

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **Стилиди Иван Сократович**).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук, профессор

Кравец Ольга Александровна
Горбунова Вера Андреевна

Официальные оппоненты:

Крикунова Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Борисов Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий дневным стационаром с отделением амбулаторной химиотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы»

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «27» июня 2019 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться одним из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин, занимая 6 место в структуре заболеваемости (Давыдов М.И., 2014).

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 (Каприн А.Д., 2017).

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%). Следует отметить, что РШМ 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% (Каприн А.Д., 2017).

Основным методом лечения распространенного РШМ является лучевая терапия.

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.

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. 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) (Keys H.M., 1999; Morris M., 1999; Rose P.G., 1999; Whitney C.W., 1999; Green J.A., 2001; Pearcey R., 2002; Eifel P.J., 2004).

В настоящее время стандартом лечения местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ) является химиолучевая терапия с еженедельным введением цисплатина в дозе 40

мг/м² (McNeil C., 1999; Ruy S.Y., 2011; Nagy V.M., 2012; Petrelli F., 2014; Моисеенко В.М., 2014).

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.

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 внутриволостной лучевой терапии с использованием КТ и МРТ визуализации.

Научная новизна

Впервые в России проведена оценка непосредственной эффективности и отдаленных результатов методик лучевой и химиолучевой терапии (цисплатин, иринотекан + цисплатин, паклитаксел + цисплатин) в лечении больных распространенным раком шейки матки. Получены данные на основе применения современных методических подходов использования конформной лучевой терапии и внутриволостной брахитерапии под контролем МРТ/КТ визуализации.

Выполнена оценка конформности и гомогенности методик дистанционного облучения больных, а также проведен анализ дозового распределения на критические органы и

опухолевый объем при дозиметрическом планировании внутриполостной лучевой терапии с использованием КТ и МРТ изображений.

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 внутриполостной лучевой терапии под контролем визуализации, а также новые схемы химиотерапии позволяют улучшить отдаленные результаты лечения.

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 внутриполостной лучевой терапии по МРТ изображениям снижает дозовую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку при адекватном охвате опухолевого объема HR CTV.

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 отделениях радиохирургии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2011 по 2015гг.

Пациенты распределены по следующим группам:

- Группа А (группа контроля, ретроспективная): самостоятельный курс сочетанной лучевой терапии: конформная лучевая терапия на область малого таза, зоны регионарного метастазирования ± парааортальную область (72 пациента)
- Группа В (ретроспективная): химиолучевая терапия с цисплатином (40 пациентов)
- Группа С (проспективная): химиолучевая терапия с комбинацией иринотекан + цисплатин (39 пациентов)
- Группа D (проспективная): химиолучевая терапия с комбинацией паклитаксел + цисплатин (39 пациентов)

Всем больным проводилась идентичная методика сочетанной лучевой терапии: конформная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования с последующей внутриволостной лучевой терапией. В группе В проведено химиолучевое лечение с использованием цисплатина 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 адьювантными курсами ХТ.

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. 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.

Степень достоверности и апробация полученных 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.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите 12 сентября 2017 года на совместной научной конференции отделения радиохирургии, отделения химиотерапии, отделения гинекологического, отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ КО и

радиологического отделения НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на XXI Российском онкологическом конгрессе (14-16 ноября 2017 года), на научно-практической конференции «Инновационные методы адъювантной и неoadъювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей» (22-23 ноября 2018 года), а также на II Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (15-16 февраля 2019 года).

Личный вклад

Автор непосредственно участвовал в процессе обследования, лечения больных, включенных в диссертационное исследование. Автором самостоятельно проведен анализ состояния вопроса по данным отечественной и зарубежной литературы. Выполнена работа по количественной оценке, статистическая обработка и интерпретация данных, полученных в результате исследования. Автор провел подробный анализ результатов исследования, сформулировал выводы и оформил диссертационную работу.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют соответствующим специальностям 14.01.12 — онкология («медицинские науки») и областям исследований п. 5. «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохирургии» и п. 6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов» и 14.01.13 — лучевая диагностика, лучевая терапия («медицинские науки») и области исследований п. 2 «Лучевая терапия: клиническая онкология: различные варианты лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения»

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научные статьи, включенные в перечень ВАК.

Объем и структура работы

Диссертационная работа построена в монографическом стиле и изложена на 150 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 7 глав (обзор литературы, материалы и методы, 4 главы результатов лечения, заключение), выводов, списка литературы и списка терминов и сокращений. Работа проиллюстрирована 39 таблицами и 40 рисунками. Перечень использованной литературы включает 15 отечественных и 115 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы

В научное исследование включен анализ данных 190 больных с клиническим диагнозом рак шейки матки T2b-3bN0-1M0-1 (метастазы в парааортальные лимфатические узлы), которым проводилось сочетанное лучевое или химиолучевое лечение в отделении радиохирургии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2011 по 2015 гг. Для анализа материала все пациенты разделены на группы (табл. 1):

Таблица 1 – Дизайн исследования

Группа	Режим лечения	Внутриполостная лучевая терапия	Адьювантная химиотерапия
Группа А (n=72) контроль	ДЛТ		
Группа В (n=40)	ДЛТ + цисплатин 40 мг/м ² еженедельно 6 введений		
Группа С (n=39)	ДЛТ + иринотекан 20 мг/м ² + цисплатин 20 мг/м ² еженедельно 6 введений		Иринотекан 65 мг/м ² + цисплатин 75 мг/м ² в 1,8 дни каждый 21 день, 2 курса
Группа D (n=39)	ДЛТ + паклитаксел 30 мг/м ² + цисплатин 20 мг/м ² еженедельно 6 введений	Паклитаксел 175мг/м ² + цисплатин 75 мг/м ² каждый 21 день, 2 курса	

Примечание: ДЛТ – конформная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования ± парааортальная область РОД 2 Гр, ежедневно 5 дней в неделю, 25 фракций до СОД 50 Гр; Внутриполостная лучевая терапия – РОД 7,5 Гр, 1 раз в 6 дней, 4 фракции.

Для оценки распространенности опухолевого процесса перед началом лечения всем больным проведено обследование: гинекологический осмотр, включающий в себя осмотр шейки матки в зеркалах и бимануальное вагинальное исследование, биопсия опухоли шейки матки, морфологическое исследование опухоли, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинных и шейно-надключичных лимфатических узлов, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, лабораторные тесты: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, ректороманоскопия, цистоскопия, радиоизотопная ренография. По показаниям выполняли ПЭТ-КТ.

Методика лучевой терапии:

На 1 этапе проводилась дистанционная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования на ускорителе электронов Clinac с MLC энергией фотонов 6 – 18 МэВ технологиями 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 всем больным проведена внутриволостная лучевая терапия (ВПЛТ) на аппарате Микроселектрон HDR с источником излучения ^{192}Ir с трехмерным дозиметрическим планированием по КТ/МРТ изображениям, 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.

Режим химиотерапии.

Еженедельное введение химиопрепаратов на фоне ДЛТ осуществлялось в следующих дозах: цисплатин 40 мг/м^2 в группе В, иринотекан 20 мг/м^2 + цисплатин 20 мг/м^2 в группе С, паклитаксел 30 мг/м^2 + цисплатин 20 мг/м^2 в группе D. Первое введение проводилось на СОД 2-10 Гр, запланировано 6 введений. Через 2 недели после окончания внутриволостной лучевой терапии больным в группах С и D проводилось 2 курса адъювантной ХТ по схеме: иринотекан 65 мг/м^2 + цисплатин 75 мг/м^2 в 1,8 дни каждый 21 день либо паклитаксел 175 мг/м^2 + цисплатин 75 мг/м^2 каждый 21 день, соответственно.

При проведении клинической характеристики больных (табл.2), выявлено, что наиболее благоприятной с прогностической точки зрения является группа А: доля больных РШМ IIb стадии составила 33,3%, IIb – 58,4%, отсутствие поражения лимфатических узлов выявлено у 61,1% больных. Наиболее неблагоприятными 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). 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%, $p = 0,05$).

Таблица 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	Иb IIIb IVb*	17,5 (7) 62,5 (25) 20,0 (8)	15,4 (6) ** 71,8 (28) 12,8 (5)	10,3 (4)v 69,2 (27) 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)
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.

Непосредственный эффект оценивали через 1 месяц в группах, где проводилась адьювантная химиотерапия или через 2 месяца после окончания лучевой или химиолучевой терапии по результатам гинекологического осмотра, УЗИ малого таза и зон регионарного метастазирования и МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием.

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. Оценка ранних повреждений проводилась по стандартной шкале токсичности CTC AE версия 4.0 и по шкале токсичности RTOG/EORTC. Оценка поздних повреждений проводилась по шкале токсичности RTOG/EORTC.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе непосредственной эффективности все режимы оказались высокоэффективными без статистической значимой разницы: объективный ответ достигнут у 94,4% в группе А, у 97,5% в группе В и в 100% в группе С, 97,4% в группе D (табл. 3). 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.

Таблица 3 – Непосредственная эффективность режимов

Группа Эффект, %	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%)

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.

При анализе выявлено, что применение комбинированных режимов химиотерапии (группа С и D) 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. Но 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).

Таблица 4 – Сроки прогрессирования больных РШМ ШЬ 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 лучевой терапии в условиях трехмерного планирования, 3х-летний локальный контроль среди всех 190 больных составил 94,7% ± 1,6%; для групп А, В, С и D – 90,3 ± 3,6%, 100%, 94,9 ± 3,5% и 100%, соответственно. 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% ($p = 0,05$).

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.

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.

При анализе не выявлено статистически значимых различий 3-х летних показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах больных РШМ независимо от стадии (табл. 5).

Таблица 5 – 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

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. 6, рис. 1).

Таблица 6 – Общая выживаемость больных РШМ IIIb стадии

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

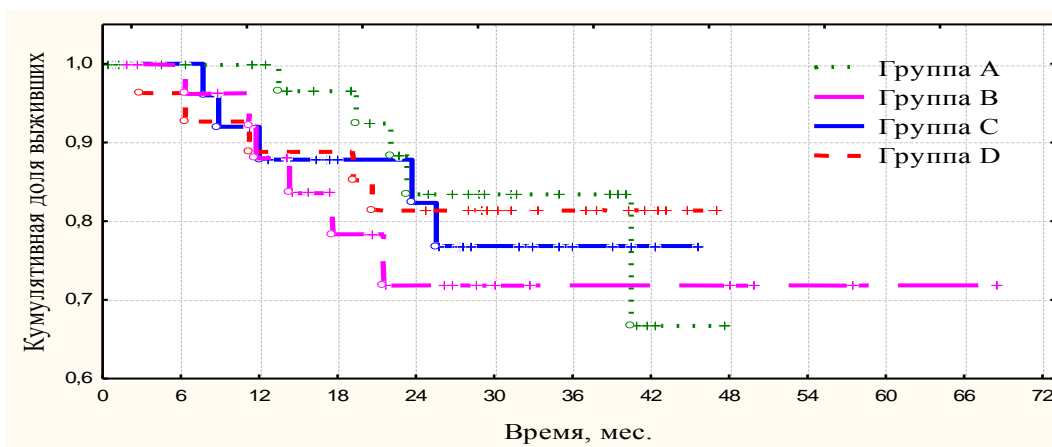


Рисунок 1 – Общая выживаемость больных Шв стадией РШМ по группам (А vs В $p = 0,28$; А vs С $p = 0,54$; А vs D $p = 0,9$)

Результаты одногодичной ВБП при Шв стадии у больных РШМ в группах В и D, которая составила $79,2\% \pm 8,3\%$ и $88,9\% \pm 6,0\%$ 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 ($96,3\% \pm 3,6\%$ 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 $59,0\% \pm 11,4\%$, $p = 0,31$). 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 ($59,0\% \pm 11,4\%$, $p = 0,49$ и $p = 0,69$, соответственно) (табл. 7, рис. 2).

Таблица 7 – Выживаемость без прогрессирования больных РШМ Шв стадии

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

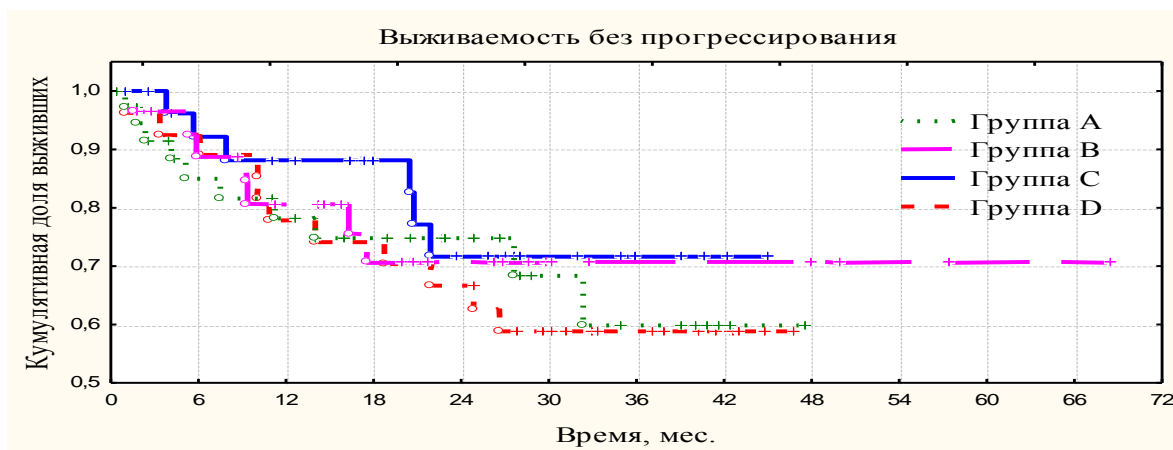


Рисунок 2 – Выживаемость без прогрессирования больных IIIb стадией РШМ по группам (A vs B $p = 0,49$; A vs C $p = 0,31$; A vs D $p = 0,69$)

При анализе достоверных различий в показателях ОВ больных с умеренной степенью дифференцировки плоскоклеточного РШМ в группах не получено (табл. 8, рис. 3). Медиана ОВ во всех группах не достигнута.

Таблица 8 – Общая выживаемость больных умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ

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

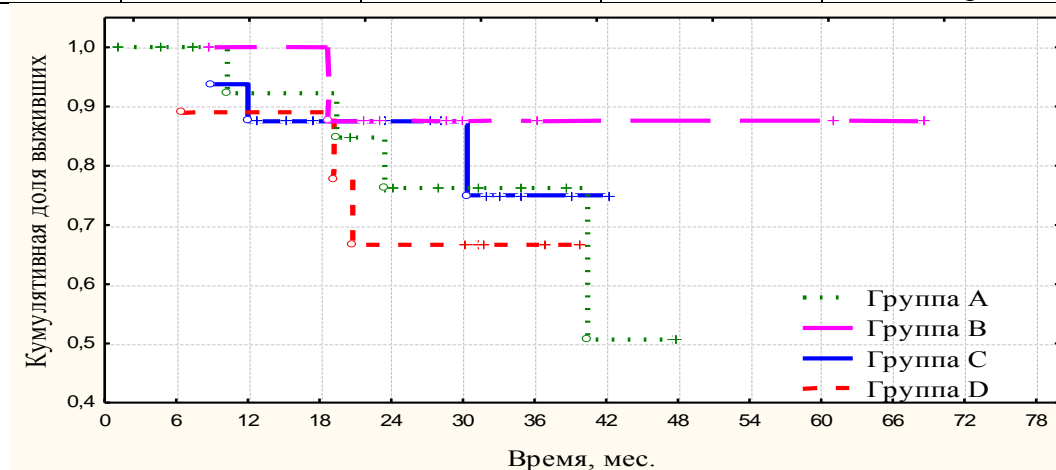


Рисунок 3 – Общая выживаемость больных умереннодифференцированным РШМ в группах (A vs B $p = 0,41$; A vs C $p = 0,67$; A vs D $p = 0,57$)

В ходе исследования отмечены достоверно лучшие показатели 3-х летней ВБП у больных РШМ с умеренной степенью дифференцировки опухоли в группе В по сравнению с

группой А ($88,9\% \pm 10,5\%$ против $34,3\% \pm 14,5\%$, соответственно, $p = 0,031$) (табл. 9, рис. 4). Медиана ВВП в группе А составила 24,4 мес., в группах В, С и D - не достигнута.

Таблица 9 – Выживаемость без прогрессирования пациенток умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ

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

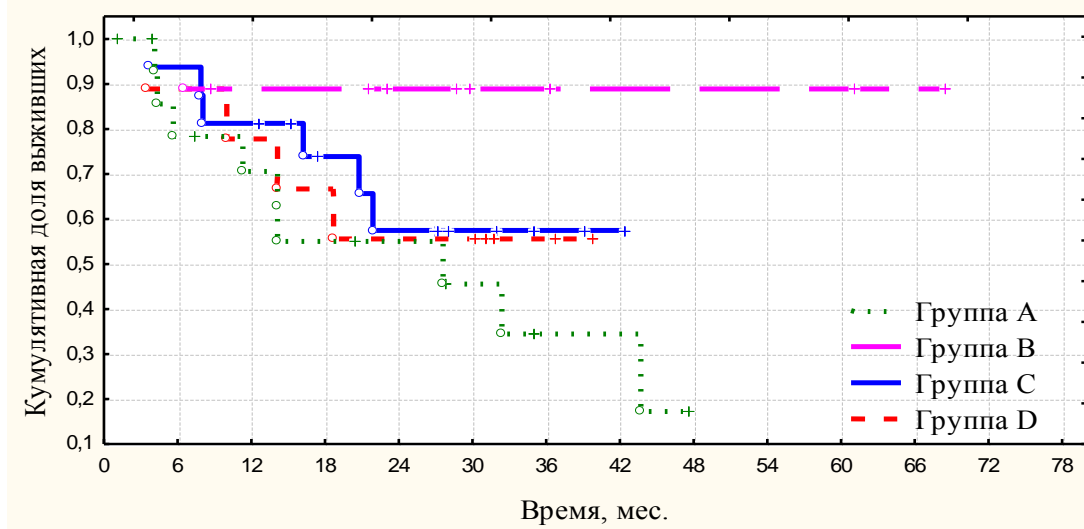


Рисунок 4 – Выживаемость без прогрессирования больных умереннодифференцированным плоскоклеточным РШМ по группам (А vs В $p = 0,031$; А vs С $p = 0,35$; А vs D $p = 0,89$)

При анализе результатов лечения больных низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ не выявлено статистически значимых преимуществ в показателях ОВ по сравнению с группой А (табл. 10, рис. 5). Медиана ОВ в подгруппе больных В составила 21,4 мес., в подгруппах больных А, С и D медиана ОВ не достигнута.

Таблица 10 – Общая выживаемость пациенток с низкой степенью дифференцировки плоскоклеточного РШМ

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

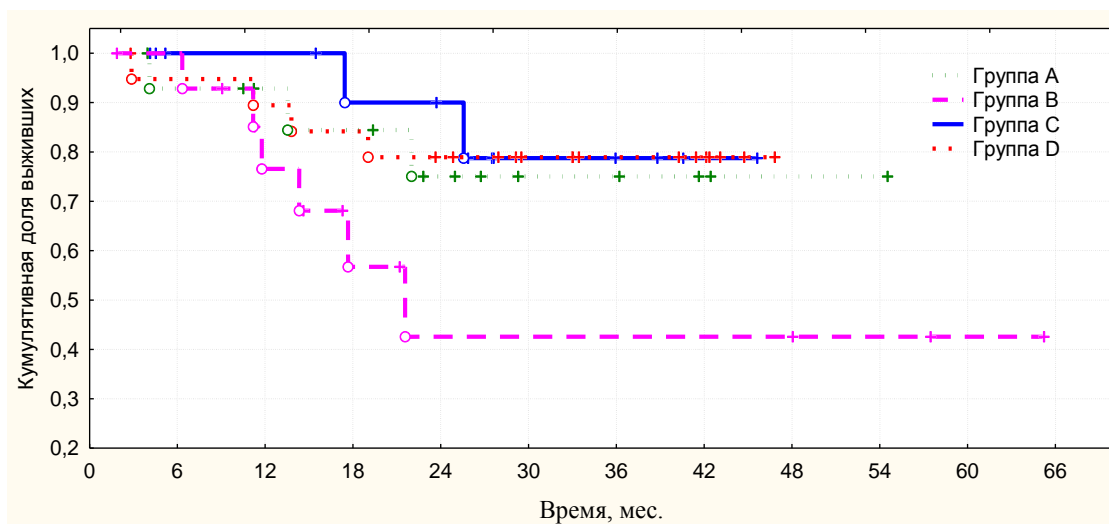


Рисунок 5 – Общая выживаемость больных низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ по группам (A vs B $p = 0,14$; A vs C $p = 0,77$; A vs D $p = 0,89$)

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 ($n=15$) ($80,8\% \pm 12,3\%$ и $42,1\% \pm 11,3\%$, соответственно, $p = 0,036$). Статистически значимых преимуществ в показателях ВБП в группах А и D не получено ($p > 0,05$) (табл. 11, рис. 6).

Таблица 11 – Выживаемость без прогрессирования пациенток плоскоклеточным РШМ низкой степенью дифференцировки

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

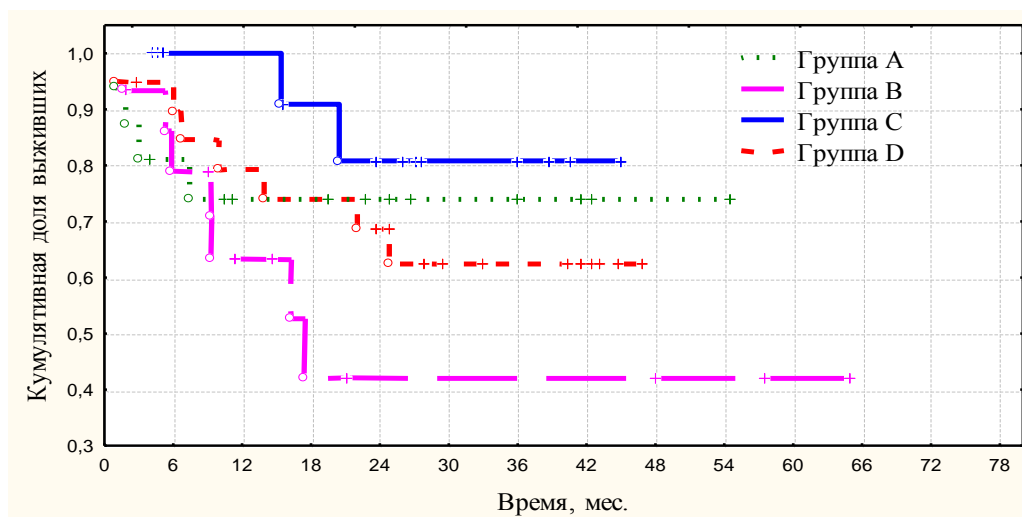


Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования больных низкодифференцированным плоскоклеточным РШМ по группам (A vs B $p = 0,3$; A vs C $p = 0,37$; A vs D $p = 0,83$; A vs B $p = 0,036$)

При анализе пропорциональных рисков независимыми факторами, указывающими на низкую выживаемость, не выявлено фактора статистически значимо влияющего на риск смерти в группах. Однако, в группе В наиболее значимым фактором прогрессирования является низкая степень дифференцировки плоскоклеточного РШМ.

Данные представлены в таблице 12, рисунке 7.

Таблица 12 – 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	$p=0,42$	$p=0,14$	$p=0,89$	$p=0,89$

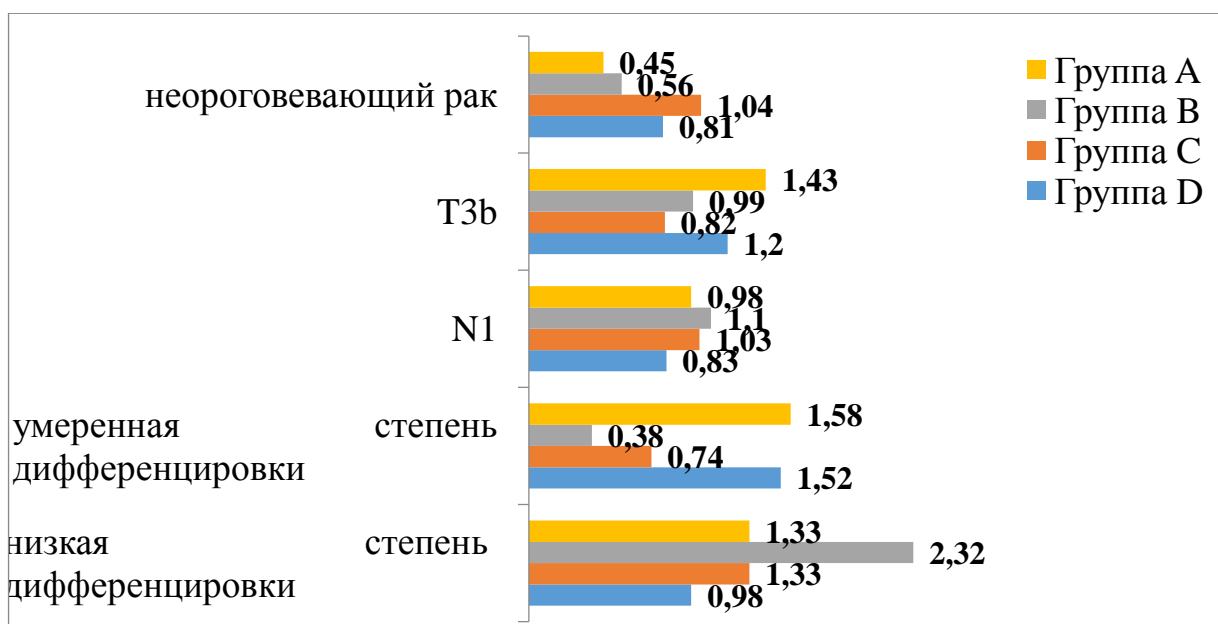


Рисунок 7 – Анализ рисков (Модель Кокса)

Оценка гематологической токсичности лечения.

Наиболее часто в исследуемых группах встречалась анемия 1-2 степени без статистически значимых различий. 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%. Статически значимых различий в частоте регистрации анемии 3 степени не выявлено: в группах С и D она составила по 2,6%, в группе В – 2,5%, в группе А – не отмечено ($p > 0,05$).

При анализе данных отмечены более высокие показатели лейкопении в группах химиолучевой терапии по сравнению с группой СЛТ. Так, 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 составила 30%, 35,9% и 23,1% соответственно, по сравнению с группой А – 8,3%. ($p > 0,05$). Статистически значимых различий в частоте выявления лейкопении 3 степени 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. 8). Гематологической токсичности 4 степени не зарегистрировано.

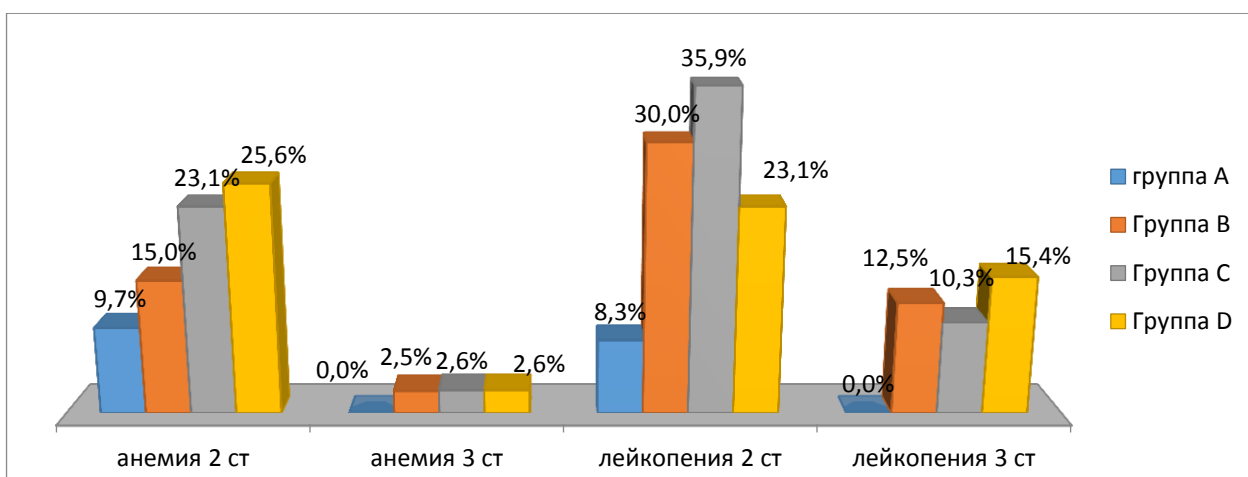


Рисунок 8 – Гематологическая токсичность режимов

Оценка реакций и осложнений.

Всем больным, включенным в исследование, СЛТ была проведена в запланированном объеме без вынужденных перерывов. Нами не было получено статистически значимых различий в суммарных дозах на объем РTV ($p > 0,05$) (таблица 13).

Таблица 13 – Суммарные дозы на мишень от этапа СЛТ

	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
СД РTV, 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 ($p > 0,05$) (табл. 14).

Таблица 14 – Дозы на критические органы от этапа СЛТ

	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D
D2сс 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)
D2сс 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)

При проведении сравнительного анализа ранних повреждений по группам, 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. 9). Отмечено 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% больных. Таким образом, увеличение частоты гастроинтестинальной токсичности, возможно, обусловлено токсическим влиянием иринотекана на слизистую оболочку кишечника.

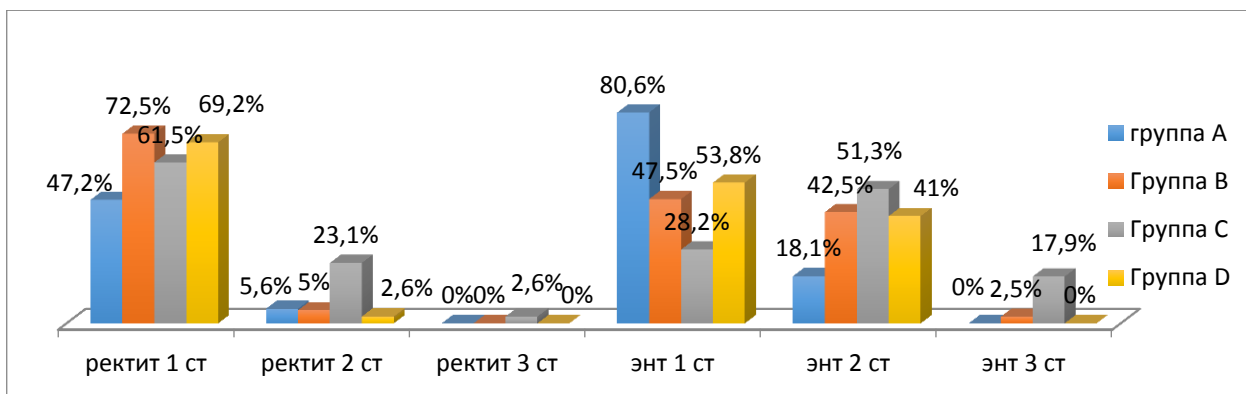


Рисунок 9 – Гастроинтестинальная токсичность в группах больных РШМ

Примечание: энт – энтероколит.

У большинства больных выявлены лучевые реакции со стороны мочевого пузыря в виде цистита 1 степени (рис. 10). 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%, а в группах А и D – не зарегистрировано (рис. 10).

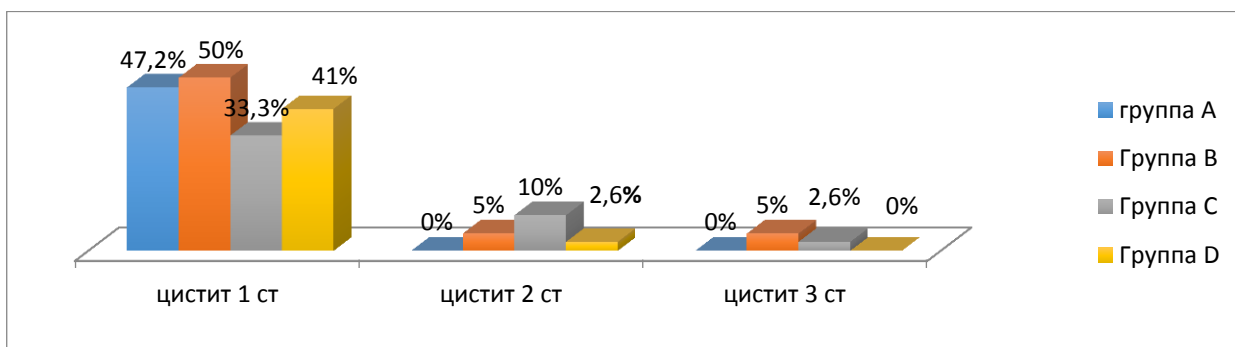


Рисунок 10 – Ранняя токсичность со стороны мочевыделительной системы у больных РШМ

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 (рис. 11).

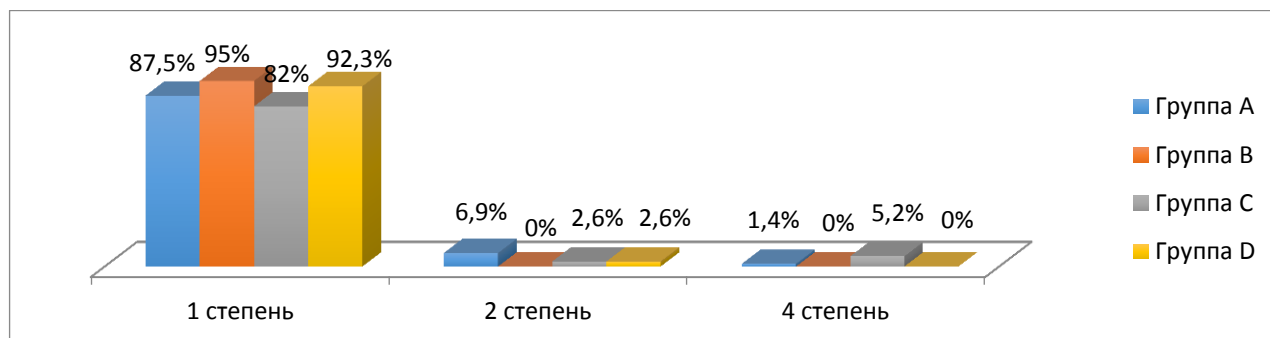


Рисунок 11 – Ранние повреждения слизистой влагалища и шейки матки

Средние сроки возникновения лучевых осложнений по группам статистически значимо не отличались: 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 ($p > 0,05$).

Частота поздней токсичности со стороны мочевого пузыря 1 степени в группах не отличалась и была от 5,0% до 5,6% (рис.12). Однако, в группах С и D прослеживается тенденция к увеличению частоты токсичности 2 и 3 степени по сравнению с группой А (в группах С и D равнозначно у 15,0% \pm 5,8% больных против группы А – 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.

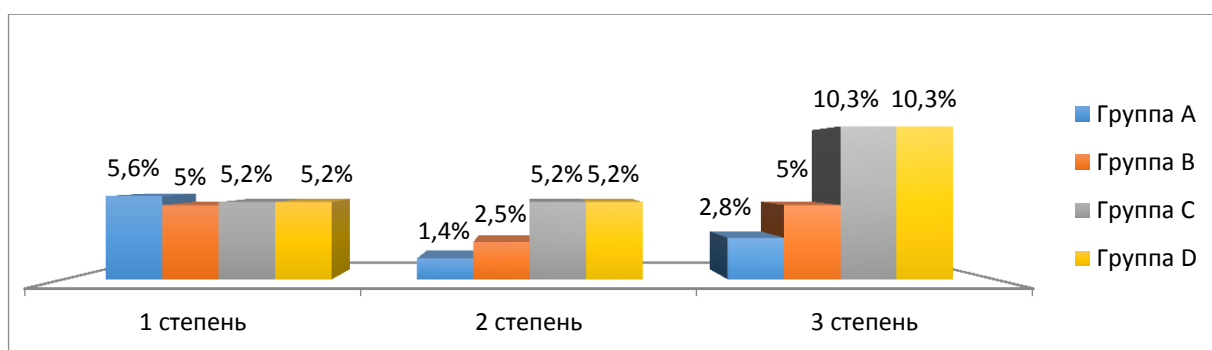


Рисунок 12 – Поздние повреждения мочевого пузыря у больных РШМ

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 10,3%, $p > 0,05$ (рис. 13). Нами выявлено 4 случая развития ректовагинальных свищей: у 3 (4,2%) пациенток в группе А и у 1 (2,6%) – в группе С. 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 прилежанием 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.

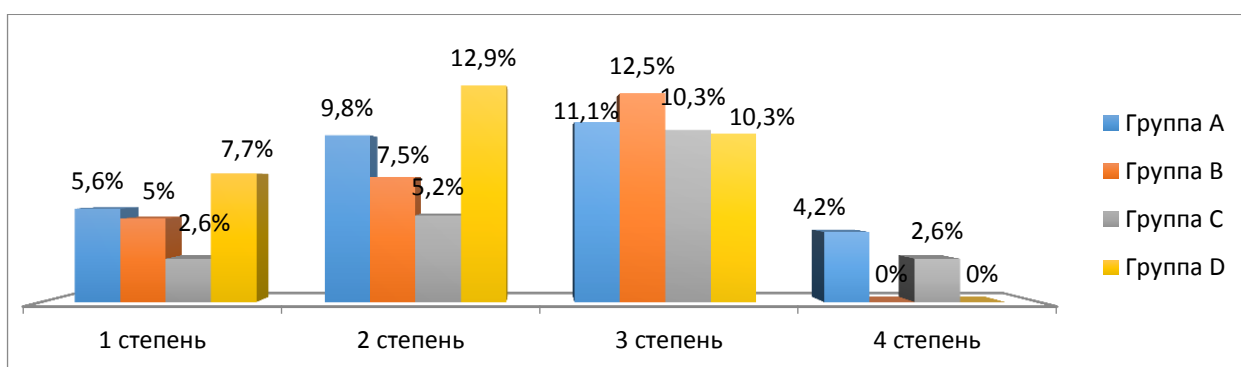


Рисунок 13 – Поздние лучевые ректиты

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

Физические аспекты планирования облучения.

Оценка программ дистанционной лучевой терапии.

Проведен анализ индексов конформности CI и гомогенности HI дозового распределения при конформном облучении группы больных РШМ Пб-Шб стадии ($n=69$) для технологий 3D CRT ($n=25$), IMRT ($n=25$), RapidArc ($n=19$).

В соответствии с международными рекомендациями 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 $V_{п}$. Конформность – это мера покрытия изодозой поверхности мишени $V_{п}$. Индекс конформности (CI) определяли по следующей формуле:

$$CI = V_{95\%} / V_{п}$$

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

Согласно МКРЕ № 50 и 62, 89 доза внутри планируемого объема PTV 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 нашем исследовании 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 этой группы составило 0,98 (рис. 14). Для больных в группах IMRT и RapidArc CI находился 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.

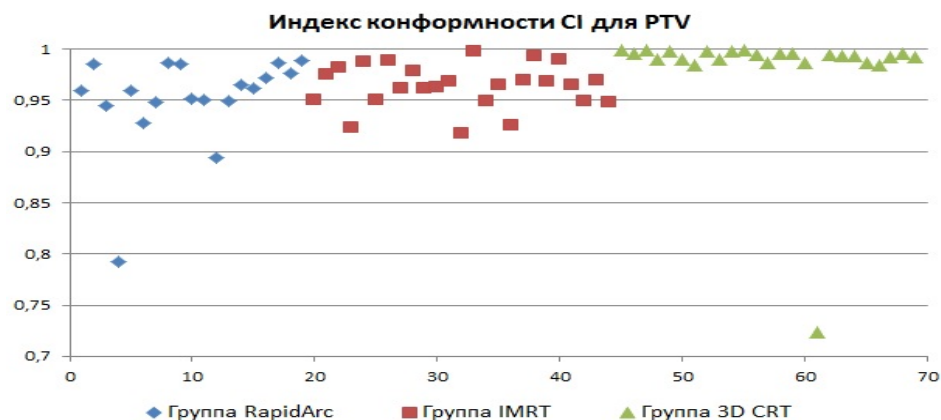


Рисунок 14 – Индекс конформности CI дозы в пределах мишени в зависимости от технологии реализации ЛТ

Индекс гомогенности HI для 96% больных РШМ при дистанционном облучении технологией 3D CRT (рис. 15) 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, находился в пределах $\leq 0,12$. У остальных 48% и 36% пациентов в данных группах HI был в интервале 0,13-0,2 и превышает толерантные значения.

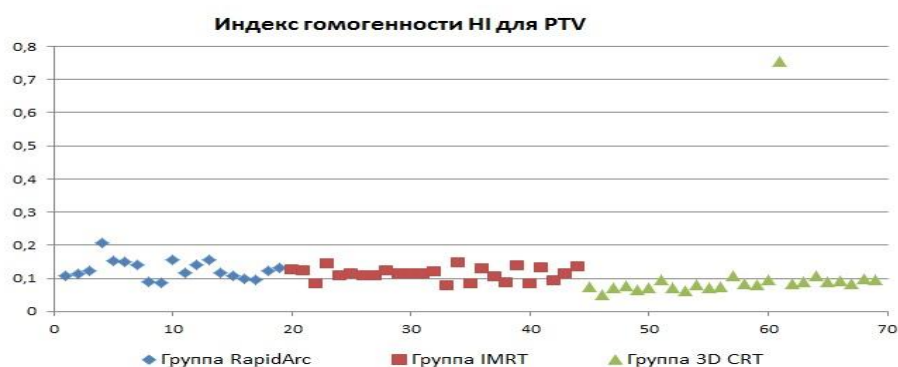


Рисунок 15 – Индекс гомогенности HI дозы в пределах PTV в зависимости от технологии реализации ЛТ

Полученные значения $HI \leq 0,12$ при 3D CRT для группы пациентов РШМ II-III стадий являются предпочтительными при выборе методики облучения этой категории пациентов.

Значения доз на прямую кишку и мочевой пузырь для 100% больных исследуемой группы, при лечении технологией 3D CRT, представлены на графике и находятся в пределах 49 – 53 Гр. При лечении IMRT и Rapid Arc технологиями, дозы на прямую кишку и мочевой пузырь (рис. 16) имеют существенно меньшие значения, 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.

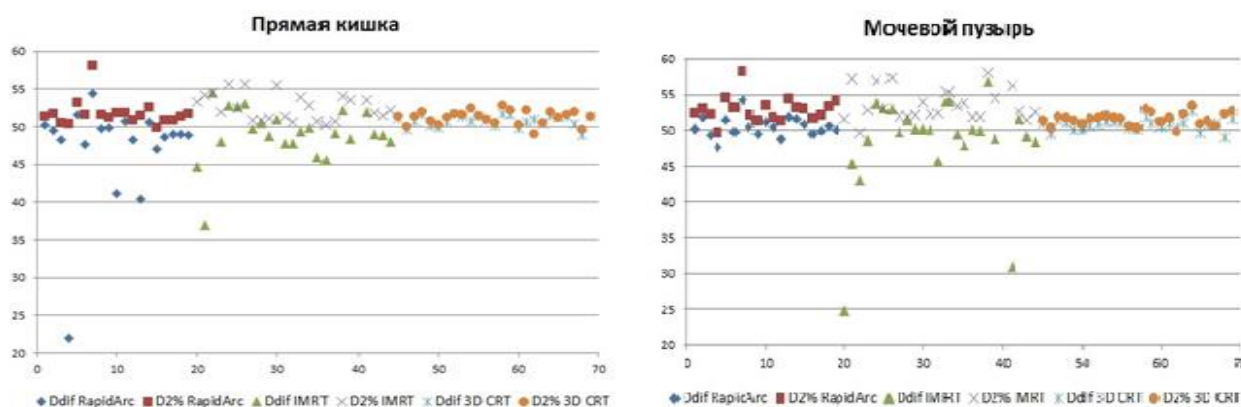


Рисунок 16 – Значение дозы $D_{2\%}$ и модальные значения доз D_{dif} для прямой кишки и мочевого пузыря для методик ДЛТ

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.

ВПЛТ под контролем КТ/МРТ визуализации

Отмечен адекватный дозиметрический охват опухоли на момент проведения ВПЛТ под контролем визуализации по КТ (n=41) или МРТ (n=74) изображениям у больных РШМ IIb-IIIb стадий. 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: мочевой пузырь 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 15).

Таблица 15 – 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 (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.

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 $74,2\% \pm 7,5\%$ ($p = 0,049$). 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 IIIb 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 объема PTV выявил преимущественное использование методик 3D CRT и IMRT в лечении местнораспространенного РШМ.

8 Планирование внутриволостной 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В ЖУРНАЛАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ПЕРЕЧНЕМ ВАК ПРИ МИНОРБНАУКИ РОССИИ:

1. Количественная оценка качества планирования дистанционной лучевой терапии больных с распространенным раком шейки матки / И.М. Лебедеенко, **Е.А. Романова**, А.А. Белова, О.А. Кравец, А.А. Межеумова // Медицинская техника. – 2018. — №4. – С.33-35.
2. Трехмерное планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки / О.А. Кравец, **Е.А. Романова**, О.В. Козлов, А.В. Гаврилова, А.А. Белова, М.И. Нечушкин // Вопросы онкологии. – 2018. - №5. – том 64. – С.645-650.
3. Современные методики лучевой терапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки / **Е.А. Романова**, О.А. Кравец, М.И.Нечушкин // «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина». – 2017. – №2. – том 28. – С.26-31.
4. Эффективность комбинированных цисплатинсодержащих режимов в химиолучевой терапии рака шейки матки / И.Я. Базаева, В.А. Горбунова, О.А. Кравец, С.В. Хохлова, **Е.А. Романова** // Современная онкология. – 2015. – №. – том 17. – С. 100-104.