

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННЫХ ПРОГРАММАХ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ, ТЕЛА МАТКИ И ЯИЧНИКОВ

**Ю.М. Крейнина, Л.Н. Шевченко, М.Х. Каскулова, А.В. Дыкина,
А.В. Смыслов, С.Д. Троценко, Н.А. Хороненко**

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Цель исследования. *Определить стратегические направления применения современных технологий конформной лучевой терапии в рекомендованных программах лечения рецидивов рака женских половых органов основных локализаций.*

Материалы и методы. *В исследовании использованы материалы клинических наблюдений пациенток с рецидивами и метастазами рака шейки, тела матки и яичников, получавших конформную лучевую терапию в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России в 2012–2019 гг.*

Результаты. *Представлены методические аспекты выбора и практического применения наиболее доступных для отечественной радиотерапевтической практики технологий конформного фотонного облучения при различных вариантах прогрессирования гинекологического рака, в том числе в ранее иррадиированных зонах, в свете актуальных отечественных и международных клинических рекомендаций.*

Заключение. *Использование высокопрецизионных методов лучевой терапии на основе современных методов медицинской визуализации в лечении рецидивов и метастазов гинекологического рака открывает новые возможности в достижении контроля над заболеванием.*

Ключевые слова: *рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичника, лучевая терапия, конформное облучение.*

NOVEL TECHNOLOGIES OF CONFORMAL RADIATION THERAPY IN ADVANCED PRESENT-DAY PROGRAMMES OF TREATMENT OF RECURRENT CERVICAL, ENDOMETRIAL AND OVARIAN CANCER

**Yu.M.Kreynina, L.N.Shevchenko, M.Kh.Kaskulova, A.V.Dykina, A.V.Smyslov,
S.D.Trotsenko, N.A.Khoronenko**

Federal State Budgetary Institution «Russian Research Center of Radiography and Radiology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study is to outline development strategies of the use of the newest technologies of conformal radiation therapy in the treatment programmes recommended for the recurrence of female genital cancers of major localizations.

Materials and Methods. The study used the materials of clinical observations of patients with recurrence and metastasis of cervical, endometrial and ovarian cancers who had received conformal radiation therapy at Federal State Budgetary Institution «Russian Research Center of Radiography and Radiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation» in 2012-2019.

Results. In accordance with the current Russian national and international clinical recommendations the article addresses methodological aspects of the choice and introduction of the most available conformal, photon-beam irradiation technologies in Russia's practical radiation oncology for the treatment of different patterns of gynaecological cancer progression including the treatment of previously irradiated zones.

Conclusion. The use of high-precision radiation therapy techniques based on the up-to-date latest technologies of medical visualization in the treatment of recurrence and metastases of gynecologic cancer provides new opportunities to ensure control over the disease.

Keywords: *cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, radiation therapy, conformal radiation.*

Введение

Стремительное развитие и быстрое внедрение в повседневную практику лечебных учреждений различного уровня передовых хирургических технологий (включая эндоскопические, роботизированные, эндоваскулярные, микрохирургические технологии) наряду с головокружительными возможностями эры высокопрецизионной конформной лучевой терапии, достижениями молекулярной генетики, все более широкое применение персонифицированной таргетной цитостатической терапии, прорыв последних лет в иммуноонкологии — все это стало основой стойкого излечения большего количества женщин с онкопатологией гениталий.

Тем не менее до 30–40% женщин после излечения гинекологического рака страдают от возврата онкопатологии, что в большинстве случаев ассоциировано с плохим прогнозом и ограниченным выбором возможной терапии, напрямую зависящей как от характеристик самого опухолевого процесса — первичной распространенности, гистологической формы, молекулярно-генетических особенностей, так и от вида, распространенности и локализации рецидива, а также вида и качества терапевтических модальностей, примененных на этапе первичного лечения [1–4].

При этом унификация терапевтических подходов рецидивов должна начинаться (как и при первичном опухолевом процессе) с унификации

понятий и терминологии, своего рода классификации форм прогрессирования. До сегодняшнего дня многообразие проявлений прогрессирования онкогинекологической патологии, ограниченное количество вариантов воздействия и индивидуальный, подчас нестратифицируемый, подход к их применению не способствовали появлению единой классификации видов прогрессирования; для оценки эффекта широко использовалась система RECIST различных версий. Исходя из данных анализа отечественной и зарубежной литературы последних лет, наибольшее практическое значение при гинекологическом раке на момент выбора варианта лечения имеет стратификация видов прогрессирования по локализации (рис. 1).

Современная стратегия терапии рецидивов и метастазов при гинекологических заболеваниях

Стратегия терапии при раке шейки матки

По сводным данным популяционных раковых регистров Европы и США, общая частота прогрессирования рака шейки матки (РШМ) для всех стадий составляет в развитых странах от 15,3 (Исландия) до 49%, преимущественно в течение первых 2–5 лет после окончания лечения [5–8].

В России с 2007 г. отмечено снижение данного показателя на 7,2% (с 36,5 до 29,3%) к концу пятого года наблюдения. Одногодичная

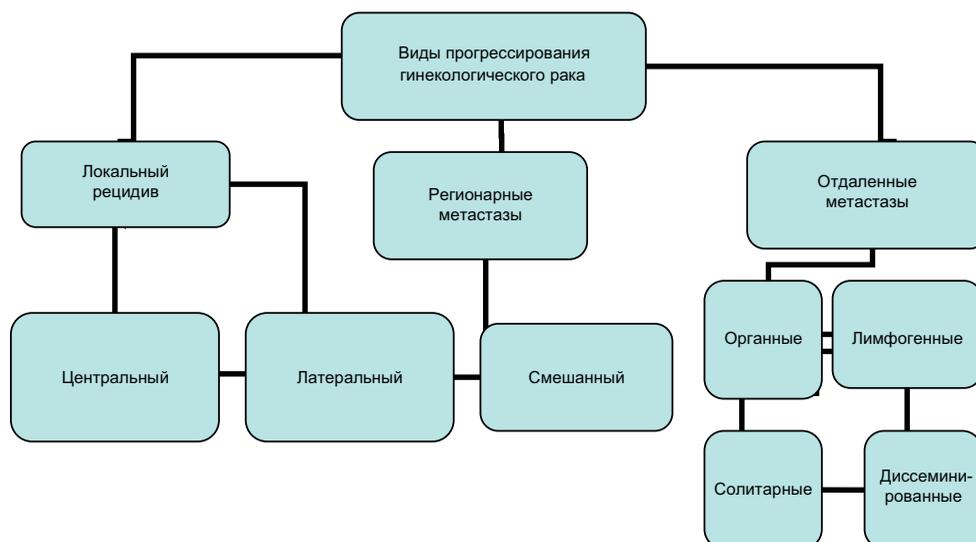


Рис. 1. Классификация видов прогрессирования гинекологического рака по локализации

летальность составляла в РФ в 2018 г. 13,8% (для сравнения: в 2009 г. — 17,2%) [9–10]. При погодичном анализе частота рецидивирования не имела статистически значимых различий на протяжении указанного периода и напрямую коррелировала со стадией процесса, составляя, по данным различных клиник РФ, при Ia1–2 стадии — до 5%, Ib1 — 8–10%, Ib2–IIa2 — 15–18%, Ib — 24–32%, IIIa–b — 29–68%, IVa–b — 43–86% [11–14].

Однако переход от монорадикотерапии к химиолучевому лечению, усовершенствование и более широкая доступность адекватных методов диагностики, использование высокотехнологичного радиологического оборудования внесли качественные изменения в структуру и характер прогрессирования РШМ.

К основным тенденциям в изменении структуры и характера прогрессирования РШМ в 2008–2018 гг. стоит отнести:

- значимое улучшение локального контроля при местнораспространенных формах опухоли после конформного лучевого лечения на фоне химиотерапии, со снижением на 10–15% частоты локальных рецидивов [11–14]. При применении визуально-контролируемой брахитерапии с объемным планированием параметров облучения этот показатель приближается к 90–97% к концу 5-летнего периода наблюдения [13];

- сохранение значительной — до 20–30% — частоты отдаленного органного метастазирования, несмотря на применение химиотерапии на различных этапах первичного лечения;

- тенденция к увеличению удельного веса солитарных органных метастазов в общей структуре отдаленного метастазирования; снижение частоты диссеминированных и генерализованных форм на момент установления прогрессирования РШМ;

- увеличение времени до прогрессирования в прогностически неблагоприятных группах при применении «дуплетов» комбинаций химиопрепаратов в ходе первичного лечения на фоне лучевой терапии в 2 раза по сравнению с радикальной лучевой терапией и в 1,4 раза — по сравнению с монотерапией цисплатином [14].

В соответствии с отечественными [15–16] и зарубежными [7, 16–18] клиническими рекомендациями современная стратегия терапии

рецидивов и метастазов РШМ выглядит следующим образом.

Пациенткам с центральным рецидивом РШМ в малом тазу (без отдаленных метастазов), которым ранее проведена лучевая терапия, рекомендуется:

- 1) экзентерация органов малого таза, причем вопрос о выполнении экзентерации малого таза должен решаться до проведения ХТ;

- 2) при размере рецидивной опухоли шейки матки ≤ 2 см после лучевой или химиолучевой терапии по радикальной программе возможно выполнение менее обширного хирургического вмешательства — расширенной экстирпации матки III типа по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow;

- 3) лекарственная терапия;

- 4) лучевая терапия по резерву толерантности с учетом ранее подведенных доз облучения;

- 5) симптоматическое лечение.

При центральном рецидиве после первичного хирургического лечения без адъювантной лучевой терапии в отсутствие отдаленных метастазов наиболее часто рекомендуется проведение химиолучевой терапии и брахитерапии. Применение только дистанционного облучения с локальным бустом, заменяющим брахитерапию, не рекомендуется. При поверхностном опухолевом поражении слизистой оболочки культи влагалища (<5 мм инвазии) используются цилиндрический аппликатор или овоиды; при более глубокой инвазии применяется комбинированная внутритканевая и внутритканевая лучевая терапия.

В качестве альтернативы рассматривается и хирургический вариант лечения в виде экзентерации таза [26].

При всех прочих вариантах прогрессирования РШМ в настоящее время в первую очередь рекомендована химиотерапия, дополняемая таргетной терапией бевацизумабом и иммунотерапией [7, 17, 18].

В результате революционных открытий последних лет в области иммуноонкологии NCI в настоящее время рекомендует следующий алгоритм принятия решения (decision-making process) в подобных случаях: иммунотерапия — химиолучевая терапия — паллиативная химиотерапия и другое системное лечение — экзентерация таза [7].

Стратегия терапии при раке тела матки

Согласно отечественным [16, 20] и зарубежным клиническим рекомендациям [21–27], основу лечения к 2020 г. составляют химиотерапия (ХТ), таргетная и иммунотерапия. ХТ рекомендована в 1-й линии лечения прогрессирования рака тела матки (РТМ), схемами выбора являются комбинации на основе соединений платины и таксанов. При прогрессировании РТМ после 1-й линии ХТ рекомендуется применение 2-й линии ХТ (6 курсов ХТ либо до прогрессирования/непереносимой токсичности). При рецидиве более чем через 6 мес после окончания первичного лечения возможно повторение 1-й линии ХТ, включая в схему химиопрепараты на основе платины. Если пациентке ранее проводилось дистанционное облучение, дозы паклитаксела, ифосфамида и гемцитабина (как в монорежиме, так и в комбинациях) целесообразно редуцировать на 20% [20].

Для серозного подтипа рака эндометрия при диссеминированном процессе и прогрессировании настоятельно рекомендовано определение HER2/neu-статуса в опухолевом образце и применение таргетного препарата трастузумаба в случае выявления гиперэкспрессии [24, 28]. В то же время радиотерапия оказывает в этом случае положительное влияние на течение заболевания, несмотря на патоморфологическую и возможную патогенетическую общность серозных подтипов рака эндометрия и яичников [28], а сочетание химио-, лучевой и таргетной терапии при экспрессии HER2/neu способно значительно улучшить результаты и первичного лечения данной категории больных с крайне неблагоприятным прогнозом [25, 26, 29]. Так, по данным J. Li и соавт. [29], комплексное лечение 30 больных серозным раком эндометрия III стадии (преимущественно ПС 1–2-й стадий), предусматривающее проведение конформной дистанционной лучевой терапии в сочетании с эндовагинальной брахитерапией и применение трастузумаба при экспрессии HER-2 neu, позволило повысить 3-летнюю безрецидивную выживаемость с 33 до 64%, общую — с 55 до 90% в сравнении с группой адьювантного лечения без трастузумаба [28]. Опыт подобного лечения в случае прогрессирования серозного рака эндометрия представлен в доступной лите-

ратуре единичными наблюдениями, однако следует рассматривать это терапевтическое сочетание как перспективное при всех вариантах прогрессирования серозного РТМ.

При прогрессировании лейомиосаркомы, эндометриальной стромальной саркомы матки высокой степени злокачественности и недифференцированной саркомы матки рекомендованы как монокимиотерапия, так и неиспользованные режимы 1-й линии терапии. Лучевая терапия в современных алгоритмах лечения прогрессирующих опухолей тела матки используется более ограниченно по сравнению с практикой 90-х годов XX в., преимущественно в случаях локальных и локо-регионарных рецидивов, составляющих не более 30% случаев прогрессирования РТМ, чаще — неэндометриоидных типов опухоли [20–22].

При рецидиве РТМ в культе влагалища или одиночном метастазе во влагалище *без предшествующей лучевой терапии* рекомендуется сочетанная лучевая терапия или удаление опухоли с последующей сочетанной лучевой терапией. При рецидиве РТМ в культе влагалища после брахитерапии рекомендуется удаление опухоли с последующей дистанционной лучевой терапией. При рецидиве в культе влагалища после сочетанной лучевой терапии рекомендуется удаление опухоли или проведение внутритканевой лучевой терапии под контролем методов визуализации.

При позднем рецидиве (≥ 2 года) РТМ рекомендовано проведение повторной биопсии для определения рецепторного статуса опухоли и возможностей гормональной терапии. Гормонотерапия целесообразна только при эндометриальном РТМ, экспрессирующем рецепторы стероидных гормонов [25]. Следует помнить о низкой эффективности системного лекарственного и гормонального лечения при прогрессировании в зоне облучения.

При регионарных метастазах РТМ рекомендуется лучевая терапия или лимфаденэктомия с последующей лучевой терапией и дополнительной системной химиотерапией.

При солитарных поздних отдаленных метастазах РТМ рекомендуется рассмотреть в первую очередь возможность хирургического лечения. При отдаленных метастазах

высокодифференцированного РТМ, а также при небольших отдаленных невисцеральных метастазах эндометриального РТМ, экспрессирующего рецепторы стероидных гормонов, в отсутствие клинических проявлений, возможна гормонотерапия. При последующем прогрессировании показана ХТ. При отдаленных метастазах умеренно- и низкодифференцированного РТМ, больших отдаленных метастазах, а также при наличии клинических проявлений целесообразна ХТ, при необходимости — в сочетании с лучевой терапией.

При прогрессировании рака яичников приоритет, безусловно, за лекарственной терапией. Лучевая терапия применяется в единичных случаях, при III–IV и более рецидиве, чаще даже не с паллиативной, а с симптоматической целью [31, 32].

Таким образом, кардинальные изменения парадигмы первичного лечения опухолей женской половой сферы в последнее десятилетие определяют необходимость разработки и новой стратегии терапии рецидивов гинекологического рака с переосмыслением места каждого из базовых методов и оптимальных алгоритмов их сочетания.

Техническая сложность и ограниченная доступность современной высокоточной радиотерапии по сравнению с хирургическими и цитостатическими вариантами лечения реци-

дивов гинекологического рака тем не менее не повод недооценивать возможности высокопрецизионных методов визуально-контролируемой конформной лучевой терапии и рассматривать их в качестве вторичных, вспомогательных вариантов воздействия. Назрела необходимость разработки оптимальных алгоритмов применения различных вариантов конформного облучения в лечении рецидивов и метастазов опухолей женской половой сферы в сочетании с системной терапией.

Методы терапии при латеральных и смешанных рецидивах в зонах предшествовавшего облучения

Латеральные и смешанные рецидивы в зонах предшествовавшего облучения — наиболее трудный вариант лечения локального прогрессирования гинекологического рака. Возможности всех основных методов противоопухолевой терапии ограничены. Однако далеко не всегда резерв лучевой терапии в этих случаях исчерпан даже после проведения радикального лучевого лечения.

Для принятия решения о повторном применении лучевой терапии при рецидивах РШМ важны не только подведенные на этапе первичного лечения суммарные дозы, но и технология первичного облучения и сроки после его окончания.

Основные принципы современной повторной лучевой терапии латеральных и смешанных рецидивов гинекологического рака в зонах предшествовавшего облучения предусматривают:

1) расчет резерва толерантности и ритма облучения с интеграцией данных различных математических моделей;

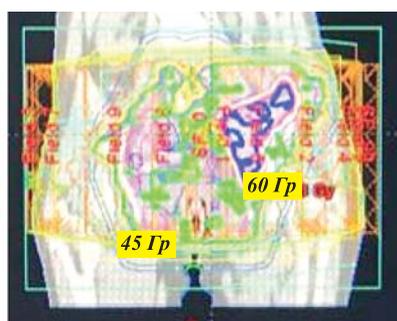
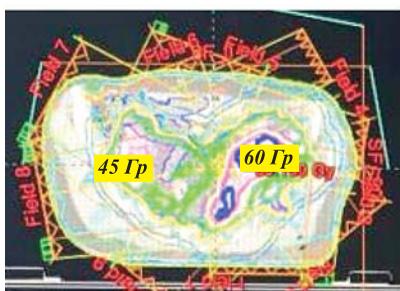


Рис. 2. Технология высокопрецизионной дистанционной лучевой терапии с модулированной интенсивностью излучения IMRT и использованием симультанного интегрированного буста (SIB) в лечении латеральных рецидивов гинекологического рака

Больная Б., 50 лет. Первично-множественные злокачественные новообразования: Рак шейки матки T1b2N0M0. Рак желудка T3N0M0. Хирургическое лечение в 2010 г. Прогрессирование в 2017 г. Метастазы в подвздошных лимфоузлах слева. Состояние после 6 курсов НАХТ с ВАХИ. Прогрессирование. Конформная лучевая терапия в режиме IMRT-SIB 25 фракций на весь объем таза (СТV₄₅) РОД1, 8Гр СОД45Гр (EQD2 44,2Gy, BED 53,1Gy) с симультанным интегрированным бустом (SIB₆₀) РОД2, 4Гр СОД60Гр (EQD2 62Gy, BED 74,4Gy) в зоне рецидивной опухоли. Частичная регрессия 68% с отсутствием гиперметаболлизма 18-ФДГ. Без прогрессирования 19 мес

2) максимальное укрупнение разовых доз за счет применения технологий прецизионного дистанционного облучения, в первую очередь — расчета вариантов лечения с модулированной интенсивностью дозы (IMRT, VMAT) с симультанным интегрированным бустом (SIB) (рис. 2, 3);

Радиобиологические преимущества гипофракционного облучения рецидивов и метастазов гинекологического рака реализуются еще в большей степени при применении стереотаксического облучения [33], томотерапии, а также всех видов контактной лучевой терапии, с приоритетом внутритканевой лучевой терапии — как высокомогущностной, так и с постоянной имплантацией источников низкой мощности дозы.

При этом широкие возможности в выборе метода контактного облучения, ситуационного подбора по виртуальным планам и гистограммам доза–объем (как готового аппликатора, так и сформированных из гибких интрастатов и пластических масс индивидуальных излучающих систем), использование МР-топометрии и fusion-технологий для визуализации мишени и формирования строго персонифицированного плана облучения от фракции к фракции, возможный эффект от смены изотопа обеспечивают достаточную эффективность проведения многократных повторных курсов контактного облучения даже при локализации рецидива в одной и той

же зоне, когда возможности всех других методов противоопухолевого лечения можно считать практически исчерпанными (рис. 4, а, б).

3) обязательное использование fusion-технологий в формировании индивидуальных объемов облучения (рис. 5, а–в);

4) преодоление радиорезистентности рецидивной опухоли за счет симультанного применения дуплетов цитостатиков и таргетных препаратов, иммунотерапии, гипертермии, электротермии (онкотермии), предшествующей внутриартериальной ХТ. Быстрое удешевление процессов генотипирования привело к возможности индивидуального определения молекулярно-генетических факторов риска прогрессирования опухолевого процесса и генетических основ прогнозирования радиочувствительности, что создает предпосылки для обоснованного назначения и глубокого сравнительного анализа эффективности различных вариантов радиосенсибилизации и радиопротекции [33];

5) своевременный переход от фотонной терапии к лечению альтернативными источниками облучения (протонная терапия, нейтронная и нейтрон-захватная терапия).

При этом не стоит игнорировать принципы преемственности и этапности применения высокоточных и узконаправленных вариантов конформного облучения — от IMRT и VMAT к томотерапии и стереотаксическому экстракраниальному облучению при рецидивах гинекологического рака, хотя в последнее время рядом онкологов оспаривается прямая корреляция

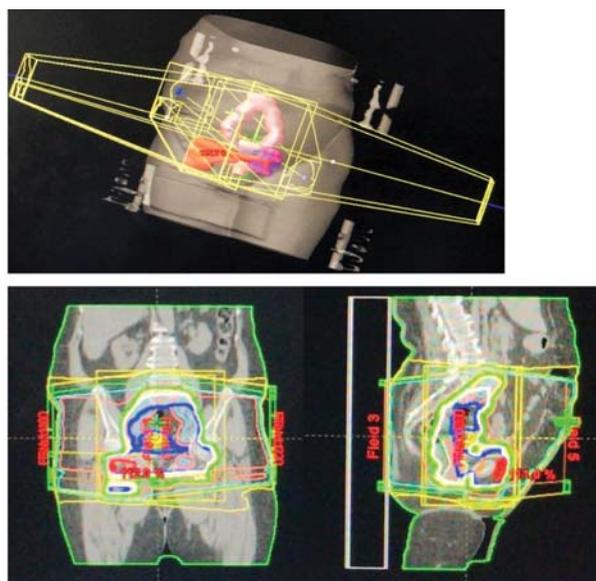


Рис. 3. Технология высокопрецизионной дистанционной лучевой терапии с модулированной интенсивностью IMRT и использованием симультанного интегрированного буста (SIB) при метастазах гинекологического рака в тазовых и паховых лимфоузлах

Больная Ш., 78 лет. Рак тела матки pT1aN0M0, G3. Хирургическое лечение (пангистерэктомия), эндовагинальная брахитерапия. Прогрессирование через 3 мес после первичного лечения. Метастазы в паховых лимфоузлах справа, внутренних подвздошных лимфоузлах слева. Конформная лучевая терапия в режиме IMRT-SIB 25 фракций РОД 1,8 Гр СОД=45 Гр на весь объем таза, SIBp РОД 2,3 Гр СОД=57,5 Гр (EQD2 58,9 Гр, BED 70,7 Гр) в зоне метастатических подвздошных лимфоузлов, SIBg РОД2,6 Гр СОД=65 Гр (EQD2 68,2 Гр, BED 81,9 Гр) в области паховых лимфоузлов справа. Полная резорбция. Без прогрессирования 26 мес

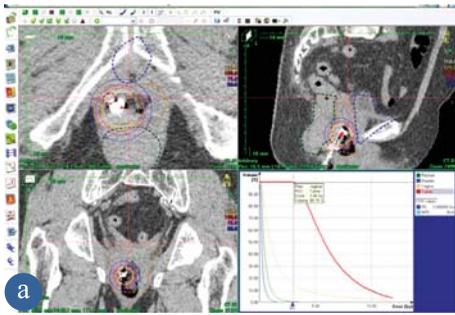
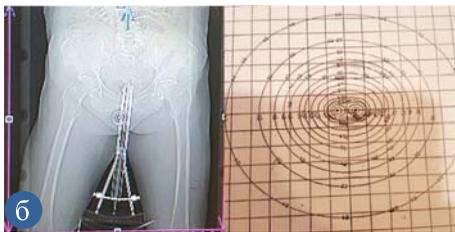


Рис. 4. Возможная эффективность и безопасность повторных курсов брахитерапии при рецидивах рака матки во влагалище

Больная Р., 1942 г.р. Рецидивы рака тела матки Ib (pT1bN0M0) G3 III и IV в культе влагалища. С 30.05.2018 по 14.06.2018 — курс внутритканевой лучевой терапии на аппарате Микроселектрон Ir-192 HDR с внедрением двух гибких интрататов с большими техническими сложностями, 5 сеансов облучения, СОД D90 19 Гр (EQD2 21,9 Гр, BED 26,2 Гр) (а). Параметры оптимизации: Tumor HR-CTV D100 3 Гр, D95 3,54 Гр, D90 3,8 Гр. Bladder 0,1cc 1,6Gy, 1cc 1,14Gy, 2cc 1Gy. Rectum 0,1cc 3,5Gy, 1cc 2,24Gy, 1,8Gy.



Для снижения дозовой нагрузки на прилегающие облученные ткани влагалища введен во влагалище цилиндрический аппликатор со свинцовыми четвертинными блоками.

С 12.08.2019 по 16.08.2019 — 5 сеансов брахитерапии на область рецидивного очага источником Co-60 HDR на аппарате АГАТ-ВТ Манчестерским аппликатором с облучением по одному овоиду с геометрией 1–0–0, РОД3Гр по 100% изодозе, расположенной на глубине 0,5–0,7 см от поверхности опухолевого очага, СОД15Гр (б). Без прогрессирования. Осложнений со стороны критических органов не отмечено

прецизионности и достигаемого эффекта при использовании современных технологий фотонной лучевой терапии. Большинство авторов и практикующих радиотерапевтов все же стоят на позициях прямого положительного влияния прецизионности облучения на его эффект, в первую очередь — за счет возможности эскалации локальных доз в минимальных объемах и гипофракционирования. Томотерапия — интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT) с мегавольтной КТ-визуализацией (IG-IMRT) — позволяет прецизионно облучать единичные или множественные опухоли малого и значительно-

го размера в одной или в нескольких областях. При этом для каждого из очагов используются различные дозы облучения при минимальных отступах за счет значимого повышения точности облучения и верификации объема облучения в ходе каждого сеанса.

Результаты анализа собственного опыта и литературных данных, опубликованные в 2016 г. А. Pontoriero и соавт. [36], свидетельствуют об уровне общего ответа в 85–95% на стереотаксическое облучение в ранее необлученных зонах и 42–60% — в ранее иррадиированных зонах при рецидивах РШМ и эндометриоидного РТМ.

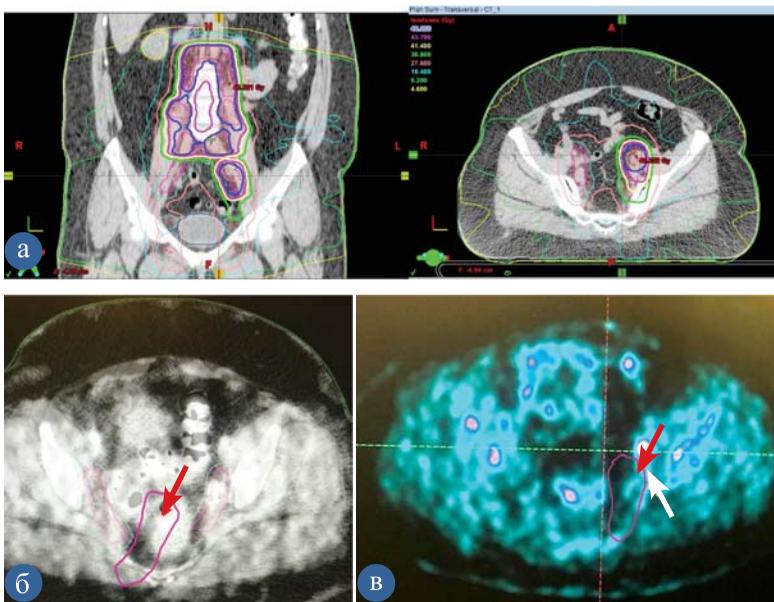


Рис. 5. Формирование индивидуальных объемов облучения с использованием технологии совмещения изображений (fusion-технологии) Больная Б., 32 года. Рак шейки матки pT1b1N0M0. Хирургическое лечение. Прогрессирование. Метастазы в парааортальные и общие подвздошные лимфоузлы слева. Частичная регрессия после 6 курсов ПХТ: полная регрессия метастазов в парааортальной зоне; остаточная опухоль в наружных подвздошных лимфатических узлах слева. Конформная лучевая терапия в режиме VMAT (RapidArc) на весь объем таза и парааортальных лимфоузлов до уровня почечных «ножек» (CTV₄₅) РОД 1,8 Гр СОД45 Гр с одновременным интегрированным бустом (SIB₆₀) в режиме IMRT РОД 2,4 Гр в зоне остаточной опухоли 25 фракций СОДэв(EQD2)62 Гр (а). Выбор PTV для CTV₄₅ и SIB₆₀ на основе совмещенных данных КТ-топометрии (б), ПЭТ–КТ(в)

При неэндометриоидном РТМ достигался уровень общего ответа в 34–37% при РОД 3–5 Гр за 5–6 фракций.

S. Hassan и соавт. также опубликовали оптимистичные результаты лечения стереотаксической экстракраниальной радиотерапией (SBRT) 35 больных рецидивами гинекологического рака со средним объемом мишени GTV 30cc, СОД 15–40 Гр за 3–5 фракций. У больных, не получавших ранее лучевую терапию, BED = 72,6–112,8 Гр (81,1 Гр). При рецидивах в ранее облученных зонах BED составила 35,7–72 Гр (Dcr 48 Гр) с предписанием по 60–74% изодозе (Dcr 69%). 5-летняя общая выживаемость в группе составила 42%. Статус ECOG ≥ 1 , объем рецидива менее и более 24 см³ (86% vs 53%) и BED менее 53,6 Гр были значимыми неблагоприятными факторами прогноза при однофакторном анализе. При этом двухлетний уровень локального контроля при рецидивах серозного рака яичников и неэндометриоидном РТМ достигал 33% [37].

Мы располагаем также положительным опытом применения высокопрецизионных конформных технологий лучевой терапии в лечении рецидивов рака яичников. Один из вариантов подобной терапии представлен на рис. 6, а, б.

При метастазах вне зоны первичного облучения приоритет — за системным лечением, но лучевая терапия может быть с успехом использована при:

- солитарных органных метастазах:

— в легких — предпочтительнее IMRT, SBRT, томотерапия (рис. 7),

— в печени — SBRT, радиоэмболизация микросферами 90Y, 32P,

— в костях — томотерапия при олигометастазах, системная радиотерапия 89Sr, 153Sm. Перспективы применения 223Ra (Xofigo);

- метастазах в лимфоузлах до диафрагмы, надключичных лимфоузлах — предпочтительнее IMRT, томотерапия. Не исключено применение современных технологий облучения и при метастазах в лимфоузлах выше диафрагмы, лимфоузлах средостения.

Значимое влияние степени нарушения общего состояния больной на эффективность противоопухолевой терапии приобретает особое значение в случае возврата заболевания, что требует обязательного включения в план предлучевой подготовки мероприятий по коррекции декомпенсированной сопутствующей патологии и осложнений, ассоциированных с прогрессированием опухолевого процесса.

Наиболее востребованы при рецидивах опухолей женской репродуктивной системы:

- кор-биопсия для верификации рецидива, получения материала для молекулярно-генетического исследования и маркировка очага рентгеноконтрастными МР-совместимыми маркерами (скрепки, зерна);

- стентирование мочеточников и пункционная нефростомия;

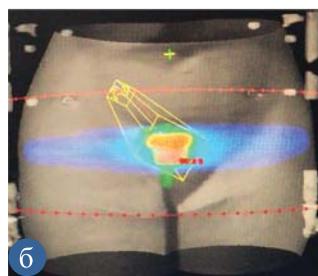
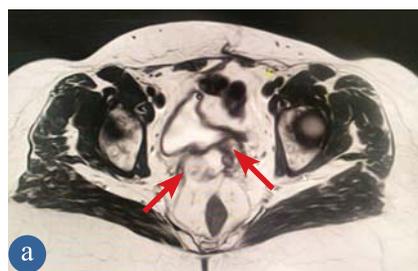


Рис. 6. Конформная лучевая терапия с модуляцией интенсивности в лечении рецидива рака яичников: а — МР-томограмма рецидива опухоли в куполе куплы влагалища (стрелка); б — суммарный план конформного гиподифракционно-го облучения куплы влагалища

Больная А., 49 лет. Серозный рак яичников IIIc (pT3cN0M0). Неоптимальная циторедукция вне онкологического учреждения в 2016 г., 6 курсов ПХТ. Прогрессирование в 2016 (4 мес), 2017, 2019 гг. Локальный рецидив в малом тазу. Канцероматоз брюшины. Метастазы в паренхиме и воротах печени. Состояние после ПХТ 3 линий (22 курса), терапии бевацизумабом (12 введений), РЧА очагов в паренхиме печени до февраля 2019 г. При ПЭТ-КТ (февраль, май, ноябрь 2019 г.) — без очагов гиперфиксации РФП. Прогрессирование в феврале 2020 г. Рецидив в куполе куплы влагалища, рост очага в воротах печени. Адекватное размещение аппликаторов для внутриволостного облучения невозможно из-за посттерпевтической деформации и сужения куплы влагалища. Выполнено конформное облучение в режиме IMRT РОД 5 Гр 8 сеансов СОД40 Гр (EQD2 50 Гр, BED 60 Гр). Непосредственный эффект: частичная регрессия более 50%. СА-125 до начала лучевой терапии 487 Е/мл, по окончании — 12,5 Е/мл. Частичная регрессия более 70%. Без прогрессирования 4 мес

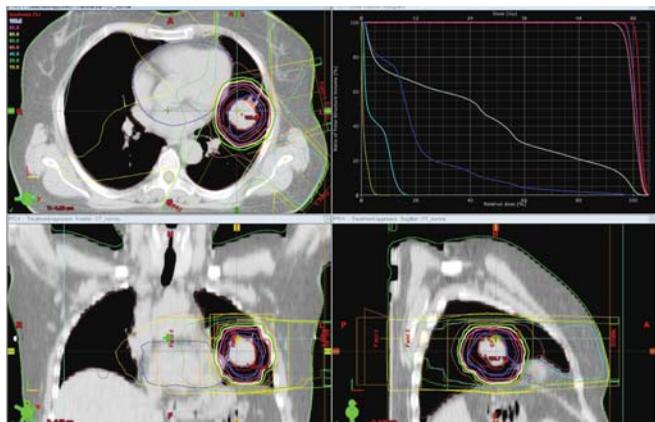


Рис. 7. Конформная лучевая терапия в режиме IMRT солитарного метастаза РШМ в левое легкое РОДЗ Гр СОД60 Гр (EQD2 65 Гр BED 78 Гр)

Большая К., рак шейки матки ПС1 (Т3bN1M0) на фоне ВИЧ-инфекции. Химиолучевое лечение в 2014 г. Прогрессирование в 2018 г. Метастазы в единичном наружном подвздошном, парааортальном узле, солитарный метастаз в левом легком. 6 курсов ПХТ в таксано-платиновом режиме, частичная регрессия. Без прогрессирования по легким 22 мес. Без отдаленных метастазов других локализаций

- эндоскопическая колостомия;
- химиоэмболизация для остановки кровотечений;
- установка подкожного порта для пролонгированных химиоинфузий;
- коррекция анемии, лейкопении с применением колониестимулирующих факторов;
- профилактика тромбоэмболических осложнений путем назначения низкомолекулярных гепаринов и непрямых антикоагулянтов;
- нутритивная поддержка.

Заключение

Таким образом, лучевая терапия сохраняет свое значение в лечении рецидивов и метастазов гинекологического рака. Использование

современных высокоточных методов лучевой терапии на основе совмещения данных различных методов медицинской визуализации позволяет добиться удовлетворительного контроля над заболеванием, в том числе и в повторно иррадиированных очагах. Оптимальные алгоритмы эффективного и безопасного лечения при прогрессировании гинекологического рака, сочетающие современные технологии лучевой терапии, высококласной хирургии и новые варианты системного лечения, требуют дальнейшей разработки и персонификации на основе молекулярно-генетического профилирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gadducci A., Tana R., Cosio S., Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer (Review) // *Oncology letters*. 2010;1:3–11. doi.: org/10.3892/ol_00000001
2. Tewari K.S., Monk B.J. Recent achievements and future developments in advanced and recurrent cervical cancer: trials of the Gynecologic Oncology Group // *Semin Oncol*. 2009;36(2):170–180.
3. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Scavone J., et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(2):170–199. doi: 10.6004/jnccn.2018.0006
4. Baumann K.B., Wagner U., du Bois A. The Changing Landscape of Therapeutic Strategies for Recurrent Ovarian Cancer // *Future Oncol*. 2012;8(9):1135–1147.
5. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 // *European Journal of Cancer*. 2013;49:1374–1403.
6. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. IARC CancerBase No. 11.
7. NCI Cervical Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. URL: https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#_147
8. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2020. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 С. ISBN 978-5-85502-251-3 — илл.

10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 236 С. ISBN 978-5-85502-250-6 — илл.
11. Крейнина Ю.М., Титова В.А., Добровольская Н.Ю., Болтенко А.И. Современные подходы к терапии рецидивов и метастазов рака шейки матки // Радиационная безопасность. — 2007. — № 5. — С. 36–46.
12. Гуськова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Н.К., Порываев Ю.А., Черникова Н.В. Факторы, влияющие на частоту рецидивирования рака шейки матки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2015. — № 10–1. — С. 87–91.
13. Кравец О.А., Романова Е.А., Козлов О.В., Гаврилова А.В., Белова А.А., Нечушкин М.И. Трехмерное планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки по КТ/МРТ изображениям // Вопросы онкологии. — 2018. — № 5. — С. 645–665.
14. Базаева И.Я., Горбунова В.А., Кравец О.А., Хохлова С.В., Романова Е.А. Эффективность комбинированных цисплатинсодержащих режимов в химиолучевой терапии рака шейки матки // Современная онкология. — 2015. — № 3. — С. 100–104.
15. Рак шейки матки: Клинические рекомендации РФ 2020. URL: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_shejki_matki.pdf
16. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
17. Frenel J.S., Le Tournear C., O'Neil B., et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial // J Clin Oncol. 2017;35(36): 4035–4041.
18. Hollebecque A., Meyer T., Moore K. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers // J Clin Oncol. 2017;35:15. A-5504.
19. Cibula D., Potter R., Planchamp F., et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer // International Journal of Gynecological Cancer. 2018;8(4):641–655. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216. <https://guidelines.esgo.org/cervicalcancer/guidelines/recommendations/>
20. Рак тела матки: Клинические рекомендации РФ КР460/, 2020. URL: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf
21. Berton-Rigaud D., Devouassoux-Shisheboran M., Ledermann J.A., et al. Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG) Consensus Review for Uterine and Ovarian Carcinosarcoma // Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S55–60.
22. Emons G., Steiner E., Vordermark D. Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer Guideline // Geburtsh Frauenheilk. 2018;78:949–971. doi:10.1055/a-0715–2964
23. Creasman W., Sonodo Y. Endometrial Carcinoma Guidelines 2019. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2001830-overview>
24. NCI Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. URL: https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq#_54
25. Ethier J.-L., Desautels D.N., Amir E., MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis // Gynecologic Oncology. 2017;147(1):158–166. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.002
26. Barlin J.N., Puri I., Bristow R.E. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis // Gynecol Oncol. 2010;118(1):14–18.
27. Berek J.S., Howe C., Lagasse L.D., Hacker N.F. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA // Gynecol Oncol. 2005;99:153–159.
28. Roelofsen T., van Kempen L.C., van der Laak J.A., van Ham M.A., Bulten J. Concurrent endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) and serous ovarian cancer: can EIC be seen as the precursor lesion? // Int J Gynecol Cancer. 2012;22(3):45–64. doi:10.1097/IGC.0b013e3182434a81
29. Li J., Young M.R., Huang G. et al. Stage III serous carcinoma: modern trends in multimodality treatment // J. Gynecol. Oncology. 2020;31(4):53–66.
30. Sorbe B., Juresta C., Ahlin C. Natural history of recurrences in endometrial carcinoma // Oncology Letters. 2014;8(4):1800–1806.
31. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины: Клинические рекомендации РФ 2020. URL: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf
32. Титова В.А., Добровольская Н.Ю., Степанова Е.В., Горбунова В.В., Крейнина Ю.М. Автоматизированная лучевая терапия в комплексном лечении местнораспространенных и диссеминированных форм рака яичников // Вопросы онкологии. 2000;6:713–717.

33. West C.M., et al. Lymphocyte radiosensitivity is a significant prognostic factor for morbidity in carcinoma of the cervix // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):10–15.
34. Kunos C., Brindle J.M., Debernardo R. Stereotactic Radiosurgery for Gynecologic Cancer // *Journal of Visualized Experiments.* 2012;(62):e3793. URL: <http://www.jove.com/video/3793> doi:10.3791/3793
35. Pontoriero A., Lati G., Aiello D., Pergolizzi S. Stereotactic Radiotherapy in Retreatment of Recurrent Cervical Cancers, Assessment of Toxicity and Treatment Response: Initial Results and Literature Review // *Technology in Cancer Research and Treatment.* 2016;15(6):759–765.
36. Hassan S., Ricco A., Jonkins K., et al. Survival and Control Prognosticators of Recurrent Gynecological Malignances of Pelvis and Para-aortic Region Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy // *Frontiers in Oncology.* 2016;6:249. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00249>
37. Panek G., Gawrychowski K., Sobiczewski P., Derlatka P., Danska-Bidzinska A., Gmyrek L., Bidzinski M. Results of chemotherapy for pulmonary metastases of carcinoma of the cervix in patients after primary surgical and radiotherapeutic management // *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:1056–1061.

АВТОРЫ

Крейнина Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, врач-радиотерапевт высшей категории, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний

Kreynina Yulia M., Doctor of Science, associated professor, radiation oncologist, leading researcher in laboratory of radiotherapy and combined treatment of oncological diseases, e-mail: kreynina@yandex.ru

Шевченко Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт высшей категории, заведующая отделением комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний, e-mail: lyuda-1976@mail.ru

Shevchenko Lydmila N., PhD MD, radiation oncologist, the head of department of gynecological cancer combined treatment, e-mail: lyuda-1976@mail.ru

Каскулова Мадина Хасановна, врач-радиотерапевт отделения комплексных методов лечения онкогинекологических заболеваний клиники комплексных методов диагностики и лечения урологических и гинекологических заболеваний, e-mail: lialiakazu@mail.ru

Kaskulova Madina Kh., radiation oncologist, department of gynecological cancer combined treatment, e-mail: lialiakazu@mail.ru

Дыкина Алина Викторовна, медицинский физик, младший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, e-mail: vastruhina.a.v@yandex.ru

Dykina Alina V., medical physicist, junior researcher in laboratory of radiotherapy and combined treatment of oncological diseases, e-mail: vastruhina.a.v@yandex.ru

Смыслов Алексей Юрьевич, медицинский физик, старший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, e-mail: smyslov.ay@gmail.com

Smyslov Aleksey Y., medical physicist, senior researcher in laboratory of radiotherapy and combined treatment of oncological diseases, e-mail: smyslov.ay@gmail.com

Троценко Сергей Дмитриевич, врач-радиотерапевт первой категории дневного стационара клиники радиотерапии, e-mail: trotsenkosd87@mail.ru

Trotsenko Sergey D., radiation oncologist, Clinic of Radiotherapy, out-patient department, e-mail: trotsenkosd87@mail.ru

Хороненко Никита Андреевич, хирург-онколог, заведующий отделением рентгенэндоваскулярных и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, e-mail: n.khoronenko@mail.ru

Khoronenko Nikita A., oncologist, the head of rentgenoendovascular and rentgeno-surgical methods of diagnostics and treatment department, e-mail: n.khoronenko@mail.ru