

На правах рукописи

ИКСАНОВА Асия Рустамовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ТЕЛА МАТКИ II-III СТАДИИ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор Солодкий В.А.)

Научные руководители:

- академик РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**
- доктор медицинских наук **Крейнина Юлия Михайловна**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Нечушкина Валентина Михайловна**, НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, гинекологическое отделение, старший научный сотрудник;
- доктор медицинских наук **Демидова Людмила Владимировна**, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, отделения лучевой терапии, ведущий научный сотрудник.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 26 » июня 2017 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86).

Автореферат разослан « » мая 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

За последние 10 лет заболеваемость раком тела матки (РТМ) в РФ выросла на 44%; доля больных с признаками местного распространения опухолевого процесса или отдаленным метастазированием (II-IV стадии) на момент установления заболевания составляет не менее 30% [Каприн А.Д., 2015], со снижением показателей пятилетней выживаемости до 30-35% [Крикунова Л. И., 2004].

На первом этапе лечения, при операбельности опухоли и отсутствии противопоказаний, всем больным РТМ должно проводиться хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками, тазовой и парааортальной лимфаденэктомии. Хирургическое лечение, особенно выполнение лимфаденэктомии, помимо непосредственно лечебного, имеет и важное диагностическое значение [Нечушкина В. М., 2015]. По результатам гистологического исследования операционного материала определяется наличие факторов неблагоприятного прогноза (ФНП) и определяется группа риска прогрессирования, определяющая дальнейшую тактику ведения больных на адьювантном этапе.

Для пациентов высокого риска, к которым относятся все больные РТМ II-III стадии, отечественные и зарубежные рекомендации по проведению адьювантной терапии носят расплывчатый характер, предлагая самые различные её модальности [Кравец О. А., 2015, Colombo N., 2016, Klopp A., 2014]. Крупные многоцентровые рандомизированные исследования, с включением данной категории больных, находятся на стадии набора пациентов и накопления данных [GOG258, GOG249, PORTEC 3]. На сегодняшний день, по данным ранее проведенных ретроспективных исследований и исследований II фазы, наилучшие результаты достигаются при совместном химиолучевом лечении на адьювантном этапе [Greven K. 2006г., Hwang S. M. 2014г., Jhingran A. 2013г.]. Среди изучаемых схем ПХТ в лечении РТМ наибольшую эффективность и безопасность показали таксано-платиновые режимы. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при совместном применении лучевой терапии и ПХТ в таксано-платиновом режиме возрастает с 35-40% до 65-75% [Wen, 2013, Milgrom, 2013, Hwang, 2014, Cho, 2014].

В ряде исследований достигнуто значимое числа регионарных рецидивов РТМ при проведении дистанционной лучевой терапии с расширением полей облучения на парааортальную область [Susumu N., 2005, Maggi R., 2006, Nomura H., 2011], однако, ни в одном из опубликованных исследований не было целенаправленно изучено влияние на общие результаты лечения больных РТМ II –III стадий совместного применения конформной лучевой терапии, в том числе с включением в объем облучения зоны парааортальных лимфоузлов, и ПХТ в таксано-платиновом режиме.

Цель работы

Повышение эффективности лечения больных раком тела матки II–III стадии FIGO за счет оптимизации адьювантного химиолучевого лечения.

Задачи исследования.

- 1) Провести анализ результатов адьювантного лечения больных РТМ II-III стадии в группе адьювантного конвенционального лучевого лечения.
- 2) Разработать программу адьювантного химиолучевого лечения больных РТМ II–III стадии, с последовательным проведением адьювантной ПХТ в таксано–платиновом режиме и конформной сочетанной лучевой терапии расширенного объема.
- 3) Оценить непосредственные результаты (переносимость) разработанных программ адьювантного химиолучевого лечения больных РТМ II-III стадии.
- 4) Оценить отдаленные результаты применения адьювантного химиолучевого лечения у больных РТМ II–III стадии в группе адьювантного конформного химиолучевого лечения.
- 5) Провести сравнительный анализ результатов адьювантного лечения больных раком тела матки II–III стадии в группе адьювантного конформного химиолучевого лечения и группе конвенционального лучевого лечения.

Научная новизна.

1. Впервые на основании анализа результатов адьювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии, в том числе на основании многофакторного анализа, обоснована необходимость применения на адьювантном этапе новых программ

лечения, включающих сочетанную лучевую терапию расширенного объема и ПХТ в таксано-платиновом режиме.

2. Разработана оригинальная методика адъювантного химиолучевого лечения больных РТМ II-III, включающая конформное сочетанное облучение расширенного объема и ПХТ в таксано-платиновом режиме.

3. Показано, что проведение лучевой терапии расширенного объема совместно с ПХТ в таксано-платиновом режиме улучшает общую и безрецидивную выживаемость и снижает частоту прогрессирования у больных раком тела матки II-III стадии, не увеличивая при этом раннюю и позднюю токсичность лечения.

4. Впервые на основе многофакторного анализа обоснован алгоритм выбора варианта адъювантного химиолучевого лечения у больных раком тела матки II-III стадии в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и объема лимфаденэктомии.

Практическая значимость.

1. Разработаны и апробированы методики проведения адъювантного химиолучевого лечения больных раком тела матки II-III стадии на основе применения конформной сочетанной лучевой терапии расширенного объема и ПХТ в таксано-платиновом режиме, позволяющие на 28-30% улучшить отдаленные результаты лечения больных раком тела матки II-III стадии без увеличения числа и степени тяжести поздних осложнений. Данные программы могут быть рекомендованы к применению в онкологических учреждениях III и выше уровня оснащенности.

2. Определен алгоритм выбора варианта адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и объема лимфаденэктомии.

Положения, выносимые на защиту.

1. Программа современного адъювантного химиолучевого лечения больных раком тела матки II-III стадии включает конформную сочетанную лучевую терапию расширенного объема с облучением лимфоузлов парааортальной зоны и ПХТ в таксано-платиновом режиме.

2. Варианты оптимизированного адьювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии ассоциированы со стадией опухолевого процесса и объемом хирургического вмешательства.

Внедрение результатов исследования.

Предложенная методика внедрена в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» и ГБУЗ «Орский онкологический диспансер».

Апробация работы

Материалы диссертационной работы были представлены на VII съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (сентябрь 2014г., Казань), IV конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы (ОСОРС) «Актуальные вопросы женского здоровья» (октябрь 2014г, Москва), I научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (ноябрь 2014г, Москва), XV конференции Международного общества по гинекологическому раку (IGCS, ноябрь 2014, Мельбурн, Австралия), на III форуме Европейского Общества по лучевой терапии и онкологии (ESTRO, апрель 2015г, Барселона, Испания), III Международной конференции по применению радиации в различных научных областях (июнь 2015г, Будва, Черногория), V конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы (ОСОРС) «Актуальные вопросы женского здоровья» (октябрь 2015г, Москва), на научно-практической конференции ФГБУ «РНЦРР» (октябрь 2016г, Москва).

Апробация диссертационной работы состоялась 05.12.2016г на совместном заседании научно-практической конференции и совета по обсуждению кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ – 5 статей, 4 из которых в журналах, рецензируемых ВАК и 1 - в сборнике материалов международной конференции, 7 тезисов в материалах российских и зарубежных конференций и съездов.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками, 64 таблицами, 2 блок-схемами. Список литературы включает 161 источник, 63 из которых отечественные, 98 - зарубежные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования.

Исследование носило ретро-проспективный характер с исторической группой контроля, набранной методом подбора пар. В исследование было включено 146 больных РТМ II-III стадии FIGO, из них в группу адьювантного конформного химиолучевого лечения (основную) 71 человек, адьювантного конвенционального лучевого лечения (контрольную) было включено 75 больных. Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Проведен анализ сопоставимости групп и подгрупп по основным клинικο-морфологическим параметрам. По возрасту больных, включенных в исследование, группы были сопоставимы: в контрольной группе медиана возраста составила $60,1 \pm 8,4$ лет, в основной группе $57,9 \pm 9,4$ лет ($p=0,64$). На первом этапе всем больным проводилась экстирпация матки с придатками с или без тазовой лимфаденэктомии (ЛАЭ), значительно чаще выполненная в основной группе – 43 больным (60,6%) по сравнению с 33 (44%) больными в контрольной группе ($p=0,045$). Из них в основной группе у 31 больной (43,7%) была выполнена только тазовая ЛАЭ, у 12 (16,9%) - тазовая и парааортальная ЛАЭ. В контрольной группе только тазовая ЛАЭ выполнена 28 (37,3%) больным, тазовая и парааортальная - 5 (6,7%) больным.

Таким образом, в основной группе отмечено значимое увеличение как частоты выполнения ЛАЭ, так и расширение ее объема по сравнению с контрольной группой, что полностью соответствует современным тенденциям расширения и стратификации показаний к проведению тазово-парааортальной ЛАЭ у больных РТМ высокого риска.

В связи с появлением в 2009 году новой редакции классификации FIGO-TNM, больные обеих групп были стадированы и рестадированы согласно данному варианту классификации. В контрольной группе со II стадией наблюдалось 37 больных (49,3%), Ша – 21 (28%), Шб – 1 (1,3%), Шс1 – 16 (21,3%). В основной группе со II стадией наблюдались 32 человека (45%), с III стадией 39 больных (55%), из них Ша – 16 (22,5%), Шб – 1 (1,4%), Шс1 – 16 (22,5%), Шс2 – 6 (8,5%). Различий в распределении больных по стадиям в основной и контрольной группе не выявлено ($p=0,52$). Статистических различий по таким ФНП, как неблагоприятный гистотип, инвазия в миометрий более половины толщины, в строму шейки матки, лимфоваскулярная инвазия, вовлечение серозной оболочки, придатков матки, поражение регионарных лимфоузлов, низкая чувствительность к эстрогенам и прогестерону, выявлено не было (Табл. 1).

В обеих группах наиболее часто встречалась сопутствующая сердечно-сосудистая, гормонально-обменная патология, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта ($p=0,64$). В большинстве случаев имелось сочетание нескольких заболеваний, требующее тщательного выбора наиболее эффективных и безопасных методов лечения.

Все данные о больных (более 120 характеристик) заносились в сводную таблицу и обрабатывались при помощи программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft. Inc.) с учетом международных рекомендаций для медицинских исследований. Количественные характеристики с нормальным распределением описывались при помощи средних величин, сравнение их проводилось при помощи t-критерия Стьюдента; характеристики с ненормальным распределением описывались при помощи медианы, сравнивались при помощи непараметрического U-критерия Мана-Уитни. Качественные бинарные характеристики сравнивались при помощи построения таблиц сопряженности и расчета критерия Пирсона и χ^2 -квadrat, для малых

групп использовался точный критерий Фишера. ОВ и БРВ оценивались при помощи метода Каплан-Мейера. Для сравнения выживаемости использовался лог-ранговый критерий. Одно- и многофакторный анализ проводился при помощи регрессионной модели Кокса. Статистическая значимость всех критериев, используемых в работе, определялась при $p < 0,05$.

Табл. 1. Сравнительная клиничко-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных РТМ в основной и контрольной группах.

| Показатели | Основная группа, N=71 | Контрольная группа, N=75 | Достоверность различий |
|---|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Стадия FIGO-TNM 2009г: <i>II</i> | 32 (45%) | 37 (49,3%) | $p=0,6$ |
| <i>IIIa</i> | 16 (22,5%) | 21 (28%) | $p=0,44$ |
| <i>IIIb</i> | 1 (1,4%) | 1 (1,3%) | $p=0,97$ |
| <i>IIIc</i> | 22 (31%) | 16 (21,3%) | $p=0,18$ |
| <i>IIIc1</i> | 16 (22,5%) | 16 (21,3%) | $p=0,86$ |
| <i>IIIc2</i> | 6 (8,5%) | 0 | – |
| Гистологический тип | | | |
| <i>Аденокарцинома Gr 1,2</i> | 32 (45,1%) | 42 (56%) | $p=0,19$ |
| <i>Аденокарцинома Gr 3</i> | 15 (21,1%) | 12 (16%) | $p=0,42$ |
| <i>Неблагоприятный гистотип</i> | 24 (33,8%) | 21 (28%) | $p=0,44$ |
| Инвазия в миометрий >50% | 51 (71,8%) | 58 (77,3%) | $p=0,44$ |
| Инвазия в строму шейки матки | 44 (61,9%) | 40 (53,3%) | $p=0,53$ |
| ЛВИ | 24 (33,8%) | 19 (25,3%) | $p=0,26$ |
| Вовлечение серозы | 14 (19,7%) | 14 (18,7%) | $p=0,87$ |
| Вовлечение придатков | 11 (15,5%) | 15 (20%) | $p=0,48$ |
| Выполнение ЛАЭ | 43 (60,6%) | 33 (44%) | $p=0,45$ |
| Поражение лимфоузлов: | | | |
| <i>тазовые</i> | 16 (22,5%) | 16 (21,3%) | $p=0,86$ |
| <i>парааортальные</i> | 1 (1,4%) | 0 | – |
| <i>тазовые и парааортальные</i> | 5 (7%) | 0 | – |
| Низкая чувствительность к эстрогенам | 8 (11,7%) | 4 (11,8%) | $p=0,61$ |
| Низкая чувствительность к прогестерону | 8 (11,7%) | 3 (8,8%) | $p=0,36$ |

Результаты исследований.

Для решения *первой задачи*, касающейся анализа результатов адьювантного лечения больных РТМ II-III стадии в контрольной группе, больные данной группы были распределены на две подгруппы в зависимости от объема адьювантной терапии: СЛТ (N =54) – сочетанного облучения малого таза, включавшего внутриволостную лучевую терапию и дистанционное облучение малого таза, и СЛТ+САР (N= 21) – подгруппу химиолучевого лечения, включавшего сочетанное облучение малого таза с последующей полихимиотерапией в режиме САР.

На первом этапе сочетанной лучевой терапии в обеих подгруппах проводилась автоматизированная высокомогущностная внутриволостная гамма-терапия на аппаратах «АГАТ-ВУ» и «Multisource» с применением источника ионизирующего излучения ^{60}Co HDR. Для планирования программ облучения на на аппаратах «АГАТ-ВУ» применялись стандартные карты №94-96 «Атласа дозных распределений», для аппарата «Multisource» использовали программу планирования «HDR plus». У 17 больных (22,6%) в контрольной группе проводилось облучение только вагинального рубца при помощи трехканального эндостата. 100% доза предписывалась на глубину 0,5см от границы эндостата, что в большинстве случаев соответствовало основанию слизистой влагалища. На рубец подводилась РОД 5Гр, СОД30Гр, на стенку влагалища – РОД 3- 4Гр, СОД 15-20Гр, облучение проводилось ежедневно (рис. 2,3)

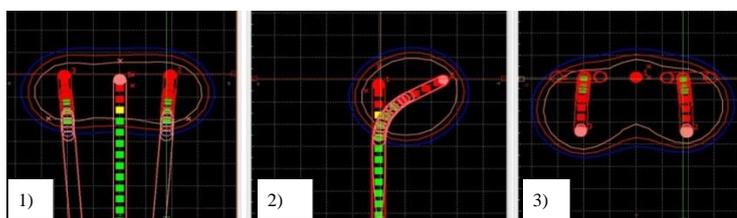


Рис.2. Суммарное дозное распределение при облучении вагинального рубца, формируемое трехканальными эндостатами с геометрией 1,0-1/0-1,0, плоскостное (2D) планирование на аппарате Multisource® в системе планирования HDR+.

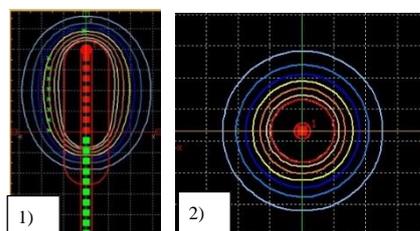


Рис.3. Суммарное дозное распределение при равномерном облучении влагалищной трубки, формируемое одноканальным эндостатом.

Для дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в контрольной группе у 54 (72%) больных применялись гамма-аппараты «Рокус-АМ», «АГАТ-Р» в статическом и ротационном режимах, с плоскостным или объемным планированием по данным КТ-топометрии. У 21(28%) больных, лечившихся после 2010 года, облучение проводилось на линейных ускорителях электронов без мультилепестковых коллиматоров, с применением объемного планирования.

На первом этапе ДЛТ проводилось облучение всего объема малого таза до уровня L4-L5 с включением вагинального рубца, клетчатки малого таза и тазовых лимфоузлов до уровня L4-5, 5 дней в неделю, РОД 2Гр до СОД 30Гр. Использовалась

методики облучения противоположными полями, реже по типу «бокс» или одноосевой шестисекторной ротации для уменьшения нагрузки на органы риска. На втором этапе проводилось облучение только тазовых лимфоузлов двумя парами противоположных полей или методом двухосевой четырехсекторной ротации, РОД 2Гр, до СОД 44Гр.

При оценке токсичности по критериям RTOG/EORTC,1995г, дополненных критериями NCIC CTCAE v3.0–4.0, в группе контроля у значительной части больных отмечено развитие ранних и поздних осложнений различных степеней (Табл.2). Гастроинтестинальные и урологические осложнения развивались чаще в подгруппе лучевого лечения, а гематологические реакции Gr2-3 – в подгруппе химиолучевого лечения.

Табл. 2. Структура ранних (Р) и поздних (П) лучевых реакций в контрольной группе.

| Тип осложнения | | Степень тяжести | | | | Всего 1-4 |
|----------------------|---|-----------------|------------|----------|----------|--------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Гастроинтестинальные | Р | 12 (16%) | 8 (10,6%) | 0 | 0 | 18 (26,6%) |
| | П | 2 (2,7%) | 3 (4%) | 0 | 0 | 5 (6,7%) |
| Урологические | Р | 10 (13,3%) | 12 (16%) | 1 (1,3%) | 0 | 23 (30,6%) |
| | П | 0 | 2 (2,7%) | 0 | 0 | 2 (2,7%) |
| Гематологические | Р | 28 (37,3%) | 16 (21,3%) | 4 (5,3%) | 1 (1,3%) | 49 (65,3%) |
| | П | 6 (8%) | 0 | 0 | 0 | 6 (8%) |
| Кожные | Р | 20 (26,7%) | 10 (13,3%) | 1 (1,3%) | 0 | 31 (41,3%) |
| | П | 10 (13,3%) | 2 (2,7%) | 0 | 0 | 12 (16%) |

Показания к ПХТ и дозы вводимых препаратов в подгруппе химио-лучевого лечения определялись индивидуально онкологом-химиотерапевтом. Всего адьювантная ПХТ в контрольной группе была проведена 21 больной (28%) по схеме CAP (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин). В среднем проводилось 4,5 циклов ПХТ через 21 день. Запланированное лечение в полном объеме получили 19 больных.

Медиана наблюдения составила 30 месяцев (16-50,5 мес.), в течение которой рецидивы развились у 37 (49,3%) больных. В структуре прогрессирования в контрольной группе преобладало отдаленное метастазирование, зафиксированное в 19 (51,4%) случаях, т.е. у половины всех больных с прогрессированием. Региональное метастазирование реализовалось у 10 (27%) больных, в 90% случаев – в виде метастазов в парааортальные лимфоузлы. Частота прогрессирования у больных с III стадией РТМ значительно превышала таковую у больных со II стадией (26,7% против 16%, $p < 0,05$). При этом преимуществ дополнительного применения на адьювантном

этапе ПХТ по схеме CAP в данной группе не выявлено (отмечено 48,1% случаев прогрессирования в подгруппе лучевого лечения против 52,1% в подгруппе химиолучевого лечения, $p > 0,05$). Пятилетняя ОВ в контрольной группе составила 74,5%, БРВ – 47% (86,4% и 56,4% при II, 60,9% и 38,9% – при III стадии соответственно).

При проведении одно- и многофакторного анализа в группе контроля выявлено, что наиболее значимыми ФНП, влияющими на прогноз при РТМ, являются стадия заболевания ($RR=0,43$, $CI=0,29-0,83$, $p=0,002$). При многофакторном анализе отмечалось негативное влияние на выживаемость неблагоприятного гистотипа ($RR=0,84$, $CI=0,35-2,0$, $p=0,05$), распространения опухоли на шейку матки ($RR=0,42$, $CI=0,19-0,93$, $p=0,05$) и придатки матки ($RR=0,22$, $CI=0,03-1,62$, $p=0,02$), сочетания трех и более ФНП ($RR=0,72$, $CI=0,36-1,43$, $p=0,02$) метастатического поражения лимфоузлов ($RR=0,43$, $CI=0,20-0,93$, $p=0,05$), особенно в случаях их неудаления ($RR=0,49$, $CI=0,24-0,99$, $p=0,009$).

Таким образом, полученные результаты лечения больных РТМ II-III стадии контрольной группы свидетельствуют о недостаточности проводимого адьювантного лечения, с высокой частотой последующего метастазирования в парааортальные лимфоузлы и отдаленно, что послужило основанием для оптимизации подходов в основной группе.

Для решения *второй задачи* по разработке программы адьювантного химиолучевого лечения больных РТМ II–III стадии, с последовательным проведением адьювантной ПХТ в таксано-платиновом режиме и конформной сочетанной лучевой терапии расширенного объема, была сформирована основная группа, которая в зависимости от объема адьювантной терапии была разделены на три подгруппы:

1) СЛТ+ПА – конформного сочетанного облучения таза с расширением полей облучения на парааортальную область, $N=15$; 2) СЛТ+ТР – сочетанного облучения таза с последующей полихимиотерапией в таксано-платиновом режиме, $N=20$; 3) СЛТ+ПА+ТР– сочетанного облучения таза с расширением полей облучения на парааортальную область, с последующей полихимиотерапией в таксано-платиновом режиме, $N=36$.

На первом этапе облучения в основной группе также проводилась автоматизированная высокомогностная внутриволостная гамма-терапия (эндовагинальная брахитерапия) с использованием источника Ir-192 (Microselectron HDR®), с индивидуальным объемом планированием программы облучения по данным КТ-топометрии при помощи программы Oncentra MasterPlan. В клинический объем облучения также включались влагалищная трубка и вагинальный рубец. Индивидуальное объемное планирование позволило проводить одновременное неравномерное облучение указанных структур за счет изменения времени стояния источника или геометрии изодозных линий в виде «булавы», с эскалацией дозы до 150-200% в области рубца и верхней трети влагалища, по сравнению с дозой, подводимой к средней и нижней трети влагалища (Рис. 4). Данный подход привел к сокращению общей продолжительности этапа эндовагинальной брахитерапии за счет уменьшения числа фракций, с подведением канцерцидной дозы на весь запланированный терапевтический объем без риска переоблучения прилежащих органов риска.

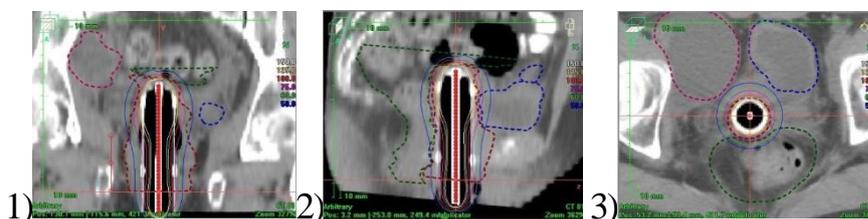


Рис. 4. Суммарные дозные распределения при неравномерном облучении влагалища с «мягким» градиентом дозы до 150% в области вагинального рубца. Индивидуальное объемное планирование лечения на аппарате MicroselectronHDR в системе планирования Oncentra MasterPlan.

У пятой части больных в основной группе (18,3%), как и в контрольной, проводилось облучение только влагалищного рубца ($p=0,51$). Медианы разовых и суммарных доз, подводимых к влагалищному рубцу и всей влагалищной трубке, не отличались от контрольной ($p=0,8$).

Дистанционный этап лучевой терапии в основной группе у 52 (73,2%) больных проводился на ЛУЭ. Объем облучения таза в подгруппе СЛТ+ТР не отличался от такового в контрольной группе. В подгруппах СЛТ+ПА и СЛТ+ПА+ТР в объем облучения включались лимфоузлы парааортальной области до уровня Th12-L1.

Использовавшиеся разовые ($p=0,38$) и суммарные дозы ($p=0,20$) на первом и втором этапах ДЛТ в основной группе не отличались от таковых в контрольной группе.

Всем больным основной группы проводилось индивидуальное объемное планирование программ лучевого лечения при помощи соответствующего программного обеспечения систем планирования (Eclipse®, Xio®). До внедрения в клиническую практику в 2010 году ЛУЭ с раскрытием диафрагмы до 25см и объемным планированием симультанного облучения области малого таза и парааортальных лимфоузлов, облучение двух этих областей проводилось последовательно (рис. 4). Это удлиняло время лечения за счет сложности правильной стыковки полей на двух этапах и удорожало его стоимость в связи с удлинением общего периода облучения и ростом энерго-трудовых затрат. Последовательное облучение таза и парааортальной области менее оправданно и с радиобиологических позиций, вследствие значимого повышения частоты репарации сублетальных повреждений опухолевых клеток.

Адьювантную ПХТ в таксано-платиновом режиме получили 56 человек (78,9%) основной группы; 20 (35,7%) из них – в подгруппе СЛТ+ТР, 36 (64,3%) – в подгруппе СЛТ+ПА+ТР. В среднем проводилось 4 курса химиотерапии через 21-28 дней. Практически все больные закончили запланированное лечение в срок и в полном объеме. Лишь у одной больной (1,4%) в основной группе не была завершена лучевая терапия из-за развития некупируемой лейко-, тромбоцитопении 3 степени, анемии 2 степени.

При оценке переносимости разработанных программ адьювантного химиолучевого лечения больных РТМ II-III стадии в основной группе в рамках решения *третьей* задачи констатировали, что клинические проявления осложнений лечения в основной группе не отличались значимо от таковых в контрольной (Табл.3) и эффективно купировались в большинстве случаев в рамках общепринятой симптоматической терапии.

При анализе по подгруппам наибольшее число и степень тяжести развившихся осложнений отмечены в подгруппе химиолучевого лечения с расширенными полями облучения (СЛТ+ПА+ТР). Однако, лишь у 13,9% больных развились ранние

осложнения III степени и выше, потребовавшие перерыва в лечении; тяжелых поздних осложнений лечения Gr 3-4 не наблюдалось.

Табл. 3. Структура ранних (Р) и поздних (П) лучевых осложнений в основной группе.

| Тип осложнения | | Степень тяжести | | | | Всего I-IV |
|----------------------|---|-----------------|-----------|----------|----|---------------|
| | | I | II | III | IV | |
| Гастроинтестинальные | Р | 15 (21,1%) | 10(14,1%) | 1 (1,4%) | 0 | 26(36,6%) |
| | П | 3(4,2%) | 1(1,4%) | 0 | 0 | 4(5,6%) |
| Урологические | Р | 16 (22,5%) | 6 (8,4%) | 0 | 0 | 22 (30,9%) |
| | П | 1(1,4%) | 2(2,8%) | 0 | 0 | 3 (4,2%) |
| Гематологические | Р | 20(28,2%) | 28(39,4%) | 6(8,4%) | 0 | 50(76%) |
| | П | 2 (2,8%) | 1 (1,4%) | 0 | 0 | 3 (4,2%) |
| Кожные | Р | 10 (7,1%) | 2 (2,7%) | 0 | 0 | 12(9,8%) |
| | П | 2 (2,8%) | 1 (1,4%) | 0 | 0 | 4 (4,2%) |

В рамках решения *четвертой задачи исследования* анализированы отдаленные результаты адьювантного химиолучевого лечения у больных РТМ II–III стадии в основной группе. Показатели 5-летней ОВ составили 85,5%, БРВ – 76,1%, в т.ч. 94,4% и 85,8% при II, 80,1% и 69,6% - при III стадии соответственно.

Прогрессирование заболевания выявлено у 13(18,3%) больных. Локальные рецидивы развились в 4 (5,6%) случаях; метастазы в регионарные лимфоузлы – в 6 (8,4%), отдаленные метастазы – в 7 (9,8%) случаях. В 11 (84,6%) случаях прогрессирование отмечено в сроки наблюдения до одного года. Метастазирование в парааортальные лимфоузлы отмечено лишь у трети больных с локо-регионарным прогрессированием. Общая частота рецидивирования у больных с III стадией РТМ значительно превышало таковую при II – 12,7% против 5,6%.

Сравнительный анализ результатов адьювантного лечения больных РТМ II–III стадии в основной и контрольной группах, проведенный в рамках решения *пятой задачи*, позволил констатировать следующее.

При сравнении числа и степени тяжести ранних и поздних гастроинтестинальных, урологических и гематологических осложнений лечения в основной и контрольной группах существенных различий выявлено не было (для ранних осложнений $p=0,3$; $p=0,22$; $p=0,09$; для поздних $p=0,56$; $p=0,3$ и $p=0,23$ соответственно). Кожные реакции развивались значительно реже в основной группе ($p=0,008$). Клинические проявления осложнений между группами не различались и купировались общепринятой симптоматической терапией. Иными словами,

увеличение объема облучения и добавления химиотерапии в таксано-платиновом режиме на адьювантном этапе в программы лечения больных РТМ II-III стадии, не сказалось негативно на переносимости лечения, в первую очередь за счет применения технологий конформной лучевой терапии.

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения прослеживается тенденция к значимому улучшению выживаемости в основной группе (рис. 5).

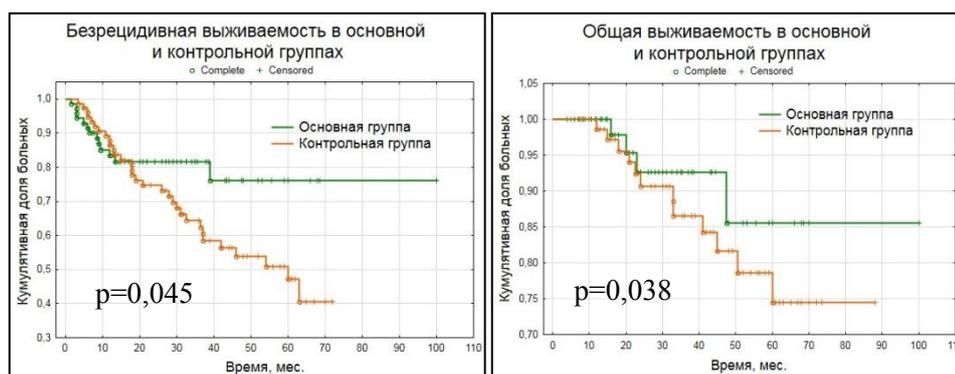


Рис. 5. Безрецидивная и общая выживаемость больных раком тела матки в основной и контрольной группах.

Пятилетняя БРВ в исследуемой группе составила 76,1% против 47% в контрольной ($p=0,045$), ОВ 85,5% против 74,5% ($p=0,038$). Отмечено достоверное увеличение выживаемости без рецидива в парааортальных лимфоузлах на 10,8% ($p=0,04$) и без отдаленного метастазирования на 20,2% ($p=0,018$) в основной группе. Для больных со II стадией пятилетняя БРВ увеличилась на 29% – с 56,4% до 85,8% ($p=0,076$), ОВ увеличилась на 8% – с 86,4% до 94,4% ($p=0,092$). Для больных с III стадией рост пятилетней БРВ составил 31% – с 38,9% до 69,6% ($p=0,04$), ОВ –20% (с 60,9% до 80,1% , $p=0,019$).

Сравнительный анализ частоты и структуры прогрессирования продемонстрировал статистически значимое снижение общей частоты прогрессирования заболевания – с 49,3% до 23,9% ($p=0,001$) в основной группе по сравнению с контрольной с двукратным снижением частоты локальных рецидивов с 10,7% до 5,6%, региональных – в 1,5 раза (с 13,3% до 8,4%) при четырехкратном снижении частоты метастазирования в парааортальные лимфоузлы (с 11,8% до 2,8%). Общее число отдаленных метастазов снизилось в 2,5 раза – с 25,3% до 9,8%.

Для дальнейшей стратификации разработанных подходов к адьювантному лечению больных РТМ II-III стадии были сопоставлены основные характеристики и результаты лечения в соответствующих подгруппах основной и контрольной групп.

При анализе результатов лечения в *подгруппах лучевого лечения* основной и контрольной групп (СЛТ+ПА, N=15, и СЛТ, N=15, сформирована из подгруппы СЛТ (N=54) методом подбора пар), включающих 80% больных со II стадией РТМ, выявлено статистически значимое снижения числа рецидивов в подгруппе с расширенным объемом облучения СЛТ+ПА – с 31,1% до 6,7% ($p=0,04$). В подгруппе СЛТ в группе контроля наиболее часто развивались локо-регионарные рецидивы – у 5 (83,3%) из 6 больных с прогрессированием заболевания. Только расширение полей облучения на парааортальную область привело к росту пятилетней БРВ на 31% – с 62,3% до 93,3% ($p=0,055$), в том числе у больных со II стадией РТМ при сочетании трех и более ФНП ($p=0,02$).

При сопоставлении результатов лечения в подгруппах химиолучевого лечения основной и контрольной групп, с облучением, ограниченным тазом (СЛТ+ТР, N=20 и СЛТ+САР, N=21), нами продемонстрировано достоверное снижение общей частоты рецидивирования в подгруппе с ПХТ в таксано-платиновом режиме – с 52,4% до 15% ($p=0,02$), в т.ч. снижение частоты регионального (с 9,5% до 1%) и отдаленного метастазирования (с 23,8% до 1%) у больных с III стадией заболевания и формированием значимой тенденции к увеличению пятилетней БРВ (с 36,7% до 85,7%, $p=0,06$) и ОВ (с 45,8% до 50%). У больных II стадией РТМ смена химиотерапии на отдаленных результатах лечения значимо не отразилась, однако, привела к улучшению локо-регионарного контроля.

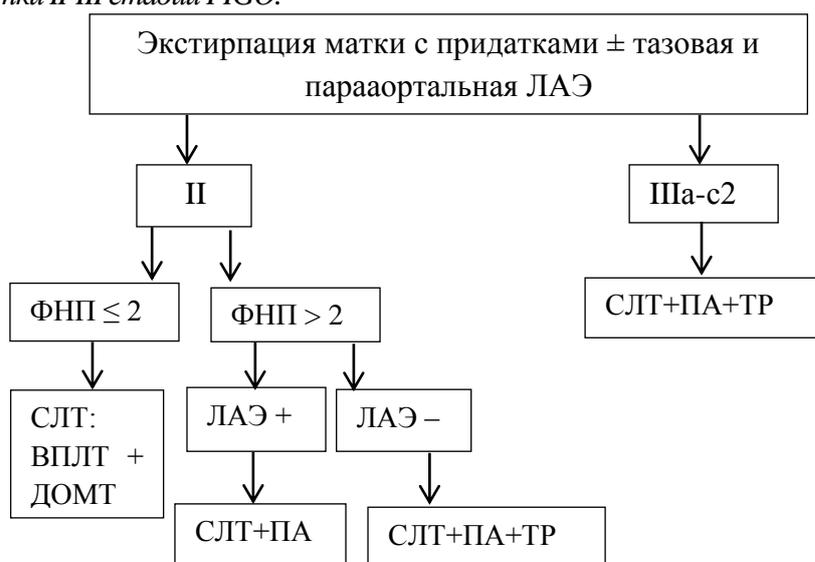
При сопоставлении результатов лечения больных РТМ II-III стадии в подгруппе химиолучевого лечения СЛТ+ПА+ТР основной группы с расширенным вариантом лучевой терапии (N=36) и в подгруппе стандартного конвенционального лечения контрольной группы (СЛТ, N =39), сформированной методом подбора пар, отмечено значимое повышение пятилетней БРВ на 15,3% ($p=0,05$), ОВ на 15,8% ($p=0,04$) со снижением частоты отдаленного прогрессирования на 16,8% ($p=0,03$). При изучении структуры прогрессирования и результатов многофакторного анализа, мы

пришли к выводу об обоснованности столь агрессивной адъювантной терапии для всех больных РТМ с III стадией заболевания, особенно в случае невыполнения ЛАЭ, позволяющей добиться для этой категории больных улучшения пятилетней БРВ с 35,1% до 62% ($p=0,02$) и ОВ – с 64,1% до 88,4% ($p=0,08$). Для больных со II стадией результаты менее значимы; проведение химиолучевого лечения с расширением полей на парааортальную область оправдано лишь при условии, если ЛАЭ не выполнялась.

Таким образом, разработанные нами подходы к адъювантной терапии больных РТМ II-III стадии позволяют значительно снизить частоту локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов заболевания, увеличивают ОВ и БРВ, не приводя к изменению спектра, увеличению числа и усугублению тяжести осложнений лечения.

Вышеизложенное позволило нам сформировать обоснованный алгоритм адъювантного лечения больных РТМ II-III стадии FIGO (рис.6).

Рис. 6. Алгоритм выбора варианта оптимизированной методики адъювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии FIGO.



Наиболее значимое улучшение результатов лечения достигнуто у больных с III стадией заболевания при сочетании на адъювантном этапе лучевого лечения с расширением объема облучения на парааортальную область и применением таксаноплатиновых режимов химиотерапии, особенно при невыполненной ЛАЭ.

У больных со II стадией РТМ в отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов при условии выполнения ЛАЭ адъювантное лечение возможно ограничить сочетанной лучевой терапией на область таза. При подтверждении у данной категории больных более двух ФНП улучшения результатов

лечения можно добиться расширением полей облучения на парааортальную область без проведения ПХТ при выполненной тазово-парааортальной лимфаденэктомии; при отсутствии ЛАЭ сочетанную лучевую терапию расширенного объема необходимо дополнять ПХТ в таксано-платиновом режиме.

Выводы

1. Проведение традиционной адьювантной терапии больным раком тела матки II-III стадии, представляющей собой группу с облигатно высоким риском прогрессирования, обеспечивает лишь 74,5% пятилетней общей и 47% - безрецидивной выживаемости, при высокой частоте отдаленного (25,3%) и лимфогенного (13,3%) метастазирования в первые три года после лечения. Адьювантная терапия в этой группе требует усовершенствования на основе применения конформной сочетанной лучевой терапии расширенного объема с включением лимфоузлов парааортальной зоны и полихимиотерапии в таксано-платиновом режиме.

2. Разработанная программа адьювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии основана на индивидуальном выборе варианта конформной лучевой терапии с объемным планированием параметров дистанционного и внутриволостного облучения, согласно критериям гарантии качества, применении одноканального цилиндрического аппликатора для эндовагинальной брахитерапии с «мягким» градиентом доз в области вагинального рубца, расширении объема дистанционного облучения с включением парааортальной области, проведении ПХТ в таксано-платиновом режиме.

3. Применение разработанной методики адьювантного химиолучевого лечения больных раком тела матки II-III стадии FIGO, несмотря на расширение объема дистанционного облучения с последующим проведением ПХТ в таксано-платиновом режиме, не приводит к значимому увеличению числа и степени тяжести ранних и поздних гастроинтестинальных ($p=0,3$ и $0,5$ соответственно), урологических ($p=0,22$ и $0,3$) и гематологических ($p=0,09$ и $0,23$) осложнений лечения по сравнению с традиционными методами лечения в контрольной группе. Проведение конформного дистанционного облучения при помощи высокоэнергетических установок для

лучевой терапии значительно снижает количество кожных реакций ($p=0,056$) по сравнению с облучением при помощи конвенционального гамма-излучения.

4. Применение оптимизированных методик адьювантного химиолучевого лечения у больных раком тела матки II-III стадии позволяет нивелировать негативное значение основных факторов неблагоприятного прогноза и обеспечивает результаты лечения, сопоставимые с таковыми в прогностически благоприятных группах (пятилетняя общая выживаемость 85,5%, безрецидивная выживаемость 76,1%).

Дифференцированный выбор варианта адьювантного лечения больных раком тела матки II-III стадии в соответствии с разработанным алгоритмом позволяет повысить эффективность проводимого лечения с достижением показателей пятилетней общей и безрецидивной выживаемости 94,4% и 85,8% для больных со II стадией, 80,1% и 69,6% для больных с III стадией.

5. Расширение полей облучения на парааортальную область при проведении конформного сочетанного облучения с последующим проведением ПХТ в таксаноплатиновом режиме на адьювантном этапе лечения больных раком тела матки II-III стадии значительно снижает частоту прогрессирования заболевания с 49,3% до 23,9% ($p=0,001$). В том числе приводит к снижению локальных рецидивов в два раза - с 10,7% до 5,6%, регионального метастазирования в 1,5 раза - с 13,3% до 8,4%, (в парааортальные лимфоузлы в четыре раза - с 11,8% до 2,8%), отдаленного метастазирования в 2,5 раза - с 25,3% до 9,8%.

6. Применение оптимизированных программ адьювантной химиолучевой терапии обеспечивает прирост пятилетней общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с результатами традиционного лечения больных раком тела матки II-III стадии - на 11% ($p=0,038$) и 29% ($p=0,045$) соответственно, с ростом данных показателей у больных со II стадией на 29,4% ($p=0,076$) и 8% ($p=0,092$), у больных с III стадией - на 30,7% ($p=0,019$) и 19,2% ($p=0,04$) соответственно. Оптимизированные программы адьювантного лечения обеспечивают достоверный рост выживаемости без рецидива в парааортальных лимфоузлах на 10,8% ($p=0,04$), без отдаленного метастазирования на 20,2% ($p=0,018$).

Практические рекомендации

Разработанный алгоритм выбора варианта оптимизированной методики адьювантной химиолучевой терапии больных раком тела матки II-III стадии FIGO может быть реализован в учреждениях онкологического профиля 3 и выше уровня оснащенности, при наличии отделения химиотерапии и отделения радиотерапии, как минимум второго уровня. Парк необходимой техники должен включать компьютерный томограф, аппарат для проведения высокомогновенной автоматизированной брахитерапии, линейный ускоритель электронов с мультилепестковым коллиматором и энергией не менее 6МэВ, программное обеспечение, позволяющее проводить 3D, IMRT или VMAT (RapidArc) планирование. Желательно наличие фиксирующих устройств и систем визуализации для более точных укладок больных при проведении сеансов лучевой терапии.

Применение оптимизированной методики адьювантного химиолучевого лечения зависит от стадии заболевания и наличия факторов неблагоприятного прогноза. Для больных со II стадией, наличием менее таких 3 факторов и выполненной лимфаденэктомией достаточно проведения только сочетанной лучевой терапии стандартного объема. При наличии 3 и более факторов неблагоприятного прогноза в случае выполнения лимфаденэктомии необходимо дополнительное облучение парааортальной области, а в случае если лимфаденэктомия не выполнялась, то лучевую терапию с расширенным объемом облучения необходимо дополнить ПХТ в таксано-платиновом режиме. Для всех больных с III стадией заболевания оптимизированная методика включает в себя проведение сочетанной лучевой терапии с расширением объема облучения на парааортальную область и ПХТ в таксано-платиновом режиме.

Для снижения количества и степени тяжести возникающих лучевых осложнений необходимо симптоматическое проведение антидиаррейной, антиэметической, противовоспалительной, уроантисептической, антибактериальной, поддерживающей инфузионной, нутритивной терапии. При возникновении анемии легкой степени пероральное или внутривенное введение железосодержащих препаратов, дополнительный пероральный прием сбалансированных питательных

смесей. При возникновении лейкопении 2 степени тяжести проводится неспецифическая стимуляция дексаметазоном внутримышечно в утренние часы в дозах 4-8мг в течение 1-3 дней с контролем показателей крови. При угрозе или развитии лейкопении 3 степени тяжести в дополнение к неспецифической стимуляции возможно введение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. С профилактической целью возможно введение колониестимулирующих факторов в дни, свободные от лучевой терапии (выходные).

Химиотерапия в таксано-платиновом режиме проводится не позднее чем через 3-4 недели после окончания лучевой терапии. При выборе препаратов и доз необходимо учитывать общесоматический статус больной, а также переносимость ранее проведенного этапа лучевой терапии.

После окончания лечения за больными необходимо тщательное диспансерное наблюдение, особенно в течение первого года. Первый контроль должен проводиться через месяц после окончания лечения, далее один раз в три месяца в течение первого года наблюдения, раз в полгода в течение второго и третьего годов наблюдения и один раз в год при дальнейшем наблюдении.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Крейнина Ю. М., Титова В. А., Шевченко Л. Н., Иксанова А. Р., Бурнашкина С. П. Актуальные вопросы реабилитации больных раком шейки и тела матки после лучевой терапии расширенного объема. // Онкогинекология. – 2013. – №4. – С. 20-29.

2. Крейнина Ю. М., Шевченко Л. Н., Иксанова А. Р. Лучевая терапия в современной онкогинекологии: тенденции, результаты и перспективы. // Материалы III конференции Общества специалистов онкологов по опухолям органов репродуктивной системы, Москва, 2013.

3. Солодкий В. А., Иксанова А. Р., Крейнина Ю. М. Профилактическое облучение расширенными полями парааортальной зоны при комплексном лечении распространенного рака тела матки II-III стадии по FIGO. // Тезисы доклада VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 2014. / Евразийский онкологический журнал. – 2014г. – Т. 03, №3. – С. 594-595.

4. J.M. Kreynina, V.A. Solodky, A.R. Iksanova. Preventive extended-field radiation therapy (EFRT) in advanced endometrial cancer grade II-IV multimodal treatment. // Тезисы доклада 15ой встречи Международного гинекологического онкологического

общества, Мельбурн, Австралия, 2014. / *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2014. – Vol. 24, Suppl. 4. – P. 1462.

5. Крейнина Ю. М., Иксанова А. Р. Оптимизация эндовагинального облучения в адьювантной химио-лучевой терапии больных раком тела матки II-III стадии. // *Материалы научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций»*, г. Москва, 2014.

6. Крейнина Ю. М., Иксанова А. Р. Адьювантная лучевая терапия расширенного объема в комплексном лечении больных раком тела матки II-III стадии FIGO. // *Материалы конференции «Актуальные вопросы женского здоровья»*, г. Москва, 2014.

7. Иксанова А.Р., Крейнина Ю.М. Роль адьювантного химио-лучевого лечения в комплексной терапии рака тела матки II – III стадии. // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. – 2015. – Т. 15, №2, http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v15/papers/kreynina_v15.htm

8. J.M. Kreynina, V.A. Solodky, A.R. Iksanova. Adjuvant chemoradiation with preventive paraaortic irradiation in endometrial cancer II-III FIGO treatment. // *Тезисы доклада 3го ESTRO Форума, Барселона, Испания, 2015г. // Radiotherapy and Oncology*. – 2015. – Vol. 116, Suppl. 1. – S. 370-371.

9. J.M. Kreynina, V.A. Solodky, A.R. Iksanova. Adjuvant chemoradiation with preventive para-aortic conform irradiation in endometrial cancer II-III FIGO multimodal treatment. // *Third International Conference on Radiation and Application in Various Fields of Research – 2015*. – p. 83-87, <http://www.rad-conference.org/proceedings.php>

10. Крейнина Ю. М., Иксанова А. Р. Адьювантная терапия рака тела матки II-III стадии FIGO: результаты и перспективы. // *Материалы V конференции «ОСОРС» «Актуальные вопросы женского здоровья»*, Москва, 2015.

11. Крейнина Ю. М., Иксанова А. Р. Рак тела матки II-III стадии по FIGO: тактика адьювантной терапии – задачи и подходы к решению. // *Трудный пациент*. – 2016. – Т. 14, № 2-3. – С. 16-22.

12. Солодкий В. А., Крейнина Ю. М., Шехтман А. Г., Иксанова А. Р. Новые подходы к терапии больных раком тела матки с неблагоприятным прогнозом. // *Поволжский онкологический вестник*. – 2016. – т. 26, №4 . – С. 62-71.

Список сокращений.

БРВ – безрецидивная выживаемость

ДОМТ – дистанционное облучение малого таза

ЛАЭ – лимфаденэктомия

ЛУЭ – линейный ускоритель электронов

ОВ – общая выживаемость

ПХТ – полихимиотерапия

РТМ – рак тела матки

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

ФНП – факторы неблагоприятного прогноза

САР – режим полихимиотерапии с включением циклофосфида, доксорубицина, цисплатина

HDR – high dose rate – высокая мощность дозы (высокомощностной)

ТР – режим полихимиотерапии с включением таксанов и препаратов платины