

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРО- СТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Ю.М. Крейнина, В.А. Титова

Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва
kreynina@yandex.ru

В работе на репрезентативном клиническом материале одноцентрового исследования — 342 оперированных больных местнораспространенным раком шейки матки, дана статистическая оценка влияния выделенных клинико-морфологических прогностических факторов на отдаленные результаты лечения в основной и контрольной группах, определены современные принципы формирования программ послеоперационной лучевой терапии в лечении больных МРРШМ на основании индивидуальных карт учета клинико-морфологических факторов прогноза. Продемонстрировано значимое улучшение общей и безрецидивной выживаемости больных в основной группе после применения модифицированных программ лучевой терапии по сравнению с конвенциональной комбинированной терапией, с достижением показателей $74,0 \pm 2,9\%$ против $41,6 \pm 5,3\%$ и $71,9 \pm 4,6\%$ против $57,9 \pm 4,0\%$ соответственно ($P < 0,001$), улучшением на 15% по сравнению с модифицированными программами комбинированного лечения отдаленных результатов лечения больных при применении таксано-платиновых схем неoadъювантной химиотерапии.

CLINICO-MORPHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS AS A BASIS OF POSTOPERATIVE IMAGE-GUIDED RADIOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER PATIENTS UNDERGONE RADICAL SURGERY

J.M. Kreynina, V.A. Titova

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

342 patients with verified locally advanced cervical cancer were included after surgery, 246 pts. in research group (branch A — 152 pts. after primary surgery, branch B — 94 pts. after surgery with previous taxan-platinum based chemotherapy), 96 pts. — in retrospective control group. In whole, 20 different clinical and morphological parameters were picked out, analyzed with Cox multivariate regressive analyses and compared in two groups as significant factors for tumor progression. It was demonstrated that primary tumor volume over 30cm^3 (HR 1,64, 95%CI 1,07–2,51, $P=0,024$); cervical stroma invasion over 1/3 (HR 1,60, 95% CI 1,11–2,31, $P=0,011$); uterine involvement with myometrium invasion over 5мм (HR 1,38, 95% CI 1,04–1,84, $P=0,026$); parametrium or vagina involvement (HR 1,86, 95% CI 1,23–2,82, $P=0,003$); 0-I Grade of therapeutic pathomorphosis after neoadjuvant radiotherapy (HR 1,54, 95% CI 1,03–2,31, $P=0,036$); positive resection margin (HR 1,81, 95% CI 1,35–2,41, $P=0,002$); tumor embolus in lymphatic and blood vessels (HR 1,79, 95% CI 1,19–2,68, $P=0,005$); lymph node metastases (HR 1,86, 95% CI 1,13–3,04, $P=0,014$); cytoreductive surgery (HR 2,01, 95% CI 1,28–3,16, $P=0,002$); heavy intraoperative bleeding with persistant anemia II–III (HR 1,49, 95% CI 1,15–1,95, $P=0,003$) significantly decrease the disease free survival (DFS) rates in control group, after conventional postoperative radiotherapy. The principles of postoperative radiotherapy dose and volume individual choice were formed according to individual predictive factors evaluation. Overall (OS) and DFS rates were evaluated in research group, after modified image-guided radiotherapy, and the significant survival improvement was shown in comparison with control group (60-month OS $74,0 \pm 2,9\%$ vs $41,6 \pm 5,3\%$, DFS $71,9 \pm 4,6\%$ vs $57,9 \pm 4,0\%$ ($P < 0,001$), with 15% additional survival improvement in neoadjuvant chemotherapy patients. According to Cox multivariate analyses in research group, the negative influence of uterine or vagina 2/3 involvement, positive margin, lympho-vascular space invasion and obturator lymph node metastases was successfully overcome by individually planned modified postoperative radiotherapy while parametrium involvement, residual tumor of any size after surgery, ineffective neoadjuvant therapy still significantly decreased DFS rates.

Keywords: cervical cancer, locally advanced, surgery, radiotherapy, chemotherapy, prognostic factors.

Введение

Эффективное лечение местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ) остается одной из значимых проблем современной онкогинекологии. Растущие показатели заболеваемости и смертности среди женщин репродуктивного возраста, высокая частота выявления и неудовлетворительные результаты лечения местнораспространенных форм опухоли при использовании лучевого воздействия в качестве монотерапии обусловили необходимость разработки принципиально новых подходов к терапии данного заболевания [1, 2, 4, 6, 7, 8, 13, 14, 18].

Повышение эффективности лечения больных МРРШМ связывается сегодня большинством исследователей с заменой лучевого лечения в монорежиме на многокомпонентную терапию; плановым использованием в программах лечения хирургического вмешательства и цитостатиков в различных сочетаниях с лучевой терапией; технологическим совершенствованием базового — лучевого метода на основе дифференцированного выбора параметров облучения и модификации радиочувствительности [3, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15]. Однако современные стандарты стадирования рака шейки матки не позволяют однозначно определить показания к выбору варианта лечения при распространенных формах опухоли [1, 8, 9, 10, 18].

Детальный внутризоологический анализ позволил большинству исследователей признать клиническую, морфологическую и прогностическую гетерогенность контингента больных раком шейки матки даже в пределах одной стадии, определив тем самым целесообразность выделения все большего числа подстадий в классификациях FIGO и TNM последних двух пересмотров и широкого спектра дополнительных факторов неблагоприятного прогноза (ФНП) [3, 5, 9, 14, 16, 19, 20], определяющих неудовлетворительные результаты конвенциональной терапии. Огромное число исследований 1980 — 2000-х годов различного уровня доказательности по данному вопросу привели к установлению целого ряда клинико-морфологических и молекулярно-биологических параметров, имеющих различную прогностическую значимость и степень влияния при МРРШМ. Однако большинство исследований имело ретроспективный и поэтому лишь констатирующий характер и не решало напрямую терапевтических задач. Таким образом, определение значимых клинико-морфологических факторов прогноза как основы выбора варианта многокомпонентного лечения МРРШМ явилось одной из ключевых задач настоящего исследования.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 342 пациентки, оперированные по поводу МРРШМ: 246 (72%) больных — в основную группу с модификацией программ облучения, из них 152 (61,8%) — в подгруппу модифицированного комбинированного лечения,

94 (38,2%) — комплексного; 96 (28%) больных составили ретроспективную контрольную группу. Хотелось бы подчеркнуть, что изначально при формировании проспективной части исследования мы не предполагали включение подгруппы комбинированного лечения в основную группу, поскольку интересующий нас контингент составляли больные МРРШМ, не подлежавшие по имевшемуся стандарту хирургическому лечению на первом этапе. Однако в процессе набора клинического материала (2000–2006-й гг.) нам пришлось столкнуться со значительным числом больных МРРШМ Ib2-IIIb стадий, направленных на лучевую терапию из различных учреждений РФ после хирургического этапа лечения, причем большинство из них было оперировано на первом этапе, нередко в условно-радикальном объеме. Стандарты конвенциональной послеоперационной лучевой терапии предусматривали облучение только адьювантного, но не лечебного характера. Разработка программы послеоперационной лучевой терапии для таких больных стала актуальной медико-социальной задачей и потребовала включения этой категории пациенток в настоящее исследование.

В соответствии с критериями включения в подгруппу М-КОМБ вошли 152 больные; 56 (36,8%) из них были оперированы в РНЦРР, 96 (63,2%) — в других учреждениях РФ и стран СНГ, в том числе 58 (60,4%) — в профильных подразделениях региональных онкологических учреждений, 22 (22,9%) — в научно-исследовательских учреждениях, 16 (16,7%) — в стационарах неонкологического профиля. Только половина вошедших в данную подгруппу больных — 83 (54,6%), имели изначально условно-операбельный опухолевый процесс, стадированный как T1b2-T2a, при этом лишь 17 (11,2%) из всех больных данной подгруппы получали неоадьювантное лучевое лечение в виде дистанционной лучевой терапии РОД 2Гр СОД 30–40Гр. Значимый эффект, соответствовавший III–IV степени терапевтического патоморфоза, зафиксирован в результате неоадьювантного лечения только у половины из них — 9 (5,9%) больных.

Остальные больные были оперированы на первом этапе по поводу местно-распространенной опухоли шейки матки, выходящей за пределы органа. Так, опухолевое поражение влагалища было диагностировано у 33 (21,7%) больных данной подгруппы, поражение параметриев — у 28 (18,4%). 123 (80,9%) больных подгруппы М-КОМБ были оперированы в объеме расширенной экстирпации матки с придатками, соответствовавшей преимущественно II, реже — III типу расширенной гистерэктомии по River. Простая экстирпация матки с/без придатков без тазовой лимфаденэктомии была выполнена у 21 (13,8%) больной, макроскопически определяемая остаточная опухоль в малом тазу или лимфатических узлах зафиксирована в протоколах хирургического вмешательства у четверти оперированных в данной подгруппе — 38 (25,7%) больных. У 8 (5,2%) пациенток данной подгруппы объем операции был ограничен

надвлагалищной ампутацией матки с оставлением массива опухоли шейки матки, причем экстренный характер (в связи с профузным кровотечением из половых путей) эти вмешательства имели только у двух из них; у 6 (3,9%) наличие МРРШМ явилось интраоперационной находкой, хирургические вмешательства выполнялись планомерно по поводу гинекологической патологии (миома матки, эндометриозные кисты яичников, тубо-вариальные образования).

Подгруппу комплексного лечения составили 94 пациентки после двух этапов противоопухолевого лечения — хирургического вмешательства и предшествовавшей ему неoadъювантной платиносодержащей ПХТ. Неoadъювантная полихимиотерапия и хирургический этап лечения в 63 (67%) случаях проводились в отделении онкогинекологии РНЦРР (рук. — д.м.н., профессор Л.А. Ашрафян), остальным пациенткам начальные этапы лечения проводились в различных онкологических стационарах РФ. Платиносодержащая НАХТ в рассматриваемой подгруппе подразумевала проведение на дооперационном этапе полициклового полихимиотерапии с использованием препаратов платины (цисплатин, карбоплатин) в сочетании с таксанами, 5-фторурацилом, циклофосфаном, блеомицином, доксорубицином в стандартных терапевтических дозах, с числом циклов от 1 до 4, по 2 цикла у 68 (72,3%) больных, получавших НАХТ. Циклы повторялись раз в 21–28±3 дня, среднее число циклов составило 2,1±1,3. Период от начала химиотерапевтического лечения до хирургического вмешательства колебался от 36 до 176 дней в зависимости от схемы НАХТ, средний период составлял 64,8±19,7 дней. В этой подгруппе контингент больных был существенно более тяжелым и прогностически неблагоприятным по сравнению с подгруппами комбинированного лечения основной и контрольной групп: в нее вошло достоверно меньше больных с Ib2–IIa стадией — 10 (10,7%) человек против 83 (54,6%) и 61 (63,5%) больных в подгруппах КОМБ и М-КОМБ соответственно, $P<0,01$; достоверно большее число больных с НАХТ имели признаки метастатического поражения регионарных лимфоузлов — 50 (53,2%) vs 35 (23%), $P<0,05$. При этом преимущественное число больных в этой подгруппе были оперированы в объеме расширенной экстирпации матки с придатками III типа — 90 (95,7%) пациенток, только у 4 (4,2%) тазовые лимфоузлы не были удалены из-за технических сложностей. Достоверно реже, чем в подгруппах комбинированного лечения, имелись указания на визуально определяемую остаточную опухоль — в 7 (7,4%) случаях против 38 (25,7%), $P<0,05$.

Контрольную группу составили 96 больных МРРШМ, получавших послеоперационное облучение в РНЦРР с 1986 по 2000 год, в том числе 19 (19,8%) — после неoadъювантной лучевой терапии, из них в РНЦРР было оперировано 65 (67,7%) больных, 31 (32,3%) — в других профильных учреждениях Советского Союза, Российской Федерации и СНГ.

Среднее число больных МРРШМ в год, пролеченных в рамках комбинированного лечения в указанный период — $6,86\pm 2,1$ чел., было достоверно ($P<0,02$) ниже аналогичного показателя ($21,7\pm 4,8$ больных в год) в основной группе, что на нашем клиническом материале подтверждает данные отечественной онкологической статистики об увеличении в последнюю декаду доли хирургических вмешательств в структуре методов лечения гинекологического рака. При этом доля больных подгруппы КОМБ, оперированных после неoadъювантной лучевой терапии — ДГТ РОД 2Гр СОД 30–40Гр на область таза, достоверно выше таковой в подгруппе М-КОМБ — 19,8% против 11,2% соответственно, $P<0,01$. Значимый эффект, соответствовавший III–IV степени терапевтического патоморфоза, зафиксирован в результате неoadъювантного лечения в контрольной группе у 11 (11,5%) больных, что не имеет достоверных отличий от аналогичного показателя в подгруппе М-КОМБ. К условно-операбельным, исходя из стадии процесса, могли быть отнесены опухоли у 77 (77,1%) пациенток, что достоверно выше аналогичного показателя (45,4%) в основной группе. Опухолевое поражение влагалища было диагностировано у 28 (29,1%), поражение параметриев — у 13 (13,5%) больных данной подгруппы, что достоверно не отличалось от аналогичных показателей в подгруппе М-КОМБ и было достоверно ниже таковых в подгруппе КОМПЛ ($P<0,05$).

В целом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод об «утяжелении» контингента больных РШМ, подвергнутых хирургическому лечению в основной группе по сравнению с контрольной, и существенном расширении показаний к оперативным вмешательствам при прогностически неблагоприятных вариантах МРРШМ. 70 (72,9%) больных контрольной группы были оперированы в объеме расширенной экстирпации матки с придатками, соответствовавшей преимущественно III типу расширенной гистерэктомии по River. Простая экстирпация матки с/без придатков без тазовой лимфаденэктомии была выполнена у 11 (11,5%) больных, макроскопически определяемая остаточная опухоль в малом тазу или лимфатических узлах описана в протоколах хирургического вмешательства у 8 (8,3%) больных. По объемам хирургического вмешательства подгруппы оперированных в основной и контрольной группе были сопоставимы.

В послеоперационном периоде всем больным контрольной группы была проведена послеоперационная сочетанная лучевая терапия в соответствии с существовавшими стандартами, имевшая профилактический характер по уровню доз и объемам облучения.

Результаты и их обсуждение

Для обработки и анализа клинического материала была сформирована структурная база данных с использованием программы FileMaker Pro 7.0 Mac, имевшая 50 параметров для характеристики каждой больной,

включенной в анализ. Анализ данных производился с помощью стандартных методов медико-биологической статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПК (SPSS 19, SAS 8.0 для Windows, Biostatistics Version 4.3).

Для определения принципов формирования программ облучения при различных вариантах терапии больных МРРШМ, на основании комплексного анализа первичной документации нами было выделено 20 основных клиничко-морфологических факторов, чье влияние на отдаленные результаты могло быть подвергнуто сравнительному анализу в основной и контрольной группах. Были установлены характер и частота выявления этих факторов у оперированных больных МРРШМ в основной и контрольной группах, определено их влияние на общую и безрецидивную выживаемость в контрольной группе с выделением значимых факторов, ухудшающих прогноз, и оценена динамика их прогностической значимости в основной группе, где применялись модифицированные программы послеоперационного облучения.

У 342 оперированных больных МРРШМ, вошедших в исследование, на основании данных выписного эпикриза, операционного протокола и гистологического исследования послеоперационного материала фиксировались: размеры и объем первичной опухоли до начала лечения в см и куб. см (рассчитываемого по формуле расчета объема эллипса — длина × ширина × толщина × 0,52); эффект неоадьювантного лечения (если таковое проводилось); распространенность опухолевого процесса на момент выполнения хирургического вмешательства: глубина инвазии шейки матки по третям толщины и в см; распространение на тело матки и объем его поражения, глубина инвазии миометрия; внеорганный распространение на влагалище, параметрии с одной или двух сторон. Оценивались гистологическая форма опухоли и степень дифференцировки, степень терапевтического патоморфоза в первичной опухоли в результате неоадьювантного лечения (если таковое проводилось); фиксировалось наличие элементов опухоли в границе резекции, эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах; наличие метастазов в лимфатических узлах, их локализация, количество и степень терапевтического патоморфоза после неоадьювантного лечения (если таковое проводилось). Дополнительно фиксировались объем и особенности хирургического лечения (симультантные операции на органах таза и брюшной полости со вскрытием просвета полых органов — резекции и пластики мочеточников, мочевого пузыря, кишки, вмешательства нерадикального объема, интраоперационная кровопотеря более 500 мл), продолжительность послеоперационного периода в сутках до начала лучевого лечения, ранние послеоперационные осложнения, состояние рубца в куполе влагалища; наличие, размеры и объем в куб. см объемных образований (инфильтратов, лимфокист, гематом) в проекции куль-

ти влагалища и полости таза. На основании описаний в первичной документации фиксировали общее состояние больной по шкале ECOG на момент начала лучевого лечения, анамнестические данные об осложнениях II степени в ходе неоадьювантной терапии со стороны кожи и слизистых, ЖКТ, мочевых путей, гематологические нарушения, кардиоваскулярные нарушения, периферическая нейропатия.

На основании данных многофакторного регрессионного анализа и оценки силы корреляционных зависимостей между выделенными клиничко-морфологическими факторами и показателями общей и безрецидивной выживаемости в контрольной группе было установлено, что у оперированных больных МРРШМ, подвергнутых конвенциональному комбинированному лечению, значимыми неблагоприятными факторами, влияющими на отдаленные результаты, являлись: объем первичной опухоли до начала лечения более 30 см³ (относительный риск HR 1,64, 95% доверительный интервал CI 1,07–2,51, P=0,024); инвазия стромы шейки матки более 1/3 (HR 1,60, 95% CI 1,11–2,31, P=0,011); распространение на тело матки с инвазией в миометрий более 5 мм (HR 1,38, 95% CI 1,04–1,84, P=0,026); внеорганный распространение (параметрии, влагалище) (HR 1,86, 95% CI 1,23–2,82, P=0,003); низкая (0–I) степень терапевтического патоморфоза в первичной опухоли после неоадьювантного лечения (HR 1,54, 95% CI 1,03–2,31, P=0,036); элементы опухоли в границе резекции (HR 1,81, 95% CI 1,35–2,41, P=0,002); опухолевые эмболы в лимфатических щелях и кровеносных сосудах (HR 1,79, 95% CI 1,19–2,68, P=0,005); метастазы в лимфатических узлах таза (HR 1,86, 95% CI 1,13–3,04, P=0,014); наличие остаточных опухолей в тазу после хирургического этапа (HR 2,01, 95% CI 1,28–3,16, P=0,002); интраоперационная кровопотеря с последующей стойкой анемией 2–3 степени (HR 1,49, 95% CI 1,15–1,95, P=0,003).

На основании полученных данных нами были сформированы индивидуальные «Карты учета факторов прогноза», заполнявшиеся в основной группе на каждую больную до начала лучевой терапии на основании доступной первичной документации. Анализ частоты встречаемости значимых факторов неблагоприятного прогноза (ФНП) в основной группе позволил заключить, что у 90% оперированных больных МРРШМ в основной группе программы облучения на послеоперационном этапе требовали модификации с целью преодоления негативного влияния выявленных клиничко-морфологических параметров на прогноз. При этом эффекты проведенного неоадьювантного лечения у всех больных, подвергавшихся предоперационной терапии, не были достаточными для отказа от послеоперационного облучения, причем сочетание трех и более ФНП было установлено у 89 (80,1%) леченных предоперационно.

В рамках решения одной из задач настоящего исследования были оптимизированы комплексы топо-

метрической подготовки и мониторинга лучевой терапии в рамках исследуемых вариантов многокомпонентного лечения больных МРРШМ на основе использования эхографии как базового метода визуализации, наравне с КТ-МРТ-топометрией. У оперированных больных МРРШМ алгоритм предлучевой УЗ-топометрии предполагал получение изображения культи влагалища в поперечной и саггитальной плоскостях и в трехмерном изображении, измерение линейных размеров и площади вагинального рубца, визуализацию границы с мочевым пузырем, прямой кишкой с измерением толщины стенки полых органов для выбора объема 100% изодозного контура при внутриполостном облучении. Эхографический мониторинг с выполнением УЗ-топометрии перед каждой фракцией внутриполостного облучения позволил избежать необоснованных процедур репланирования у 70% оперированных больных МРРШМ, а в 30% осложненных случаев — своевременно определить показания и сроки проведения повторной КТ-МРТ-топометрии. Проведение рентгенопометрии в двух режимах — рентгеновской симуляции и КТ-топометрии, в том числе с использованием технологии cone beam, требовало предварительного перорального контрастирования для дифференцировки внутренних структур таза — мочевого пузыря, прямой кишки, петель тонкой и толстой кишки. В неосложненных случаях лечебный объем для дистанционного и контактного облучения формировался в ходе единой процедуры. Безопасное проведение адьювантного облучения зоны парааортальных лимфоузлов потребовало предварительного выполнения ЭГДС, а также дополнительного контрастирования желудка и 12-перстной кишки специальной смесью при проведении рентгеновской и КТ-топометрии с целью минимизации объема этих органов, входящих в терапевтический объем.

Сформированные алгоритмы визуального контроля и коррекции параметров облучения явились технической платформой для модификации лучевого воздействия при многокомпонентном лечении больных МРРШМ. На этапе послеоперационного облучения основным направлением стал дифференцированный выбор согласно установленным ФНП сроков начала лечения, длительности курса ЛТ и последовательности его этапов, лечебного объема, разовых и суммарных очаговых доз дистанционного и внутриполостного облучения, способов их подведения к «мишеням» и областям со сниженной тканевой толерантностью. Так, при повышенном риске локального рецидива — наличии элементов опухоли в крае резекции, близости опухоли (расстояние ≤ 5 мм) с минимальными признаками терапевтического патоморфоза к границам резекции влагалища, длине влагалищной трубки ≥ 10 см, СОД на купол влагалища эскалируется до 35–40 Гр, дополняется облучением влагалищной трубки, РОД 3–5 Гр контактно на слизистую (РОДэкв 2,5–4 Гр на глубине 0,5 см), до СОД 21–30 Гр. При наличии при-

знаков воспалительной инфильтрации паравезикальной/параректальной клетчатки, катального мукозита в куполе, влагалище облучается в щадящем режиме, со снижением на 20–30% разовых и суммарных доз. При использовании одноканального аппликатора требуется оптимизация стандартного плана в форме булавы для обеспечения равномерного охвата культи терапевтической изодозой без переоблучения начальных отделов влагалищной трубки, что может быть достигнуто варьированием шага источника Ir^{192} HDR и времени стояния его в определенной позиции (рис. 1). При выявлении в эти сроки фибринозного и некротического мукозита в куполе влагалища, в связи с риском развития мочеполювого свища облучение вагинального рубца откладывается до полного его заживления, облучение начинается с дистанционного этапа.

Реализация алгоритмов ДЛТ в рамках ПОЛТ также предусматривает дифференцированный выбор параметров облучения в соответствии с типом доступного излучателя и терапевтическими задачами, обусловленными результатами предлучевых этапов. Выбор оптимального способа и режима ДЛТ основывается на сравнительном анализе гистограмм «доза-объем» (DVH) в отношении структур-мишеней, органов риска, зон дополнительной эскалации и щажения. При осуществлении объемного планирования (OncentraT Masterplan) культя влагалища и области тазовых и парааортальных лимфатических узлов оконтуриваются и заводятся в систему как отдельные мишени для формирования фигурных полей облучения в соответствии с индивидуальной послеоперационной анатомией. Это позволяет избежать необоснованного пере- или недооблучения определенных структур таза и брюшной полости (культи влагалища, мочеточников, почечных «ножек», мочевого пузыря, ректо-сигмоидного отдела кишки) при их фиксированных смещениях и деформациях (рис. 2).



Рис. 1. Облучение купола культи влагалища с использованием вагинального аппликатора (аппарат «Микроселектрон HDR», Nucletron®) при оптимизированном движении источника излучающей линии с формированием терапевтического изодозного контура в форме булавы

Опухоли шейки матки

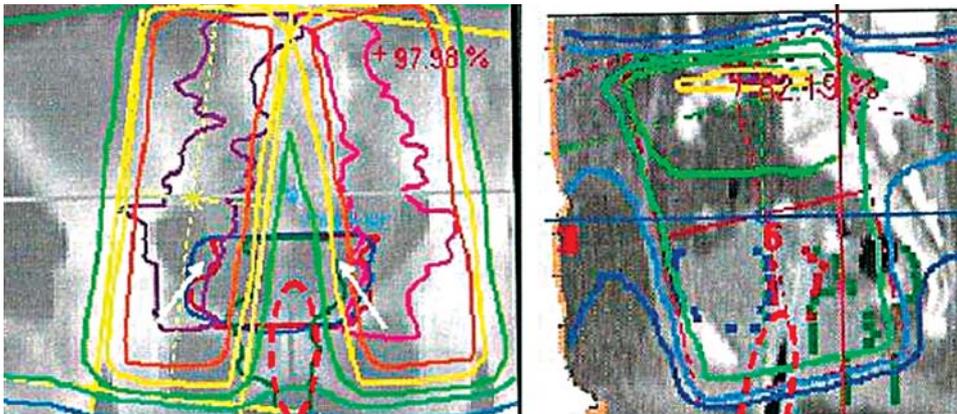


Рис. 2. Суммарное дозное распределение от послеоперационной сочетанной лучевой терапии с одновременным облучением тазовых лимфатических узлов и культи влагалища при индивидуальном планировании ДЛТ и ВПГТ на системе «Oncentra MasterPlanT»: наложение 100% изодозного контура дистанционного облучения на периферические отделы культи влагалища (стрелки) вынуждает предпочесть облучение культи влагалища вагинальным цилиндром (проекция 100%-ного изодозного контура — красный пунктир)

При глубокой инвазии опухоли в толщу шейки матки, распространении на тело матки с инвазией миометрия на глубину более 5 мм, тотальном поражении полости матки, низкой (0–II) степени патоморфоза после неoadъювантного лечения в первичной опухоли и лимфатических узлах, наличии эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, метастазов в лимфатических узлах, суммарная доза облучения, подводимая на весь объем таза, эскалируется до 30–34 Гр, затем центральные структуры облучаются контактно, а зоны параметриев и тазовых лимфатических узлов подвергаются ДЛТ до СОДэкв 48–50 Гр. Для адекватного облучения лимфатических «цепочек» на всех уровнях, в особенности при наличии эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, метастазов в лимфатических узлах, предпочтительнее использовать оптимизированные многополюсные стати-

ческие режимы облучения, например, шестипольную методику («полубокс»); общие размеры и ориентация полей соответствуют топографической анатомии лимфатических путей данной области (рис. 3).

При значительных поперечных размерах, протяженности конгломерата метастатически удаленных лимфоузлов, низкой степени ТП в них, РОД увеличивается до 2,4–2,6 Гр, СОДэкв — до 56–60 Гр в зоне пораженных лимфатических узлов за счет дополнительного локального облучения области удаленных метастазов РОД 0,2–0,4 Гр по принципу «field-in-field», что требует дополнительной маркировки этих областей рентгеноконтрастными скобками. Обнаружение в зоне облучения лимфоциты или гематомы любого размера служат причиной отказа от эскалации локальных доз в зонах регионарного метастазирования ввиду высокого риска обструкции мочевыводящих путей.

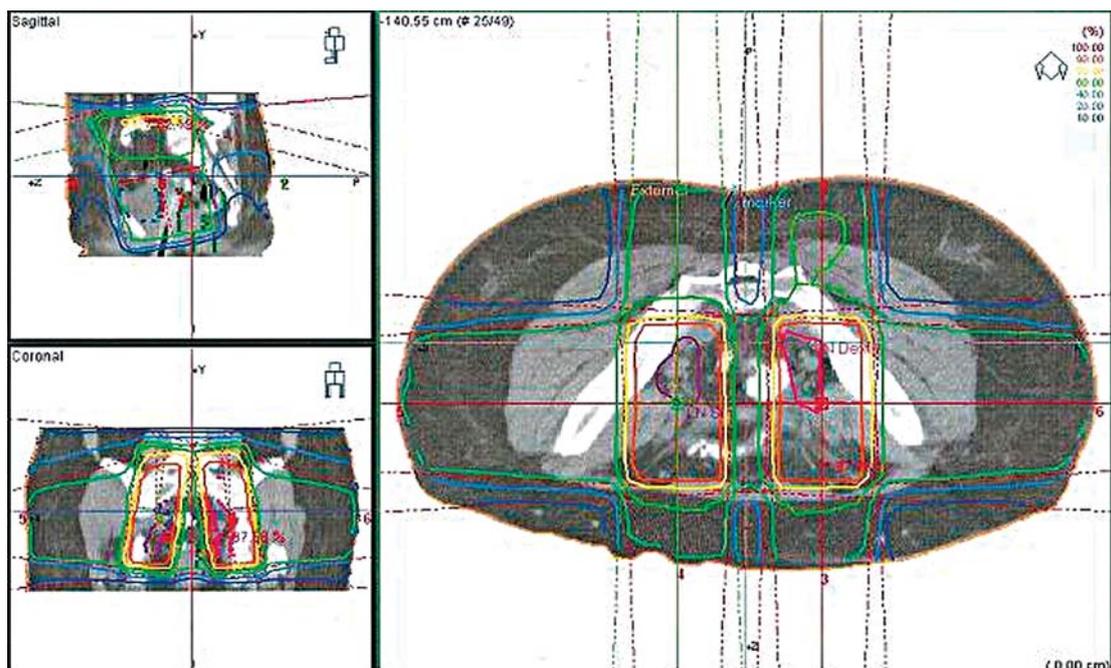


Рис. 3. Суммарное дозное распределение при оптимизированном облучении тазовых лимфатических узлов по шестипольной методике («полубокс») в трансверсальной (справа), сагиттальной и коронарной (слева) проекциях

При наличии метастазов в лимфатических узлах, в том числе с низкой 0–II степенью ТП после НАХТ, а также при повышенном риске лимфогенного метастазирования — раковых эмболах в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, объеме первичной опухоли более 30 см, невыполнении радикальной тазовой лимфодиссекции, облучение таза дополняется профилактическим облучением зоны парааортальных лимфоузлов. В обязательную терапию сопровождения включаются гастропротекторы (H2-блокаторы); антиэметики центрального действия (антагонисты 5-НТЗ- и NK1-рецепторов серотонина) — гранисетрон (китрил), ондасетрон (латран, зофран, эмесет), трописетрон (навобан, тропиндол), по меньшей мере однократно за час до сеанса; жидкие антациды (альмагель, фосфалюгель, маалокс) по 20–40 мл за 30 мин. до сеанса. При реализации облучения на установках, оснащенных только системами двухмерного планирования, целесообразно использование оптимизированных статических и подвижных режимов с минимизацией поглощенных доз в спинном мозге, почках и их «ножках», тонкой кишке, коже, при средней ширине поля 6×7 см, высоте 8×10 см. При оснащении установки системой 3D-планирования клинический терапевтический объем (CTV) определяется индивидуально, с максимально точным соответствием (+ 0,5–0,7 см) объему условной мишени, соответствующей зоне визуально неизмененных парааортальных лимфатических узлов до уровня Th12, с преимущественным щажением почек

с ножками и спинного мозга, РОД 1,8–2,0 Гр, СОДэкв 40 Гр (рис. 4).

В дальнейшем были оценены непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты исследованных вариантов многокомпонентного лечения оперированных больных МРРШМ, а также проведена сравнительная многопараметровая оценка влияния на отдаленные результаты выделенных ранее ФНП у больных с различными вариантами терапии в основной группе. В подгруппах оперированных больных оценка непосредственных результатов по шкале RECIST 1.1, 2000, проведена у 53 (15,5%) больных с измеряемыми очагами — визуализируемыми на момент начала облучения остаточными опухолями в малом тазу, при этом частота полных (ПР) и частичных (ЧР) регрессий в основной группе значимо превышала таковую в контрольной группе (77,8±6,3 против 37,5±18,3 и 11,1±4,7 против 25,0±15,3 соответственно, P=0,035). Прогрессирование опухолевого процесса в ходе ПОЛТ у 289 (84,5%) больных, подвергнутых адьювантному облучению без визуально определяемого опухолевого очага, не зафиксировано, у этой части пациенток оценивались показатели выживаемости.

Отдаленные результаты лечения оперированных больных МРРШМ в основной группе существенно превосходили таковые в контрольной на всех этапах наблюдения. Показатели общей и безрецидивной выживаемости в основной группе были существенно выше таковых в контрольной на всех этапах наблюдения (рис. 5)

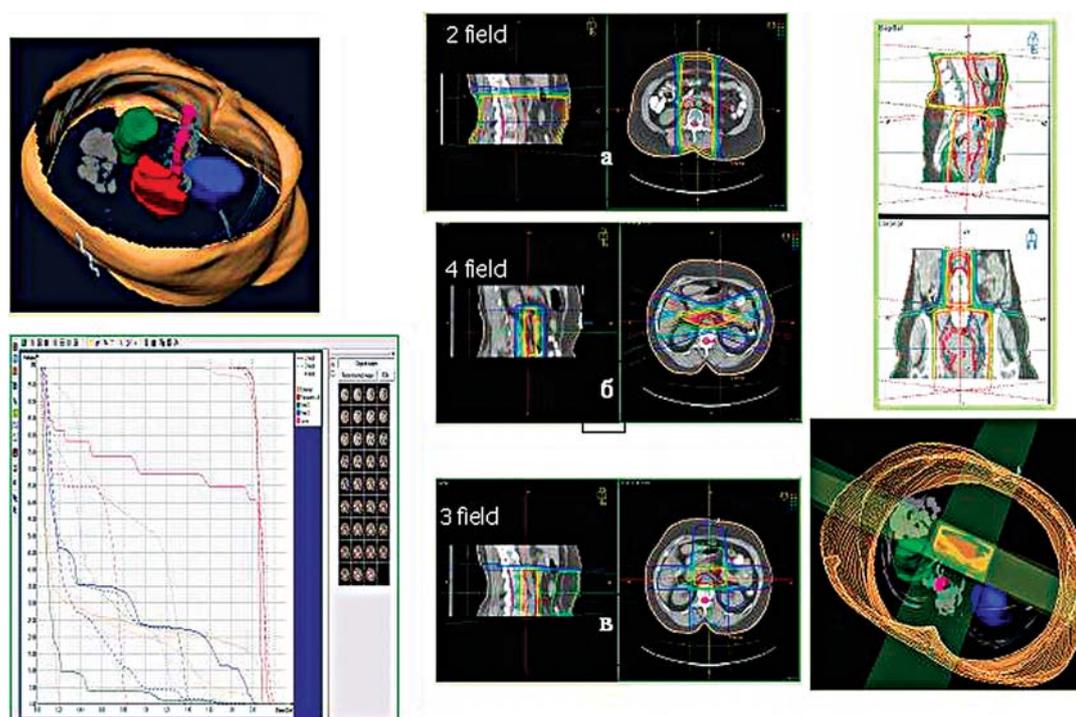


Рис. 4. Выбор варианта оптимизации облучения лимфоузлов парааортальной группы при объемном планировании на основании сравнительной гистограммы «доза — объем» (OncentraT Masterplan): дозы на почки, включая «ножку», и мочеточники снижаются от вариантов (а) к (в) на 40% при сохранении гомогенного охвата мишени 90%-ным изодозным контуром

Опухоли шейки матки

и составляли к концу 5-летнего периода наблюдения $74,0 \pm 2,9$ против $41,6 \pm 5,3$ и $71,9 \pm 4,6$ против $57,9 \pm 4,0$ % соответственно ($P < 0,001$). Кроме того, показатель БРВ в подгруппе с НАХТ к концу 5-го года наблюдения значимо превышал таковой в подгруппе комбинированного лечения — $71,9 \pm 4,6$ против $57,9 \pm 4,0$, $P = 0,04$. В то же время расширение объема послеоперационного облучения на парааортальную зону у больных с метастазами в тазовых лимфоузлах явилось независимым параметром, нивелировавшим негативное влияние этого фактора на различия в выживаемости в подгруппах комбинированного и комплексного лечения.

Анализ общей структуры прогрессирования (рис. 6) у оперированных больных позволил утверждать, что включение химиотерапии в программы первичного лечения МРРШМ, с выполнением впоследствии хирургического вмешательства, изменяет темп, структуру и характер последующего прогрессирования в сторону преобладания локальных форм, не влияя значимо на частоту отдаленного метастазирования.

Влияние комплекса выделенных ранее прогностических признаков на ОВ и БРВ и характер прогрессирования у больных МРРШМ в основной группе исследовали с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса. Пофакторный анализ зависимости характера прогрессирования от выявленных ранее ФНП продемонстрировал наибольшие уровни корреляции частоты развития отдаленных органных метастазов с метастатическим поражением лимфатических узлов ($r = 0,997$) и выявлением эмболов в сосудистых и лимфатических щелях до начала спецлечения ($r = 0,83$) и после хирургического этапа ($r = 0,912$) во всех подгруппах оперированных больных МРРШМ. Однако при анализе влияния этого фактора на ОВ и БРВ значимые различия между пациентами No и N1 выявлены только в подгруппах комбинированного лечения основной и контрольной групп, что составило к концу периода наблюдения $78,4 \pm 3,8$ % против $52,8 \pm 8,3$ % ($P = 0,005$) в основной и $50,0 \pm 5,9$ % против $16,7 \pm 7,6$ % ($P = 0,009$) в контрольной группах соответственно. Значимых различий показателей ОВ между пациентами No и N1

в подгруппе КОМПЛ не выявлено ($70,0 \pm 7,2$ % против $68,5 \pm 6,3$ %, $P = 0,944$). В то же время при межгрупповом сравнении результатов лечения больных N1 в подгруппах КОМПЛ и М-КОМБ основной группы значимых различий не получено: показатели ОВ составляли $92,6 \pm 3,6$ % против $88,9 \pm 5,2$ % ($P = 0,82$), $79,6 \pm 5,5$ % против $61,1 \pm 8,1$ % ($P = 0,09$), $68,5 \pm 6,3$ % и $52,8 \pm 8,3$ % ($P = 0,2$) на первом, третьем и пятом годах наблюдения соответственно. Дифференцированная оценка влияния различных факторов, способных нивелировать влияние НАХТ на результаты лечения, продемонстрировала сильную корреляционную зависимость показателей ОВ и БРВ у данной категории пациенток от объемов облучения на послеоперационном этапе ($r = 0,976$) и продемонстрировала положительное значение адьювантного облучения вышележащих лимфоколлекторов парааортальной области.

В целом, исходя из полученных данных регрессионного анализа, вследствие применения модифицированных программ лучевого лечения у оперированных больных МРРШМ утрачивают негативное влияние на БРВ такие факторы, как распространение опухоли на тело матки, влагалище до средней трети, наличие элементов опухоли ближе 5 мм к краю резекции, лимфо-васкулярная инвазия стромы шейки матки, метастатическое поражение obturatorных лимфатических узлов. В то же время модификация ПОЛТ у оперированных больных МРРШМ не снижает значимость неблагоприятного влияния на отдаленные результаты таких факторов, как распространение первичной опухоли на параметральную клетчатку более 1/3 параметрия, наличие после хирургического этапа лечения остаточной опухоли любого размера в тазу, низкая степень терапевтического патоморфоза в первичной опухоли и метастатически пораженных подвздошных лимфатических узлах, что требует принципиально иных подходов к адьювантной терапии в таких случаях.

При анализе переносимости различных видов лечения и сравнительной оценке непосредственных реакций, ранних и поздних осложнений нами констатировано значимое снижение токсичности модифицированных

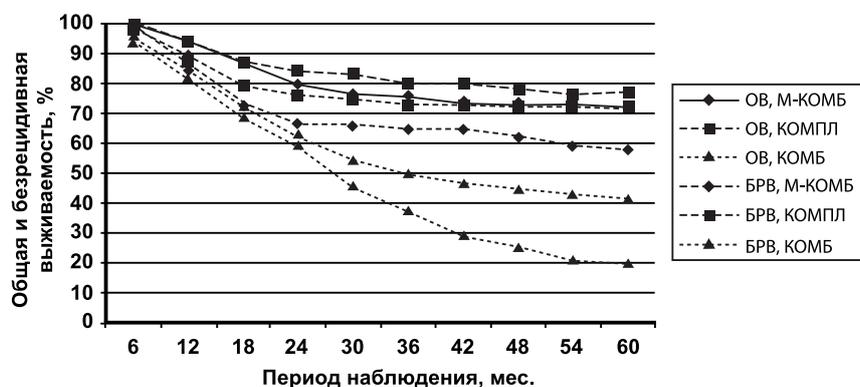


Рис. 5. Общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость оперированных больных МРРШМ после модифицированного комбинированного (М-КОМБ), комплексного (КОМПЛ) и конвенционального комбинированного (КОМБ) лечения

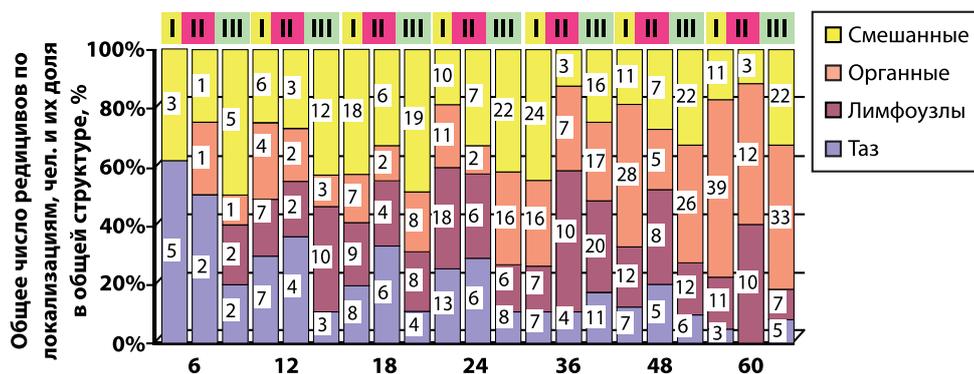


Рис. 6. Структура прогрессирования опухолевого процесса у оперированных больных МРРШМ в подгруппах М-КОМБ (I), КОМПЛ (II) основной и КОМБ (III) контрольной групп (М-КОМБ — модифицированное комбинированное лечение; КОМПЛ — комплексное лечение; КОМБ — конвенциональное комбинированное лечение); таз — изолированные локальные рецидивы МРРШМ в области таза; лимфоузлы — изолированные метастазы в лимфатических узлах любых групп; органичные — изолированные органичные отдаленные метастазы; смешанные — сочетание локального рецидива в области таза с отдаленными метастазами (в т.ч. в лимфоузлах и/или органичными)

программ лечения по сравнению с конвенциональной терапией за счет внедрения адаптированных технологий визуально-контролируемого облучения и использования озono-лазерного комплекса для немедикаментозной профилактики и коррекции токсических реакций в ходе облучения. Так, при сравнении скоррегированных показателей частоты поздних осложнений обращало на себя внимание значимое снижение общей частоты осложнений со стороны кожи и подкожной клетчатки, мочевого пузыря и уретры в основной группе против контрольной, составившие к концу 5-го года наблюдения $36,1 \pm 3,9\%$ против $63,2 \pm 7,5\%$ ($P=0,042$) и $38,7 \pm 3,9\%$ против $89,5 \pm 7,0\%$ ($P<0,001$) соответственно. При сравнении скоррегированных показателей частоты поздних осложнений со стороны мочеточников нами отмечено значимое снижение частоты осложнений III степени в основной группе по сравнению с контрольной к концу 3-го года наблюдения — $9,5 \pm 2,3\%$ против $28,6 \pm 8,5\%$ ($P=0,011$) и осложнений II степени к концу 5-го года наблюдения — $19,4 \pm 3,2\%$ против $42,1 \pm 11,3\%$ ($P=0,049$) соответственно. Аналогичные результаты зарегистрированы при сравнительном анализе частоты нарушений лимфо-венозного оттока в основной и контрольной группах — $34,2 \pm 3,8\%$ против $89,5 \pm 7,0\%$ ($P<0,001$) соответственно, со значимым снижением частоты осложнений I степени в основной группе — $16,1 \pm 3,0\%$ против $52,6 \pm 11,5\%$ ($P<0,001$) соответственно. Различия между основной и контрольной группами в частоте формирования лимфо-венозной недостаточности II–III степени,

требовавшей интенсивной сосудистой терапии, статистически не значимы. При анализе скоррегированных показателей гастронинтестинальных осложнений значимые различия между основной и контрольной группой зафиксированы только в частоте осложнений со стороны прямой кишки — $7,7 \pm 2,1\%$ против $36,8 \pm 11,1\%$ соответственно ($P<0,001$).

Заключение

Общий эффект лечения оперированных больных МРРШМ напрямую зависит от наличия и сочетания определенных клинко-морфологических показателей — факторов неблагоприятного прогноза, устанавливаемых на основании изучения параметров опухолевого процесса до начала лечения и в процессе реализации его этапов, что позволяет вплотную подойти к формированию клинко-прогностических индексов и объективизированных терапевтических алгоритмов для этой категории больных. Стратегическим принципом современной лучевой терапии в лечении МРРШМ является формирование индивидуальных лечебных программ на основании учета выявленных после хирургического этапа ФНП, предусматривающих персонализированный выбор объемов облучения, разовой и суммарной очаговых доз и способов ее подведения. Технологическую основу данной стратегии составляют методики визуально-контролируемой лучевой терапии с интеграцией современных ультразвуковых технологий в стандарт топометрии и мониторинга.

Литература

1. Аирафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Комплексная оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIВ — IIIВ стадий) // Вопросы онкологии. 2009. 55 (4). С. 463–470.
2. Вазенин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии: практическое руководство // М.: Стром. 2010. С. 6–30.
3. Вишневская Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом // Вопросы онкологии. 1999. 45(4). С. 420–423.

Опухоли шейки матки

4. Демидова Л.В., Телеус Т.А., Новикова Е.Г. и др. Опыт лучевой терапии больных раком шейки матки в МНИОИ им. П.А. Герцена (1978–1998) // В кн. «Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей». Ростов-на-Дону, 1999. С. 48–50.
5. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // В кн. «Практическая онкология: избранные лекции»; Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб: ТОММ, 2004. С. 689–699.
6. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Авакумова В.В. Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Актуальные вопросы медицинской радиологии: Мат. научной конференции. СПб, 1998. С. 271.
7. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М.: Мед. 2005.
8. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Шентерева Н.И., Сыченкова Н.И. Рак шейки матки // В гл.: Лучевая терапия в онкогинекологии: В кн.: «Терапевтическая радиология: руководство для врачей» / под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010. С. 369–378.
9. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // Практическая онкология: избранные лекции под редакцией С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. СПб: Центр ТОММ, 2004. С. 678–686.
10. Новикова Е.Г., Антипов В.А. Рак шейки матки // В кн.: «Онкология: национальное руководство» / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 819–826.
11. Ткачев С.И., Назаренко А.В. Техническое оснащение — основа прогресса лучевой терапии // Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии: Мат. конф., посвященной 80-летию РНЦРР. Москва, 2004. С. 226–227.
12. Цыб А.Ф., Гулидов И.А. Современное состояние лучевой терапии злокачественных новообразований // В кн. «Терапевтическая радиология: руководство для врачей». М.: Медицинская книга, 2010. С. 7–26.
13. Чиссов В.И., Старинский В.В. (под ред.). Этапы организации и актуальные проблемы онкологической службы России // 60 лет онкологической службе России. М., 2009. С. 5–23.
14. Benedetti-Panici P. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery vs exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer, results from Italian multicenter randomized study // J. Clin Oncol. 2002. 20. P. 179–86.
15. Bentzen S.M. Radiation therapy: intensity modulated, image-guided, biologically optimized and evidence based // Radiat Oncol. 2005. 77. P. 227–30.
16. Cheng X, Cai S.M., Li Z.T. et al. Concurrent chemotherapy and adjuvant extended field I irradiation after radical surgery for cervical cancer patients with lymph node metastasis // Int. J. Gyn. Cancer. 2007. 17(5). P. 268.
17. Chou C.Y., Huang K.E., Tzeng C.C. et al. Accuracy of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of cervical carcinoma // Gynecol Oncol. 1997. 66(1). P. 89–93.
18. Eifel P. The uterine cervix // In: Cox J., Ang K. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. 2003. P. 698–801.
19. Namkoong S., Park J., Kim J. et al. Comparative study of patients with locally advanced stages I and II cervical cancer, treated by radical surgery with and without perioperative adjuvant chemotherapy // Gyn Oncol. 1995. 59. P. 136–42.
20. Narayan K, Fisher RJ, Bernshaw D. Patterns of failure and prognostic factor analyses in locally advanced cervical cancer patients staged by magnetic resonance imaging and treated with curative intent // Int. J. Gynecol. Cancer. 2008. 18(3). P. 525–33.