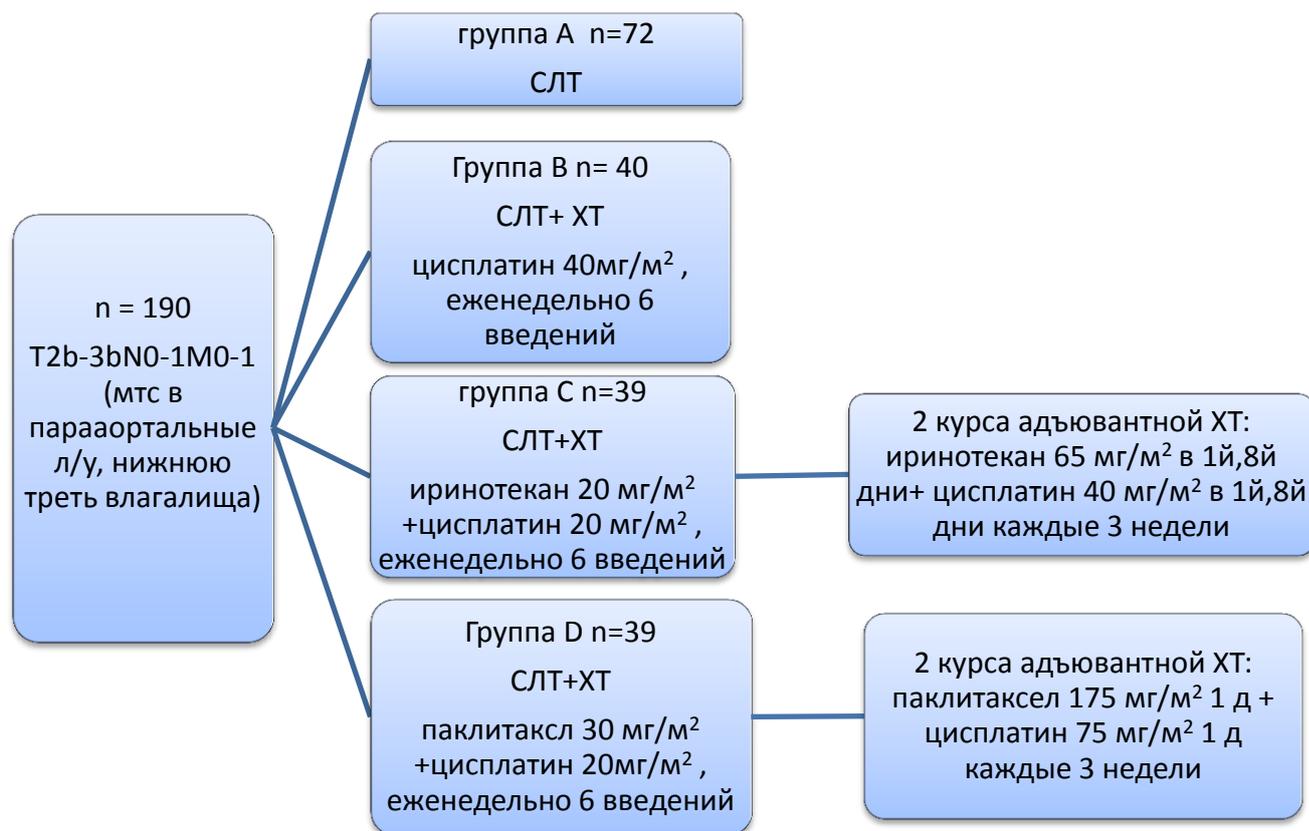


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования

Примечание: Мтс – метастазы; л/у – лимфатические узлы; СЛТ – сочетанная лучевая терапия включающая в себя конформное облучение области малого таза, зон регионарного метастазирования, последующую внутриволостную лучевую терапию; ХТ - химиотерапия

Мы провели сравнительную характеристику больных, включенных в 4 анализируемых группы по ряду клинических характеристик распространенности опухолевого процесса (табл. 2.2). При нахождении статистически значимых различий $p \leq 0,05$, последние указывались в таблице.

Таблица 2.2 – Клиническая характеристика больных РШМ в исследовании

	% (n) от общего числа пациенток			
	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
Абсолютное число больных в группе	72	40	39	39
Средний возраст	54,7	40,7	38,7	39,6
Стадия по TNM				
IIb	33,3 (24) *	17,5 (7)	15,4 (6) **	10,3 (4)v
IIIb	58,4 (42)	62,5 (25)	71,8 (28)	69,2 (27)
IVb*	8,3 (6)	20,0 (8)	12,8 (5)	20,5 (8)
* ** p=0,05; *v p=0,05				
Гистологическое строение опухоли				
Плоскоклеточный рак	100 (72)	100 (40)	100 (39)	89,7 (35)
Аденокарцинома	0	0	0	10,3 (4)
Степень дифференцировки опухоли				
Низкая	22,2(16)*	37,5 (15)	35,9 (14)	51,3(20)**
Умеренная	22,2(16)*	25,0 (10)	41,0(16)**	25,6 (10)
Высокая	1,4 (1)	0	7,7 (3)	15,4 (6)
Нет данных	54,2 (19)	37,5 (15)	15,4 (6)	7,7 (3)
* ** p=0.05				
Поражение лимфатических узлов				
Отсутствует	61,1 (44)*	27,5(11)**	35,9(14)v	33,3(13)w
Подвздошные	30,6 (22)*	52,5(21)**	51,3(20) v	46,2(18)
Парааортальные	8,3 (6)	20 (8)	12,8 (5)	20,5 (8)
* ** p=0.042, * v p=0.05, * w p=0,05 * ** p=0.041, * v p=0.05				
Форма роста опухоли:				
Эндофитная	45,8 (33)	50 (20)	41 (16)	35,9 (14)
Экзофитная	11,1 (8)	10 (4)	7,7 (3)	12,8 (5)
Смешанная	43,1 (31)	40 (16)	51,3 (20)	51,3 (20)

Продолжение таблицы 2.2

	% (n) от общего числа пациенток			
	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
Распространение опухоли:				
Параметральный	26,4 (19)	30 (12)	38,5 (15)	46,2 (18)
Влагалищно-параметральный	55,5(40)*	32,5(13)**	46,1(18)v	33,3 (13)
Маточно-параметральный	2,8 (2)	15 (6)	5,1 (3,5)	12,8 (5)
Влагалищно-параметрально-маточный	12,5 (9)*	22,5(9)**	10,3 (4)	5,1(2)v
Влагалищный	2,8 (2)	0	0	2,6 (1)
* ** p=0.05, * v p=0.05				
* ** p=0.05, * v p=0.05				

Примечание: * - метастазы в парааортальных лимфатических узлах.

Из данных, представленных в таблице 2.2, видно, что наиболее благоприятной с прогностической точки зрения является группа больных РШМ, получившая сочетанное лучевое лечение (Группа А): доля больных РШМ IIb стадии составила 33,3%, IIb – 58,4%, отсутствие поражения лимфатических узлов выявлено у 61,1% больных.

При анализе клинических групп наиболее неблагоприятными с прогностической точки зрения являются группы, в которых проводилась химиолучевая терапия, доля больных с IIb стадией заболевания составила 62,5% в группе В, 71,8% - в группе С и 69,2% - в группе D, поражением подвздошных лимфатических узлов (52,5%, 51,3%, 46,2%, соответственно), молодого возраста (средний возраст до 41 года). Анализ гистологической структуры опухоли показал, что во всех группах преимущественно верифицирован плоскоклеточный рак, однако в группе D выявлено 10,3% случаев аденокарциномы. Среди плоскоклеточного рака шейки матки, оказалось, что в группе С выявлено 41% случаев умеренной и 35,9% низкой степени дифференцировки опухоли. А группа D, в основном, представлена плоскоклеточным раком низкой степени дифференцировки (51,3%, p = 0,05).

В целом, оценивая представленный клинический материал, группы больных РРШМ, включенных в исследование, по основным характеристикам опухолевого процесса однородны и сопоставимы для проведения анализа результатов. Тем не менее по распространенности опухолевого процесса наиболее неблагоприятными по клиническим признакам (вовлечению подвздошных лимфатических узлов и степени дифференцировки опухоли) в прогностическом плане оказались 3 группы, в которых проводилась химиолучевая терапия.

2.3. Методика проведения сочетанной лучевой терапии

Всем 190 больным РРШМ, включенным в исследование, проведена сочетанная лучевая терапия: на 1 этапе проведена дистанционная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования на ускорителе электронов Clinac с MLC энергией фотонов 6 – 18 МэВ методиками 3D CRT, IMRT или RapidArc (VMAT), разовая доза на объем PTV составила 2 Гр, режим облучения – ежедневно 5 дней в неделю до суммарной дозы 50 Гр. На втором этапе проведена внутриволостная лучевая терапия (ВПЛТ) на аппарате Микроселектрон HDR с источником излучения ^{192}Ir , предписанная РД D90 составила 7,5 Гр, лечение проводилось 1 раз в 6 дней до СД D90 30 Гр (4 фракции).

Средняя продолжительность курса лучевой терапии составила 60,3 дня.

Средняя СД D90 (шейка матки) за весь курс лучевой терапии составила 95,0 иГр (81,7-121,4 и Гр).

2.3.1. Методика дистанционной лучевой терапии

На 1 этапе лечения 3D конформная лучевая терапия проводилась с использованием различных технологий в зависимости от степени распространения опухолевого процесса.

Важным этапом проведения дистанционной лучевой терапии являлась топометрическая подготовка больной с целью выбора объема облучения, получения анатомо-топометрической информации о степени распространения опухолевого процесса с использованием КТ/МРТ исследований.

Топометрическая подготовка представлена следующими этапами:

- Подготовка анатомо-топометрической информации.
- Практическая реализация выбранной методики лучевой терапии и моделирование процесса облучения.
- Контроль качества выполнения топометрической подготовки.

На 1 этапе больной в положении на спине проводилась компьютерная томография (КТ) области малого таза и брюшной полости с шагом 2,5 мм. Топометрическая подготовка проводилась при умеренно наполненном мочевом пузыре с целью предупреждения снижения лучевой нагрузки на него в процессе облучения.

С помощью стационарно установленной лазерной системы центрации на коже пациентки наносились опорные точки (метки), по которым в будущем производилась укладка больной для проведения сеанса лучевой терапии. Для точного воспроизведения положения пациента во время топометрической подготовки и каждого сеанса лечения использовались фиксирующие приспособления: подставки под нижние конечности, подголовники, что позволяло избежать случайных движений пациентки во время подготовки к лечению и в его процессе.

Дополнительные данные о границе опухоли и критических структурах нами получены с помощью МРТ исследования. В последующем информация двух методов исследований (КТ и МРТ) суммировалась и обрабатывалась для более точного определения распространенности опухолевого процесса. Полученные цифровые изображения КТ и МРТ передавались на систему трехмерного дозиметрического планирования Eclipse. С помощью параллельных КТ-сканов генерировалась трехмерная модель пациента. Анатомические структуры и планируемый объем мишени определялись на каждом из сканов вручную или с помощью автоматической математической программы. Планирование осуществлялось с учетом КТ информации, всех диагностических данных о пациентке, имеющих в истории болезни.

Полученные изображения загружались в систему трехмерного планирования, где на всех сканах оконтуривались определяемый и клинический объем опухоли (GTV и CTV) в соответствии с рекомендациями МКРЕ № 62,83 (Международной Комиссии по радиационным единицам и защите), а также критические органы (мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишки, головки бедренных костей, почки, спинной мозг).

GTV (gross tumor volume) включал в себя первичную опухоль, лимфатические узлы: запираемые внутренние, наружные и общие подвздошные и верхние пресакральные.

CTV включал в себя GTV с отступом 0,5 см, тело матки, параметральную клетчатку, крестцово-маточные связки, оптимальный отступ от края первичной опухоли не менее 3 см, с учетом уровня опухолевого поражения влагалища. При поражении верхней трети влагалища, его инфильтрации до средней трети CTV захватывал все влагалище.

Объем облучения PTV для области первичной опухоли включал в себя CTV с отступом 15 - 20 мм с захватом костных структур таза с учетом дыхательных движений пациентки. Отступ для PTV для пораженных регионарных лимфатических узлов (запираемые внутренние, наружные и общие подвздошные, верхние пресакральные) составил 7-10 мм.

При выборе границ полей облучения у больных РРШМ мы придерживались следующего:

- верхняя граница поля облучения: нижний край L4 позвонка (включая лимфатические узлы по ходу общих подвздошных сосудов). В случаях диагностирования метастатического поражения подвздошных лимфатических узлов нами применялись расширенные поля облучения: верхняя граница поля облучения в этом случае достигала уровня L1 – L2 позвонков, а при поражении парааортальных лимфатических узлов - уровня Th12 позвонка. При этом из зоны облучения исключались почки и спинной мозг (как органы риска);

- нижняя граница: на уровне нижнего края лонного сочленения (включает верхнюю треть влагалища, область запирающего отверстия и крестцово-маточные связки).

На рисунке 2.3А и Б представлены объемы облучения для конформной лучевой терапии.

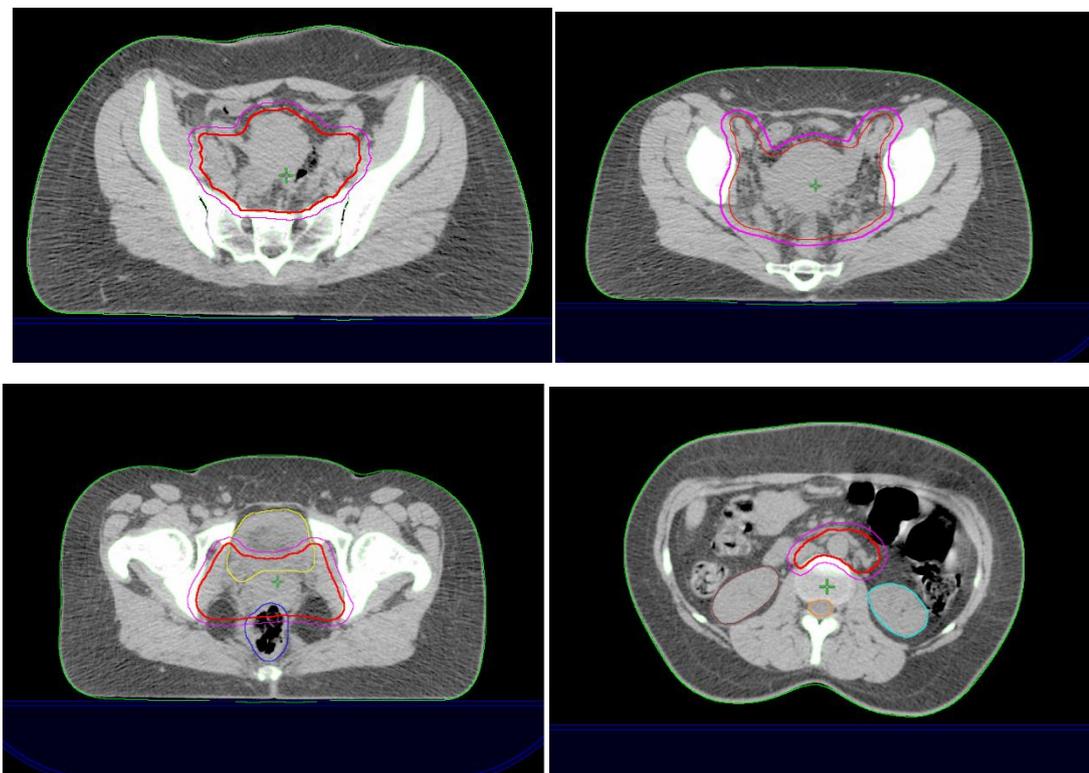


Рисунок 2.3 А – СТВ и РТВ на аксиальной проекции многосрезовой компьютерной томографии малого таза (красная линия - граница СТВ, розовая – граница РТВ, желтая – мочевого пузыря, синяя – прямая кишка, оранжевая – спинной мозг, бирюзовая и коричневая - почки)

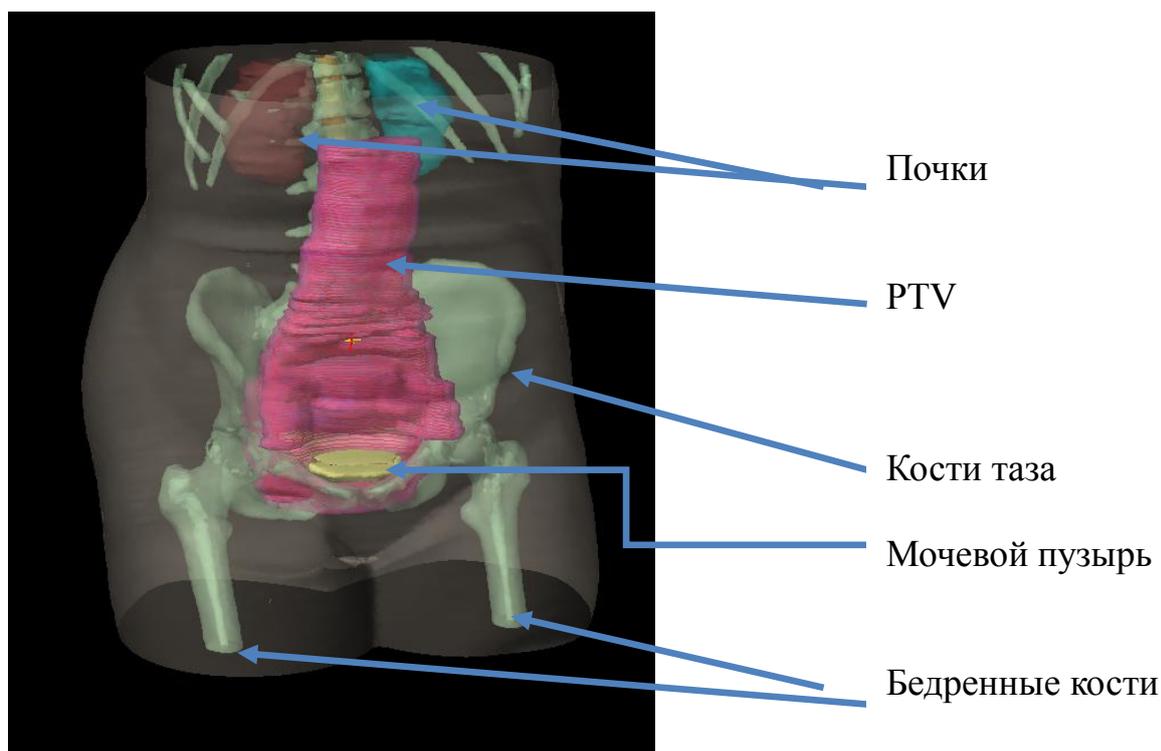


Рисунок 2.3Б – 3D реконструкция объема облучения (PTV) и критических органов

После выполненного этапа оконтуривания медицинским физиком на компьютерной станции ECLIPSE с помощью алгоритма AAA (Anisotropic Analytical Algorithm), построенного на математической функции учета, проводился расчет дозового распределения.

Таким образом, предлучевая подготовка больных РРШМ состояла из нескольких этапов:

- выбор оптимального объема полей облучения;
- расчет дозового распределения в опухолевом объеме и окружающих тканях;
- определение времени облучения для подведения заданной дозы;
- выбор технологии облучения;
- подготовка протоколов в электронном и печатном виде.

Дополнительным средством для оценки качества выбранного плана облучения служило использование гистограмм «доза-объем» (DVH- Dose Volume Histogram), которые представляют собой график распределения дозы в облучаемом объеме и критических органах. Обычно проводился расчет

нескольких планов облучения: PTV и каждого критического органа. На основе анализа гистограммы выбирался оптимальный план лечения: подводимая доза на опухолевый объем максимальна, на критические органы - минимальная. На рисунке 2.4 представлен пример лечебного плана для проведения конформной лучевой терапии больных РРШМ.

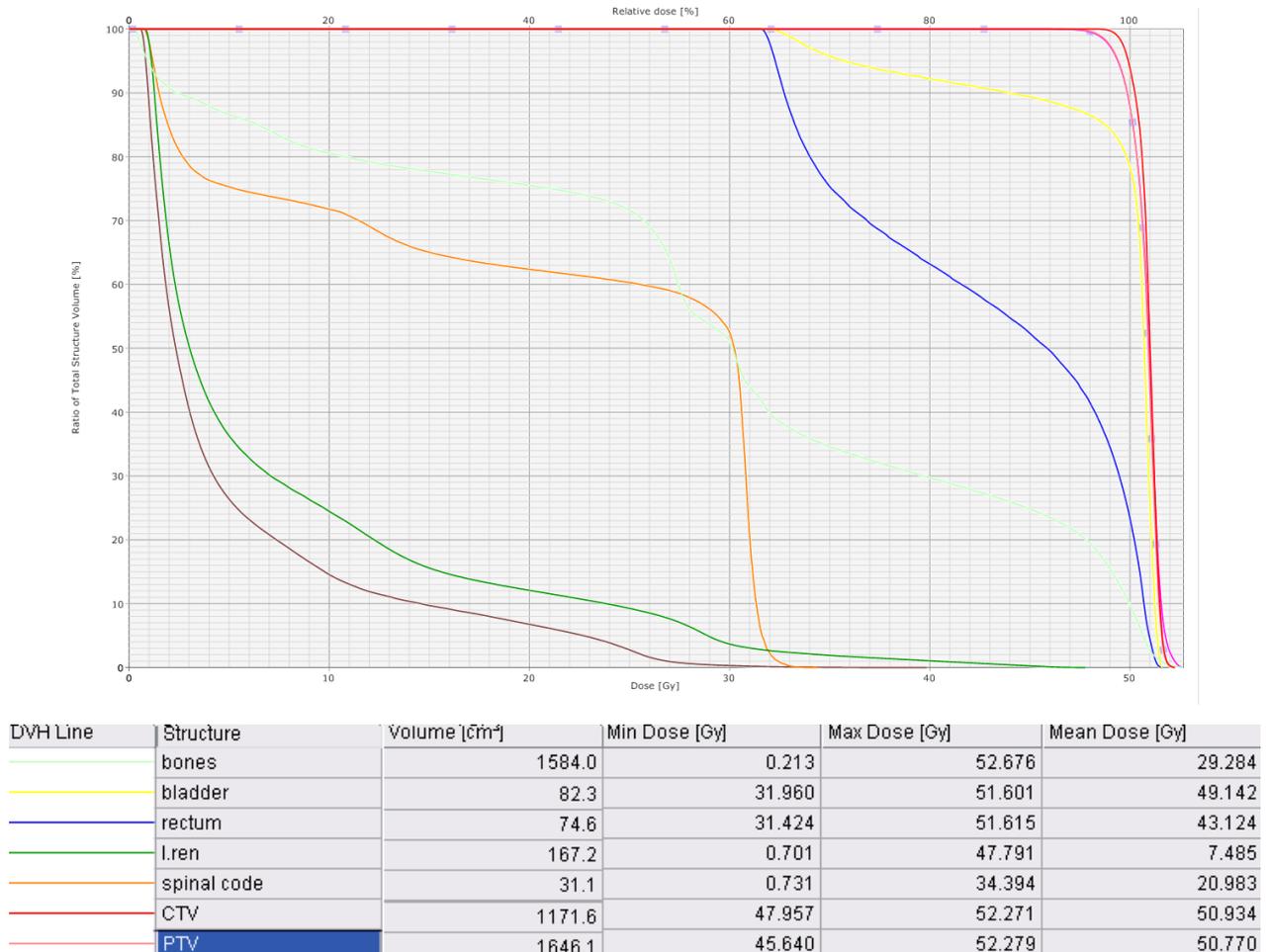


Рисунок 2.4 – Пример лечебного плана для проведения конформной лучевой терапии больной РРШМ

Следующий этап – лечение больной. Первый сеанс конформной лучевой терапии начинался с проведения на линейном ускорителе электронов (ЛУЭ) Clinac фирмы Varian Cone Beam CT (СВСТ) (КТ в коническом пучке) с использованием фиксирующих приспособлений (подголовника и подставки под нижние конечности). Лечение проводилось в положении на спине на столе аппарата в соответствии с нанесенными метками, чтобы положение во время проведенной топометрической подготовки и во время симуляции сеанса облучения были

идентичными. Таким образом, проводилась коррекция положения пациента путем автоматического или ручного совмещения КТ-изображений, полученных при СВСТ на столе ЛУЭ с КТ-исследованием на этапе топометрической подготовки. Далее проводился сеанс лечения.

Пациенткам РРШМ СВСТ выполнялось с периодичностью 1 раз в неделю для контроля за качеством проведения сеанса облучения. Многократная верификация плана облучения до начала и в процессе лечения позволяла достичь максимальной точности проведения лучевой терапии.

Все это позволяло проводить конформное облучение с подведением оптимальной дозы на мишень с одновременным снижением нагрузки на нормальные органы и ткани.

2.3.2. Методика внутриволостной лучевой терапии

На втором этапе всем 190 больным РРШМ, включенным в исследование, проводилась внутриволостная лучевая терапия (ВПЛТ) с трехмерным дозиметрическим планированием. С применением ВПЛТ возможно получить высокую дозу облучения в объеме опухоли с минимальной лучевой нагрузкой в окружающих нормальных тканях.

ВПЛТ состоит из нескольких этапов:

- Контрольное МРТ исследование перед проведением ВПЛТ (в конце 5-ой недели проведения конформной лучевой терапии) с целью оценки остаточного объема опухоли шейки матки после ДЛТ;
- Введение эндостатов в полость матки под общей анестезией;
- Контроль – визуализация эндостатов с помощью КТ/МРТ исследования;
- Оконтуривание объема-мишени и органов риска по КТ/МРТ сканам;
- Дозиметрическое планирование;
- Реализация плана облучения.

В отделении радиохирургии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» для проведения брахитерапии используют 18-ти канальный аппарат MicroSelectron высокой мощности дозы (HDR) с источником излучения ^{192}Ir (рис. 2.5).



Рисунок 2.5 – Аппарат MicroSelectron HDR с источником излучения ^{192}Ir

В нашем исследовании у всех больных использовался маточный эндостат с различными углами наклона по центральной оси 30° , 45° и 60° с кольцевым влагалищным аппликатором различного диаметра (26 мм, 30 мм, 34 мм). Представлены как МРТ совместимые варианты из пластика, так и из стали (рис. 2.6).

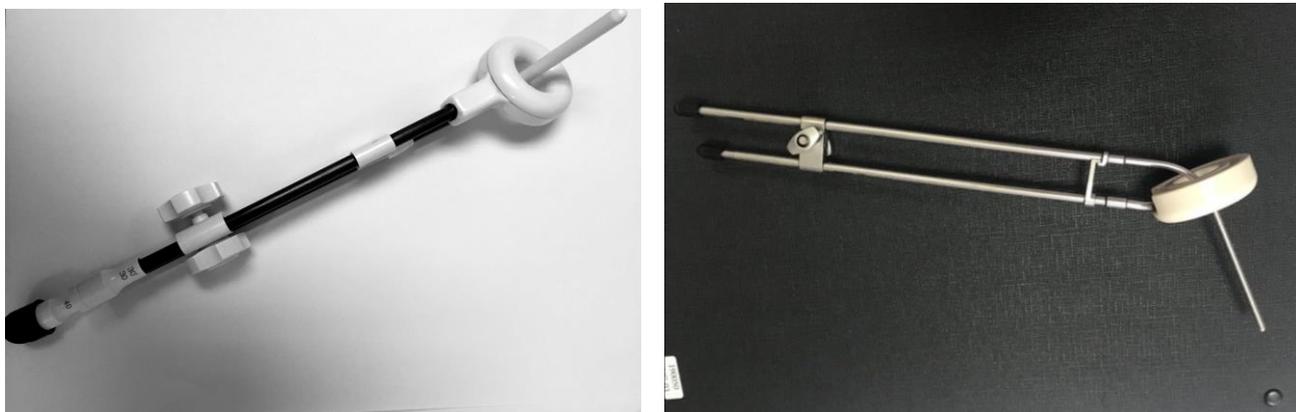


Рисунок 2.6 – Маточный эндостат с кольцевым аппликатором из пластика (слева) и стали (справа)

Перед выбором определенного типа системы аппликатора для конкретной больной оценивали анатомо-патологическую ситуацию при ректовагинальном осмотре пациентки: определялся остаточный опухолевый объем шейки матки на момент планируемой ВПЛТ, выраженность сводов, длина полости матки при

предварительном зондировании. Дополнительная информация об остаточном объеме опухоли шейки матки была нами получена по произведенным снимкам МРТ органов малого таза на момент окончания курса дистанционного облучения. Оценивалась степень резорбции опухолевого процесса в первичном очаге в сравнении с МРТ исследованием на диагностическом этапе. Исходя из всего выше перечисленного подбирался маточный эндостат необходимой длины, углом наклона, кольцевой влагалищный аппликатор необходимого диаметра.

Введение эндостатов в полость матки проводилось под общей седацией с целью обеспечения хорошей релаксации тазовой мускулатуры, обеспечения комфортности для больной и облегчения введения эндостатов для врача. Перед введением системы аппликаторов устанавливался катетер Фолея в мочевого пузыря, с контрастированием последнего 1,5 – 2 мл 76% урографина для проведения в последующем КТ исследования или 5 мл физиологического раствора для проведения МРТ исследования. Под общей анестезией с внутривенным введением Sol. Propofoli 1-3 мг/кг, Sol. Phentanili 100 мкг, Sol. Ketonalі 100 мг цервикальный канал расширялся расширителями Гегара до № 5-6. В полость матки вводился маточный эндостат выбранной длины, затем кольцевой аппликатор в своды влагалища, которые фиксировались между собой замком. С целью уменьшения дозовой нагрузки на мочевого пузырь и прямую кишку и для обеспечения жесткой иммобилизации аппликаторов проводилась тампонада влагалищных сводов.

Следующий этап – топометрическая подготовка с использованием КТ или МРТ исследований. В случаях проведения КТ органов малого таза расстояние между срезами составило 2,5 мм, при МРТ – 3 мм.

В связи с тем, что КТ-изображение существенно ограничивает визуализацию мягкотканного опухолевого объема, особенно в области влагалищного аппликатора, для планирования объема облучения при ВПЛТ в основном использовали МРТ - топометрию. Преимущество для визуализации имели МРТ T2-взвешенные изображения органов малого таза, которые получали как минимум в проекциях.

Снимки передавались на планирующую систему Oncentra Brachy v 3.1 для аппарата MicroSelectron HDR. Выбор программы облучения проводился индивидуально для каждой больной в зависимости от распространения опухолевого процесса, а также особенностей в анатомическом расположении органов малого таза. Оконтуривание опухоли шейки матки и критических органов проводилось по КТ или МРТ изображениям согласно рекомендациям GEC-ESTRO.

По МРТ изображениям выделяли объемы GTV, HR - CTV (CTV высокого риска) и IR - CTV (CTV промежуточного риска) визуализируемый объем мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки (рис. 2.7, 2.8).

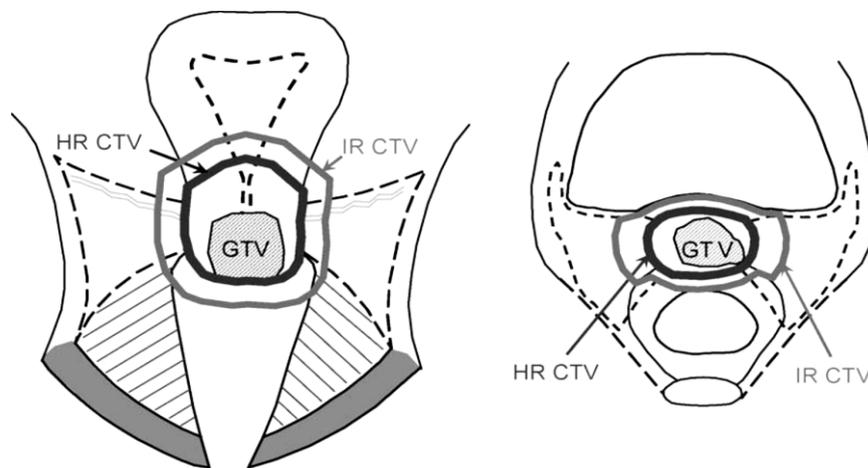


Рисунок 2.7 – Определение GTV, HR-CTV и IR-CTV для планирования ВПЛТ при РШМ с помощью КТ/МРТ изображений

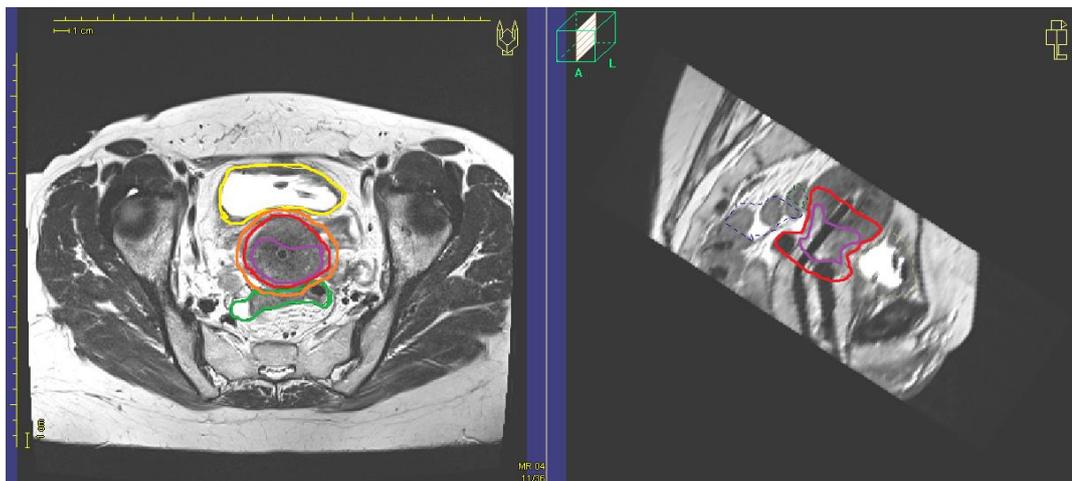


Рисунок 2.8 – Объем облучения при планировании по МРТ сканам (фиолетовым цветом обозначен GTV, красным - HR-CTV, оранжевым – IR-CTV, желтым - мочевой пузырь, зеленым – сигмовидная кишка, синим – прямая кишка)

При проведении оконтуривания объема опухоли шейки матки по КТ-изображениям GTV не визуализируется четко, в связи с этим оконтурить данный объем не представляется возможным. Здесь учитывали только HR-CTV (рис. 2.9).

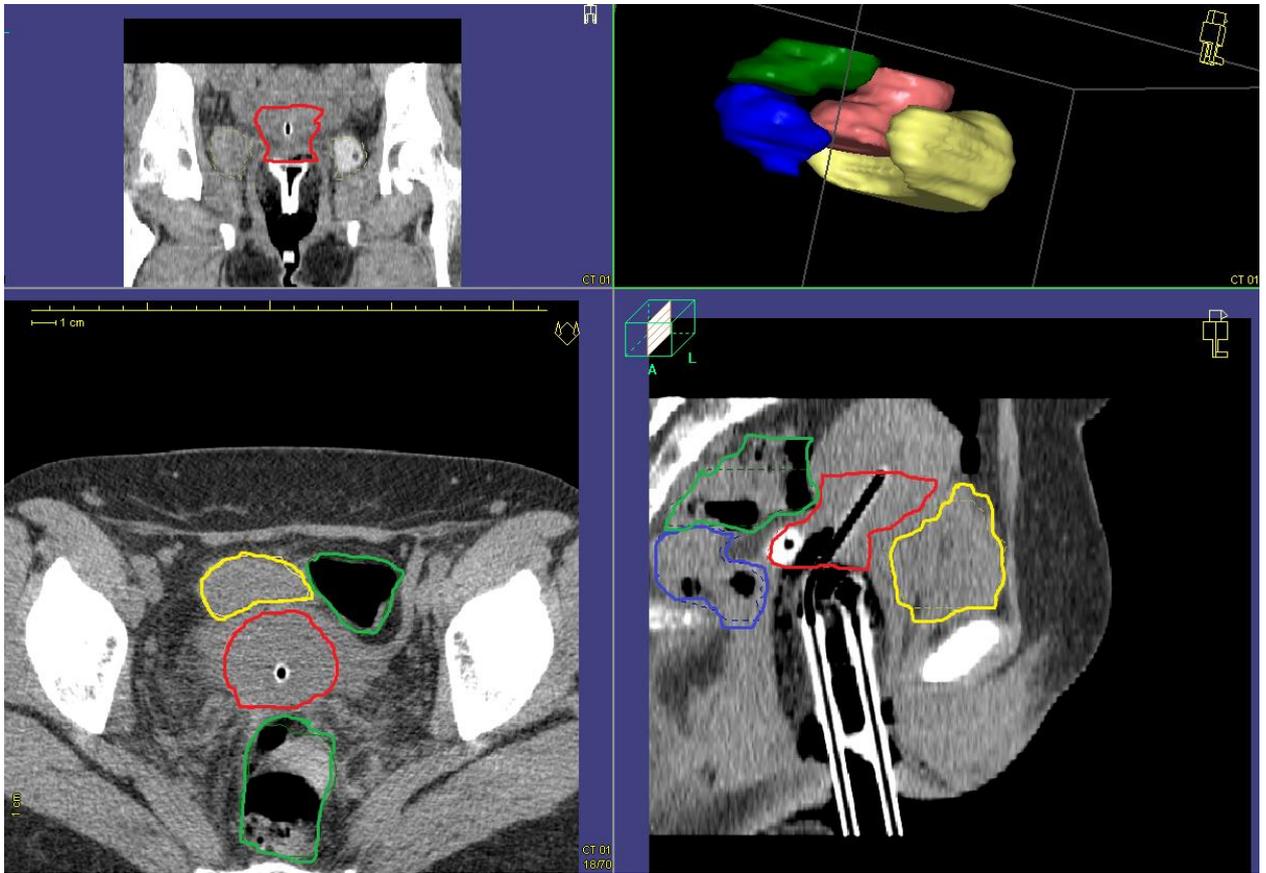


Рисунок 2.9 – Пример оконтуривания по КТ изображениям (красный цвет – HR-CTV, желтый – мочевого пузыря, синий – прямая кишка, зеленый – сигмовидная кишка)

Учитывалось распространение опухолевого процесса на нижнюю треть тела матки, которое включалось в объем HR-CTV при планировании по КТ или GTV + HR-CTV при планировании по МРТ.

В ходе оценки адекватности дозиметрического планирования дозового распределения в заданном объеме опухоли (рис. 2.10), нами анализировались интегральные гистограммы доза-объем (ГДО) по величинам D100, D90, характеризующие минимальную дозу в выбранном объеме [44], V100 для GTV, HR-CTV, а также D1cc, D2cc для мочевого пузыря прямой и кишки.

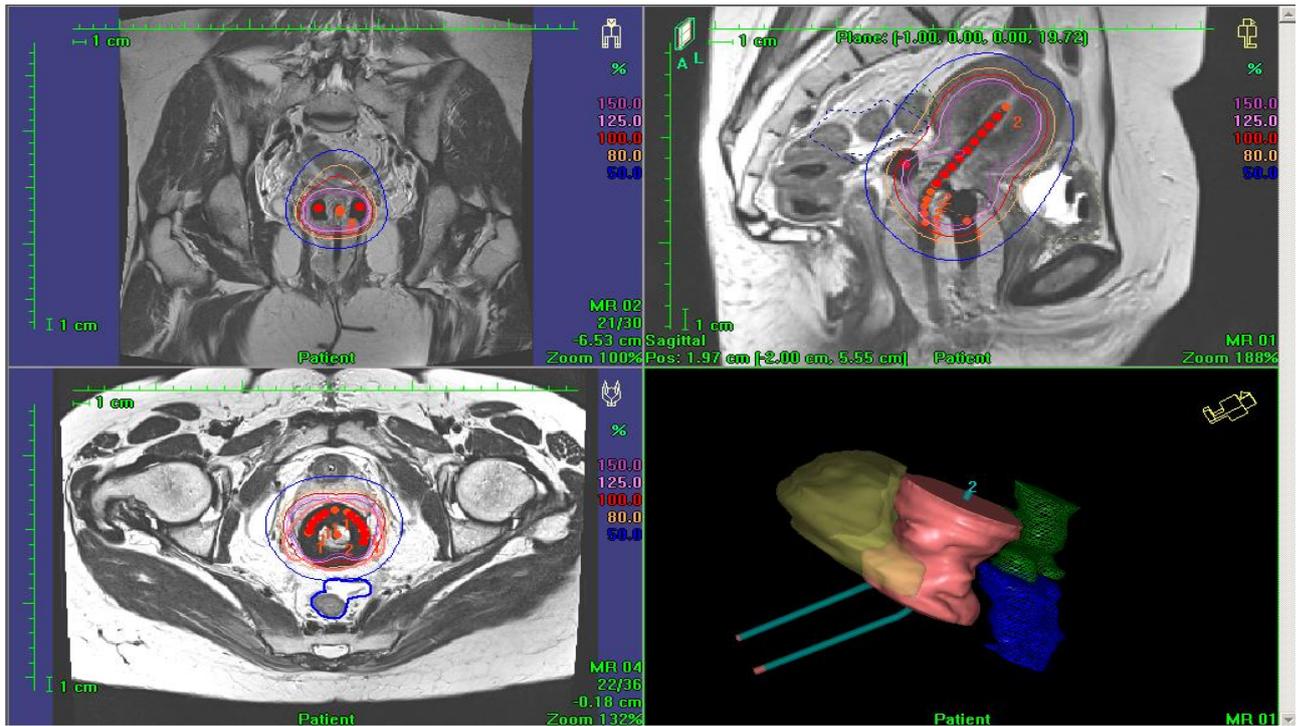


Рисунок 2.10 – Изодозное распределение при планировании брахитерапии (примечание: линия красного цвета отображает 100% дозное покрытие мишени, желтого – 80%, синего – 50%) и 3D реконструкция объема облучения и критических органов

Предписанная доза на объем HR-CTV D90 составляла 7,5 Гр. Во всех случаях отмечен адекватный охват мишени, среднее значение которой составило 37,4 см³ (от 10,3 до 87,1 см³). Средние показатели D90 и V100 для HR-CTV составили 7,6 Гр и 90,7%, соответственно. Среднее СД D90 44,96 иГр за 4 сеанса внутриволостного облучения (табл. 2.3).

Таблица 2.3 – Параметры доз на мишень у больных распространенным раком шейки матки на этапе внутриволостной лучевой терапии

Параметры	Среднее значение
Vorg, см ³	37,4 ± 1,5
D100, Гр	4,9 ± 0,09
D98, Гр	6,0 ± 0,09
D90, Гр	7,64 ± 0,08
СД D90, иГр	44,96 ± 0,7
V100, %	90,7 ± 0,5

При трехмерном планировании дозовые нагрузки на критические органы определяли по интегральным гистограммам доза-объем, где оценивались дозы в объеме D2cc и D1cc для каждой больной, приходящиеся на мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Средние СД D2cc и D1cc для мочевого пузыря от этапа внутриволостного облучения составили $28,1 \text{ иГр} \pm 1,1 \text{ иГр}$, $32,8 \text{ иГр} \pm 1,3 \text{ иГр}$; для прямой кишки – $21,5 \text{ иГр} \pm 0,9 \text{ иГр}$, $25,9 \text{ иГр} \pm 1,1 \text{ иГр}$; для сигмовидной кишки – $22,1 \text{ иГр} \pm 0,9 \text{ иГр}$, $26,5 \text{ иГр} \pm 1,0 \text{ иГр}$.

Согласно рекомендациям ESTRO [51] при планировании придерживались толерантных доз на критические органы, указанных в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Толерантные дозы на критические органы

Орган	Предел дозы EQD2, Гр
Мочевой пузырь	90
Прямая кишка	70
Сигмовидная кишка	70

В нашем исследовании средняя доза от курса СЛТ на объем D2cc мочевого пузыря составила $77,4 \text{ иГр} \pm 1,3 \text{ иГр}$, прямой кишки – $69,4 \text{ иГр} \pm 1,1 \text{ иГр}$, что находится в пределах толерантных значений.

В случае, когда не удавалось оптимизировать план дозового распределения, при котором невозможно одновременно получить достаточное дозовое покрытие заданного объема мишени и отсутствие превышения пределов лучевой нагрузки на критические органы, решение принимали индивидуально для каждой пациентки, а также проводилась коррекция дозиметрического планирования при следующем сеансе облучения с повторной топометрической подготовкой [51]. Для проведения сеанса лечения, параметры плана облучения отправляли на станцию управления.

После согласования программы медицинским физиком с врачом, проводился сеанс облучения.

Таким образом, планирование внутриволостной лучевой терапии в трехмерном изображении позволило получить более точное дозовое

распределение заданной дозы в облучаемом объеме, подвести максимальную терапевтическую дозу на весь объем опухоли при минимальной нагрузке на критические органы.

2.4. Методика химиолучевой терапии

Химиолучевая терапия проводилась больным РШМ в трех группах нашего исследования.

Группа В: представлена 40 пациентками, которым еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м^2 проводилось на фоне дистанционной лучевой терапии до СД 50 Гр. Первое введение проводили на СД 2-10 Гр на фоне стандартной премедикации (дексаметазон 8 мг, ондансетрон 16 мг), до 6 введений. Общая доза гидратационной нагрузки составляла 1600 мл.

Группа С: всем 39 больным на фоне дистанционной лучевой терапии еженедельно вводили иринотекан в дозе 20 мг/м^2 и цисплатин в дозе 20 мг/м^2 . Первое введение химиотерапии проводили на СД 2-10 Гр. Запланировано 6 введений. Иринотекан вводили внутривенно в виде 30-минутной инфузии на фоне внутривенной стандартной премедикации. После окончания инфузии иринотекана проводили введение цисплатина. Общая доза внутривенной гидратации составляла 1600 мл на один курс. Через 2 недели после окончания ВПЛТ проводилось 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме иринотекан 65 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни каждый 21 день. Иринотекан вводили внутривенно в виде 90-минутной инфузии после стандартной премедикации дексаметазоном 8 мг и ондансетроном 16 мг за 30 минут до начала введения иринотекана. При выявлении признаков холинэргического синдрома во время инфузии иринотекана подкожно вводили М-холинолитик атропина сульфат 0,1% 0,5 мл.

Группа D: у 39 больных в данной группе на фоне дистанционной лучевой терапии еженедельно вводили паклитаксел в дозе 30 мг/м^2 и цисплатин в дозе 20 мг/м^2 . Первое введение химиотерапии проводили на СД 2-10 Гр. Планировалось 6 введений. За 30 минут до введения химиопрепаратов, проводилась премедикация

препаратами дексаметазон 12 мг, ондансетрон 16 мг, тавегил 2 мл. Паклитаксел вводили внутривенно капельно в виде 60-минутной инфузии. Инфузию цисплатина проводили после паклитаксела. Общая доза гидратации составляла 1600 мл. Через 2 недели после окончания ВПЛТ проводилось 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м^2 в 1-й день + цисплатин 75 мг/м^2 в 1-й день каждый 21 день. Внутривенную инфузию паклитаксела осуществляли в течение 3 часов, за 30 минут до введения паклитаксела для предупреждения реакции гиперчувствительности внутривенно вводили дексаметазон 20 мг, дифенгидрамин 50 мг и перорально – квамател 40 мг. Инфузию цисплатина проводили после окончания паклитаксела. В первые 3 дня после окончания химиотерапии проводили профилактику эметогенной активности (дексаметазон 8 мг/сут внутримышечно, ондансетрон 8 мг per os 2 раза в сутки)

2.5. Методика оценки ранних и поздних повреждений

Оценка ранних повреждений проводилась по стандартной шкале токсичности CTC AE версия 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0) и по шкале токсичности RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Гематологическая токсичность:

В случаях гематологической токсичности 1 степени лечение не прерывали. При выявлении анемии $\geq 9,0$ г/дл лечение продолжали на фоне приема препаратов железа, при 3 степени – лечение прерывали, проводили гемотрансфузии (эритроцитарная масса/взвесь). Возобновляли лечение при восстановлении уровня гемоглобина ≥ 9 г/дл. При появлении нейтропении 2-3 степени выраженности лучевую терапию продолжали на фоне поддерживающей терапии, при 4 степени – прерывали курс лечения, проводилась антибактериальная терапия.

Негематологическая токсичность:

1) Нарушение функции мочевыделительной системы

При выявлении цистита 1-2 степени на фоне лучевой терапии лечение не прерывали, назначалась терапия: норфлоксацин 400 мг 2 раза в сутки, питьевой

режим 2 литра. При цистите 3 и 4 степени лечение прерывали, проводилась комплексная терапия: антибактериальные препараты широкого спектра действия, инстилляции в мочевой пузырь антисептических растворов и средств, стимулирующих репарацию (растворы протеолитических ферментов, 5% растров димексида, метилурацил.

2) Нарушение функции желудочно-кишечного тракта

Для профилактики токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта всем пациенткам с начала лечения назначали поддерживающую терапию: отварная и паровая диета, ферментные препараты, антацидные средства, при необходимости средства нормализующие микрофлору кишечника (лакто- и бифидобактерии), диетотерапию, исключая острую и жареную пищу, профилактические жировые и противовоспалительные микроклизмы в прямую кишку, вагинальные свечи. При энтероколите, диарее 1-2 степени лучевое/химиолучевое лечение продолжали, проводили симптоматическую терапию: диета № 5, микроклизмы с крахмалом в прямую кишку, лоперамид 2 капсулы за первый прием, далее по 1 капсуле после каждого эпизода диареи, в сутки не более 6 капсул, курс не более 2 суток. При диарее 3-4 степени делали перерыв в лечении, проводили симптоматическую терапию. При болях в прямой кишке назначались свечи метилурацила с новокаином, крем коллегель с лидокаином.

3) Изменения слизистой влагалища и шейки матки

С начала лечения всем больным назначались ежедневные жировые обработки влагалища: свечи Тыквеол или Метилурациловые на ночь. При достижении СД 30 Гр для дополнительной защиты слизистых добавляли обработки с использованием крема Левомеколь. При выявлении на плановом осмотре признаков некроза рекомендовали санации влагалища 1% раствором диоксидина с последующим наружным нанесением на пораженные участки слизистых антибиотика стрептоцида.

Оценка поздних повреждений проводилась по шкале токсичности RTOG/EORTC.

2.6. Методика обследования больных и оценки эффекта лечения

Всем 190 пациенткам РРШМ, включенным в исследование, до начала лечения проводили обследование для оценки распространенности опухолевого процесса: бимануальный осмотр с биопсией опухоли, УЗИ органов брюшной полости, органов малого таза, забрюшинных и шейно-надключичных лимфатических узлов, МРТ малого таза с внутривенным контрастированием. Непосредственный эффект оценивали через 1 месяц в группах, где проводилась адъювантная химиотерапия или через 2 месяца после окончания лучевой или химиолучевой терапии по результатам гинекологического осмотра, УЗИ и МРТ исследований. Поражение парааортальных и подвздошных лимфатических узлов оценивали при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии.

Далее плановое обследование проводилось каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения и каждые 6 месяцев в течение последующего периода наблюдения.

Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с критериями RECIST v. 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Полную эффект от лечения фиксировали при исчезновении всех опухолевых очагов, частичную – при уменьшении суммы максимальных размеров опухоли на 30% и более.

Прогрессированием болезни считалось появление новых опухолевых очагов и/или рост первичного опухолевого очага более чем на 20%.

Стабилизацией процесса фиксировалась при уменьшении максимальных размеров опухоли менее чем на 30% или увеличение ее в пределах 20% при отсутствии новых проявлений процесса.

Общая выживаемость определялась от даты начала лечения до фиксированной по документам смерти пациентки (или даты последнего контакта с ней). При учете выживаемости учитывалась смерть только от онкологического

заболевания. Выживаемость без прогрессирования болезни исчислялась от начала лечения до регистрации прогрессирования заболевания.

2.7. Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка клинического материала производилась при помощи компьютерных программ Microsoft Excel, SPSS Statistica, версия 10.0 на основе созданной базы данных. Выбор центральных характеристик исследуемых данных осуществляли после изучения формы их распределения. Для анализа выраженности и частоты встречаемости симптомов использовали описательные характеристики. Оценку различия распределения от распределения Гаусса проводили по критерию согласия Колмогорова-Смирнова.

Для проверки гипотез о наличии статистической значимости отличий в группах был применен метод парных сравнений с использованием критериев Стьюдента. Рассчитывали точное значение p (различия считали достоверными при $p \leq 0,05$). Рассчитывали среднее значение и его 95% доверительные границы, ошибку среднего, а также медианы и пределы колебания показателя. Рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Оценку различий частот проводили непараметрическим критерием χ^2 , для малых выборок – точным критерием Фишера.

Для оценки прогностических показателей с учетом риска неудачи локорегионарного контроля над опухолью, опухолево специфической и общей выживаемости применяли многомерную модель Кокса. Отношения рисков представляли вместе с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Анализ кривых выживаемости проводили методом Каплан-Майера, а оценка достоверности различий выживаемости – тестом log-rank.

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППАХ

3.1 Группа сочетанной лучевой терапии

3.1.1 Характеристика больных

В группу включено 72 пациентки местнораспространенным раком шейки матки (группа А).

Средний возраст больных в группе составил 54,7 лет, медиана 55 лет. Плоскоклеточный рак выявлен у 72 (100%) больных, преимущественно низкой и умеренной степени дифференцировки (по 22,2%). Основную категорию составили больные с IIb (33,3%) и IIIb (58,4%) стадиями. Метастазы в подвздошные лимфатические узлы выявлены у 22 (30,6%) больных, в парааортальные – у 6 (8,3%) больных. Опухоль представлена эндофитной (45,8%) и смешанной (43,1%) формами роста с распространением на влагалище и параметральную клетчатку (55,5%) (см. таблицу 2.2).

3.1.2 Характеристика лечения

Запланированный курс сочетанной лучевой терапии проведен всем 72 (100%) пациенткам. Средняя доза за этап лучевой терапии на мишень составила 92,8 иГр, на мочевого пузырь – 78,7 иГр, на прямую кишку – 66,1 иГр.

3.1.3 Эффективность лечения

У 68 (94,4%) больных на момент анализа данных зарегистрирован объективный ответ на проводимое лечение. При этом полный эффект зарегистрирован у 42 (58,3%) больных, частичный – у 26 (36,1%). Прогрессирование отмечено у 4 (5,6%) больных.

При медиане наблюдения 39,7 мес. показатели общей выживаемости в течение первого года наблюдения составили $96,7\% \pm 2,3\%$, в течение 3х лет – $88,4\% \pm 4,5\%$, 4х – $81,1\% \pm 8,2\%$, а ВБП в течение 1 года - $80,8\% \pm 5,0\%$, в течение 2 года - $77,0\% \pm 5,4\%$, 3 года - $64,6\% \pm 7,3\%$, 4 года – $53,9\% \pm 11,6\%$ (рисунок 3.1)

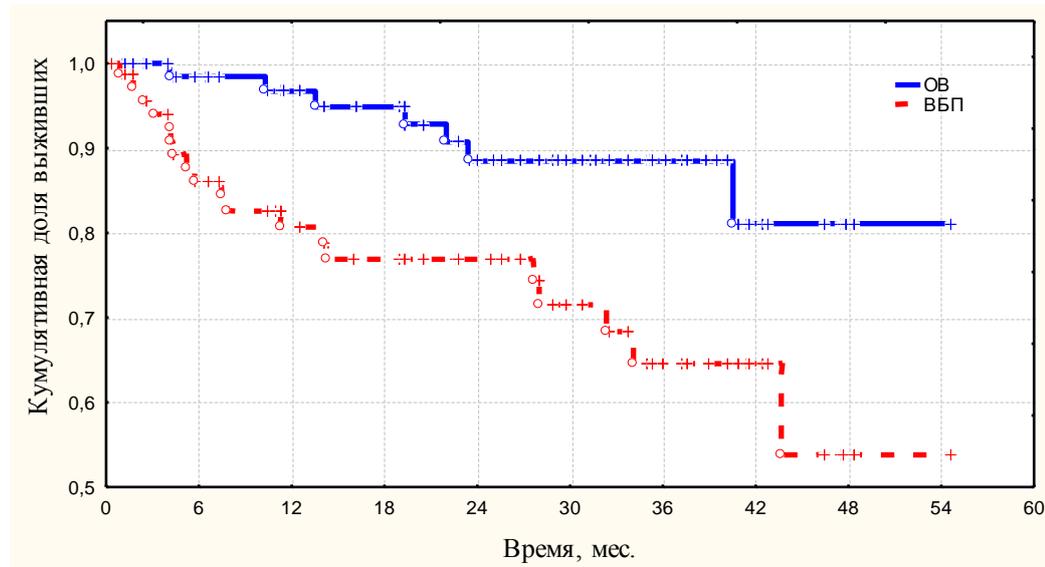


Рисунок 3.1 – Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группе сочетанной лучевой терапии

3.1.4 Анализ показателей выживаемости пациенток в зависимости от стадии РШМ

В подгруппе больных РШМ IIb стадии (n=24) показатели ОВ и ВБП в течении 3х лет составили $95,3\% \pm 4,6\%$ и $78,4\% \pm 16,2\%$, соответственно. На момент анализа у 3 (4,2%) больных выявлены отдаленные метастазы, у 1 (1,4%) больной рецидив в параметральной области.

В подгруппе больных РШМ IIIb стадии (n=42) ОВ в течении 1о и 3х лет составила $97,2\% \pm 2,7\%$ и $84,0\% \pm 7,5\%$, а ВБП – $74,2\% \pm 7,5\%$ и $59,0\% \pm 11,4\%$, соответственно. У 4 (5,5%) больных выявлен рецидив в малом тазу, у 6 (8,3%) - отдаленное метастазирование и у 1 (1,4%) - локорегионарный рецидив.

Подгруппа больных РШМ IVb стадии (n=6) оказалась малочисленной. На первом году наблюдения у 1 (1,4%) больной выявлен рецидив в области малого таза, пациентка умерла от прогрессирования заболевания через 14 мес. после окончания лечения. В следующие 2 года наблюдения отдаленные метастазы выявлены у 2 (2,8%) пациенток, обе погибли от прогрессирования основного заболевания. Сравнительный анализ показателей выживаемости у больных РШМ IVb стадии не целесообразен в связи с малочисленностью подгруппы.

При сравнительном анализе выживаемости больных РШМ IIb и IIIb стадиями нами не выявлено статистически значимого увеличения ОВ и ВБП ($p=0,21$ и $p=0,28$ соответственно) (рисунок 3.2, 3.3).

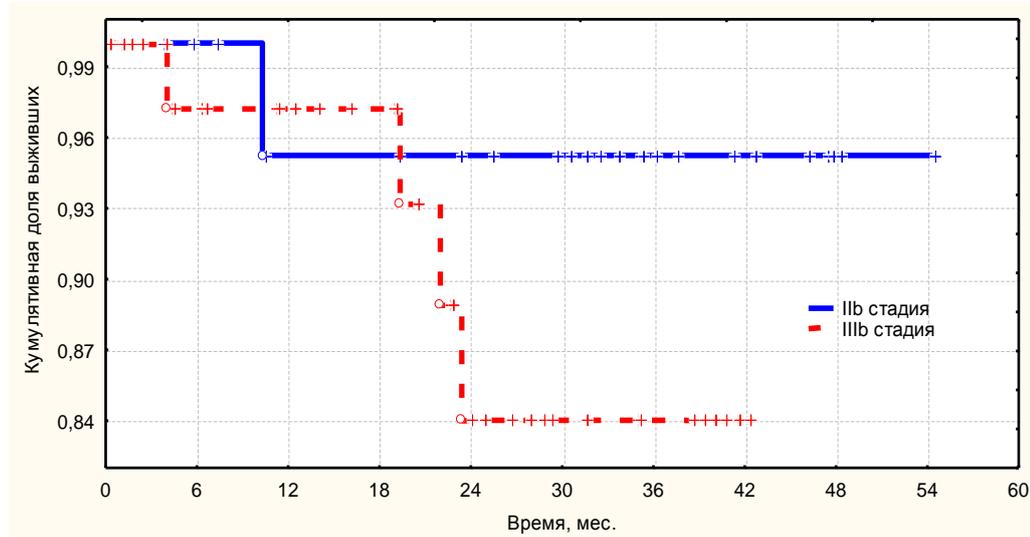


Рисунок 3.2 – Общая выживаемость больных МРРШМ в группе А в зависимости от стадии заболевания ($p = 0,21$)

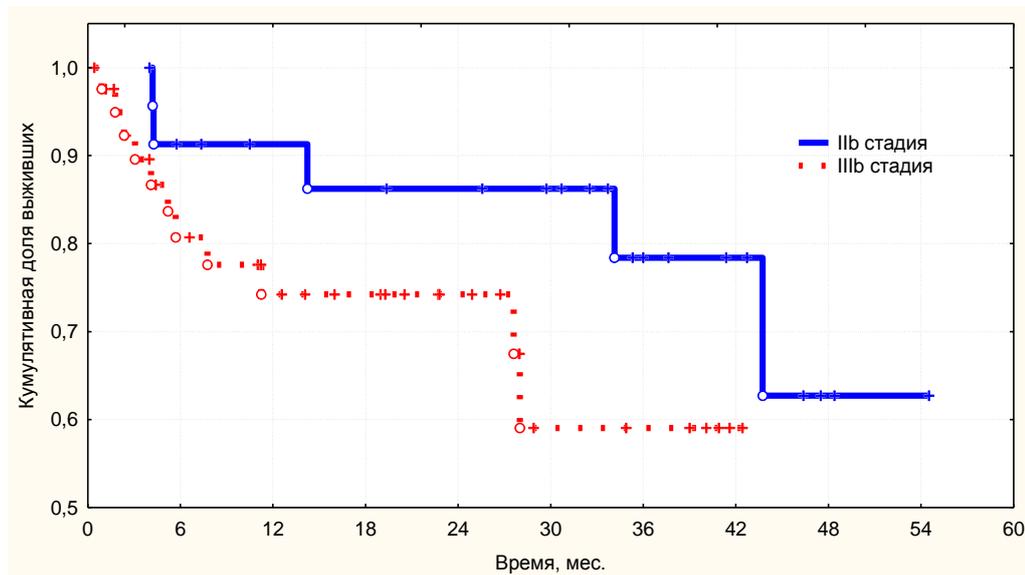


Рисунок 3.3 – Выживаемости без прогрессирования больных МРРШМ в группе А в зависимости от стадии заболевания ($p = 0,28$)

Таким образом, стадия заболевания не является неблагоприятным фактором прогноза в данной группе больных.

3.1.5 Сравнительный анализ выживаемости пациенток РШМ в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов в группе А.

В подгруппе пациенток с отсутствием диагностических признаков поражения подвздошных лимфатических узлов (n=44) показатели ОВ и ВБП в течение первого года составили $97,2\% \pm 2,7\%$ и $89,7\% \pm 4,9\%$, соответственно; в течение 2 года – $93,9\% \pm 4,2\%$ и $85,5\% \pm 5,7\%$, на 3м году - $93,9\% \pm 4,2\%$ и $76,8\% \pm 8,2\%$, соответственно. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

В подгруппе пациенток с выявленным поражением подвздошных лимфатических узлов (n=22) показатели ОВ и ВБП в течение года составили $94,7\% \pm 5,1\%$ и $62,8\% \pm 11,3\%$, соответственно; 2х-летняя ОВ и ВБП – $78,7\% \pm 11,2\%$ и $62,8\% \pm 11,3\%$, 3х-летняя ОВ и ВБП - $78,7\% \pm 11,2\%$ и $47,1\% \pm 16,0\%$. Медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП в подгруппе с поражением подвздошных лимфатических узлов составила 27,9 месяцев.

Нами не получены статистически значимых различий в показателях ОВ в подгруппах ($p = 0,67$). При анализе показателей ВБП нами отмечено, что на 1-м году наблюдения выявлено увеличение времени до прогрессирования в группе без поражения подвздошных лимфатических узлов ($89,7\% \pm 4,9\%$ и $69,1\% \pm 10,6\%$, соответственно, $p = 0,05$); на 2-м году получена тенденция к увеличению времени до прогрессирования ($85,5\% \pm 5,7\%$ и $62,8\% \pm 11,3\%$, соответственно, $p = 0,09$); а на 3-м году наблюдения статистически значимая разница не получена ($76,8\% \pm 8,2\%$ и $47,1\% \pm 16,0\%$, соответственно, $p = 0,1$) (рисунок 3.4, 3.5).

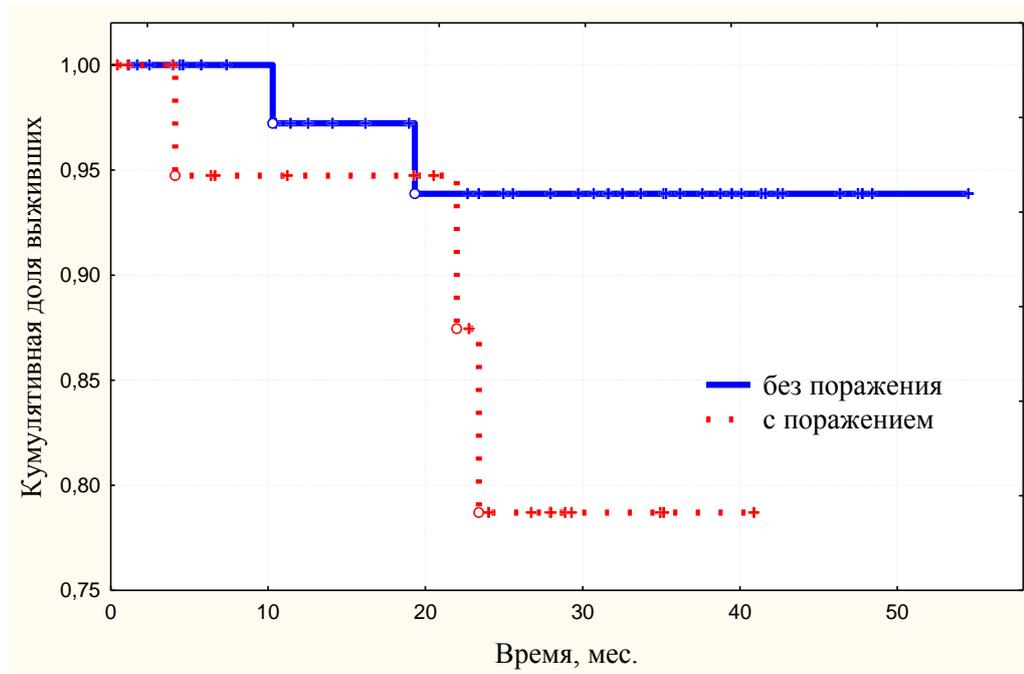


Рисунок 3.4 – Показатели общей выживаемости больных РШМ в группе А в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов ($p = 0,67$)

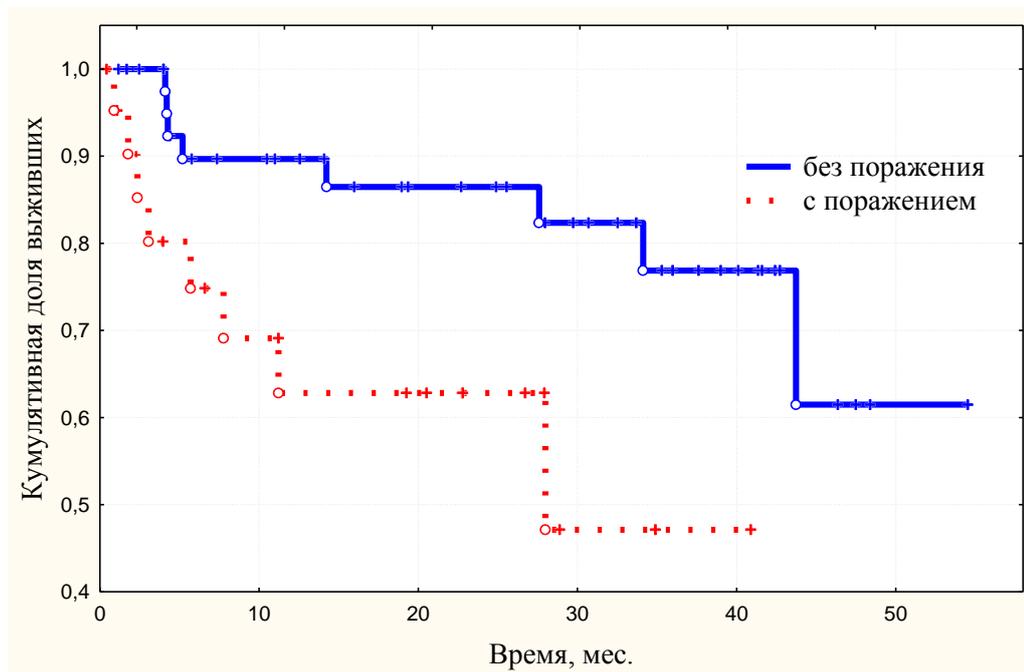


Рисунок 3.5 – Показатели выживаемости без прогрессирования больных РШМ в группе А в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов ($p = 0,1$)

Таким образом, поражение подвздошных лимфатических узлов на 1 году наблюдения являлось прогностически значимым фактором в отношении выживаемости без прогрессирования больных РШМ в данной группе.

3.1.6 Анализ влияния степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ на показатели выживаемости больных группы А

В группе А выявлена 1 больная высокодифференцированным плоскоклеточным РШМ, пациентка жива в течение 40,1 мес. без признаков прогрессирования заболевания.

В подгруппе пациенток умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ (n=16) ОВ в течение года и трех лет составили $92,3\% \pm 7,4\%$ и $76,1\% \pm 12,0\%$, а ВБП – $70,7\% \pm 12,4\%$ и $34,4\% \pm 14,5\%$, соответственно. Медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП составила 24,4 месяцев.

У пациенток низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ (n=16) ОВ в течение года и трех лет составила $92,9\% \pm 6,9\%$ и $75,0\% \pm 12,7\%$, соответственно, а ВБП в течение 3х лет - $73,9\% \pm 11,3\%$. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

Сравнительный анализ выживаемости больных высокодифференцированным плоскоклеточным РШМ не проводился в связи с малочисленностью группы. При сравнительном анализе ОВ и ВБП больных умеренно- и низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ не выявлено статистически значимых различий ($p = 0,98$ и $p = 0,1$).

Таким образом, степень дифференцировки опухоли не являлась прогностически значимым фактором прогрессирования РШМ у данной группы больных.

3.1.7 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от эффекта проведенного лечения в группе А

Нами проанализированы показатели ОВ и ВБП в зависимости от эффекта лечения.

При анализе выявлено увеличение 3-летней ОВ в подгруппе больных с полным эффектом лечения по сравнению с частичным эффектом ($97,4\% \pm 2,6\%$ и $70,7\% \pm 11,2\%$, соответственно, $p = 0,05$). Также получено статистически значимое увеличение 3х-летней ВБП в данной подгруппе ($p=0,045$) (таблица 3.1). Медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП для подгруппы больных с зарегистрированным частичным эффектом лечения составила 28,8 мес., для подгруппы больных с полным эффектом – не достигнута.

Таблица 3.1 – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных РШМ с полным и частичным эффектом лечения в группе сочетанной лучевой терапии

	ОВ, %			ВБП, %		
	1 год	2 года	3 года	1 год	2 года	3 года
Полный (n=42)	97,4±2,6	97,4±2,6	97,4±2,6	89,8±4,8	87,0±5,4	82,6±6,7
Частичный (n=26)	95,6±4,3	70,7±11,2	70,7±11,2	64,9±10,2	59,0±10,9	34,4±12,7
p	P= 0,7	P=0,05	P=0,05	P=0,05	P=0,05	P=0,045

Также проанализированы ОВ и ВБП в подгруппе больных IIIb стадией РШМ в зависимости от эффекта лечения как наиболее многочисленной.

В подгруппе пациенток РШМ IIIb стадии с полным эффектом от лечения (n=22) медиана ОВ и ВБП не достигнуты. Трехлетняя ОВ составила 100%, а ВБП $78,5\% \pm 12,1\%$.

В подгруппе РШМ IIIb стадии с частичным эффектом лечения (n=20) медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП составила 16,1 мес. ОВ в течение 3х лет составила $53,1\% \pm 17,8\%$, а ВБП – $25,1\% \pm 19,1\%$.

Нами не получено статистически значимое увеличение ОВ на 1 году наблюдения за больными в зависимости от эффекта лечения. Однако, на 2 и 3 годах наблюдения ОВ в подгруппе больных с полным эффектом лечения оказалось выше и составила 100% против $53,1 \pm 17,8$, соответственно ($p = 0,05$). В

данной подгруппе получено статистически значимое увеличение ВБП в течение 3х лет ($p = 0,05$) при полной эффективности лечения (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных IIIb стадией РШМ в зависимости от эффекта лечения в группе сочетанной лучевой терапии

Эффект	ОВ, %			ВБП, %		
	1 год	2 года	3 года	1 год	2 года	3 года
Полный (n=22)	100	100	100	90,0±6,7	90,0±6,7	78,5±12,1
Частичный (n=20)	92,9±6,9	53,1±17,8	53,1±17,8	60,2±2,9	50,2±14,1	25,1±19,1
P	P=0,2	P=0,05	P=0,05	P=0,05	P=0,05	P=0,05

Таким образом, полный эффект от лечения является прогностически благоприятным фактором прогноза заболевания при IIIb стадии РШМ.

3.1.8 Оценка токсичности проведенного лечения в группе А

В ходе исследования нами проведена оценка токсичности лучевой терапии. Частота гематологической токсичности представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Гематологическая токсичность в группе А

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Анемия	34 (47,2)	31 (43,1)	7 (9,7)	0	0
Лейкопения	13 (18,1)	53 (73,6)	6 (8,3)	0	0
Тромбоцитопения	48 (66,7)	17 (23,6)	7 (9,7)	0	0

Из данных, представленных в таблице 3.3 видно, что после проведенной сочетанной лучевой терапии гематологическая токсичность была умеренной степени выраженности и обратимая после соответствующей поддерживающей терапии. Нами не выявлено гематологической токсичности 3 и 4 степени.

Нами проанализированы лучевые реакции и осложнения у больных исследуемой группы (таблица 3.4, 3.5).

Таблица 3.4 – Лучевые реакции

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Энтероколит	1 (1,4)	58 (80,6)	13 (18,0)	0	0
Ректит	34 (47,2)	34 (47,2)	4 (5,6)	0	0
Цистит	38 (52,8)	34 (47,2)	0	0	0
Радиоэпителиит	3 (4,2)	63 (87,5)	5 (6,9)	1 (1,4)	0

Таблица 3.5 – Лучевые осложнения

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Ректит	50 (69,4)	4 (5,6)	7 (9,7)	8 (11,1)	3 (4,2)
Цистит	65 (90,2)	4 (5,6)	1 (1,4)	2 (2,8)	0
Радиоэпителиит	68 (94,4)	2 (2,8)	2 (2,8)	0	0

Лучевые реакции в данной группе в основном были представлены ректитами, циститами и радиоэпителиитами 1 и 2 степени выраженности. Однако, у 1 пациентки выявлен некроэпителиит. Возможно, это обусловлено эндофитной формой роста опухоли и соответствующим большим дозовым распределением на слизистую шейки матки при внутриволостном облучении.

Лучевые осложнения также в основном были умеренной степени выраженности. Однако, после окончания лечения ректиты и циститы 3 степени выявлены у 11,1% и 2,8% больных. Проводилась симптоматическая терапия с положительным эффектом. Нами выявлено 3 случая развития ректовагинальных свищей, срок возникновения данного осложнения от 20 до 28 мес. после окончания лечения. При анализе данных случаев выявлено, что доза на стенку прямой кишки находилась в пределах толерантных значений. Вероятно, основной причиной возникновения свища было тесное прилегание опухоли к передней стенке прямой кишки, а также наличие сопутствующей патологии и поздняя обращаемость пациенток с конкретными жалобами.

Частота тяжелых осложнений составила 18,1%.

Также после окончания лечения у 1(1,4%) пациентки выявлена стриктура мочеточника, у 2 (2,8%) больных пиелэктазия и 2 (2,8%) случая гидронефроза.

Резюме

В группе больных РШМ, которым проводился курс сочетанной лучевой терапии, в 94,4% случаев получен объективный ответ на проводимое лечение. При этом полная регрессия опухоли зарегистрирована у 58,3% больных, частичная – 36,1%. Прогрессирование отмечено у 5,6% больных. Запланированный курс сочетанной лучевой терапии проведен всем 72 (100%) пациенткам. Средняя доза за этап лучевой терапии на мишень составила 92,8 иГр, на мочевого пузыря – 78,7 иГр, на прямую кишку – 66,1 иГр.

Медианы ОВ и ВБП не достигнуты. ОВ в подгруппе больных РШМ IIb стадии в течение 3х лет составила $95,3\% \pm 4,6\%$, а ВБП – $78,4\% \pm 16,2\%$; для больных РШМ IIIb стадии – $84,0\% \pm 7,5\%$ и $59,0\% \pm 11,4\%$, соответственно.

Основными факторами прогноза оказались: полный эффект от лечения, отсутствие метастатического поражения подвздошных лимфатических узлов у больных РШМ IIIb стадии, умереннодифференцированный плоскоклеточный рак.

Основными видами токсичности в данной группе оказались гематологическая 1 и 2 степени и гастроинтестинальная. Поздние лучевые осложнения преимущественно представлены ректитами 2 и 3 степени (9,7% и 11,1%, соответственно). Однако выявлено 4,2% ректовагинальных свищей. Частота тяжелых осложнений составила 18,1%.

Таким образом, сочетанная лучевая терапия является высокоэффективным методом лечения при приемлемой токсичности для лечения пациенток местнораспространенным РШМ.

3.2Группа химиолучевой терапии с цисплатином (группа В)

3.2.1 Характеристика больных РШМ в группе

В анализируемую группу были включены 40 пациенток местнораспространенным РШМ.

Средний возраст больных составил 40,7 лет, медиана – 40 лет. У всех 40 пациенток (100%) диагностирован плоскоклеточный рак шейки матки. Основную категорию больных составила прогностически неблагоприятная подгруппа: РШМ IIIb стадии, выявлен у 25 (65,5%) пациенток с метастазами в подвздошные лимфатические узлы у 52,5%. У 50% больных выявлена эндофитная и у 40% смешанная форма роста опухоли (см. таблицу 2.2).

3.2.2 Характеристика лечения

Лучевая терапия в запланированном объеме проведена 40 (100%) больным. Средняя доза на мишень от курса сочетанной лучевой терапии составила 97,1 иГр, на мочевой пузырь – 75,9 иГр, на прямую кишку – 69,8 иГр. Всем пациенткам были проведены еженедельные введения цисплатина, среднее число введений – 5 (от 3 до 6) введений: 3 введения получили 3 (7,5%) пациентки, 4 – 8 (20%), 5 – 14 (35%), 6 – 15 (37,5%). Причинами неполного курса ХТ стали ухудшение общего состояния больной, лейкопения, анемия, проявления лучевых реакций.

3.2.3 Эффективность химиолучевой терапии у больных РШМ в группе В

На момент анализа объективный ответ зарегистрирован у 39 (97,5%) больных. При этом полный эффект отмечен у 24 (60%) больных, частичный – у 15 (37,5%). Прогрессирование отмечено у 1 (2,5%) больной.

При медиане наблюдения 41,4 мес. показатели ОВ в течение года и трех лет составили $91,7\% \pm 4,6\%$ и $77,7\% \pm 7,6\%$, а ВБП - $84,0\% \pm 6,0\%$ и $77,5\% \pm 7,1\%$, соответственно (рисунок 3.6)

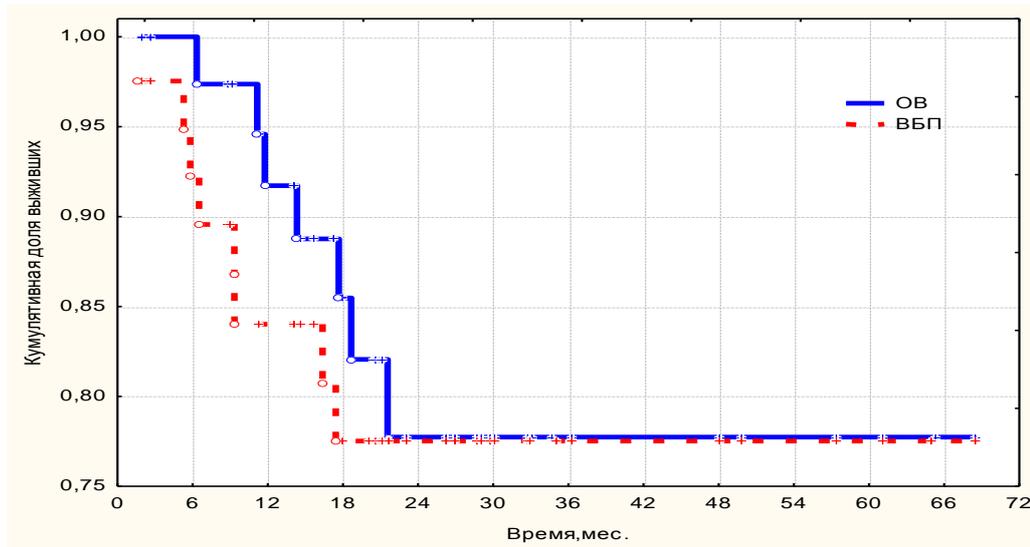


Рисунок 3.6 – Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования больных РШМ в группе В

3.2.4 Анализ показателей выживаемости пациенток в зависимости от стадии РШМ

Подгруппа больных РШМ IIb стадии (n=6) оказалась малочисленной. На момент проведения анализа все пациентки живы без признаков прогрессирования.

В подгруппе больных РШМ IIIb стадии (n=25) показатели одногодичной и трехлетней ОВ составили $91,7\% \pm 5,6\%$ и $76,2\% \pm 9,4\%$, а ВБП – $79,2\% \pm 8,3\%$ и $73,9\% \pm 9,3\%$, соответственно.

Подгруппа больных РШМ IVb стадии (n=8) оказалась малочисленной. В связи с этим статистический анализ в этой подгруппе не проводился. Отдаленные метастазы в течение первых 2-х лет выявлены у 2 (2,8%) из 8 больных, обе пациентки погибли от прогрессирования основного заболевания.

Статистический анализ показателей выживаемости больных IIb и IVb стадиями РШМ не проводился в связи с малочисленностью подгрупп.

3.2.5 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов

В подгруппе пациенток с отсутствием поражения подвздошных лимфатических узлов (n=11) показатели ОВ и ВБП в течении 3х лет составили 100%. Медианы ОВ и ВПБ достигнуты не были.

В подгруппе больных с поражением подвздошных лимфатических узлов (n=21) показатели ОВ и ВБП в течении года составили $90,0\% \pm 6,7\%$ и $75,0\% \pm 69,7\%$, соответственно; а 3х-летняя ОВ и ВБП – $71,4\% \pm 11,0\%$ и $68,7\% \pm 10,7\%$, соответственно. Медианы ОВ и ВПБ достигнуты не были.

Получена достоверная статистическая разница в увеличении ОВ на 2-м и 3-м годах в подгруппе больных с отсутствием поражения подвздошных лимфатических узлов ($p = 0,05$), а также увеличение 3-летней ВБП в данной подгруппе больных ($p = 0,05$).

Таким образом, поражение подвздошных лимфатических узлов являлось прогностически неблагоприятным фактором в отношении выживаемости без прогрессирования больных IIIb стадии РШМ в данной группе.

3.2.6 Анализ влияния степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ на показатели выживаемости в группе В

В подгруппе пациенток с умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ (n=10) ОВ в течении года и последующих двух лет составили 100% и $87,5\% \pm 11,7\%$, а ВБП в течении 3-х лет - $88,9\% \pm 10,5\%$, соответственно. Медиана ОВ и ВБП не достигнуты.

У пациенток низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ (n=15) ОВ на 1-м и 3-м году наблюдения составила $76,6\% \pm 11,9\%$ и $42,5\% \pm 16,7\%$, а ВБП – $63,2\% \pm 13,2\%$ и $42,1\% \pm 15,0\%$, соответственно. Медианы ОВ и ВБП составили 21,4 мес. и 16,6 мес., соответственно.

При сравнительном анализе выявлено статистически значимое увеличение ОВ на 2-м и 3-м годах наблюдения ($p = 0,05$) и ВБП ($p = 0,045$) в подгруппе больных умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ.

Таким образом, низкодифференцированный плоскоклеточным раком является прогностически неблагоприятным фактором прогнозом у больных РШМ III стадии.

3.2.7 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от эффекта проведенного лечения в группе В.

Нами проанализированы ОВ и ВБП в зависимости от зарегистрированного эффекта лечения.

В подгруппе больных с полным эффектом лечения ($n=24$) 3-летние показатели ОВ и ВБП составили 100%.

В подгруппе больных с частичным эффектом лечения ($n=15$) показатели ОВ в течение года и 3 лет составили $77,4\% \pm 11,5\%$ и $41,8\% \pm 14,8\%$, соответственно, а ВБП – $55,8\% \pm 13,6\%$ и $39,9\% \pm 13,6\%$. Медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП составила 20,6 мес.

Получено увеличение показателей 3х-летней ОВ и ВБП у больных с полным эффектом от проведенного лечения (100% против $41,8\% \pm 14,8\%$, соответственно, $p = 0,05$; 100% против $39,9\% \pm 13,6\%$).

Таким образом, достижение полного эффекта от проведенного лечения является благоприятным прогностическим фактором в этой подгруппе больных.

3.2.8 Оценка токсичности проведенного лечения у больных РШМ в группе В.

Нами проведена оценка токсичности лучевой терапии. Частота гематологической токсичности и степень выраженности представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Гематологическая токсичность у больных РШМ в группе В

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Анемия	9 (22,5)	24 (60,0)	6 (15,0)	1 (2,5)	0
Лейкопения	4 (10,0)	19 (47,5)	12 (30,0)	5 (12,5)	0
Тромбоцитопения	16 (40,0)	15 (37,5)	7 (17,5)	2 (5,0)	0

Гематологическая токсичность у больных в группе В была умеренно выраженной и обратимой. Анемия 2 и 3 степени осложнила лечение 15,0% и 2,5% больных. Лейкопения 2 и 3 степени зарегистрирована у 30,0% и 12,5% больных. Тромбоцитопения 2 степени выявлена у 17,5% больных, 3 степени – у 5,0%. Больным проводилась симптоматическая терапия с положительным эффектом.

Лучевые реакции и осложнения у больных РШМ в группе В

При оценке ранних повреждений нами выявлено 18 (45%) случаев энтероколита 2 и 3 степени, 2 (5%) случая ректита 2 степени, 4 случая (10%) цистита 2 и 3 степени (таблица 3.7). Больным проводилась сопутствующая симптоматическая терапия. Повреждения 4 степени со стороны желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы не зарегистрированы.

Таблица 3.7 – Лучевые реакции у больных РШМ в группе В

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Энтероколит	3 (7,5)	19 (47,5)	17 (42,5)	1 (2,5)	0
Ректит	9 (22,5)	29 (72,5)	2 (5,0)	0	0
Цистит	16 (40,0)	20 (50,0)	2 (5,0)	2 (5,0)	0
Радиоэпителиит	2 (5,0)	38 (95,0)	0	0	0

Возникновение поздних осложнений наиболее часто наблюдалось на 2-м году наблюдения (таблица 3.8). В большинстве случаев токсичность представлена поражением со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, частота ректитов 2 и 3 степени составила 7,5% и 12,5%, соответственно. Пациенткам рекомендовалась

диетотерапия, противовоспалительная терапия. Поздние повреждения мочевого пузыря 2 и 3 степени выявлены у 1 (2,5%) и 2 (5%) больных. Частота поздних осложнений степени составила 20%.

Таблица 3.8 – Лучевые осложнения у больных РШМ в группе В

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Ректит	30 (75,0)	2 (5,0)	3 (7,5)	5 (12,5)	0
Цистит	35 (87,5)	2 (5,0)	1 (2,5)	2 (5,0)	0
Радиоэпителиит	36 (90,0)	2 (5,0)	1 (2,5)	1 (2,5)	0

Резюме

В группе химиолучевой терапии с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² у 97,5% больных РШМ (n=40) получен объективный ответ на лечение. При этом полный эффект зарегистрирован у 60% больных, частичный – у 37,5%. Прогрессирование отмечено у 2,5% больных.

Лучевая терапия в запланированном объеме проведена 40 (100%) больным. Средняя доза на мишень составила 97,1 иГр, на мочевой пузырь – 75,9 иГр, на прямую кишку – 69,8 иГр. Всем больным проведены еженедельные введения химиотерапии, среднее количество составило 5 введений.

3х-летняя ОВ и ВБП при IIIb стадии РШМ составили 76,2% ± 9,4% и 73,9% ± 9,3%, соответственно.

Основными факторами прогноза оказались: полный эффект от лечения, отсутствие метастатического поражения подвздошных лимфатических узлов у больных РШМ IIIb стадии, умереннодифференцированный плоскоклеточный рак.

Основными видами токсичности в данной группе оказались гематологическая 1 и 2 степени и гастроинтестинальная токсичность. Частота поздних лучевых осложнений 3 степени в группе составила 20%.

Химиолучевая терапия с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² для лечения больных МРРШМ продемонстрировала высокую эффективность при приемлемой токсичности.

3.3 Химиолучевая терапия с комбинацией иринотекан + цисплатин в группе С

3.3.1 Характеристика больных РШМ в группе

В группу включено 39 больных с местнораспространенным РШМ.

Средний возраст больных составил 38,7 лет, медиана – 41 год. У всех 39 (100%) больных диагностирован плоскоклеточный рак шейки матки, IIIb стадия выявлена у 28 (71,8%) пациенток, метастазы в подвздошные лимфатические узлы – у 20 (51,3%) пациенток (см. таблицу 2.2).

3.3.2 Характеристика лечения

На момент анализа объективный ответ оценен у всех 39 пациенток. Запланированный курс лучевой терапии проведен 39 (100%) пациенткам. Средняя доза на мишень – 93,8 иГр, на мочевого пузыря – 74,6 иГр, на прямую кишку – 71,0 иГр.

Всем больным проведено еженедельное введение химиотерапии, причем 6 введений проведено у большинства пациентов - 18 (46,2%); 5 введений – у 11 (28,2%); 4 введения – у 5 (12,8%); 3 введения – у 4 (10,3%), На втором этапе 39 (100%) больным проведено 2 полных курса адъювантной химиотерапии.

3.3.3 Эффективность лечения больных РШМ

Объективный ответ на лечение зарегистрирован у 39 (100%) пациенток: причем, полный ответ – у 25 (64,1%), а частичная регрессия - у 14 (35,9%) больных. Прогрессирования и стабилизации заболевания зарегистрировано не было.

При медиане наблюдения 35,7 мес. показатели ОВ в течение первых 3-х лет наблюдения составили $88,5\% \pm 5,4\%$, $76,2\% \pm 8,1\%$ и $69,8\% \pm 9,6\%$, соответственно. ВВП в течение года и последующих двух лет - $85,4\% \pm 6,1\%$ и $66,3\% \pm 8,9\%$, соответственно (рисунок 3.7).

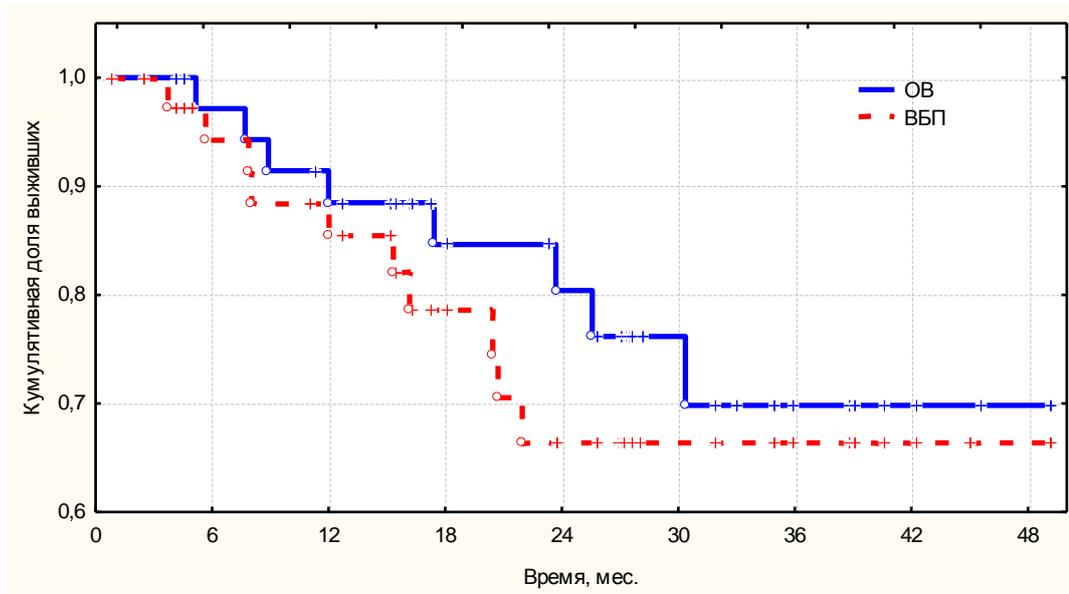


Рисунок 3.7 – Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования больных РШМ в группе С

3.3.4 Анализ выживаемости в зависимости от стадии РШМ

Подгруппа пациенток с IIb РШМ (n=6) оказалась малочисленной, в связи с чем статистический анализ не проводился. На момент анализа у 2 (5,1%) выявлено прогрессирования (метастазы в легкие) через 12,2 мес. и 21,3 мес., соответственно, 1 пациентка погибла от прогрессирования заболевания через 30,4 мес.

ОВ пациенток РШМ IIb стадии (n=28) в течение 1го, 2х и 3х лет составила $92,3\% \pm 5,2\%$, $82,3\% \pm 8,1\%$ и $77,2\% \pm 9,1\%$, соответственно; ВБП в течение года и 3х лет – $96,3\% \pm 3,6\%$ и $75,7\% \pm 9,6\%$, соответственно. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

Подгруппа пациенток РШМ IVb стадии (n=5) оказалась малочисленной. При анализе у 3 (7,7%) пациенток выявлено прогрессирование (у 1 больной - в параметральной клетчатке через 6 мес., у 1 больной - метастазы в забрюшинные лимфатические узлы через 7,9 мес., у 1 – метастазы в шейно-надключичные лимфатические узлы через 16,9 мес.). Две из трех пациенток умерли от прогрессирования основного заболевания.

Сравнительный анализ выживаемости больных IIb и IVb стадиями РШМ не проводился из-за малочисленности подгрупп.

3.3.5 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов

В подгруппе больных без поражения подвздошных лимфатических узлов (n=14) ОВ в течение 1-го, 2-х и 3-х лет составили 100%, 88,9% ± 10,5% и 71,1% ± 8,0%, соответственно; ВПБ в течение первых двух лет - 83,3% ± 10,7%, а на 3 году – 61,2% ± 7,2%. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

В подгруппе пациенток с поражением подвздошных лимфатических узлов (n=20) показатели одногодичной и 3х-летней ОВ составили 89,0% ± 7,0% и 75,0% ± 11,0%, соответственно; ВБП - 85,0% ± 4,9% и 64,5% ± 13,1%. Медианы ОВ и ВБП также не достигнуты.

Нами не получено статистической значимой разницы в показателях ОВ и ВБП в подгруппе у пациенток с/без поражения подвздошных лимфатических узлов ($p = 0,75$ и $p = 0,7$, соответственно).

Таким образом, поражение подвздошных лимфатических узлов не являлось прогностически значимым фактором в отношении выживаемости больных данной группы.

3.3.6 Анализ влияния степени дифференцировки РШМ на показатели выживаемости

Подгруппа пациенток высокодифференцированным плоскоклеточным РШМ (n=3) оказалась малочисленной, в связи с этим статистический анализ не проводился. На момент проведения анализа прогрессирование зарегистрировано у 2 больных, из них 1 пациентка умерла от основного заболевания.

В подгруппе пациенток умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ (n=16) ОВ в течение года и трех лет составили 87,5% ± 8,3% и 75,0% ± 13,6%, соответственно, а ВБП – 81,3% ± 9,8% и 57,5% ± 13,5%, соответственно. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

У больных низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ (n=14) ОВ за 3х летний период составила $91,7\% \pm 8,0\%$, $73,3\% \pm 13,2\%$ и $64,2\% \pm 14,4\%$, соответственно, а ВБП – 100% в течение года и $80,8\% \pm 12,3\%$ в течение последующих 2х лет. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

При сравнительном анализе ОВ и БРВ больных умеренно- и низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ не выявлено статистически значимых различий ($p = 0,5$ и $p = 0,28$, соответственно).

Таким образом, степень дифференцировки плоскоклеточного рака не явилась прогностически неблагоприятным признаком в данной группе больных.

3.3.7 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от эффекта лечения

Проведен сравнительный анализ ОВ и ВБП в зависимости от эффекта лечения. Данные представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования больных РШМ в зависимости от эффекта лечения в группе С

Эффект	ОВ, %			ВБП, %		
	1 год	2 года	3 года	1 год	2 года	3 года
Полный (n=25)	100	$94,4 \pm 5,4$	$86,6 \pm 9,0$	$92,0 \pm 5,4$	$81,2 \pm 8,6$	$81,2 \pm 8,6$
Частичный (n=14)	$70,0 \pm 14,5$	$43,7 \pm 17,5$	$21,8 \pm 17,8$	$68,7 \pm 15,3$	$20,6 \pm 17,0$	$20,6 \pm 17,0$
p	P=0,04	P=0,05	P=0,05	P=0,07	P=0,05	P=0,05

Нами получено увеличение ОВ и ВБП в течение 3-х лет у больных с полным эффектом лечения ($p = 0,05$) (табл. 3.9). Медиана ОВ и ВБП в подгруппе больных с полным эффектом не достигнута, в подгруппе больных с частичным эффектом медиана ОВ и ВБП составила 16,9 мес. и 15,7 мес., соответственно.

Таким образом, полный эффект являлся благоприятным фактором прогноза больных РШМ в данной группе.

3.3.8 Оценка токсичности проведенного лечения больных РШМ

Мы провели оценку гематологической токсичности лечения в группе химиолучевой терапии с еженедельным введением иринотекана + цисплатина с последующими 2-мя курсами адъювантной химиотерапии.

Частота гематологической токсичности представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Гематологическая токсичность в группе С

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Анемия	11 (28,2)	18 (46,1)	9(23,1)	1(2,6)	0
Лейкопения	5 (12,8)	16 (41,0)	14(35,9)	4(10,3)	0
Тромбоцитопения	27 (69,2)	11 (28,2)	1 (2,6)	0	0

Гематологическая токсичность в группе была умеренной и обратимой. Анемия 2 и более степени осложнила лечение у 25,7% больных, при этом анемия 3 степени зарегистрирована у 1 (2,6%) больной. А лейкопения 2 и 3 степеней выявлена у 35,9% и 10,3% больных. Тромбоцитопения тяжелой степени не зарегистрирована.

Таким образом, гематологическая токсичность в основном представлена умеренной степенью и являлась обратимой.

Нами проведена оценка лучевых реакций у больных РШМ в группе С (таблица 3.11)

Таблица 3.11 – Лучевые реакции у больных РШМ в группе С

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Энтероколит	1 (2,6)	11 (28,2)	20 (51,3)	7(17,9)	0
Ректит	5 (12,8)	24(61,5)	9(23,1)	1 (2,6)	0
Цистит	21(53,8)	13(33,3)	4(10,3)	1(2,6)	0
Радиоэпителиит	4 (10,3)	32 (82,0)	1 (2,6)	2 (5,2)	0

Лучевые реакции в большинстве представлены поражением желудочно-кишечного тракта. Так, энтероколит 2 и более степени осложнил лечение 69,2% больным, причем 3 степень зарегистрирована у 7 (17,9%) больных. А ректиты 2 и 3 степени выявлены у 23,1% и 2,6% больных.

Из реакций 3 степени также выявлен 1 (2,6%) случай цистита и 2 (5,2%) случая радиоэпителиита.

За время наблюдения за больными из тяжелых лучевых осложнений выявлены 4 (10,3%) случая ректита 3 степени и 1 (2,6%) случай – 4 степени, 4 (10,3%) случая цистита 3 степени и 1 (2,6%) случай радиоэпителиита 3 степени. Таким образом, частота поздних лучевых осложнений в группе составила 25,8% (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Лучевые осложнения у больных РШМ в группе С

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Ректит	31(79,3)	1 (2,6)	2 (5,2)	4 (10,3)	1(2,6)
Цистит	31 (79,3)	2 (5,2)	2 (5,2)	4 (10,3)	0
Радиоэпителиит	34 (87,1)	1(2,6)	3 (7,7)	1 (2,6)	0

Резюме

В группе химиолучевой терапии с еженедельным введением иринотекан + цисплатин у 100% больных получен объективный ответ на лечение. При этом полный эффект зарегистрирован у 64,1% больных, частичный – у 35,9% больных.

Лучевая терапия в запланированной объеме проведена 39 (100%) больным. Средняя доза на мишень составила 93,8 иГр, на мочевого пузыря – 74,6 иГр, на прямую кишку – 71,0 иГр. Всем пациенткам проведено еженедельное введение химиотерапии, причем 5 и 6 введений проведено большинству больных: у 46,2% – 6 введений, у 28,2% - 5 введений, у 12,8% пациенток было 4 введения и у 10,3% – 3 введения химиотерапии. На втором этапе 39 (100%) пациенткам проведено 2 полных курса адъювантной химиотерапии.

Трехлетняя ОВ и ВП у больных РШМ IIIb стадии составили $76,2\% \pm 9,4\%$ и $73,9\% \pm 9,3\%$, соответственно.

Основными факторами прогноза у больных РШМ независимо от стадии отмечен только полный эффект от проводимого химиолучевого лечения в группе С.

Основными видами токсичности в данной группе оказались гематологическая токсичность 1 и 2 степени и гастроинтестинальная токсичность. Частота поздних лучевых осложнений составила 25,8%, в основном за счет повреждения желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы.

Таким образом, химиолучевая терапия с еженедельным введением иринотекан + цисплатина с последующей адъювантной химиотерапией продемонстрировала высокую эффективность при приемлемой токсичности.

3.4 Химиолучевая терапия с комбинацией паклитаксел + цисплатин в группе D

3.4.1 Характеристика больных РШМ

В группу включено 39 больных местнораспространенным РШМ.

Средний возраст больных составил 39,6 лет, медиана – 39 лет. У всех 35 (89,7%) больных диагностирован плоскоклеточный рак шейки матки, у 4 (10,3%) больных выявлена аденокарцинома, IIIb стадия выявлена у 27 (69,2%) пациенток, метастазы в подвздошные лимфатические узлы – у 18 (46,2%) пациенток, в парааортальные лимфатические узлы – у 8 (20,5%) пациенток (см. таблицу 2.2).

3.4.2 Характеристика лечения больных РШМ

На момент анализа объективный ответ оценен у всех 39 пациенток. Запланированный курс сочетанной лучевой терапии проведен всем 39 (100%) больным. Средняя доза на мишень составила 96,5 иГр, на мочевой пузырь – 80,2 иГр, на прямую кишку – 70,9 иГр.

Всем пациенткам проведено еженедельное введение химиотерапии, причем 5 и 6 введений проведено большинству больных – у 19 (48,7%) – 6 введений

химиотерапии; у 14 (35,9%) 5 введений. Всего 2 введения получили 2 (5,1%) пациентки, 3 введения – 2 (5,1%), 4 введения – 2 (5,1%). На 2 этапе 39 (100%) больным проведено 2 полных курса адъювантной химиотерапии.

3.4.3 Эффективность лечения больных РШМ

Полный ответ от лечения зарегистрирован у 24 (61,5%) пациенток, частичная регрессия – у 15 (38,5%). Прогрессирования и стабилизации заболевания зарегистрировано не было. Таким образом, объективный ответ зарегистрирован у 39 (100%) пациенток.

При медиане наблюдения 31 месяц общая выживаемость в течение года и двух последующих лет составила $91,1\% \pm 4,4\%$ и $81,3\% \pm 6,4\%$, соответственно; а выживаемость без прогрессирования в течение 3х-летнего периода наблюдения – $79\% \pm 6,6\%$, $79,0\% \pm 6,6\%$ и $62,1\% \pm 8,0\%$, соответственно (рисунок 3.8).

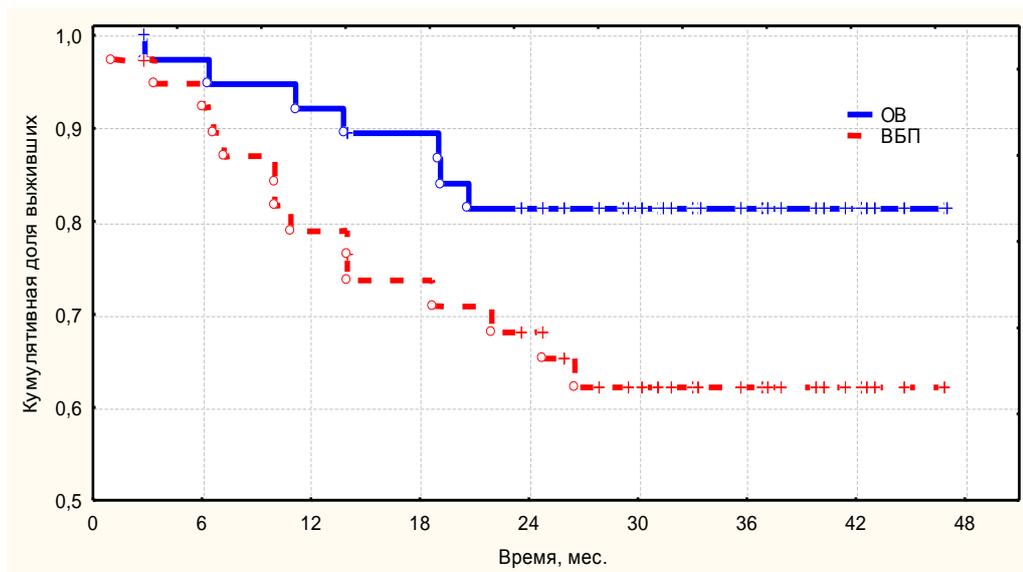


Рисунок 3.8 – Показатели общей выживаемости и выживаемость без прогрессирования в группе D

3.4.4 Анализ выживаемости больных группы D в зависимости от стадии РШМ

Подгруппа пациенток РШМ IIb стадии (n=4) оказалась малочисленной. На момент анализа у 1 пациентки через 7,2 мес. выявлено прогрессирование

заболевания (метастазы в паховые лимфатические узлы, кости таза). Пациентка жива в течение 29,5 мес.

В подгруппе больных РШМ IIIb стадии (n=27) ОВ в течение года и последующих двух лет составила $92,6\% \pm 5,2\%$ и $84,9\% \pm 7,0\%$, ВБП в течении 3х лет наблюдения – $88,9\% \pm 6,0\%$, $77,4\% \pm 8,1\%$ и $69,3\% \pm 9,0\%$, соответственно. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

Подгруппа больных РШМ IVb стадии (n=8) оказалась малочисленной. На 1 году наблюдения отдаленное метастазирование выявлено у 3-х больных, на 2-м году – у 1 пациентки. Двое из четырех больных погибли от прогрессирования заболевания.

Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ IIIb (n=4) и IVb (n=8) стадиями не проводился из-за малочисленности подгрупп.

3.4.5 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от поражения подвздошных лимфатических узлов

Проведен сравнительный анализ ОВ и ВБП больных с поражением подвздошных лимфатических узлов (n=18) и без их поражения (n=13).

В подгруппе пациенток с признаками поражения лимфатических узлов медианы ОВ и ВБП не достигнуты. Показатели одногодичной и 3х-летней ОВ составили $88,9\% \pm 7,4\%$ и $82,9\% \pm 9,0\%$, соответственно; ВБП - $83,3\% \pm 8,8\%$ и $71,3\% \pm 10,9\%$. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

В подгруппе больных без поражения подвздошных лимфатических узлов ОВ в течение 3-х летнего периода наблюдения составила 100%, $92,3\% \pm 7,4\%$ и $92,3\% \pm 7,4\%$, соответственно, а ВБП – $92,3\% \pm 7,4\%$, $76,9\% \pm 11,7\%$ и $67,3\% \pm 13,6\%$, соответственно.

Нами не получено статистической разницы между ОВ и ВБП в подгруппе между изучаемыми подгруппами больных ($p = 0,15$ и $p = 0,3$, соответственно).

Таким образом, поражение подвздошных лимфатических узлов не явилось прогностически значимым фактором в отношении выживаемости больных в данной группе.

3.4.6 Анализ влияния степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ на показатели выживаемости в группе D

В группе D выявлено 6 больных с плоскоклеточным высокодифференцированным РШМ. На момент анализа все пациентки живы, однако, у 2 больных выявлено отдаленные метастазы: у 1 больной в паховые лимфатические узлы через 7,2 мес. после окончания лечения, у 1 больной – по брюшине через 26,6 мес.

В подгруппе пациенток с плоскоклеточным умереннодифференцированным РШМ (n=10) ОВ в течении года и последующих 2-х лет составили $88,9\% \pm 10,5\%$ и $66,7\% \pm 15,7\%$, соответственно, а ВБП – $77,8\% \pm 13,9\%$ и $55,6\% \pm 16,6\%$. Медиана ОВ и ВБП не достигнуты.

У пациенток с плоскоклеточным низкодифференцированным РШМ (n=20) ОВ в течение года и последующих 2-х лет составила $89,5\% \pm 7,0\%$ и $78,9\% \pm 9,4\%$, а ВБП в течение 3-х лет – $79,2\% \pm 9,3\%$, $68,6\% \pm 10,6\%$ и $62,4\% \pm 11,3\%$. Медианы ОВ и ВБП не достигнуты.

Сравнительный анализ больных с плоскоклеточным высокодифференцированным РШМ не проводился из-за немногочисленности подгруппы (n=6).

При сравнительном анализе ОВ и ВБП у больных с умеренно- и низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,25$ и $p = 0,37$, соответственно).

Таким образом, степень дифференцировки не явилась фактором неблагоприятного прогноза в данной группе.

3.4.7 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от эффекта проведенного лечения

Нами проведен сравнительный анализ ОВ и ВБП в зависимости от достигнутого эффекта лечения в подгруппе больных с полным (n=24) и частичным (n=15) эффектом (таблица 3.13)

Таблица 3.13 – Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования больных РШМ в группе D в зависимости от достигнутого эффекта лечения

Эффект	ОВ, %			ВБП, %		
	1 год	2 года	3 года	1 год	2 года	3 года
Полный (n=24)	100	100	100	91,7±5,6	82,4±8,0	77,3±9,0
Частичный (n=15)	78,6±11,0	50,0±13,4	50,0±13,4	57,4±13,2	35,9±12,8	35,9±12,8

Продолжение таблицы 3.13

Эффект	ОВ, %			ВБП, %		
	1 год	2 года	3 года	1 год	2 года	3 года
P	P=0,06	P=0,05	P=0,05	P=0,05	P=0,05	P=0,05

Выявлено увеличение ОВ и ВБП в течение 3-х лет в подгруппе больных с зарегистрированным полным эффектом лечения (100% против 50,0% ± 13,4%, $p = 0,05$ и 77,3% ± 9,0% против 35,9% ± 12,8%, $p = 0,05$, соответственно). Медиана ОВ в подгруппах не достигнута. Медиана ВБП в подгруппе больных с полным эффектом лечения не достигнута, а в подгруппе больных с частичным эффектом лечения составила 14,2 мес.

Таким образом, полный эффект лечения являлся прогностически благоприятным фактором в данной подгруппе больных.

3.4.8 Оценка токсичности проведенного лечения у больных РШМ в группе D

Гематологическая токсичность в группе была умеренной и обратимой (таблица 3.14)

Таблица 3.14 – Гематологическая токсичность у больных РШМ в группе D

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Анемия	10 (25,6)	18 (46,1)	10(25,6)	1(2,6)	0
Лейкопения	10 (25,6)	14(35,9)	9(23,1)	6(15,4)	0
Тромбоцитопения	27 (69,2)	10 (25,6)	2 (5,2)	0	0

Анемия 2 и более степени осложнила лечение у 28,2% больных, при этом анемия 3 степени выявлена у 1 (2,6%) пациентки. Лейкопения 2 и 3 степени выявлена у 9 (23,1%) и 6 (15,4%) больных. Тромбоцитопения 2 степени – у 2 (5,2%) больных. Гематологическая токсичность 4 степени не зарегистрирована.

Нами проведена оценка лучевых реакций на фоне лечения (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Лучевые реакции у больных РШМ группы D

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Энтероколит	2 (5,2)	21 (53,8)	16 (41,0)	0	0
Ректит	11 (28,2)	27(69,2)	1(2,6)	0	0
Цистит	22(56,4)	16(41,0)	1(2,6)	0	0
Радиоэпителиит	2 (5,2)	36 (92,3)	1 (2,6)	0	0

В ходе анализа преимущественно отмечены умеренные. Так, энтероколит 2 степени осложнил лечение у 16 (41%) больных. Ректит, цистит и радиоэпителиит 2 степени отмечены у 1 (2,6%) больной. Токсичность 3 и 4 степени со стороны органов не зарегистрирована.

При оценке лучевых осложнений по шкале RTOG/EORTC выявлены тяжелые осложнения: проявление ректита и цистита 3 степени – 4 (10,3%) случая и радиоэпителиит 3 степени – 1 (2,6%). Таким образом, количество лучевых осложнений 3 степени в группе составило 23,2% (таблица 3.16)

Таблица 3.16 – Лучевые осложнения у больных РШМ группы D

Вид токсичности	Степень токсичности, абсолютное число больных (%)				
	0	1	2	3	4
Ректит	27 (69,2%)	3 (7,7)	5 (12,8)	4 (10,3)	0
Цистит	31 (79,3)	2 (5,2)	2 (5,2)	4 (10,3)	0
Радиоэпителиит	34 (12,9)	3(7,7)	1 (2,6)	1 (2,6)	0

Резюме

В группе больных, которым проводилась химиолучевая терапия с еженедельным введением паклитаксел + цисплатин с последующими 2-мя курсами химиотерапии, у 100% больных получен объективный ответ на проводимое лечение: полная регрессия опухоли зарегистрирована у 61,5% больных, частичная – 38,5% больных. Запланированный курс сочетанной лучевой

терапии проведен 100% пациенткам. Средняя доза за этап лучевой терапии на мишень составила 96,5 иГр, на мочевой пузырь – 80,2 иГр, на прямую кишку – 70,9 иГр.

Основным прогностическим фактором оказалась полная эффективность лечения.

Медианы ОВ и ВБП не достигнуты. ОВ и ВБП в подгруппе больных IIIb стадией в течение 3х лет составила $84,9\% \pm 7,0\%$ и $69,3\% \pm 9,0\%$, соответственно. Основными видами токсичности в данной группе оказались гематологическая токсичность 1 и 2 степени и гастроинтестинальная токсичность. Поздние лучевые осложнения в основном были представлены ректитами и циститами 2 и 3 степени. Частота тяжелых лучевых осложнений в группе составила 23,2%.

Данный режим являлся высокоэффективным при приемлемой токсичности для лечения пациенток местнораспространенным РШМ.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Анализ непосредственной эффективности лучевого и химиолучевого лечения у больных РРШМ

Непосредственный эффект от лечения нами оценивался через 2 месяца после окончания лучевой терапии или через 1 месяц после проведенной адъювантной химиотерапии в группах комбинированной ХЛТ. Объективный ответ зарегистрирован у 184 больных (96,8%) из 190. Прогрессирование заболевания отмечено у 4 (5,6%) больных в группе А, у 1 (2,5%) больной в группе В и у 1 (2,6%) больной в группе D (табл.4.1).

Таблица 4.1 – Непосредственная эффективность режимов

Эффект \ Группа	А (n=72)	В (n=40)	С (n=39)	Д (n=39)
Полный	42 (58,3%)	24 (60%)	25 (64,1%)	24 (61,5%)
Частичный	26 (36,1%)	15 (37,5%)	14 (35,9%)	15 (35,9%)
Прогрессирование	4 (5,6%)	1 (2,5%)	0	1 (2,6%)

При сравнении непосредственной эффективности лечения статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,57$). Все режимы оказались высокоэффективными (рис. 4.1). Однако, следует обратить внимание, что в группе С, где проводилась химиолучевая терапия с комбинацией иринотекан + цисплатин, ни у одной больной не было отмечено прогрессирования опухолевого процесса.

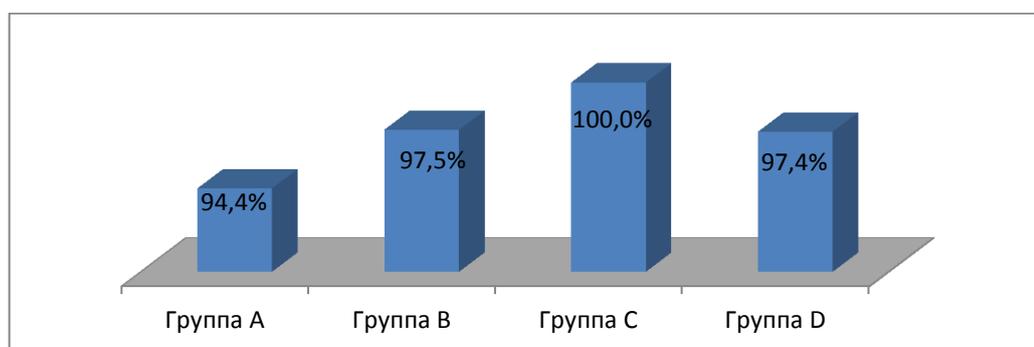


Рисунок 4.1 – Объективный ответ (%) на лечение в группах

4.2 Течение заболевания и характер прогрессирования в исследуемых группах больных РШМ

Медиана наблюдения больных составила 39,7 мес. для группы А, 41,4 мес. для группы В, 35,7 мес. для группы С и 31 мес. для группы D.

Нами проанализированы результаты лучевого и химиолучевого лечения всех 190 больных РШМ с учетом частоты и сроков возникновения рецидива, и отдаленного метастазирования (рис. 4.2).

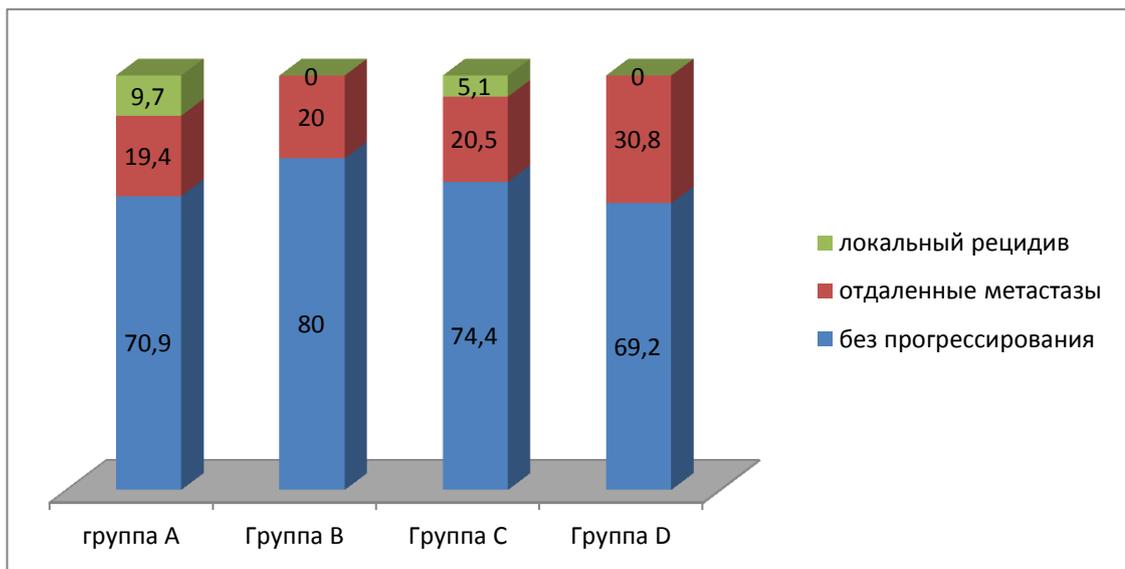


Рисунок 4.2 – Характер прогрессирования больных РШМ (%) в группах

Исходя из данных, представленных на диаграмме, применение комбинированных режимов химиотерапии (иринотекан/паклитаксел + цисплатин) в нашем исследовании не демонстрирует снижения числа отдаленных метастазов после лечения – 19,4% для группы А, 20% для группы В, 20,5% для группы С и 30,8 % для группы D (рис. 4.2).

Локализация отдаленных метастазов в группах не отличалась. Наиболее часто это были метастазы в легкие, печень, парааортальные лимфатические узлы (табл. 4.2).

Таблица 4.2 – Локализация метастазов в группах

Метастазы	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
Легкие	1 (1,4%)	3 (7,5%)	3 (7,7%)	5 (12,8%)
Печень	4 (5,5%)	0	1 (2,55%)	0
Парааортальные л/у	3 (4,1%)	2 (5%)	3 (7,7%)	1 (2,6%)
Шейно-надключичные л/у	0	0	1 (2,55%)	0
Брюшина	1 (1,4%)	0	0	1 (2,6%)
Кости	1 (1,4%)	0	0	
Подвздошные л/у	2 (2,8%)	1 (2,5%)	0	1 (2,6%)
л/у средостения	0	0	0	2 (5,1%)
Сочетанные мтс	2 (2,8%)	2 (5%)	0	2 (5,1%)
Всего	14 (19,4%)	8 (20%)	8 (20,5%)	12 (30,8%)

Нами выявлено, что комбинация химиопрепаратов на фоне лучевой терапии позволяет увеличить время до прогрессирования в этих прогностически более неблагоприятных группах почти вдвое, а именно 19,4 мес. для группы С и 16,4 мес. для группы D по сравнению с 9,5 мес. в группах А и В ($p = 0,05$) (табл. 4.3).

Таблица 4.3 – Сроки прогрессирования больных РШМ IIIb стадии

	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
Время до прогрессирования мес.	9,5±1,7	9,5 ±1,8	19,4±2,0	16,4±2,8

При применении современных методик дистанционной и внутриволостной лучевой терапии в условиях трехмерного планирования, 3х-летний локальный контроль среди всех 190 больных составил $94,7\% \pm 1,6\%$, а по группам А, В, С и D – $90,3 \pm 3,6\%$, 100% , $94,9 \pm 3,5\%$ и 100% , соответственно (рис. 4.2). Нами отмечено снижение количества местных рецидивов в группах В и D на $9,7\%$ по сравнению с группой А: для каждой из групп В и D – 100% по сравнению с

группой А – 90,3% ($p = 0,05$). Для остальных групп такого различия не получено ($p > 0,05$).

При медиане наблюдения 36,7 мес. рецидив заболевания выявлен у 9 (4,7%) человек среди всех больных. Наибольшее их число выявлено в группе А - у 7 (9,7%) больных (у 6 пациенток выявлены рецидивы в малом тазу, у 1 пациентки – в области задней стенки влагалища), средний срок возникновения составил 23,0 мес. \pm 4,2 (6,4 - 38,7 мес.). В группе С у 2 (5,1%) больных выявлен рецидив в малом тазу и параметральной клетчатке, средний срок возникновения - 16,6 мес. \pm 8,9 (7,7 - 25,6 мес.). Рецидивов в группах В и D не зарегистрировано.

4.3 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в группах

Проведен анализ выживаемости у 190 больных РШМ независимо от стадии в зависимости от применяемой методики лечения, который не выявил статистически значимых различий 3-х летних показателей ОВ и ВБП в группах (табл. 4.4).

Таблица 4.4 – Трехлетняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных РШМ по группам

	ОВ, %	Достоверность	ВБП, %	Достоверность
Группа А (n=72)	88,4 \pm 4,5		64,4 \pm 7,3	
Группа В (n=40)	77,7 \pm 7,6	Vs группа А: $p = 0,23$	77,5 \pm 7,1	Vs группа А: $p = 0,34$
Группа С (n=39)	69,8 \pm 9,6	Vs группа А: $p = 0,11$	66,3 \pm 8,9	Vs группа А: $p = 0,87$
Группа D (n=39)	81,3 \pm 6,4	Vs группа А: $p = 0,43$	62,1 \pm 8,0	Vs группа А: $p = 0,69$

4.4 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от стадии

В ходе нашего исследования сравнительный анализ показателей выживаемости у больных РШМ IIb и IVb стадий исключен из-за малочисленности подгрупп. В связи с этим нами проведен анализ выживаемости только для

подгруппы пациенток РШМ IIIb стадии как наиболее многочисленной в проведенном клиническом исследовании.

Анализ общей выживаемости больных РШМ IIIb стадии не выявил статистически значимого увеличения показателей ОВ в зависимости от варианта лечения. Трехлетняя ОВ для группы А составила $84,0\% \pm 7,5\%$, В – $76,2\% \pm 9,4\%$, С – $77,2\% \pm 9,1\%$, D – $84,9\% \pm 7,0\%$ (табл. 4.5, рис. 4.3).

Таблица 4.5 – Общая выживаемость больных РШМ IIIb стадии в группах

Группы	Общая выживаемость (ОВ, %) IIIb стадия			
	1 год	2 года	3 года	Достоверность
Группа А (n=42)	$97,2 \pm 2,7$	$88,9 \pm 6,1$	$84,0 \pm 7,5$	
Группа В (n=25)	$91,7 \pm 5,6$	$76,2 \pm 9,4$	$76,2 \pm 9,4$	Vs группа А: $p = 0,28$
Группа С (n=28)	$92,3 \pm 5,2$	$82,3 \pm 8,1$	$77,2 \pm 9,1$	Vs группа А: $p = 0,54$
Группа D (n=27)	$92,6 \pm 5,0$	$84,9 \pm 7,0$	$84,9 \pm 7,0$	Vs группа А: $p = 0,9$

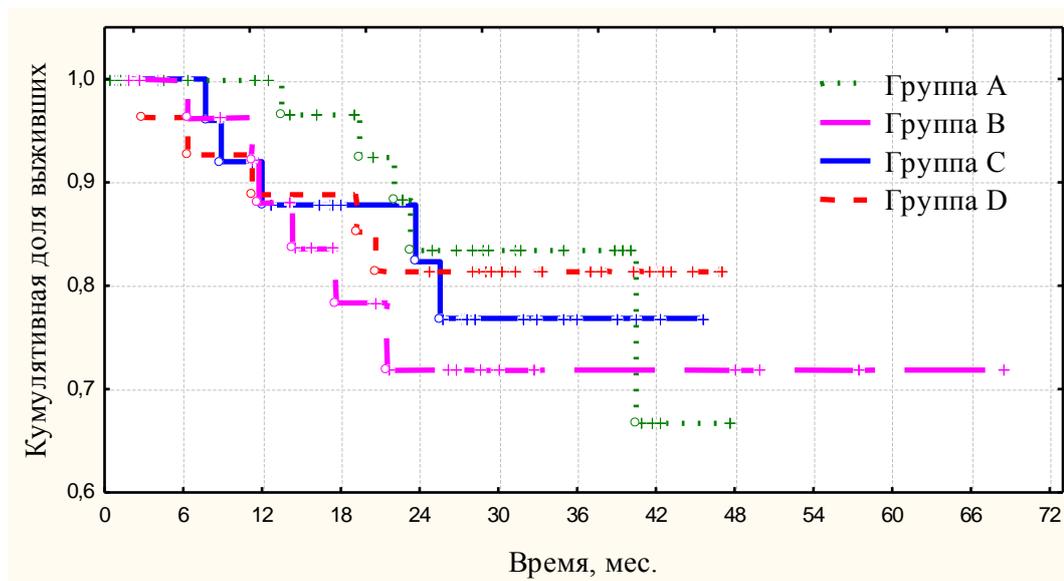


Рисунок 4.3 – Общая выживаемость больных IIIb стадией РШМ по группам (A vs B $p = 0,28$; A vs C $p = 0,54$; A vs D $p = 0,9$)

Результаты одногодичной ВБП при IIIb стадии у больных РШМ в группах В, которая составила $79,2\% \pm 8,3\%$ и D – $88,9\% \pm 6,0\%$ статистически значимо не различались по сравнению с группой А – $74,2\% \pm 7,5\%$ ($p = 0,65$ и $p = 0,17$, соответственно). Однако, в группе С на 1-м году наблюдения ВБП оказалась выше

по сравнению с группой А и составила $96,3\% \pm 3,6\%$ против $74,2\% \pm 7,5\%$ ($p = 0,049$). В течение последующих 2-х лет наблюдения статистически значимая разница в результатах не выявлена ($75,7\% \pm 9,6\%$ и $59,0\% \pm 11,4\%$, соответственно, $p = 0,31$). При сравнении 3х-летней ВБП в группах В ($73,9\% \pm 9,3\%$) и D ($69,3\% \pm 9,0\%$) нами не получено статистически значимой разницы в результатах по сравнению с группой А ($59,0\% \pm 11,4\%$, $p = 0,49$, $p = 0,69$, соответственно) (табл. 4.6, рис. 4.4).

Таблица 4.6 – Выживаемость без прогрессирования больных РШМ Шб стадии в зависимости от вида лечения

Группы	ВБП Шб стадия, %			Достоверность
	1 год	2 года	3 года	
Группа А (n=42)	74,2±7,5	67,5± 9,4	59,0±11,4	
Группа В (n=25)	79,2±8,3	73,9±9,3	73,9±9,3	Vs группа А 1 год: p=0,73 2 года: p=0,89 3 года: p=0,49
Группа С (n=28)	96,3±3,6	75,7±9,6	75,7±9,6	Vs группа А 1 год: p=0,049 2 года: p=0,62 3 года:p=0,31
Группа D (n=27)	88,9±6,0	77,4±8,1	69,3±9,0	Vs группа А 1 год:p=0,64 2 года: p=0,81 3 года:p=0,69

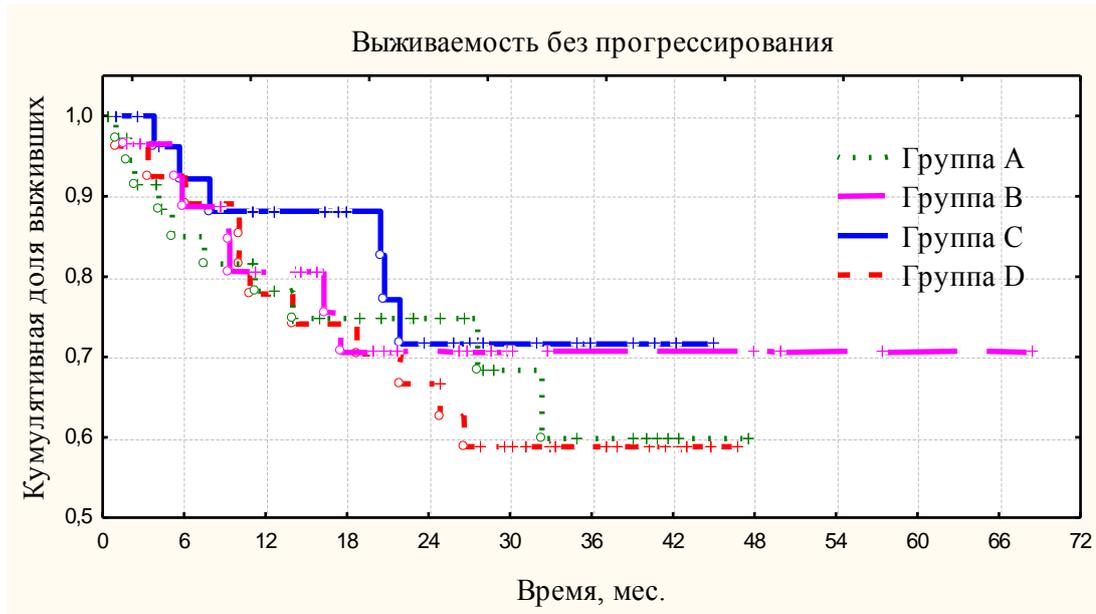


Рисунок 4.4 – Выживаемость без прогрессирования больных IIIb стадией РШМ по группам (A vs B $p = 0,49$; A vs C $p = 0,31$; A vs D $p = 0,69$)

Таким образом, по нашим данным отмечается, что для больных IIIb стадией РШМ предпочтительным режимом лечения является химиолучевая терапия с комбинацией иринотекан + цисплатин в связи с увеличением времени до прогрессирования.

4.5 Сравнительный анализ выживаемости больных в зависимости от степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ по группам

Нами проведен анализ показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ.

Подгруппы пациенток с высокодифференцированным плоскоклеточным РШМ оказались малочисленными (от 0 до 6 пациенток), в связи с чем сравнительный анализ выживаемости у данной подгруппы больных не проводился.

При сравнении больных с умеренной степенью дифференцировки плоскоклеточного РШМ в группах химиолучевой терапии статистической значимости по сравнению с группой контроля в увеличении 3х-летней ОВ не получено: в группе В – $87,5\% \pm 11,7\%$, $p = 0,41$; С – $75,0\% \pm 13,6\%$, $p = 0,67$; D –

66,7% ± 15,7%, $p = 0,57$ против 76,1% ± 12,0% в группе А. Медиана ОВ во всех группах не достигнута (табл. 4.7, рис. 4.5).

Таблица 4.7 – Общая выживаемость больных умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ

Группы	Общая выживаемость, %			
	1 год	2 год	3 год	Достоверность
А (n=16)	92,3±7,4	76,1±12,0	76,1±12,0	
В (n=10)	100	87,5±11,7	87,5±11,7	Vs группа А: $p = 0,41$
С (n=16)	87,5±8,3	87,5±8,3	75,0±13,6	Vs группа А: $p = 0,67$
Д (n=10)	88,9±10,5	66,7±15,7	66,7±15,7	Vs группа А: $p = 0,57$

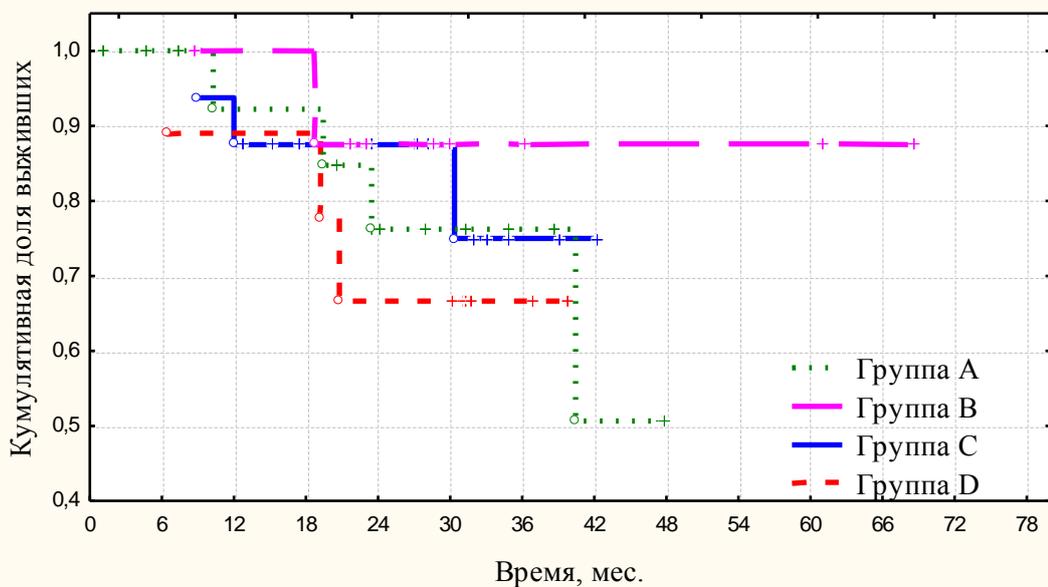


Рисунок 4.5 – Общая выживаемость больных

умереннодифференцированным РШМ в группах (А vs В $p = 0,41$; А vs С $p = 0,67$; А vs D $p = 0,57$)

В ходе исследования отмечены выше результаты 3-х летней ВБП у больных РШМ с умеренной степенью дифференцировки опухоли в группе В по сравнению с группой А (88,9% ± 10,5% против 34,3% ± 14,5%, соответственно, $p = 0,031$). Нами не было выявлено увеличения показателей ВБП в группах С и D (57,5% ± 13,5%, $p = 0,35$ и 55,6% ± 16,6% $p = 0,57$, соответственно) (табл. 4.8, рис. 4.6). Медиана ВБП в группе А составила 24,4 мес., в группах В, С и D - не достигнута.

Таблица 4.8 – Выживаемость без прогрессирования пациенток умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ

Группы	Выживаемость без прогрессирования, %			
	1 год	2 год	3 год	Достоверность
A (n=16)	70,7±12,4	55,0±13,7	34,4±14,5	
B (n=10)	88,9±10,5	88,9±10,5	88,9±10,5	Vs группа A: p = 0,031
C (n=16)	81,3±9,8	57,5±13,5	57,5±13,5	Vs группа A: p = 0,35
D (n=10)	77,8±13,9	55,6±16,6	55,6±16,6	Vs группа A: p = 0,57

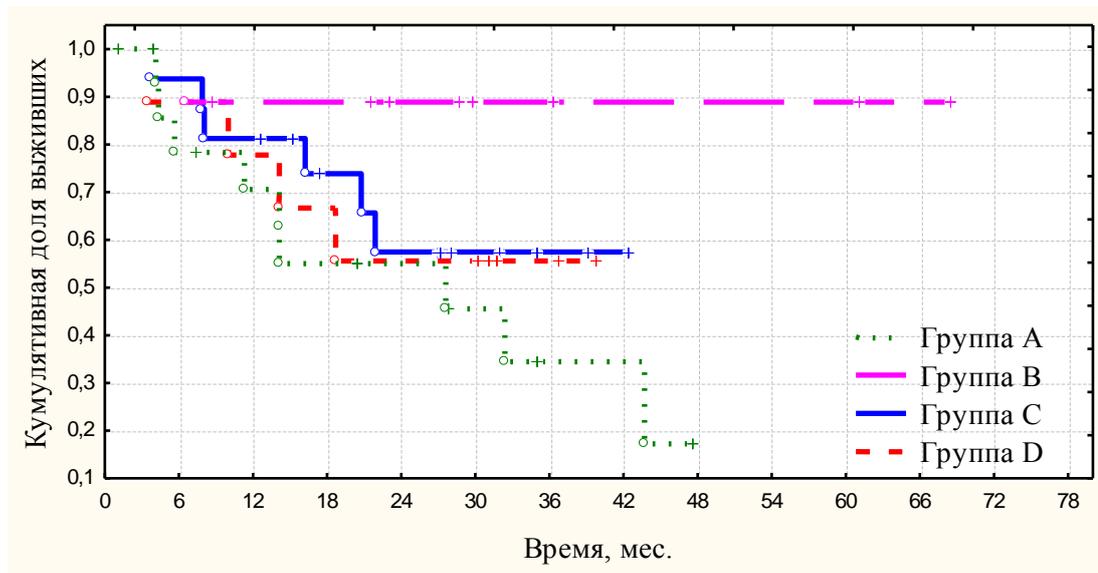


Рисунок 4.6 – Выживаемость без прогрессирования больных умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ по группам (A vs B p = 0,031; A vs C p = 0,35; A vs D p = 0,89)

При анализе результатов лечения больных низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ не выявлено статистически значимых преимуществ в показателях ОВ по сравнению с группой А (табл. 4.9, рис. 4.7). Медиана ОВ в подгруппе больных В составила 21,4 мес., в подгруппах больных А, С и D медиана ОВ не достигнута.

Таблица 4.9 – Общая выживаемость пациенток с низкой степенью дифференцировки плоскоклеточного РШМ

Группы	Общая выживаемость, %			Достоверность
	1 год	2 года	3 года	
Группа А (n = 16)	92,9±6,9	75,0±12,7	75,0±12,7	
Группа В (n = 15)	76,6±11,9	42,5±16,7	42,5±16,7	vs группа А: p = 0,14
Группа С (n = 14)	100	90,0±9,5	78,7±13,4	vs группа А: p = 0,77 vs группа В: p = 0,1
Группа D (n = 20)	89,5±7,0	78,9±9,4	78,9±9,4	vs группа А: p = 0,89

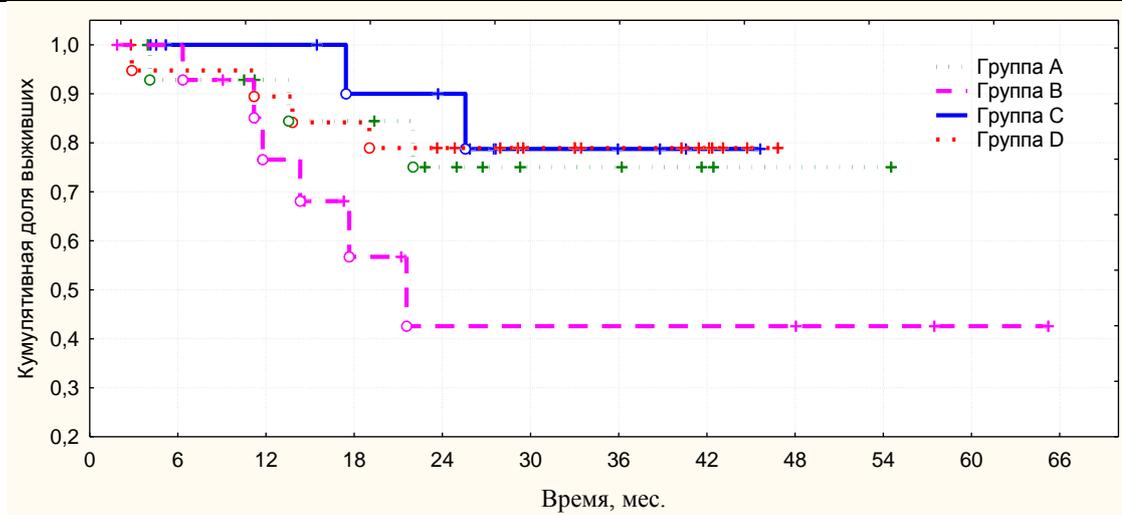


Рисунок. 4.7 – Общая выживаемость больных низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ по группам (А vs В p = 0,14; А vs С p = 0,77; А vs D p = 0,89)

На момент проведения анализа получено статистически значимое преимущество в улучшении показателей 3-летней ВБП в подгруппе больных с низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ в группе С (n=14) по сравнению с группой В (n=15) (80,8% ± 12,3% и 42,1% ± 11,3%, соответственно, p = 0,036). Статистически значимых преимуществ в показателях ВБП в группах А и D не получено (p > 0,05) (табл. 4.10, рис. 4.8).

Таблица 4.10 – Выживаемость без прогрессирования пациенток плоскоклеточным РШМ низкой степенью дифференцировки

Группы	Выживаемость без прогрессирования			Достоверность
	1 год	2 года	3 года	
Группа А (контроль) (n=16)	73,9±11,3	73,9±11,3	73,9±11,3	
Группа В (n=15)	63,2±13,2	42,1±15,0	42,1±11,3	vs группа А: p = 0,3
Группа С (n=14)	100	80,8±12,3	80,8±12,3	vs группа А: p = 0,37 vs группа В: p = 0,036
Группа D (n=20)	79,2±9,3	68,6±10,6	62,4±11,35	vs группа А: p = 0,83

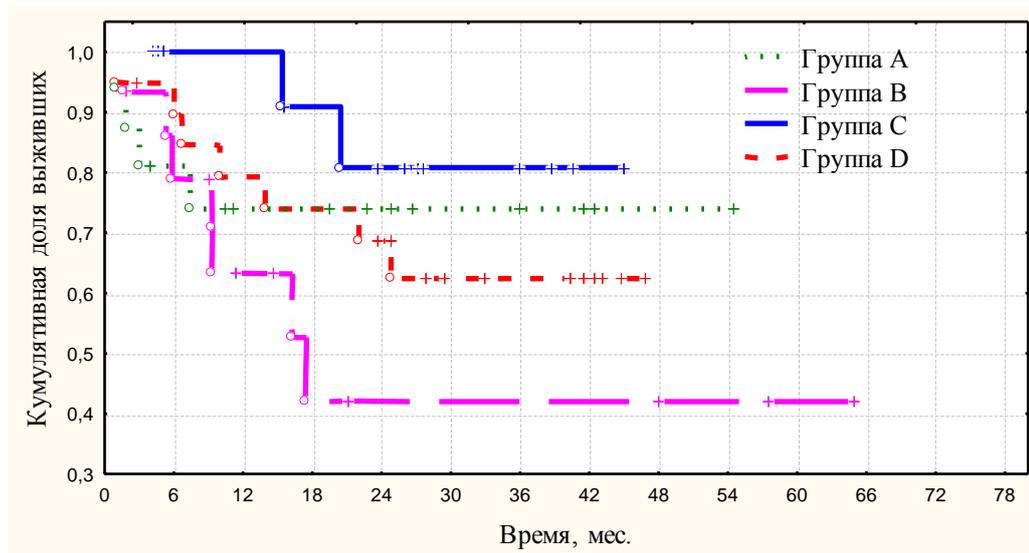


Рисунок 4.8 – Выживаемость без прогрессирования больных низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ по группам (А vs В p = 0,3; А vs С p = 0,37; А vs D p = 0,83; А vs В p = 0,036)

Таким образом, применение ХЛТ с использованием цисплатина у больных плоскоклеточным умереннодифференцированным РШМ статистически показало значимое улучшение показателя ВБП по сравнению с группой больных РШМ, которым проводилась сочетанная лучевая терапия. А применение химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин для пациенток низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ является предпочтительной,

так как позволяет улучшить 3х-летние показатели выживаемости без прогрессирования.

4.6 Сравнительный анализ выживаемости больных РШМ в зависимости от поражения лимфатических узлов

У пациенток с отсутствием поражения лимфатических узлов применение комбинированного режима ХТ (группа С + D, n=27) по сравнению со стандартной химиотерапией с цисплатином (группа В, n=11) и группой лучевой терапии (группа А, n=44) не выявило статистически значимых преимуществ в показателях ОВ ($83,7\% \pm 8,8\%$, 100% и $93,9\% \pm 4,2\%$, соответственно; $p = 0,3$ и $p = 0,42$). Тем не менее, относительный риск (ОР) прогрессирования в подгруппе сочетанной лучевой терапии (группа А) вдвое превышал риск по сравнению с подгруппой больных, где применялась комбинированная химиотерапия (группы С + D) и составил соответственно, ОР 1,6 против ОР 0,8. Нами не было получено статистически значимых различий при анализе ВБП в данных группах, которая составила для группы комбинированной химиолучевой терапии $74,3\% \pm 9,2\%$, для группы химиолучевой терапии с цисплатином – 100% и для группы сочетанной лучевой терапии – $76,8\% \pm 8,2\%$. Тем не менее, нами получена тенденция к увеличению времени до прогрессирования в группе химиолучевой терапии с цисплатином на протяжении 3х-летнего периода наблюдения по сравнению с группой сочетанной лучевой терапией (100% против $76,8\% \pm 8,2\%$, соответственно, $p = 0,088$).

Для пациенток с поражением подвздошных лимфатических узлов применение комбинированного режима химиотерапии (группа С + D, n=38) по сравнению с группой цисплатина (группа В, n=21) и сочетанной лучевой терапии (группа А, n=22) не выявило статистически значимых преимуществ в 3-летних показателях выживаемости. Так, ОВ в группе комбинированной химиолучевой терапии (группы С + D) составила $79,3\% \pm 7,0\%$ против $71,4\% \pm 11,0\%$ в группе химиолучевой терапии с цисплатином и $78,7\% \pm 11,3\%$ в группе сочетанной лучевой терапии, $p = 0,52$ и $p = 0,87$, соответственно. Показатели ВБП в группе

комбинированной химиолучевой терапии (группа С + D) составили $69,2\% \pm 8,3\%$ против $68,7\% \pm 10,7\%$ в группе химиолучевой терапии с цисплатином и $47,1\% \pm 16,0\%$ в группе сочетанной лучевой терапии, $p = 0,64$ и $p = 0,13$, соответственно. (рис. 4.9, 4.10).

Следует отметить, что медиана ВБП для группы сочетанной лучевой терапии (группа А) составила 28 мес., для групп химиолучевой терапии медиана не достигнута.

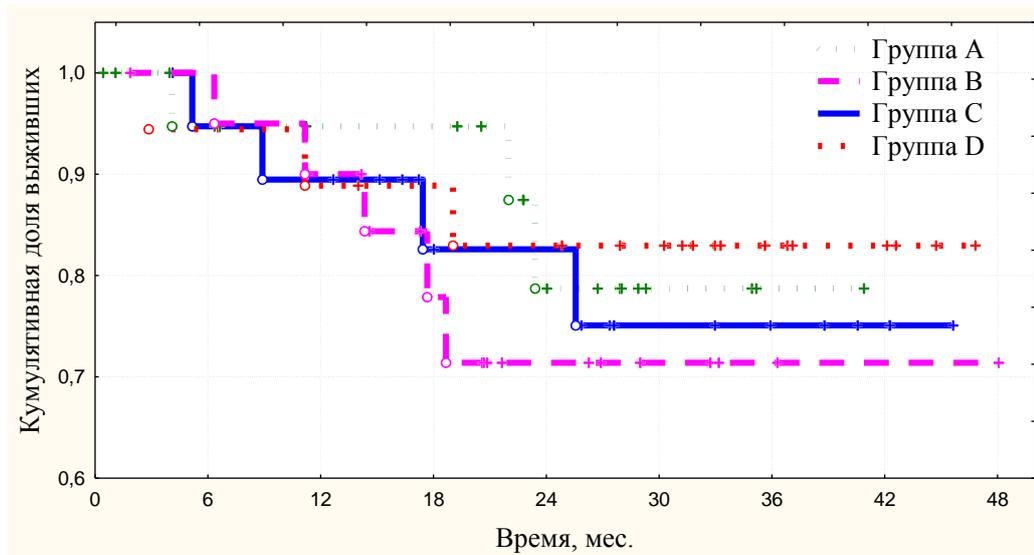


Рисунок 4.9 – Общая выживаемость больных с поражением подвздошных лимфатических узлов по группам ($p=0,66$)

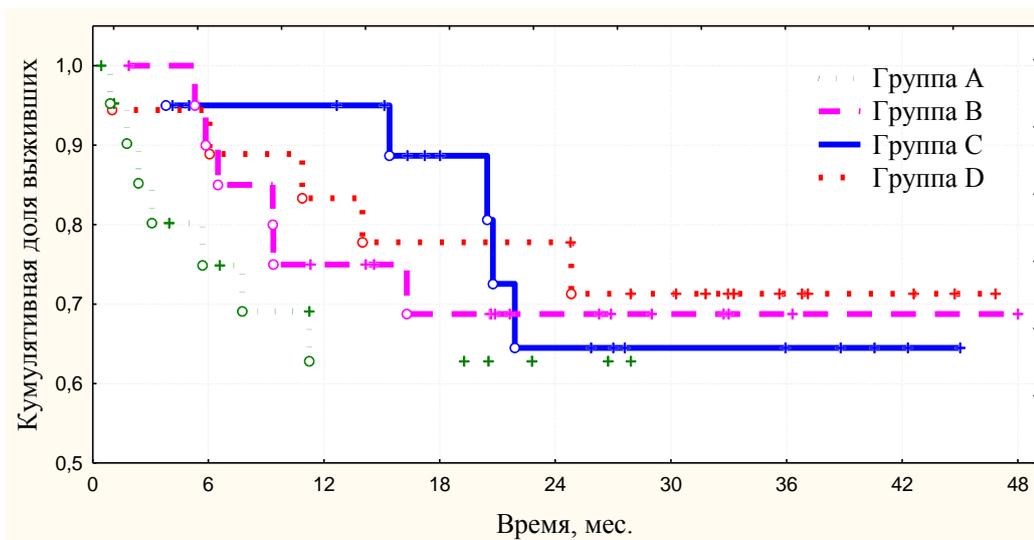


Рисунок 4.10 – Выживаемость без прогрессирования больных с поражением подвздошных лимфатических узлов по группам ($p = 0,3$)

Проводить сравнительный анализ больных РШМ с поражением парааортальных лимфатических узлов мы сочли нецелесообразным в связи с немногочисленностью подгрупп (от 6 до 8).

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения больных РШМ с отсутствием или поражением подвздошных лимфатических узлов, мы можем говорить о преимущественном применении химиолучевой терапии у пациенток по сравнению с группой сочетанной лучевой терапии, где достигнута медиана ВВП (29 мес.). Тогда как медиана ВВП во всех группах химиолучевой терапии не достигнута.

Анализ прогностических факторов в группах

Нами проведен анализ пропорциональных рисков независимыми факторами, указывающими на низкую общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. В ходе анализа оценивались такие показатели как поражение подвздошных лимфатических узлов (N1), неороговевающий плоскоклеточный рак, низкая и умеренная степень дифференцировки плоскоклеточного рака, инфильтрация параметральной клетчатки до стенок таза (T3b). Данные представлены в таблице 4.11, рисунок 4.11

Таблица 4.11 – Анализ рисков (модель Кокса)

Признак	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
Низкая степень дифференцировки	1,33 0,01-1,81	2,32 1,81-2,79	1,33 0,21-2,55	0,98 0,11-1,23
Умеренная степень дифференцировки	1,58 0,01-1,88	0,38 0,05-1,01	0,74 0,01-0,85	1,52 0,22-1,23
N1	0,98 0,72-1,82	1,1 0,81-1,36	1,03 0,72-1,82	0,83 0,02-1,3
T3b	1,43 1,03-1,67	0,99 0,11-1,23	0,82 0,02-1,04	1,2 0,11-1,23
Неороговевающий рак	0,45 0,01-0,89	0,56 0,04-1,18	1,04 0,09-1,25	0,81 0,17-1,35
Достоверность	P=0,42	P=0,14	P=0,89	P=0,89

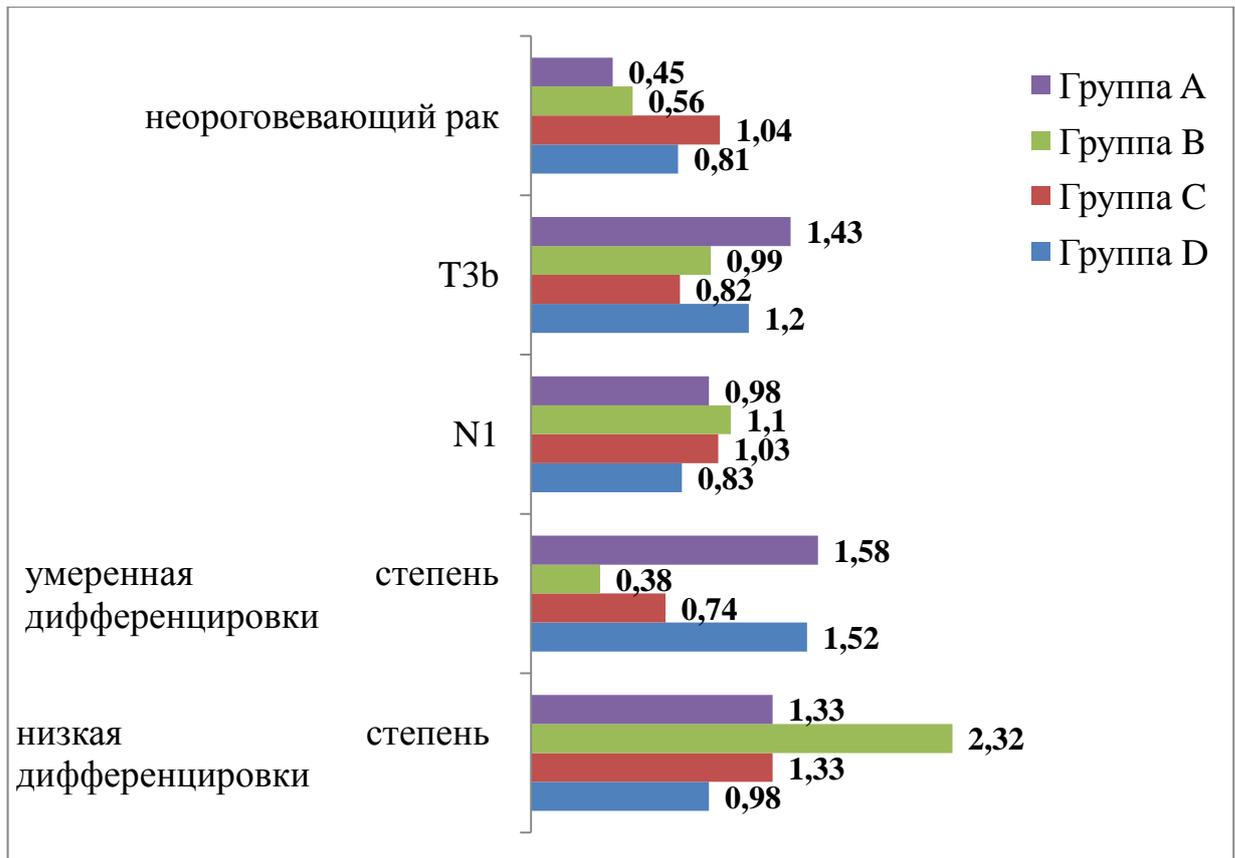


Рисунок 4.11 – Анализ рисков (Модель Кокса)

Мы не смогли выявить фактора статистически значимо влияющего на риск смерти в группах. Однако в группе В наиболее значимым фактором прогрессирования является низкая степень дифференцировки плоскоклеточного РШМ.

ГЛАВА 5. РАННИЕ РЕАКЦИИ И ПОЗДНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

5.1 Гематологическая токсичность

Нами проведен анализ гематологической токсичности у больных РШМ во всех группах.

Наиболее часто в исследуемых группах встречалась анемия 1-2 степени без статистически значимой разницы. Так, анемия 1 и 2 степени выявлена в группе А у 43,1% и 9,7% больных, соответственно; в группе В – у 60% и 15%; в группе С – у 46,1% и 23,1%; в группе D – у 46,1% и 25,6%.

Нами не выявлено статически значимых различий и в частоте регистрации анемии 3 степени: у больных в группах С и D она составила по 2,6%, в группе В – 2,5%, в группе А – не отмечено ($p > 0,05$) (рис. 5.1).

При анализе данных выявления лейкопении отмечены более высокие показатели степени и частоты токсичности в группах химиолучевой терапии по сравнению с группой СЛТ.

Так, в группе А преимущественно зарегистрирована лейкопения 1 степени у 73,6% больных, в группе В – у 47,5%, в группе С – у 41% и в группе D – у 35,9%. Лейкопения 2 и 3 степени токсичности преимущественно отмечена в группах химиолучевой терапии по сравнению с группой СЛТ: в группах В, С и D лейкопения 2 степени токсичности составила 30%, 35,9% и 23,1% соответственно, по сравнению группой А – 8,3%. ($p > 0,05$). Статистически значимых различий в частоте выявления лейкопении 3 степени токсичности в изучаемых режимах ХТ нами не отмечено (в группе В – 12,5%, в группе С - 10,3%, в группе D – 15,4%, $p > 0,05$). В группе А не зарегистрировано ни одного случая лейкопении 3 степени. (рис. 5.1)

Гематологической токсичности 4 степени не зарегистрировано.

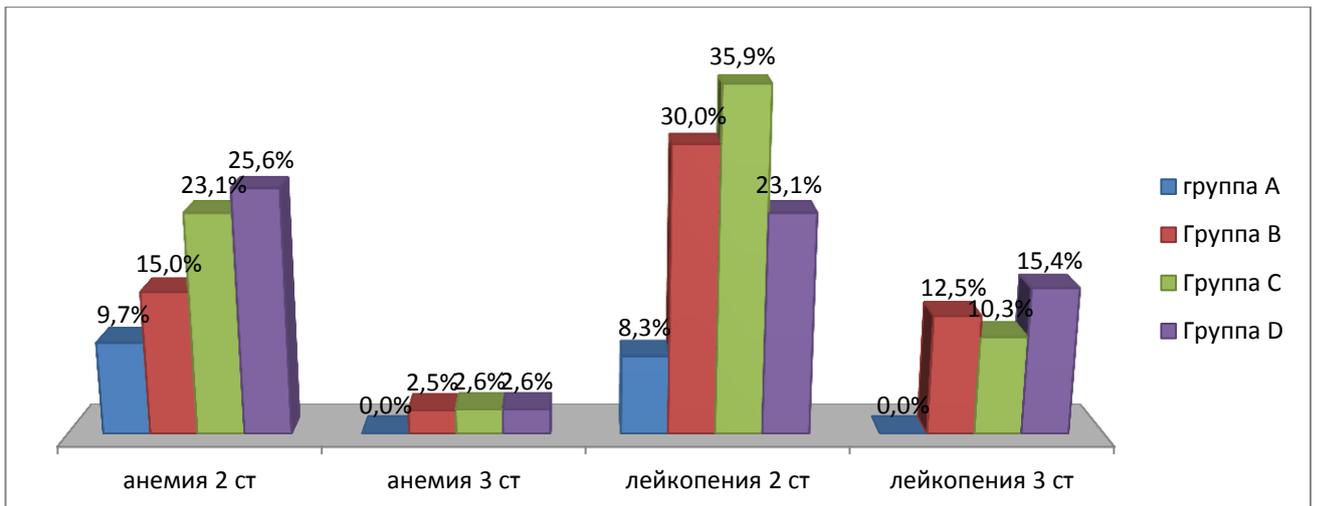


Рисунок 5.1 – Гематологическая токсичность режимов

5.2 Реакции и осложнения

Всем больным, включенным в исследование, СЛТ была проведена в запланированном объеме без вынужденных перерывов. Нами не было получено статистической значимой разницы в дозе на PTV ($p = 0,65$) (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Суммарные дозы на мишень от этапа СЛТ

	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
СД PTV, иГр	92,8 81,7–109,4	97,1 83,6–121,4	93,8 83,5–111,2	96,5 84,5–118,9

Средние дозы от этапа СЛТ на прямую кишку и мочевого пузыря в группах статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Дозы на критические органы от этапа СЛТ

	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
D2cc мочевого пузыря, иГр	78,7 (53,2–105,5)	75,9 (51,2–90,9)	74,6 (51,4–106,0)	80,1 (53,1–111,3)
D2cc прямая кишка, иГр	66,1 (51,3–95,6)	69,8 (51,1–96,9)	71,0 (52,7–90,8)	70,9 (52,8–86,4)

Нами оценены сроки возникновения, а также частота и степень ранних повреждений со стороны органов пищеварительной и мочевыделительной систем.

К ранним повреждениям относили повреждения, возникающие во время курса лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца после окончания лучевой терапии. К поздним повреждениям относили осложнения, возникшие через 3 и более месяцев после окончания курса лучевой терапии. Ранние и поздние повреждения оценивались согласно шкале радиотерапевтической радиологической группы совместно с Европейской радиотерапевтической онкологической группой по исследованию и лечению рака EORTC/RTOG. Интенсивность лучевых повреждений оценивалась по пятибалльной шкале: от 0 степени – отсутствие повреждения до 4 степени – состояния, угрожающие жизни больной.

Оценка повреждений проводилась с учетом клинических симптомов, данных осмотра, эндоскопического (ректоскопия, цистоскопия), ультразвукового и рентгенологического (экскреторная урография, ирригоскопия) методов исследования.

При проведении сравнительного анализа ранних повреждений по группам, нами выявлено статистически значимое увеличение частоты и степени токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта в группе С. Частота ректитов 2 и 3 степени в группе С встречалась выше, чем в группах А, В и D ($25,7\% \pm 7,0\%$ для группы С, $5,6\% \pm 2,7\%$ для группы А, $5,0\% \pm 3,5\%$ для группы В, $2,6\% \pm 3,5\%$ для группы D, $p = 0,05$) (рис. 5.2). Также выявлено увеличение частоты энтероколита 2 степени в группе С в сравнении с группой А ($51,3\% \pm 8,0\%$ и $18,1\% \pm 4,5\%$, соответственно, $p = 0,04$). Энтероколит 3 степени зарегистрирован только в группе С у 17,9%. Таким образом, увеличение частоты гастроинтестинальной токсичности возможно обусловлено токсическим влиянием иринотекана на слизистую оболочку кишечника.

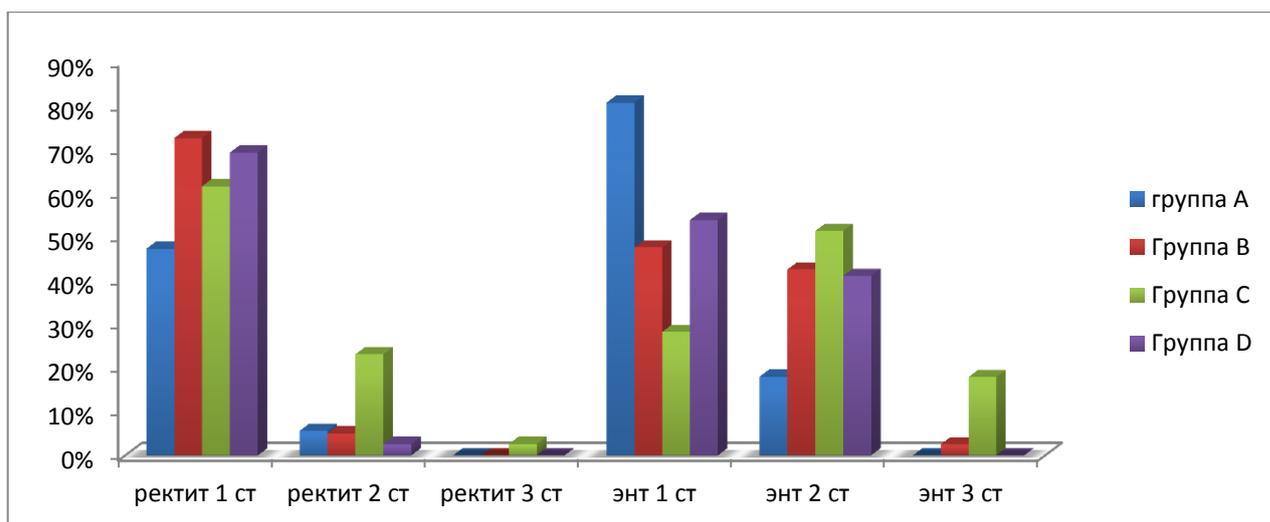


Рисунок 5.2 – Гастроинтестинальная токсичность в группах больных РШМ

Примечание: энт – энтероколит.

По окончании курса СЛТ у больных отмечались признаки ранней токсичности со стороны мочевыделительной системы (рис. 5.3). У большинства выявлены лучевые реакции со стороны мочевого пузыря в виде цистита 1 степени: в группе А – у 47,2% больных, в группе В – у 50%, в группе С – у 33,3%, в группе D – у 41%. Проявление цистита 2 степени зарегистрировано в группе В у 5% больных, в группе С – у 10%, в группе D – у 2,6%, в группе А – не зарегистрировано. Проявление цистита 3 степени выявлено в группе В – у 5% больных, в группе С – у 2,6%, в группах А и D токсичности 3 степени со стороны мочевого пузыря не зарегистрировано (рис. 5.3).

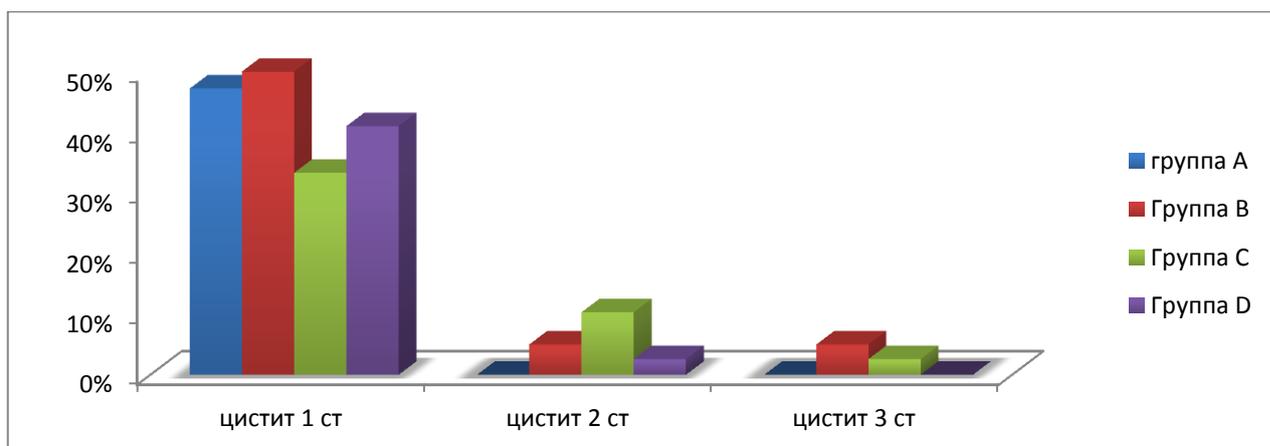


Рисунок 5.3 – Ранняя токсичность со стороны мочевыделительной системы у больных РШМ

Выраженность лучевых реакции со стороны слизистой оболочки влагалища и шейки матки в группах не отличалась ($p > 0,05$): наиболее часто это были катаральные радиопителиты (в группе А – у 87,5% больных, в группе В – у 95,0%, в группе С – у 82,0%, в группе D - у 92,3%). Некрозопителиты выявлены у 1 (1,4%) больной в группе А и у 2 (5,2%) больных в группе С (рисунок 5.4).

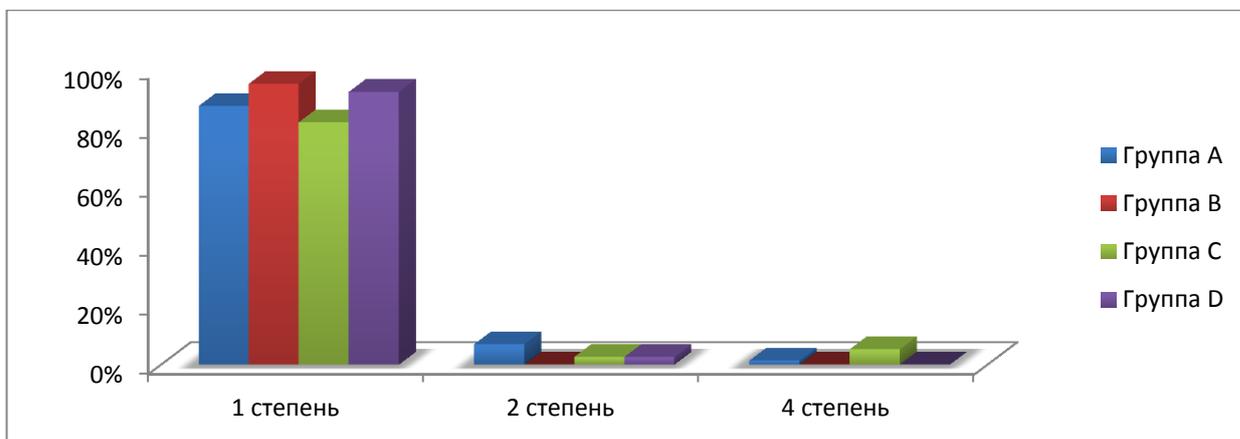


Рисунок 5.4 – Ранние лучевые повреждения слизистой влагалища и шейки матки

Эффективность лучевой терапии в значительной мере обусловлена частотой и степенью проявления поздних лучевых повреждений. Средние сроки возникновения лучевых осложнений спустя 3 месяца после окончания лечения по группам статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Так, средний срок возникновения осложнений в группе А составил 15,9 мес. \pm 3,1, в группе В – 14,2 мес. \pm 2,5, в группе С – 18,4 мес. \pm 5,9, в группе D – 10,5 мес. \pm 3,0.

Частота и выраженность поздних лучевых повреждений со стороны органов мочевыделительной системы в зависимости от вида лечения представлена на рисунке 5.5. Частота токсичности 1 степени в группах не отличалась и была от 5,0% до 5,6%. Однако, в группах С и D прослеживается тенденция к увеличению частоты токсичности 2 и 3 степени со стороны мочевого пузыря по сравнению с группой А (в группах С и D равнозначно у 15,4% \pm 5,8% больных против группы А – это у 4,2% \pm 2,4%, $p = 0,07$). Вероятно, это связано с проявлением нефротоксичности цисплатина, а также с потенцирующим действием двух препаратов на слизистую мочевого пузыря.

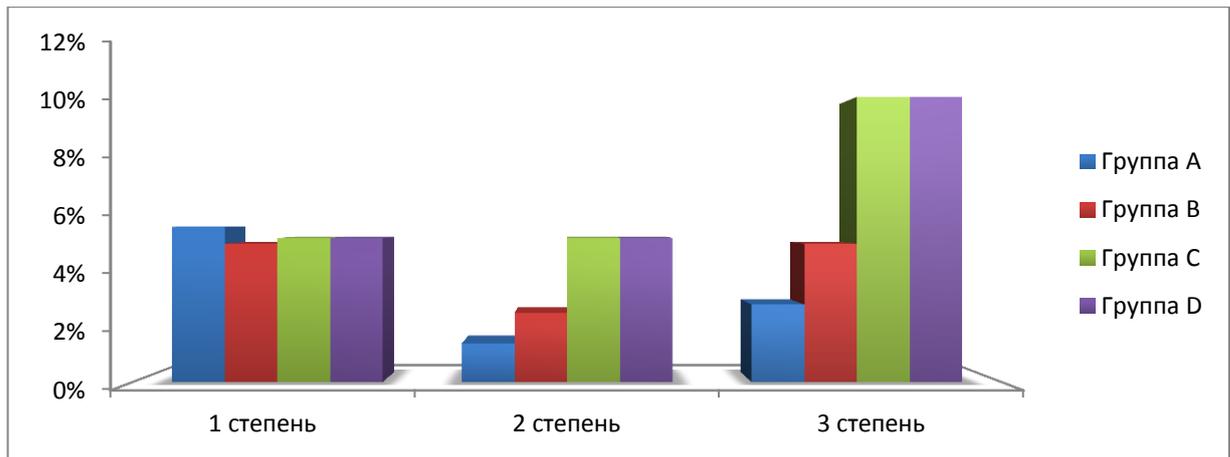


Рисунок 5.5 – Поздние повреждения мочевого пузыря у больных РШМ

По степени и частоте поздних лучевых ректитов нами не было получено статистически значимой разницы в группах, однако, обращает на себя внимание частота выявления геморрагических ректитов во всех исследуемых группах: в группе А отмечено у 11,1% больных, в группе В – у 12,5%, в группе С – у 10,3%, в группе D – у 10,1%, $p > 0,05$. (рис. 5.6). Нами выявлено 4 случая развития ректовагинальных свищей: у 3 (4,2%) пациенток в группе А и у 1 (2,6%) – в группе С. Анализ этих случаев показал, что это были пациентки РШМ IIb-IIIb стадий, эндофитной или смешанной формой анатомического роста опухоли, с влагалищно-параметральным и параметральным вариантом. Все больные в группе А были в возрасте старше 60 лет (от 60 до 66), в группе С – 47 лет. Мы не отметили в этих клинических случаях зависимости от суммарной дозы, приходящейся на стенку прямой кишки. Возможно развитие данного осложнения связано с распространенностью опухолевого процесса и тесным прилежанием опухоли к передней стенке прямой кишки, а также обострением хронических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта на фоне нарушения диеты у больных в возрасте старше 60 лет и поздней обращаемостью пациенток с конкретными жалобами.

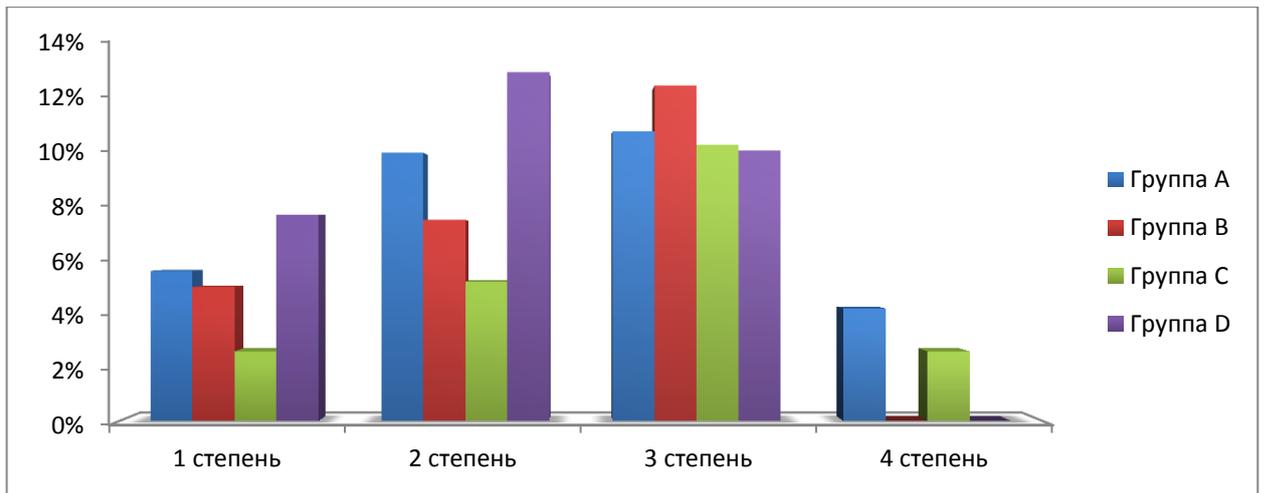


Рисунок 5.6 – Поздние лучевые ректиты

Таким образом, применение комбинированной химиотерапии с комбинацией иринотекан + цисплатин статистически значимо увеличивает раннюю токсичность лучевой терапии со стороны желудочно-кишечного тракта ($p = 0,05$). Применение комбинированной химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан/паклитаксел + цисплатин выявило тенденцию к увеличению частоты и степени токсичности со стороны мочевого пузыря ($p = 0,07$).

ГЛАВА 6. ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ

6.1 Оценка конформности и гомогенности программ дистанционной лучевой терапии

Нами проведен анализ конформности и гомогенности дозового распределения при конформном облучении группы больных МРРШМ. Проведена оценка индексов гомогенности HI и конформности CI, дозовой нагрузки на критические органы (мочевой пузырь и прямая кишка) для технологий 3DCRT, IMRT, RapidArc.

В соответствии с международными рекомендациями [24,25,50] для конформной ЛТ индекс гомогенности HI определяли по формуле:

$$HI = (D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50\%}, \text{ где}$$

$D_{2\%}$ -доза около максимума, охватывающая 2% мишени (или критического органа), $D_{98\%}$ -минимальное значение дозы, охватывающей 98% объема мишени (или критического органа, если гистограмма доза-объем построена для него). $D_{50\%}$ предложено как нормирующее значение.

В идеальном случае индекс гомогенности (HI) равен 0, тогда дозовое распределение полностью однородное.

Дозовая конформность характеризует степень, с которой область высокой дозы совпадает с объемом мишени V_{Π} . Конформность – это мера покрытия изодозой поверхности мишени V_{Π} . Индекс конформности (CI) определяли по следующей формуле:

$$CI = V_{95\%} / V_{\Pi}$$

где $V_{95\%}$ - объем опухоли, который охватывает 95% изодоза $D_{95\%}$

Согласно МКРЕ № 50 и 62, 89 [24,25] доза внутри планируемого объема РТВ должна находиться в диапазоне доз от 95% до 107% от предписанной дозы. В сумме это отклонение от 100% составляет 12% и в относительном выражении составляет $HI = 0,12$. Это отклонение не всегда достижимая величина. Индекс конформности соответствует идеальному случаю, когда его значение равно $CI = 1$.

В наше исследование включено 69 больных РШМ IIb-IIIb стадий, которым конформное облучение проводилось РД 2 Гр в режиме ежедневного фракционирования 5 раз в неделю до СД 50 Гр. Группа больных разделена на 3 подгруппы в зависимости от технологии конформной лучевой терапии:

- 1 подгруппа – 19 пациенток РШМ, которым проведена 3D конформная лучевая терапия методикой RapidArc;
- 2 подгруппа – 25 пациенток РШМ – методика IMRT;
- 3 подгруппа – 25 пациенток РШМ – методика 3DCRT.

Расчет планов облучения осуществлялся на системе планирования ECLIPSE при помощи алгоритма AAA (Anisotropic Analytical Algorithm), постоянного на математической функции учета рассеяния. Облучение осуществлялось на высокоэнергетических линейных ускорителях электроном моделей Clinac iX, Clinac 2300 CD Clinac 6EX фирмы Varian с энергией фотонного излучения 6 и 18 МэВ. Контроль положения пациентов на терапевтическом столе аппарата осуществлялся с помощью вмонтированной рентгенологической системы визуализации OBI.

Согласно нашим выводам, индекс конформности CI для 96 % больных, которым проводилось облучение по методике 3D CRT не превышает толерантное значение и находится в пределах 0,85-1,0. Среднее значение CI для данной группы составило 0,98 (рис. 6.1). Для больных в группах IMRT и RapidArc CI находится в интервале 0,79-0,9, что имеет больший разброс, чем при методике 3D CRT. Среднее значение CI для методике RapidArc равно 0,95, а для методике IMRT – 0,96.

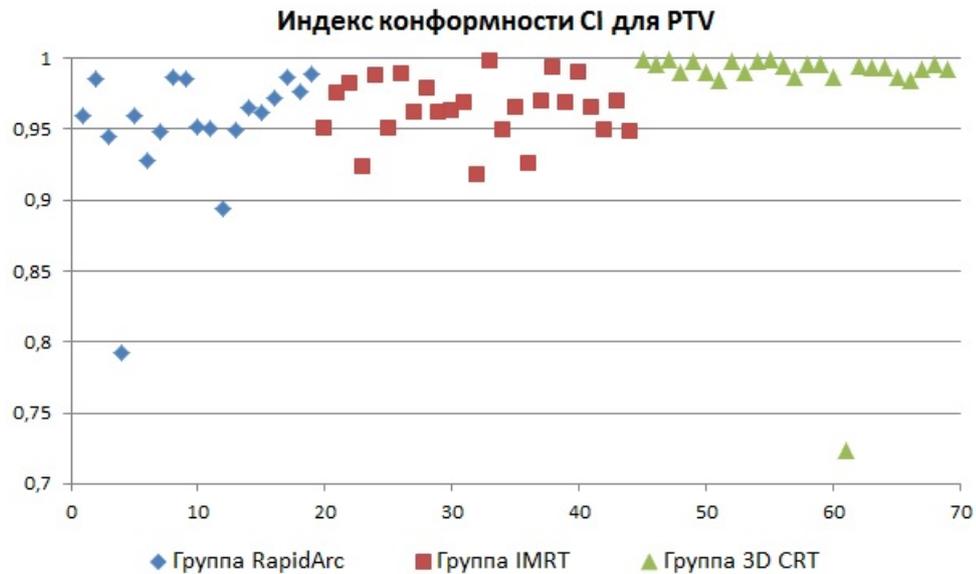


Рисунок 6.1 – Индекс конформности CI дозы в пределах мишени в зависимости от технологии реализации ЛТ

Индекс гомогенности HI для 96% больных РШМ при дистанционном облучении по методике 3D CRT (правая часть рис. 6.2) измеряется в пределах 0,0-0,1 и оказывается в рамках заданного интервала 0,12.

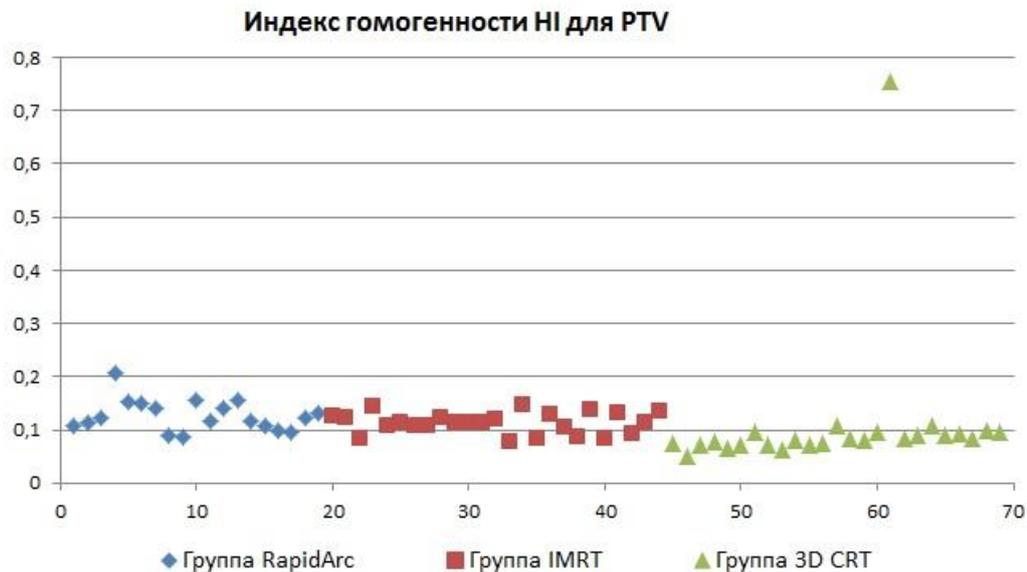


Рисунок 6.2 – Индекс гомогенности HI дозы в пределах PTV в зависимости от технологии реализации ЛТ

Индекс гомогенности для технологий IMRT и RapidArc для 52% и 64% пациенток, соответственно, находится в пределах $\leq 0,12$. У остальных 48% и 36%

пациентов в данных группах HI находится в интервале 0,13-0,2 и превышает толерантные значения (центральная и левая часть рис. 6.2).

Полученные значения $HI \leq 0,12$ при 3D CRT всей группы пациентов с распространенным опухолевым процессом оказались очень важными для клиники и предпочтительными при выборе методики облучения этой категории пациентов. Выходящие за пределы толерантных значений величины HI и CI для методик IMRT и RapidArc сыграли существенную роль в том, чтобы в большинстве случаев отказаться от этих технологий.

Таким образом, мы получили количественное подтверждение преимуществ облучения больных с распространенным РШМ по методике 3D CRT.

Оценка дозы на критические органы осуществлялась с помощью инструмента $D_{2\%}$ и D_{dif} . При анализе дозовых нагрузок на прямую кишку и мочевого пузыря необходимо отметить, что почти для 80% пациентов, лечение которых проходило по методике 3D CRT (рис. 6.3, 6.4), $D_{2\%}$ и D_{dif} практически совпадают в пределах 1-2%. Это значит, что оценку дозы на критические органы можно проводить как по критерию $D_{2\%}$, так и по дифференциальной ГДО D_{dif} .

Значения доз на прямую кишку и мочевого пузыря для 100% пациентов, при лечении по методике 3D CRT, размещены на графике и находятся в пределах 49 – 53 Гр.

При лечении по методике IMRT и Rapid Arc, дозы на прямую кишку и мочевого пузыря (рис. 6.3, 6.4) имеют существенно меньшие значения и большой разброс, и находятся в интервале 36 – 58 Гр и 22 – 58 Гр, соответственно, что отражает преимущества данных технологий по лучевым нагрузкам на критические органы.

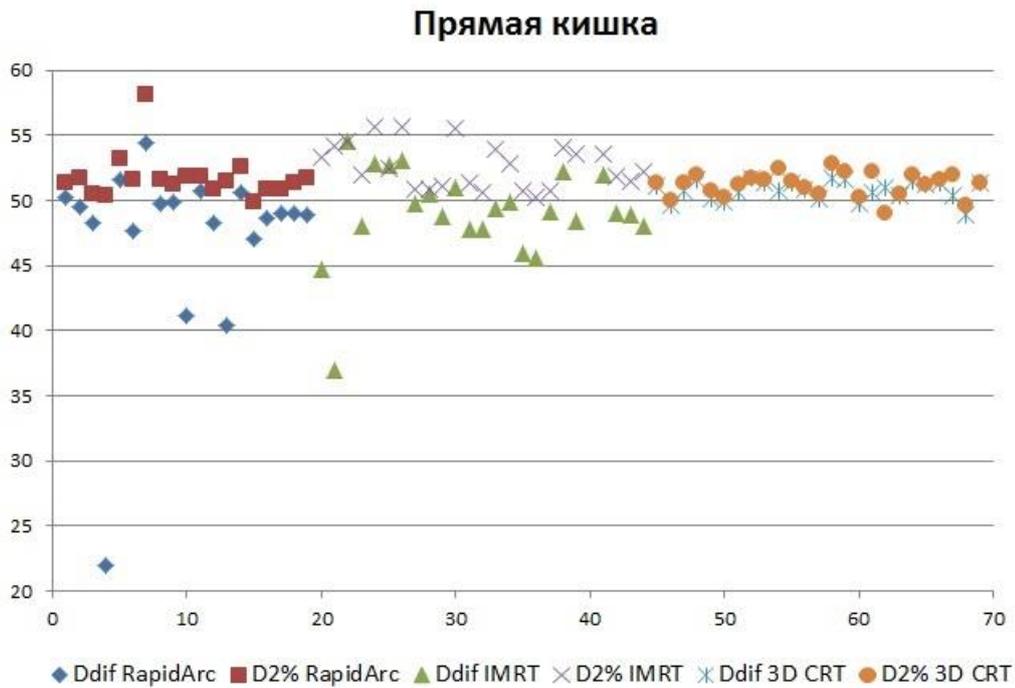


Рисунок 6.3 – Значение дозы $D_{2\%}$ и модальные значения доз D_{dif} для прямой кишки для трех методик облучения

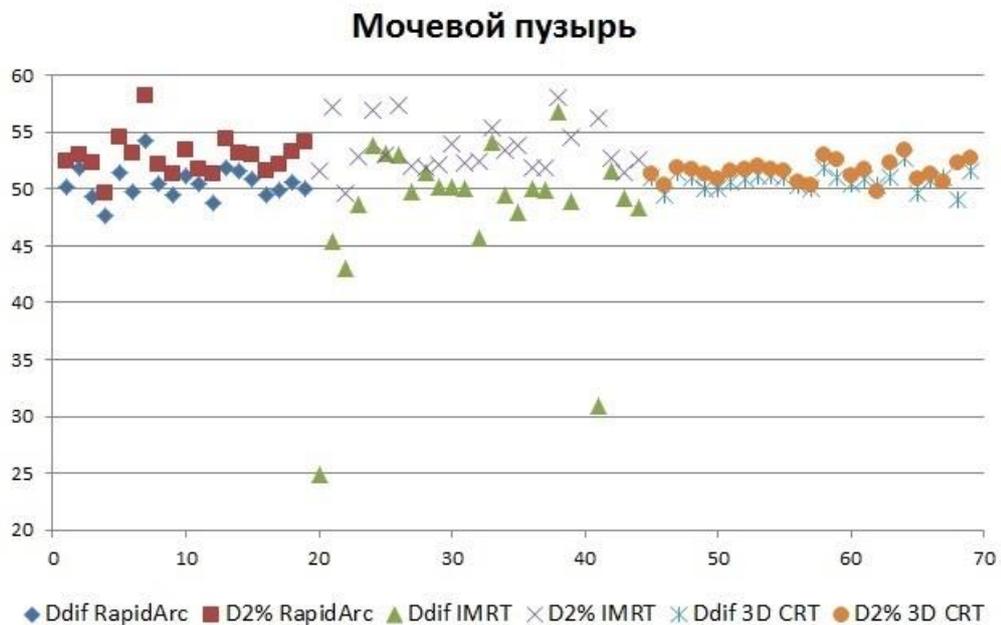


Рисунок 6.4 – Значение дозы $D_{2\%}$ и модальные значения доз D_{dif} для мочевого пузыря для трех методик облучения

Таким образом, представленные количественные результаты существенно отличают технологии 3D CRT и IMRT и позволяют в большинстве случаев

лучевого лечения больных РШМ IIb – IIIb стадий отказаться от технологии RapidArc.

Это несет в себе не только клиническую выгоду, но и экономическую, так как позволяет существенно сэкономить ресурс ускорителей и снизить стоимость обслуживания.

6.2 Сравнение доз ВПЛТ под контролем визуализации КТ/МРТ исследований

Нами проведен сравнительный анализ дозового распределения на мишень и критические органы на этапе ВПЛТ под контролем визуализации с КТ (n=41) или МРТ (n=74) исследований у больных РШМ IIb-IIIb стадий.

Отмечен адекватный дозиметрический охват опухоли на момент проведения ВПЛТ при обоих исследованиях. Средний объем HR-CTV при оконтуривании по КТ изображениям оказался достоверно выше, чем по МРТ: 45,9 см³ против 32,9 см³, соответственно (p=0,002). Средняя разовая и суммарная дозы на мишень HR-CTV D90 статистически значимо не отличались при планировании дозового распределения по КТ РД 7,65 Гр и СД 44,9 иГр и МРТ - РД 7,63Гр и СД 45,0, (p=0,89 и p=0,94, соответственно) (таблица 6.1).

Средний охват V100 также статически значимо не отличался: 90,0% при КТ и 91,1% при МРТ исследованиях (p=0,92).

Таблица 6.1 – Дозы на мишень при планировании брахитерапии по КТ/МРТ изображениям (средние показатели)

Показатели	КТ	МРТ	Достоверность
РД D90, Гр	7,65 (6,1-9,1)	7,63 (5,96-10,4)	P=0,89
СД D90, иГр	44,9 (32,7-56,6)	45,0 (31,7-71,4)	P=0,94
V100, %	90,0	91,1	P=0,92

В ходе анализа получены статистически значимые различия в средних суммарных дозах на критические органы: мочевого пузыря и прямую кишку. Среднее значение СД D2cc и D1cc на мочевой пузырь при использовании МРТ изображений составили 24,2 иГр и 28,5 иГр в сравнении с планированием по КТ

изображениям 34,8 иГр и 40,8 иГр, ($p = 0,045$ и $p = 0,043$, соответственно). Аналогичная тенденция наблюдается для прямой кишки (данные представлены в таблице 6.2).

Таблица 6.2 – Дозы на критические органы при планировании внутриволостного облучения у больных РШМ по КТ/МРТ сканам

	Мочевой пузырь		Прямая кишка	
	СД D2cc, иГр	СД D1cc, иГр	СД D2cc, иГр	СД D1cc, иГр
КТ	34,8	40,8	26,8	32,1
МРТ	24,2	28,5	18,7	22,6
Достоверность	P=0,045	P=0,043	P=0,046	P=0,049

Таким образом, лучшая визуализация критических органов малого таза (мочевое пузырь, прямая кишка) при планировании по МРТ изображениям позволяет снизить дозу на критически органы благодаря более четкому оконтуриванию объемов, и тем самым, вероятно, позволяет снизить число лучевых осложнений.

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России сохраняется высокой частота заболеваемости и смертности от РШМ, особенно у женщин репродуктивного возраста [5]. Несмотря на возможности ранней диагностики, визуальную локализацию опухоли остается высокой частота выявления запущенных форм до 32,9% [6].

Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РШМ составляет 52 года, однако, в последнее время отмечается увеличение частоты заболеваемости у женщин молодого возраста 15 - 30 лет (6,9%) и 30-59 лет – 5,9% [5]. Следует отметить, что рак шейки матки является основной причиной онкологической смертности женщин в возрастной категории 30-39 лет (24,3%), а для женщин моложе 30 лет занимает 3-е место среди причин смерти и составляет 10,3% [5]. Таким образом, в последнее десятилетие сложилась крайне неблагоприятная тенденция: отмечен рост заболеваемости РШМ и смертности от него у женщин репродуктивного возраста, а также выявлена высокая частота распространенных форм РШМ.

Исходя из статистических данных видно, что РШМ является социально значимой и актуальной проблемой в здравоохранении РФ.

Основным методом лечения МРРШМ является лучевая терапия. Выживаемость в течение 5-ти лет у пациенток МРРШМ после сочетанной лучевой терапии достигает в среднем 50% и варьирует от 15% до 80% в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, т.е. достаточно большой процент больных умирает от прогрессирования заболевания [1,8,9,10,79].

За последние десятилетия произошло значительное совершенствование методик лучевой терапии: появление новых технологий облучения, внедрение новой радиотерапевтической техники, дозиметрического обеспечения, оптимизация различных режимов фракционирования доз. Наличие современных технологий лучевой терапии, таких как 3D CRT, IMRT и RapidArc (VMAT), позволяет подобрать оптимальный баланс между максимально эффективным

действием облучения на опухоль и уменьшением нагрузки на окружающие здоровые ткани, тем самым повышается эффективность лечения и снижается число ранних и поздних лучевых повреждений, а также повышается качество жизни больных, перенесших лучевую терапию. Появились принципиально новые методологические подходы к проведению внутрисполостной лучевой терапии с источниками высокой активности (HDR) ^{192}Ir методом автоматизированного последовательного их введения (remote afterloading), а наличие компьютерных технологий для проведения предлучевой топометрии с использованием КТ или МРТ исследований позволило внедрить трехмерные методики планирования контактного облучения (брахитерапии) для высокоточной визуализации объемамишени опухоли и критических органов.

Однако, несмотря на значительную роль сочетанной лучевой терапии, по данным литературы существенно улучшить отдаленные результаты не удалось. Общая выживаемость больных после сочетанной лучевой терапии в течении 5 лет составляет при IIb стадии – $63,0\% \pm 3,0\%$, а при IIIb стадии – $35,0\% \pm 3,0\%$ [8,14,73].

Вследствие различных клинических исследований совместное назначение цисплатина в качестве радиосенсибилизирующего агента стало стандартом лечения МРРШМ [74]. Но в связи с недостаточно высокими результатами лечения продолжается дальнейший поиск комбинаций цитотоксических препаратов, а также режимов лучевой терапии.

Целью нашей работы являлось увеличение выживаемости больных МРРШМ с помощью новых методик лучевой терапии и комбинаций цитотоксических препаратов.

Нами проведен анализ показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования в группах, сроков возникновения прогрессирования, частота рецидивов, а также частоты и степени лучевых реакций и осложнений. Также оценены индексы конформности и гомогенности программ конформного облучения больных (3D CRT, VMAT (RapidArc) и IMRT) и сравнение дозового

распределения в планировании внутриволостного облучения по КТ или МРТ сканам.

В работе представлен ретроспективный и проспективный клинический материал отделения радиохирургии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России за период 2011-2015гг. В исследование включено 190 пациенток МРРШМ, которым проводилась лучевая или химиолучевая терапия. Больные распределены по группам по мере освоения новых технологий:

- Группа А (группа контроля, ретроспективная): самостоятельный курс сочетанной лучевой терапии (72 пациентки);
- Группа В (ретроспективная): химиолучевая терапия с цисплатином (40 пациенток);
- Группа С (проспективная): химиолучевая терапия с комбинацией иринотекан + цисплатин (39 пациенток);
- Группа D (проспективная): химиолучевая терапия с комбинацией паклитаксел + цисплатин (39 пациенток).

Всем больным проводилась идентичная методика сочетанной лучевой терапии: конформное облучение с последующей внутриволостной лучевой терапией. В группе В проведено общепринятое химиолучевое лечение с использованием цисплатина в дозе 40 мг/м² еженедельно на фоне конформного облучения малого таза и зон регионарного метастазирования. В исследуемых группах (С, D) аналогичный курс лучевой терапии сопровождался химиотерапией с использованием иринотекан/паклитаксел + цисплатин еженедельно с последующими 2-мя адьювантными курсами ХТ.

При анализе клинических групп наиболее неблагоприятными с прогностической точки зрения являются группы, в которых проводилось химиолучевая терапия: доля больных с IIIb стадией заболевания составила 62,5% в группе В, 71,8% - в группе С и 69,2% - в группе D, поражением подвздошных лимфатических узлов (52,5%, 51,3%, 46,2%, соответственно), молодого возраста (средний возраст до 41 года). Анализ гистологической структуры опухоли

показал, что во всех группах преимущественно верифицирован плоскоклеточный рак, однако в группе D выявлено 10,3% случаев аденокарциномы. Среди плоскоклеточного рака шейки матки, оказалось, что в группе С выявлено 41% случаев умеренной и 35,9% низкой степени дифференцировки опухоли. А группа D, в основном, представлена плоскоклеточным раком низкой степени дифференцировки (51,3%, $p = 0,05$).

При анализе непосредственной эффективности все режимы оказались высокоэффективными: объективный ответ достигнут у 94,4% в группе сочетанной лучевой терапии, у 97,5% в группе ХЛТ с цисплатином и в 100% в группе ХЛТ с комбинациями иринотекан + цисплатин, 97,4% в группе ХЛТ с комбинацией паклитаксел + цисплатин. Наши данные оказались сопоставимы с результатами исследований Kudaka Y. и соавторов [63].

Применение комбинированных режимов химиотерапии в нашем исследовании не демонстрирует снижение количества отдаленных метастазов после лечения – 19,4% для группы сочетанной лучевой терапии, 20% для группы химиолучевой терапии с цисплатином, 20,5% для группы химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин и 30,8% для группы химиолучевой терапии с комбинацией паклитаксел + цисплатин.

Нами выявлено, что применение комбинированной химиолучевой терапии позволяет увеличить время до прогрессирования практически вдвое: 19,4 мес. и 16,4 мес. для групп комбинированной химиолучевой терапии с комбинациями иринотекан/паклитаксел + цисплатин, соответственно, по сравнению с 9,5 мес. в группах сочетанной лучевой терапии и химиолучевой терапии с цисплатином ($p = 0,05$).

Вероятно, увеличение времени до прогрессирования обусловлено дополнительным воздействием химиопрепаратов как на первичную опухоль, так и на регионарные и отдаленные метастазы в различные фазы клеточного цикла. Как известно, к воздействию лучевой терапии наиболее чувствительны клетки в фазе митоза (М-фаза), а наиболее резистентны – в фазе синтеза (S-фаза). Препарат цисплатин не обладает фазоспецифичностью, действуя в фазе G0 клеточного

цикла. Иринотекан же преимущественно действует в S-фазе клеточного цикла, тем самым дополнительно воздействуя на клетки опухоли. Паклитаксел является фазоспецифичным препаратом и действует в интерфазу и фазу митоза (G2 и M), тем самым способствует всестороннему воздействию на опухоль.

Нами отмечено, что локальный контроль за трехлетний период наблюдения среди всех 190 больных МРРШМ с учетом современных методик дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии в условиях трехмерного планирования составил 94,7%. Нами отмечено снижение количества местных рецидивов в группах химиолучевой терапии с цисплатином и паклитаксел + цисплатин на 9,7% по сравнению с группой сочетанной лучевой терапии: 100% против 90,3%, соответственно ($p = 0,05$). Для группы химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин достоверных различий не получено, однако, стоит отметить высокие показатели локального контроля – 94,9%. Таким образом, применение химиотерапии на фоне лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения, что не противоречит данным зарубежной литературы [20,64,98].

При анализе трехлетней общей выживаемости всех больных не выявлено статистически значимых различий в показателях по группам: для группы сочетанной лучевой терапии – 88,4% \pm 4,5%, химиолучевой терапии с цисплатином – 77,7% \pm 7,6%, химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин – 69,8% \pm 9,6%, химиолучевой терапии с комбинацией паклитаксел + цисплатин – 81,3% \pm 6,4% ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция прослежена и в показателях выживаемости без прогрессирования: для группы сочетанной лучевой терапии она составила – 64,4% \pm 7,3%, химиолучевой терапии с цисплатином – 77,5% \pm 7,1%, химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин – 66,3% \pm 8,9%, химиолучевой терапии с комбинацией паклитаксел + цисплатин – 62,1% \pm 8,0% ($p > 0,05$).

Мы проанализировали трехлетние показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания у больных РШМ IIIb стадии, как наиболее многочисленных в исследовании, которые в группе сочетанной

лучевой терапии составили $84,0\% \pm 7,5\%$ и $59,0\% \pm 11,4\%$, соответственно, в группе химиолучевой терапии с цисплатином – $76,2\% \pm 9,4\%$ и $73,9\% \pm 9,3\%$, в группе химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин – $77,2\% \pm 9,1\%$ и $75,7\% \pm 9,6\%$, в группе химиолучевой терапии с комбинацией паклитаксел + цисплатин – $84,9\% \pm 7,0\%$ и $69,3\% \pm 9,0\%$ ($p > 0,05$).

Так, по ранее представленным результатам диссертационной работы Кравец О.А. (2010) при сочетанной лучевой терапии МРРШМ общая выживаемость больных IIIb стадии ($n=84$) в течение 3-х лет достигала $53,8\% \pm 9,0\%$, а выживаемость без прогрессирования – $45,2\% \pm 7,4\%$ [8]. Таким образом, сравнивая наши результаты, мы получили увеличение показателей ОБ и ВБП как в группе сочетанной лучевой терапии, так и в группах химиолучевой терапии ($p=0,05$). Такое улучшение результатов лечения больных РШМ стало возможным благодаря внедрению в клинику новых технологий в лучевой терапии, а также программ химиолучевого лечения на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина».

В ходе клинического исследования при сравнении показателей общей выживаемости у больных РШМ IIIb стадии в группах нами не было получено статически значимых различий. Однако, получено статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования на 1-м году наблюдения в группе ХЛТ с комбинацией иринотекан + цисплатин по сравнению с группой СЛТ ($96,3\% \pm 3,6\%$ против $74,2\% \pm 7,5\%$, соответственно, $p = 0,049$). В течение последующих 2-х лет наблюдения статистически значимая разница в результатах не выявлена ($75,7\% \pm 9,6\%$ и $59,0\% \pm 11,4\%$, соответственно, $p = 0,31$). Таким образом, ХЛТ с комбинацией иринотекан + цисплатин с последующей адъювантной химиотерапией наиболее предпочтительна для больных РШМ IIIb стадией.

Анализ показателей выживаемости в зависимости от степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ не выявил статистически значимого увеличения показателей общей выживаемости в группах. Однако, получено увеличение показателей 3х-летней выживаемости без прогрессирования у больных плоскоклеточным низкодифференцированным РШМ в группе

химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин (n=14) по сравнению с группой химиолучевой терапии с цисплатином (n=15) ($80,8\% \pm 12,3\%$ и $42,1\% \pm 11,3\%$, соответственно, $p = 0,036$). Для остальных групп такого различия не получено. Таким образом, режим химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин является предпочтительным для лечения больных с низкой степенью дифференцировки плоскоклеточного МРРШМ.

В ходе сравнения представленных больных с опухолями умеренной степени дифференцировки плоскоклеточного РШМ во всех группах химиолучевой терапии в сравнении с группой сочетанной лучевой терапии не получено увеличения общей выживаемости. Однако, при оценке выживаемости без прогрессирования достигнута статистически значимая разница в увеличении 3-летних показателей в группе химиолучевой терапии с цисплатином в сравнении с группой СЛТ ($88,9\% \pm 10,5\%$ против $34,3\% \pm 14,5\%$, соответственно, $p = 0,031$). Для остальных групп достоверная разница не выявлена. Применением химиолучевой терапии с цисплатином для больных плоскоклеточным РШМ умеренной степени дифференцировки увеличивает показатели выживаемости без прогрессирования и целесообразно рекомендовать к проведению лечения у такой группы больных.

В целом полученные результаты химиолучевого лечения сопоставимы с данными литературы [83,94,116], где отмечено улучшение показателей выживаемости.

В ходе клинического исследования все больные продемонстрировали удовлетворительную переносимость лечения.

Лучевая терапия в запланированном объеме проведена у 100% больных. Средние дозы на опухолевый объем составили 92,8 иГр для группы СЛТ, 97,1 иГр для группы ХЛТ с цисплатином, 93,8 иГр для группы ХЛТ с комбинацией иринотекан + цисплатин и 96,5 иГр для группы ХЛТ с комбинацией паклитаксел + цисплатин. Дозы на критические органы (мочевой пузырь и прямую кишку) от этапа дистанционной и внутриволостной лучевой терапии составили 78,7 иГр и 66,1 иГр для группы СЛТ, 75,9 иГр и 69,8 иГр для группы ХЛТ с цисплатином,

74,6 иГр и 71,0 иГр для группы ХЛТ с комбинацией иринотекан + цисплатин и 80,1 иГр и 70,9 иГр для группы ХЛТ с комбинацией паклитаксел + цисплатин, соответственно. То есть лечение проведено в пределах толерантных доз.

Гематологическая токсичность в основном была умеренно выраженная и обратимая. Токсичности 4 степени не отмечено.

При оценке лучевых реакций выявлено увеличение ранней гастроинтестинальной токсичности 2 и 3 степени в группе ХЛТ с комбинацией иринотекан + цисплатин (25,7%) в сравнении с группой сочетанной лучевой терапии (5,6%), химиолучевой терапии с цисплатином (5,0%) и химиолучевой терапии с комбинацией паклитаксел + цисплатин (2,6%) ($p = 0,05$), что, возможно, обусловлено токсическим действием как иринотекана, так и лучевой терапии на слизистую желудочно-кишечного тракта.

Так же нами отмечены признаки ранней токсичности 3 степени со стороны мочевого пузыря у 5% больных в группе ХЛТ с цисплатином и у 2,6% больных в группе ХЛТ с комбинацией иринотекан + цисплатин, что, возможно, обусловлено токсическим действием лучевой терапии и химиотерапии с цисплатином и сопутствующей патологией пациенток. В группах СЛТ и ХЛТ с комбинацией паклитаксел + цисплатин токсичности ≥ 3 степени со стороны мочевого пузыря не зарегистрировано.

Выраженность лучевых реакций со стороны слизистой влагалища и шейки матки в основном представлена катаральными радиоэпителиитами; некроэпителиит выявлен 1 (1,4%) больной в группе СЛТ и у 2 (5,2%) больных в группе ХЛТ с комбинацией иринотекан + цисплатин.

Поздняя токсичность 1 степени со стороны мочевого пузыря в группах не отличалась и составила от 5,0% до 5,6%. Однако, при оценке лучевых осложнений отмечено увеличение частоты и степени токсичности 2 и 3 степени со стороны мочевого пузыря в группах комбинированной ХЛТ (по 15,4% для каждой из групп комбинированной химиолучевой терапии по сравнению с 4,2% для группы сочетанной лучевой терапии, $p = 0,07$), что, вероятно, связано с потенцирующим действием двух препаратов на слизистую мочевого пузыря.

Частота лучевых ректитов 2 и 3 степени в группах не отличалась и находилась в пределах от 10,1% до 12,5%. Однако, мы отметили 4 случая ректовагинальных свищей: 3 (4,2%) пациентки в группе СЛТ и 1 (2,6%) пациентка в группе ХЛТ с комбинацией иринотекан + цисплатин. При анализе дозового распределения у этих больных, мы не отметили превышение толерантных доз, приходящейся на переднюю стенку прямой кишки. Возможно, это связано с распространенностью опухолевого процесса и тесным прилеганием опухоли к передней стенке прямой кишки, а также обострением хронических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта на фоне нарушения диеты больными в возрасте старше 60 лет, а также поздней обращаемостью их с конкретными жалобами.

Нами проведен сравнительный анализ индексов конформности CI и гомогенности HI программ 3D CRT, IMRT и RapidArc. Выявлено, что индекс конформности CI для 96 % больных, которым проводилось облучение по методике 3D CRT не превышает толерантное значение и находится в пределах 0,85-1,0. Среднее значение CI для данной группы составило 0,98. Для больных в группах IMRT и RapidArc CI находится в интервале 0,79-0,9, что имеет больший разброс, чем при методике 3D CRT. Среднее значение CI для методики RapidArc равно 0,95, а для методики IMRT – 0,96.

Индекс гомогенности HI для 96% больных РШМ при дистанционном облучении по методике 3D CRT измеряется в пределах 0,0-0,1 и оказывается в рамках заданного интервала 0,12. Индекс гомогенности для технологий IMRT и RapidArc для 52% и 64% пациенток, соответственно, находится в пределах $\leq 0,12$. У остальных 48% и 36% пациентов в данных группах HI находится в интервале 0,13-0,2 и превышает толерантные значения.

Полученные значения $HI \leq 0,12$ при 3D CRT всей группы пациентов с распространенным опухолевым процессом оказались очень важными для клиники и предпочтительными при выборе методики облучения этой категории пациентов. Выходящие за пределы толерантных значений величины HI и CI для методик

IMRT и RapidArc сыграли существенную роль в том, чтобы в большинстве случаев отказаться от этих технологий.

Таким образом, мы получили количественное подтверждение преимуществ облучения больных с распространенным РШМ по методике 3D CRT.

При анализе дозовых нагрузок на прямую кишку и мочевого пузыря необходимо отметить, что почти для 80% пациентов, лечение которых проходило по методике 3D CRT, $D_{2\%}$ и D_{dif} практически совпадают в пределах 1-2%. Это значит, что оценку дозы на критические органы можно проводить как по критерию $D_{2\%}$, так и по дифференциальной ГДО D_{dif} .

Значения доз на прямую кишку и мочевого пузыря для 100% пациентов, при лечении по методике 3D CRT, размещены на графике и находятся в пределах 49 – 53 Гр.

При лечении по методике IMRT и Rapid Arc, дозы на прямую кишку и мочевого пузыря имеют существенно меньшие значения и большой разброс, и находятся в интервале 36 – 58 Гр и 22 – 58 Гр, соответственно, что отражает преимущества данных технологий по лучевым нагрузкам на критические органы.

Таким образом, представленные количественные результаты существенно отличают технологии 3D CRT и IMRT и позволяют в большинстве случаев лучевого лечения больных РШМ IIb – IIIb стадий отказаться от технологии RapidArc.

В ряде случаев IMRT технология являлась преимущественной к применению при малых объемах опухолевого поражения. Аналогичные результаты представлены и в данной литературе [72].

Нами проведен сравнительный анализ дозового распределения на мишень и критические органы на этапе ВПЛТ под контролем визуализации с КТ (n=41) или МРТ (n=74) исследований у больных РШМ IIb-IIIb стадий.

Отмечен адекватный дозиметрический охват опухоли на момент проведения ВПЛТ при обоих исследованиях. Средний объем HR-CTV при оконтуривании по КТ изображениям оказался достоверно выше, чем по МРТ: 45,9 см³ против 32,9 см³, соответственно (p=0,002). Средняя разовая доза на мишень HR-CTV D90

статистически значимо не отличалась при планировании дозового распределения по КТ РД 7,65 Гр и МРТ - РД 7,63Гр ($p = 0,89$). Средний охват V100 также статически значимо не отличался: 90,0% при КТ и 91,1% при МРТ исследованиях ($p=0,92$).

В ходе анализа получены статистически значимые различия в средних суммарных дозах на критические органы: мочевого пузыря и прямую кишку. Среднее значение СД D2cc и D1cc на мочевого пузыря при использовании МРТ изображений составили 24,2 иГр и 28,5 иГр в сравнении с планированием по КТ изображениям 34,8 иГр и 40,8 иГр ($p = 0,045$ и $p = 0,043$, соответственно). Аналогичная тенденция наблюдается для прямой кишки (18,7 иГр и 22,6 иГр против 26,8 иГр и 32,1 иГр, соответственно ($p = 0,046$ и $p = 0,049$, соответственно). Таким образом, лучшая визуализация критических органов малого таза (мочевого пузыря, прямая кишка) при планировании по МРТ изображениям позволяет снизить дозу на критически органы благодаря более четкому оконтуриванию объемов, и тем самым, вероятно, позволяет снизить число лучевых осложнений.

Согласно вышеизложенному, можно сделать вывод, что все методики лечения в представленных нами группах МРРШМ, являются эффективными, удовлетворительно переносятся больными и могут быть рекомендованы в клиническую практику.

Наша работа посвящена ряду актуальных вопросов, связанных как с определением тактики лучевой терапии, так и химиотерапии.

В дальнейшем планируется продолжить исследования для оценки отдаленных результатов.

ВЫВОДЫ

1 Объективный ответ достигнут у 96,8% больных РШМ после проведенного лучевого/химиолучевого лечения. Полный и частичный эффекты отмечены в группе сочетанной лучевой терапии у 58,3% и 36,1% больных, химиолучевой терапии с цисплатином – у 60% и 37,5%; с комбинацией иринотекан + цисплатин – у 64,1% и 35,9% и паклитаксел + цисплатин у 61,5% и 35,9%, соответственно.

2 Результаты общей и безрецидивной 3х-летней выживаемости в группах статистически не различимы и составили при сочетанной лучевой терапии – $88,4\% \pm 4,5\%$ и $64,4\% \pm 7,3\%$; химиолучевой терапии с цисплатином – $77,7\% \pm 7,6\%$ и $77,5\% \pm 7,1\%$; с комбинацией иринотекан + цисплатин - $69,8\% \pm 9,6\%$ и $66,3\% \pm 8,9\%$; паклитаксел + цисплатин - $81,3\% \pm 6,4\%$ и $62,1\% \pm 8,0\%$, соответственно ($p > 0,05$).

Применение химиолучевой терапии в группах статистически не увеличило общую 3х-летнюю выживаемость при РШМ IIIb стадии: при сочетанной лучевой терапии $84,0\% \pm 7,5\%$, химиолучевой терапии с цисплатином $76,2\% \pm 9,4$; с комбинацией иринотекан + цисплатин - $77,2\% \pm 9,1\%$ и паклитаксел + цисплатин - $84,9\% \pm 7,0\%$ ($p > 0,05$). Но безрецидивная выживаемость выявлена выше на 1-м году наблюдения в группе химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин $96,3\% \pm 3,6\%$ по сравнению с сочетанной лучевой терапией $74,2\% \pm 7,5\%$ ($p = 0,049$). Статистически разница не различима при 3х летнем наблюдении $75,7\% \pm 9,6\%$ и $59,0\% \pm 11,4\%$, соответственно, $p = 0,31$.

3 Проведение комбинированной химиолучевой терапии у больных РШМ увеличивает время до прогрессирования: с 9,5 мес. (в группах сочетанной лучевой терапии и химиолучевой терапии с цисплатином) до 19,4 мес. и 16,4 мес. (в группах химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан/паклитаксел + цисплатин, соответственно ($p = 0,05$).

Получено снижение количества местных рецидивов в течении 3х лет в группах химиолучевой терапии с цисплатином и комбинацией паклитаксел +

цисплатин на 9,7% по сравнению с группой сочетанной лучевой терапии (100% против 90,3%, $p = 0,05$). Локальный контроль для группы химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + паклитаксел составил 94,9%.

4 Наиболее прогностически значимыми факторами для больных Шб стадии оказался низкодифференцированный плоскоклеточный рак с предпочтительным применением химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин: 3х-летняя безрецидивная выживаемость составила $80,8\% \pm 12,3\%$ против химиолучевой терапии с цисплатином $42,1\% \pm 11,3\%$, ($p = 0,036$), а при умереннодифференцированном плоскоклеточном раке – химиолучевая терапия с цисплатином $88,9\% \pm 10,5\%$ по сравнению с сочетанной лучевой терапией $34,3\% \pm 14,5\%$ ($p = 0,031$).

5 Гастроинтестинальная ранняя токсичность выше в группе химиолучевой терапии иринотекан + цисплатин по сравнению с группами сочетанной лучевой терапии, химиолучевой терапии с цисплатин/паклитаксел + цисплатин (частота ректитов G2-3 составила 25,7% против 5,6%, 5,0% и 2,6%, соответственно, $p = 0,05$).

6 Количество поздних циститов G2-3 выше в группах химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан/паклитаксел + цисплатин по сравнению с группой сочетанной лучевой терапии (по 15,4% против 4,2%, $p = 0,07$).

7 Анализ индексов конформности CI и гомогенности HI для PTV выявил преимущественное использование методик 3D CRT и IMRT в лечении местнораспространенного РШМ.

8 Планирование внутриполостной лучевой терапии по МРТ изображениям статически значимо снижает дозовую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку по сравнению с КТ: СД D2cc на мочевой пузырь составила 24,2 иГр и 34,8 иГр для МРТ и КТ, соответственно ($p = 0,045$); СД D2cc на прямую кишку 18,7 иГр и 26,8 иГр, соответственно ($p = 0,046$) при адекватном охвате опухолевого объема HR CTV.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989 – С. 463.
2. Вишневская, Е.Е. Рак шейки матки – Минск, 1987. – С. 236;
3. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г. / М.И.Давыдов, Е.М. Аксель // Ассоциация директоров центров и институтов онкологии, радиологии, рентгенологии государств-участников Содружества Независимых Государств. Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина. – Москва, 2014. – С. 47,52.
4. Жаринов, Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.14 / Жаринов Геннадий Михайлович. – Л., 1993. – С. 20.
5. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2017. – С. 13, 19,41,132.
6. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2017. – С. 10, 27.
7. Косников, А.Г. Выбор адекватного лечения больных раком шейки матки // А.Г. Косников, С.Б. Баранов, Д.Р. Зельдович и др. // Актуальные вопросы онкологии. Материалы Междунар. Симп. – Спб, 1996. – С. 193-195
8. Кравец, О.А. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза): дисс. ... докт. мед. Наук: 14.01.13 / Кравец Ольга Александровна. –М., 2010. – С. 220.
9. Крауз, В.С. Отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки / В.С. Крауз, Л.И. Крикунова, Л.П. Корякина // Мед.радиол. – 1988. – №4. – С. 50-53.

10. Мардынский, Ю.С. Результаты сочетанной лучевой терапии РШМ на аппарате «Selectron» с использованием источников ^{137}Cs средней активности / Ю.С. Мардынский, Л.И. Крикунова, М.В. Киселева, Л.С. Сидоркина // Рос. онкол. журнал. – 1999. – №5. – С. 4-7.
11. Моисеенко, В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) // В.М. Моисеенко и соавт. - М.: Общество онкологов-химиотерапевтов. – 2014. – С. 138-146.
12. Павлов, А.С. Рак шейки матки / А.С. Павлов, К.Н. Костромина // - М. Медицина. – 1983.– С. 160.
13. Салчак, Ч.Т. Химиолучевая терапия рака шейки матки с использованием препаратов платины: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Салчак Чаяна Тугус-ооловна. – М., 2009. – С. 70-90.
14. Туркевич, В.Г. Результаты сочетанного лучевого лечения рака шейки матки / В.Г. Туркевич, С.В. Канаев // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. Приложение к №3. «Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. Том II». – С. 793-794.
15. Чуруксаева, О.Н. Неoadьювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки / О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – 56 (2). – С. 18-24.
16. Atul Tyagi. A dosimetric analysis of 6 MV versus 15 MV photon energy plans for intensity modulated radiation therapy (IMRT) of carcinoma of cervix / Atul Tyagi, Sanjay S. Supe, Sandeep, Man P. Singh // Rep Pract Oncol Radiother. – 2010. – 15 (5). – P. 125-131.
17. Avinash, H.U. A prospective dosimetric and clinical comparison of acute hematological toxicities in three-dimensional conformal radiation therapy and intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy in carcinoma cervix / H.U. Avinash, T.R. Arul Ponni, M.G. Janaki, A.S. Kirthi Koushik, S.M. Kumar // J Cancer Res Ther. – 2015. – N 11 (1). – P. 83-7.

18. Beadle, B.M. Patterns of regional recurrence after definitive radiotherapy for cervical cancer / B.M. Beadle, A. Jhingran, S.S. Yom, P.T. Ramirez, P.J. Eifel // *Int J Radiat Biol Phys.* – 2010. – N 76 (5). – P. 1396-403.
19. Beina Hui. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemotherapy comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulates radiation therapy / Beina Hui, Yingbing Zhang, Fan Shi, Juan Wang, Tao Wang, Jiquan Wang, Wei Yuan, Yi Li, Zi Liu // *Int J Gynecol Cancer.* – 2014. – N 24 (9). – P. 1648–1652.
20. Castelnau-Marchand, P. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer / P. Castelnau-Marchand, C. Chargari, P. Maroun, I. Dumas, E.R. Del Campo, K. Cao, C. Petit, F. Martinetti, A. Tafo-Guemnie, D. Lefkopoulos, P. Morice, C. Haie-Meder, R. Mazon // *Gynecol Oncol.* – 2015. – N 139 (2). – P. 288-94.
21. Cetina, L. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2–IIB cervical cancer patients / L. Cetina, A. Gonzalez-Enciso, D. Cantu et al. // *Ann Oncol.* – 2013. – N 24 (8). – P. 2043-2047.
22. Chang, Y. Correlations Between Radiation Dose in Bone Marrow and Hematological Toxicity in Patients With Cervical Cancer: A Comparison of 3DCRT, IMRT, and RapidARC / Y. Chang, Z.Y. Yang, G.L. Li, Q. Li, Q. Yang, J.Q. Fan, Y.C. Zhao, Y.Q. Song, G. Wu // *Int. J. Gynecol Cancer.* – 2016. – N 26 (4). – P. 770-6.
23. Chargari, C. Physics contributions and clinical outcome with 3D-MRI-based pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients / C. Chargari, N. Magné, I. Dumas, T. Messai, L. Vicenzi, N. Gillion, P. Morice, C. Haie-Meder // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – N 74 (1). – P. 133-9.
24. Charra-Brunaud, C. Clinical results of a french prospective study of 3D brachytherapy for cervix carcinoma. Dosimetric / C. Charra-Brunaud, M. Levitchi, M. Delannes // *Radiother Oncol.* – 2011. – N 99. – P. 57.

25. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials // *J Clin Oncol*. – 2008. – N 26 (35). – P. 5802-5812.
26. Chen, J.L. Differential clinical characteristics, treatment response and prognosis of locally advanced adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of cervix treated with definitive radiotherapy / J.L. Chen, C.Y. Huang, Y.S. Huang et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2014. – N 93 (7). – P. 661-668.
27. Chen, M.F. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy / M.F. Chen, C.J. Tseng, C.C. Tseng, Y.C. Kuo, C.Y. Yu, W.C. Chen // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2007. – N 67 (5). – P. 1438-1444.
28. Colombo, N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment // *Annals of Oncology*. – 2012. – N 23 (7). – P. 27-32.
29. Cozzi, L. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy / L. Cozzi, K.A. Dinshaw, S.K. Shrivastava, et al. // *J. Radiother Oncol*. – 2008. – N 89. – P. 180-91.
30. Dimopoulos, J. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy / J. Dimopoulos, P. Petrow, K. Tanderup et al. // *Radiother Oncol*. – 2012. – N 103 (1). – P. 113-122.
31. Du, X.L. Application value of reduced field intensity modulated radiation therapy for advanced cervical cancer / X.L. Du, X.G. Sheng, C. Wang et al. // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2013. – N 35 (12). – P. 925-931.
32. Edge, S.B. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. / S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton et al. // New York, NY: Springer. – 2010. – P. 395-402.
33. Eifel, P.J. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy

oncology group trial (RTOG) 90-01 / P.J. Eifel, K. Winter, M. Morris, C. Levenback, P.W. Grigsby, J. Cooper, et al. // *J Clin Oncol.* – 2004. – N 22. – P. 872-880.

34. Erpolat, O.P. Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy: a national multi-center study / O.P. Erpolat, G. Alco, H.B. Caqlar, S. Iqdem, A. Saran, N. Daqoqlu, I. Aslay, Z. Ozsaran, S. Demirci, E. Keven, Y. Guney, M. Akmansu, D. Kilic, E. Bayman, D. Etiz, N.M. Mandel // *Eur J Gynaecol Oncol.* – 2014. – N 35 (1). – P. 62-6.

35. 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, M. Brown, C. Yashar // *Int J Gynecol Cancer.* – 2010. – N 20 (1). – P. 47-53.

36. ESTRO Teaching course on Modern Brachytherapy Techniques, Lisbon, Portugal, June, –2002. – vol. 1,2. – P. 773.

37. Fabbro, M. Phase I study of irinotecan and cisplatin in combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial / M. Fabbro, L. Gladieff, F. Guichard et al. // *Gynecologic Oncology.* – 2010. – N 117. – P. 276-280.

38. Fady B. Geara. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer / Fady B. Geara, Ali Shamseddine, AlinKhalil, Mirna Abboud, Maya Charafeddine, Muhieddine Seoud // *Radiat Oncol.* – 2010. – №5. – P. 84.

39. Fawaz, Z.S. Cervical necrosis after chemoradiation for cervical cancer: case series and literature review / Z.S. Fawaz, M. Barkati, M.C. Beauchemin et al. // *Radiat Oncol.* – 2013. – N 220 (8). – P. 1-5.

40. Forrest, J. A Dosimetric Planning study comparing intensity-modulated radiotherapy with four-field conformal pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical carcinoma / J. Forrest, J. Presutti, M. Davidson, et al. // *J. Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2012. – N 24 (4). – P. 63-70.

41. Gandhi, A.K. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study / A.K. Gandhi, D.N. Sharma, G.K. Rath, P.K. Julka, V. Subramani, S. Sharma, et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – N 87 (3). – P. 542-548.
42. Gill, B.S. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: the University of Pittsburgh experience / B.S. Gill, H. Kim, C.J. Houser, J.L. Kelley, P. Sukumvanich, R.P. Edwards, J.T. Comerci, A.B. Olawaiye, M. Huang, M. Courtney-Brooks, S. Beriwal // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2015. – N 91 (3). – P. 540-7.
43. Green, J.A. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis / J.A. Green, J.M. Kirwan, J.F. Tierney, P. Symonds, L. Fresco, M. Collingwood, et al. // *Lancet.* – 2001. – N 358 (9284). – P. 781-786.
44. 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. Potter, E. Van Limbergen, E. Briot, M. De Brabandere, J. Dimopoulos, I. Dumas, T.P. Hellebust, C. Kirisits, S. Lang, S. Muschitz, J. Nevinson, A. Nulens, P. Petrow, N. Wachter-Gerstner, Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group // *J. Radiother Oncol.* – 2005. – N 74 (3). – P. 235-45.
45. Hall, E.J. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT / E.J. Hall, C.S. Wu // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2003. – N 56. – P. 83-88.
46. Hareyama, M. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial / M. Hareyama, K. Sakata, A. Oouchi, H. Nagakura, M. Shido, M. Someya, K. Koito // *Cancer.* – 2002. – N 94 (1). – P. 117-24.
47. Hellebust, T.P. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy /

T.P. Hellebust, C. Kirisits, D. Berger, J. Pérez-Calatayud, M. De Brabandere, A. De Leeuw, I. Dumas, R. Hudej, G. Lowe, R. Wills, K. Tanderup, Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group // *Radiother Oncol.* – 2010. – N 96 (2). – P. 153-60.

48. 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 small star, filled / D.E. Heron, K. Gerszten, R.N. Selvaraj, G.C. King, D. Sonnik, H. Gallion, J. Comerci, R.P. Edwards, A. Wu, R.S. Andrade, S. Kalnicki // *Gynecol Oncol.* – 2003. – N 91. – P. 39-45.

49. Hsieh, C.H. Better survival with three-dimension conformal radiotherapy than with conventional radiotherapy for cervical cancer: a population-based study / C.H. Hsieh, S.J. Tsai, W.Y. Chiou et al. // *ISRN Oncology.* – 2013. – Article ID 729819.

50. ICRU International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, And Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) // ICRU. Report 83. – 2010.

51. ICRU report № 89 Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy For Cancer of the Cervix. Prepared in collaboration with Groupe Européen de Curiothérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) (Published June 2016) // *Journal of the ICRU.* – Vol. 13 N 1–2. – 2013. – P. 274.

52. Inoue, T. The trail of the development of high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer in Japan / T. Inoue // *Jpn J Clin Oncol.* – 2003. – N 33 (7). – P. 327-30.

53. International Commission on Radiation Units and Measurement. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy: ICRU Report 50 / Bethesda, MD: International Commission of Radiation Units and Measurements, 1993. Сокр. Пер. с англ. МКРЕ-50. Назначение, протоколирование и отчетность по фотонной терапии // *Мед. Физика.* – 1998. – №5. – С. 28-32.

54. International Commission on Radiation Units and Measurement. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurement -1999).

55. International Commission on Radiation Units and Measurements. (1985) ICRU report 38: Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda.

56. Ioffe, Y.J. Postradiation damage to the pelvic girdle in cervical cancer patients: is intensity-modulated radiation therapy safer than conventional radiation? / Y.J. Ioffe, T.J. Hillen, G. Zhou, J.K. Schwarz, L.S. Massad, M.A. Powell, A.R. Hagemann, D.G. Mutch, P.H. Thaker // *J Gynecol Cancer*. – 2014. – N 24 (4). – P. 806-12.

57. Iqdem, S. Dosimetric comparison of intensity modulates pelvic radiotherapy with 3D conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies / S. Iqdem, T. Ercan, G. Alco, F. Zengin, R. Ozgukes, G. Geceer, S. Okkan, A. Ober, S. Turkan // *Eur J Gynaecol Oncol*. – 2009. – N 30 (5). – P. 547-51.

58. Jelavic, T.B. Adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer after treatment with concomitant chemoradiotherapy — room for improvement? / T.B. Jelavic, B.P. Mise, A. Strikic, M. Ban, E. Vrdoliak // *Anticancer Res*. – 2015. – N 35 (7). – P. 4161-5.

59. Jyotirup Goswami. Dosimetric comparison between conventional and conformal radiotherapy for carcinoma cervix: Are we treating the right volumes? / Jyotirup Goswami, Niladri B. Patra, Biplab Sarkar et al. // *South Asian J Cancer*. – 2013. – N 2 (3). – P. 128-131.

60. 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. – N 340 (15). – P. 1154-1161.

61. Kirchheiner, K. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study / K. Kirchheiner, R.A. Nout, K. Tanderup et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2014. – N 89 (1). – P. 88-95.

62. Krishnatry, R. CT or MRI for image-based brachytherapy in cervical cancer / R. Krishnatry, F.D. Patel, P. Singh, S.C. Sharma, A.S. Oinam, A.K. Shukla // *Jpn J Clin Oncol.* – 2012. – N 42 (4). – P. 309-13.

63. Kudaka, W. Long-term results and prognostic factor in patients with III-Iva squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiation from a single institution study / W. Kudaka, Y. Nagai, T. Toita et al. // *Int J Clin Oncol.* – 2013. – N 18 (5). – P. 916-921.

64. Lakosi, F. Clinical efficacy and toxicity of radio-chemotherapy and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer patients: A mono-institutional experience / F. Lakosi, M. de Cuypere, P. Viet Nguyen, N. Jansen, B. Warlimont, A. Gulyban, C. Gennigens, L. Seidel, K. Delbecque, P. Coucke, J. Hermesse, F. Kridelka // *Acta Oncol.* – 2015. – N 54 (9). – P. 1558-66.

65. Lee K.K. High-dose-rate vs. low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: Systematic review and meta-analysis / Lee K.K., Lee J.Y., Nam J.M., Kim C.B., Park K.R. // *J.Brachytherapy.* – 2015 Jul-Aug – N 14 (4). – P. 449-57.

66. Lee, L.J. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy / L.J. Lee, I.J. Das, S.A. Higgins, A. Jhingran, W. Small, B. Thomadsen, A.N. Viswanathan, A. Wolfson, P. Eifel // *Brachytherapy.* – 2012. – N 11. – P. 53-57.

67. Lertsanguansinchai, P. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma / P. Lertsanguansinchai, C. Lertbutsayanukul, K. Shotelersuk, C. Khorprasert, P. Rojpornpradit, T. Chottetanaprasith, A. Srisuthep, S. Suriyapee, C. Jumpangern, D. Tresukosol, C. Charoonsantikul // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2004. – N 59 (5). – P. 1424-31.

68. Lim Myong Cheol. Second Primary Cancer after Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer / Myong Cheol Lim, Young-Joo Won, Jiwon Lim, Yeon-Joo Kim, Sang Soo Seo, Sokbom Kang, Eun Sook Lee, Jae Hwan Oh, Joo-Young Kim, and Sang-Yoon Park // *Cancer Res Treat.* – 2016. – N 48 (2). – P. 641-649.

69. 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, J. Juul-Christensen, K. Tanderup // *Acta Oncol.* – 2013. – N 52 (7). – P. 1510-9.

70. Lv, Y. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy provides effective dosimetric outcomes for cervical cancer treatment with lower toxicities / Y. Lv, F. Wang, L. Yang, G. Sun // *Cancer Radiother.* – 2014. – N 18 (8). – P. 745-752.

71. Martínez - Monge, R. A phase II trial of less than 7 weeks of concomitant cisplatin - paclitaxel chemoradiation in locally advanced cervical cancer / R. Martínez-Monge, M. Gaztañaga, J.M. Aramendía // *Int J Gynecol Cancer.* – 2010. – N 20 (1). – P. 133-140.

72. Marnitz, S. Which technique is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated proton treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation – an intraindividual comparison / S. Martinz, Wlodarczyk W., Neumann O. et al. // *Radiat Oncjl.* – 2015. – N 10. – P. 91.

73. Mascarello, K.C. Survival analysis of women with cervical cancer treated at a referral hospital for oncology in Espírito Santo State, Brazil, 2000-2005 / K.C. Mascarello, E. Zandonade, M.H. Amorim // *Cad Saude Publica.* – 2013. – N 29 (4). – P. 823-31.

74. McNeil, C. New standard of care for cervical cancer sets stage for next questions / C. McNeil // *Journal of the National Cancer Institute.* – 1999. – N 91 (6). – P. 500-501.

75. Meredith, W.J. Radium dosage: the Manchester system. Edingburgh/London, UK: E&S Livingstone. – 1967.

76. Miglierini, P. Cervix cancer brachytherapy: High dose rate / P. Miglierini, J.-P. Malhaire, G. Goasduff et al. // *Cancer Radiothérapie.* – 2014. – N 18 (5). – P. 452-457

77. Ming X Jia. Peripheral dose measurements in cervical cancer radiotherapy: a comparison of volumetric modulated arc therapy and step-and-shoot IMRT techniques

/ Ming X Jia, Xu Zhang, Ce Feng, Na Li, Song Gao, Da W Liu // J. Radiat Oncol. – 2014. – N 9. – P. 61.

78. Moild, R.F. Historical introduction// 8th International brachytherapy conference. – Nice. – 1995.

79. Morita, S. Summary of the recommendation of the treatment for cancer of the uterine cervix: Proceedings of the IAEA Regional training course on Brachytherapy of uterine cancer using manual and remote after-loading techniques. –Venue, 1986. – P. 32-40.

80. 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, P.W. Grigsby, C. Levenback, R.E. Stevens, et al. // N Engl J Med. – 1999. –N 340. – P. 1137-1143.

81. Mundt, A.J. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies / A.J. Mundt , A.E. Lujan, J. Rotmensch, S.E. Waggoner , S.D. Yamada , G. Fleming , J.C. Roeske // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2002. – N 52 (5). – P. 1330-7.

82. Nag, S. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group / S. Nag, H. Cardenes, S. Chang, I.J. Das, B. Erickson, G.S. Ibbott, J. Lowenstein, J. Roll, B. Thomadsen, M. Varia // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2004. – N 60.–P. 1160-72.

83. Nagy, V.M. Randomized phase 3 trial comparing 2 cisplatin dose schedules in 326 patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: long-term follow-up / V.M. Nagy, C. Ordeanu, O. Coza, C.R. Alin, A. Traila, N. Todor // Int J Gynecol Cancer. – 2012. – N 22 (9). – P. 1538-44.

84. Naq, S. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate Brachytherapy for carcinoma of the cervix / S. Naq, B. Erickson, B. Thomadsen, C. Orton, J.D. Demanes, D. Petereit // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2000. – N 48 (1). – P. 201-11.

85. NCCN Guidelines. Version 1.2017 – October 10, 2016. Cervical cancer. MS-11, MS-12.

86. 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, R.J. Tersteeg, M.A. Moerland, P.O. Witteveen, H.W. Schreuder, E.B. van Dorst, I.M. Jürgenliemk-Schulz // *Radiother Oncol.* – 2013. – N 107. – P. 69-74.

87. Noqueira-Rodrigues, A. Phase II trial of erlotinib combines with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer / A. Noqueir Rodrigues, G. Moralez, R. Grazziotin, C.C. Carmo, I.A. Small, F.V. Alves, M. Mamede, F. Erlich, C. Vieqas, S.A. Triqinelli, C.G. Ferreira // *J. Cancer.* – 2014. – N 120 (8). – P. 1187-93.

88. Patankar, S.S. High versus low-dose rate brachytherapy for cervical cancer / Patankar S.S., Tergas A.I., Deutsch I., Burke W.M., Hou J.Y., Ananth C.V., Huang Y., Neugut A.I., Hershman D.L., Wright J.D. // *J. Gynecol Oncol.* – 2015. – N 136 (3). – P. 534-41.

89. Patel, F.D. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial / F.D. Patel, S.C. Sharma, P.S. Negi, S. Ghoshal, B.D. Gupta // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1994. – N 28 (2). – P. 335-41.

90. Pearcey, R. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix / R. Pearcey, M. Brundage, P. Drouin, J. Jeffrey, D. Johnston, H. Lukka, et al. // *J Clin Oncol.* – 2002. – N 20. – P. 966-972.

91. Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium / S. Pecorelli // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2009. – N 105 (2). – P. 103-104.

92. Perez, C.A. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence / C.A. Perez, S. Breaux, H. Madc-Jones, et al. // *cancer.* – 1983. – N 51.– P. 1393-1402.

93. Peters, W.A. 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, P.Y. Liu, R.J. Barrett, R.J. Stock, B.J. Monk, J.S. Berek, et al. // *J Clin Oncol.* – 2000. – N 18 (8). – P. 1606-1613.

94. Petrelli, F. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis / F. Petrelli, A. De Stefani, F. Raspagliesi et al. // *Gynecologic Oncology.* – 2014. – N 134 (1). – P. 166-171.

95. Piver, M.S. Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. A randomized double-blind study. Am. / M.S. Piver, J.J. Barlow, V. Vongtama, L. Blumenson // *J. Obstet. Gynecol.* – 1983. – N 147. – P. 803-808.

96. Portelance, L. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation / L. Portelance, K.S. Chao, P.W. Grigsby, H. Bennet, D. Low // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2001. – N 51 (1). – P. 261-266.

97. 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, S. Lang, C. Waldhäusl, N. Wachter-Gerstner, H. Weitmann, A. Reinthaller, T.H. Knocke, S. Wachter, C. Kirisits // *Radiother Oncol.* – 2007. – N 83 (2). – P. 148-55.

98. Potter, 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. Potter, P. Georg, J.C. Dimopoulos et al. // *Radiother Oncol.* – 2011. – N 100(1). – P. 116-123.

99. Potter, 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.Potter, C. Haie-Meder, E. Van Limbergen, I. Barillot, M. De Brabandere, J. Dimopoulos, I. Dumas, B. Erickson, S. Lang, A. Nulens, P. Petrow, J. Rownd, C. Kirisits, GEC ESTRO Working Group // *J. Radiother Oncol.* – 2006. – N 78 (1). – P. 67-77.

100. Renard-Oldrini, S. Dosimetric comparison between the intensity modulated radiotherapy with fixed field and Rapid Arc of cervix cancer / S. Renard-Oldrini, C. Brunaud, S. Huger, V. Marchesi, L. Tournier-Rangeard, D. Bouzid, V. Harter, D. Peifeert // *J. Cancer Radiother.* – 2012. – N 16 (3). – P. 209-14.

101. 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, M. Ketelaars, K.J. Neelis, M.S. Laman, V.L. Coen, K.N. Gaarenstroom, J.R. Kroep, C.L. Creutzberg // *Gynecol Oncol.* – 2014. – N 135 (2). – P. 231-8.

102. Roeske, J.C. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies / J.C. Roeske, A. Lujan, J. Rotmensch, S.E. Waggoner, D. Yamada, A.J. Mundt. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* – 2000. – N 48 (5). – P. 1613-1621.

103. Rose, P.G. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / P.G. Rose, B.N. Bundy, E.B. Watkins, J.T. Thigpen, G. Deppe, M.A. Maiman, et al. // *N Engl J Med.* – 1999. – N 340. – P. 1144-1153.

104. Rose, P.G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation // *Semin Oncol.* – 1994. – v.21 (1). – P. 47-53.

105. Ruben, J.D. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies / J.D. Ruben, S. Davis, C. Evans, P. Jones, F. Gagliardi, M. Harnes, A. Hunter // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – N 70. – P. 1530-1536.

106. Ryu, S.Y. Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer / S.Y. Ryu, W.M. Lee, K. Kim, S.I. Park, B.J. Kim, M.H. Kim, S.C. Choi, C.K. Cho, B.H. Nam, E.D. Lee // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – N 81. – P. 577-581.

107. Schefter, T. RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma / T. Schefter, K. Winter, J.S. Kwon, K. Stuhr, B.P.

Yaremko, W. Small, D. Gaffney, Radiation therapy oncology group // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – N 88 (1). – P. 101-5.

108. Sehouli, J. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study / J. Sehouli, I.B. Runnebaum, C. Fotopoulou et al. // *Ann Oncol.* – 2012. – N 23 (9). – P. 2259-2264.

109. Sobin, L.H. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 7th ed. / L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. New Jersey, USA: Wiley-Blackwell, 2011. – P. 185-190.

110. 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. – N 107 (5). – P. 908-15.

111. Tanaka, T. Combination effects of irradiation and irinotecan on cervical squamous cell carcinoma cells in vitro / T. Tanaka, K. Yukawa, N. Umesaki // *Oncol Rep.* – 2005. – N 14 (5). – P. 1365-1369.

112. Tanqitqamol, S. Adjuvant chemotherapy after concurrent for locally advanced cervical cancer / S. Tanqitqamol, K. Katanyoo, M. Laopaiboon, P. Lumbiqanon, Manusirivithaya, B. Supawattanabodee // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – 12.

113. Tewari, K.S. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer / K.S. Tewari, M.W. Sill, H.J. Long, 3rd, R.T. Penson, H. Huang, L.M. Ramondetta, et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – N 370 (8). – P. 734-743.

114. Tharavichitkul, E. Intermediate-term results of image-guided brachytherapy and high-technology external beam radiotherapy in cervical cancer: Chiang Mai University experience / E. Tharavichitkul, S. Chakrabandhu, S. Wanwilairat, D. Tippanya, W. Nobnop, N. Pukanhaphan, R.M. Galalae, I. Chitapanarux // *Gynecol Oncol.* – 2013. – N 130. – P. 81-85.

115. Tomita, N. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer in Japan, 2003-2005: changing trends in the pattern of care process / N. Tomita, T. Toita, T. Kodaira // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – N 83 (5). – P. 1506-1513.

116. Umayahara, K. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced uterine cervical cancer: The JACCRO GY-01 trial / K. Umayahara, M. Takekuma, Y. Hitashima, S.E. Noda, T. Ohno, E. Miyagi, F. Hirahara, E. Hirata, E. Kondo, T. Tabata, Y. Nagai, Y. Aoki, M. Wakatsuki, M. Takeuchi, T. Toita, N. Takeshima, K. Takizawa // *J. Gynecol Oncol.* – 2016. – N 140 (2). – P. 253-8.

117. van de Bunt, L. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: the impact of tumor regression / L. van de Bunt, U.A. van der Heide, M. Ketelaars, G.A. de Kort, I.M. Jurgenliemk-Schulz // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – N 64 (1). – P. 189-196.

118. Van Limbergen. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при РШМ // *Материалы Европейской школы онкологии Семинар на Красной площади 'Современные аспекты онкогинекологии'*. – Москва, 2009. – С. 11-27.

119. Vargo, J. Image-based brachytherapy for cervical cancer / John A Vargo and Sushil Beriwal // *World J Clin Oncol.* – 2014. – N 5 (5). – P. 921-930.

120. Varqhese, S.S. Concurrent chemo-irradiation with weekly cisplatin and paclitaxel in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of cervix: a phase II study / S.S. Varqhese, T.S. Ram, S.P. Pavamani, E.M. Thomas, V. Jeyaseelan, P.N. Viswanathan // *J Cancer Res Ther.* – 2014. – N 10 (2). – P. 330-6.

121. Viswanathan, A.N. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles / A.N. Viswanathan, B. Thomadsen; American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee; American Brachytherapy Society // *Brachytherapy.* – 2012. – N 11 (1). – P. 33-46.

122. Viswanathan, A.N. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy / A.N. Viswanathan, S. Beriwal, J.F. De Los Santos, D.J. Demanes, D. Gaffney, J. Hansen, E. Jones, C. Kirisits, B. Thomadsen, B. Erickson // *Brachytherapy*. – 2012. – N 11. – P. 47-52.

123. Viswanathan, A.N. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer / A.N. Viswanathan, B. Erickson, D.K. Gaffney, S. Beriwal, S.K. Bhatia, Lee Burnett O 3rd, D.P. D'Souza, N. Patil, M.G. Haddock, A. Jhingran et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2014. – N 90 (2). – P. 320-8.

124. Viswanathan, A.N. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours / A.N. Viswanathan, J. Dimopoulos, C. Kirisits, D. Berger, R. Pötter // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2007. – N 68 (2). – P. 491-8.

125. Wang, X. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer / X. Wang, R. Liu, B. Ma, K. Yang, J. Tian, L. Jiang, Z.G. Bai, X.Y. Hao, J. Wang, J. Li, S.L. Sun, H. Yin // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014 Oct 9.

126. 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, J.H. Malfetano, E.V. Hannigan, W.C. Fowler, et al. // *J Clin Oncol*. – 1999. – N 17. – P. 1339-1348.

127. Yoshida, K. Preliminary results of MRI-assisted high-dose-rate interstitial brachytherapy for uterine cervical cancer / K. Yoshida, H. Yamazaki, T. Takenaka, T. Kotsuma, S. Miyake, M. Mikami Ueda, M. Yoshida, K. Masui, Y. Yoshioka, Y. Uesugi, T. Shimbo, N. Yoshikawa, H. Yoshioka, K. Aramoto, Y. Narumi, S. Yamada, K. Tatsumi, E. Tanaka. // *Brachytherapy*. – 2015. – N 14 (1).

128. Yoshida, Ken. Role of vaginal pallor reaction in predicting late vaginal stenosis after high-dose-rate brachytherapy in treatment-naive patients with cervical cancer / Ken Yoshida, Hideya Yamazaki, Satoaki Nakamura, Koji Masui, Tadayuki Kotsuma, Hironori Akiyama, Eiichi Tanaka, Nobuhiko Yoshikawa, Yasuo Uesugi, Taiju Shimbo, Yoshifumi Narumi, and Yasuo Yoshioka // *Gynecol Oncol.* – 2015. – N 26 (3). – P. 179-184.

129. Zhai, D.Y. RapidArc radiotherapy for whole pelvic lymph node in cervical cancer with 6 and 15 MV, A treatment planning comparison with fixed field IMRT / D.Y. Zhai, Y. Yin, G.Z. Gong, T.H. Liu, J.H. Chen, C.S. Ma, J. Lu // *J Radiat Res.* – 2013. – N 54. – P. 166-173.

130. Zwahlen, D. Magnetic resonance imaging-guided intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix / D. Zwahlen, J. Jezioranski, P. Chan, M.A. Haider, Y.B. Cho, I. Yeung, W. Levin, L. Manchul, A. Fyles, M. Milosevic // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – N 74 (4). – P. 1157-64.

СПИСОК ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

РШМ – рак шейки матки

МРРШМ – местнораспространенный рак шейки матки

ХЛТ – химиолучевая терапия

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

ЛТ – лучевая терапия

ВПЛТ – внутрисполостная лучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ПХТ – полихимиотерапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

Гр – Грей

ОВ – общая выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

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) – клинический объем мишени

PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени

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

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