

Серия АА

0001890

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2009/ 151

от « 16 » ИЮНЯ 2009 г.

**«Послеоперационная сочетанная лучевая терапия у больных
местно-распространенным раком шейки матки с учетом
клинико-морфологических факторов прогноза»**

Выдано: ФГУ «Российский научный центр рентгено радиологии
Минздравсоцразвития России»
(111997, г.Москва, ул.Профсоюзная, д.86).

Показания к использованию медицинской технологии:

Рак шейки матки Ib2 – IIIb стадии FIGO после хирургического
этапа комбинированного или комплексного лечения.

**Противопоказания к использованию медицинской
технологии:**

Абсолютные:

- генерализация опухолевого процесса;
- гнойные воспалительные процессы любой локализации;
- септические состояния;
- острые тромбозмоболитические нарушения;
- декомпенсированное состояние больной (ECOG 4);
- отказ пациентки или родственников (опекунов) в случае
юридической недееспособности пациентки от проведения
лучевой терапии;

Относительные:

- субкомпенсированное состояние больной (ECOG 3), если риск
развития осложнений, угрожающих жизни, превышает
предполагаемый эффект адьювантного облучения;
- неподдающиеся коррекции гастро-интестинальные,
урологические, гематологические осложнения \geq III степени.

Серия АБ



0004531

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Продолжение

Лист 2 из 2

ФС № 2009/ 157от « 15 » ИЮНЯ 2009 г.**Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:**

В процессе послеоперационной сочетанной лучевой терапии, включая дистанционное и внутриволостное облучение, возможно развитие ранних и поздних лучевых эпителиитов I-II степени, энтероколитов и циститов I-II степени, общих лучевых реакций I-II степени. Для профилактики лучевых осложнений необходимо с момента начала лучевой терапии, в течение всего периода облучения и 1,5-2 месяцев по окончании ежедневно проводить местные обработки вульвы и влагалища антисептическими растворами (например, октенисепт, мирамистин, озонированные растворы), аппликаций на слизистые и кожу зон облучения оливкового масла, жирных мазей (например, левомеколь, метилурацил), принимать пробиотики (например, бифиформ), фитоуросептики (например, канефрон). При облучении лимфатических узлов парааортальной зоны «терапия сопровождения» включает гастропротекторы различного механизма действия (H2-блокаторы гистаминовых рецепторов, например, квамател, обволакивающие средства, например, фосфалогель), антиэметики центрального действия (например, латран).

Руководитель



И.В.Юргель

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ
РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ»**

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86

www.rncrr.ru

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ
РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ С УЧЕТОМ КЛИНИКО-
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА
(медицинская технология)**

Москва, 2008

АННОТАЦИЯ.

Представлена новая технология проведения послеоперационной сочетанной лучевой терапии (ПОЛТ) в комбинированном и комплексном лечении рака шейки матки Ib2 – IIb стадии FIGO, основанная на формировании и реализации программ облучения в соответствии с комплексной оценкой прогностически значимых клинико-морфологических параметров опухолевого процесса.

Данная технология на основании индивидуальной оценки и учета факторов неблагоприятного прогноза у больных местно-распространенным раком шейки матки после хирургического этапа комбинированного и комплексного лечения предусматривает дифференцированный выбор лечебного объема послеоперационного облучения, разовой и суммарной очаговой дозы и способов ее подведения к зонам медицинского интереса (культя влагалища, области параметриев) при дистанционном и внутрисполостном облучении с минимизацией доз в критических органах; увеличение суммарных очаговых доз в области культуры влагалища за счет интенсификации внутрисполостного высокоомощностного (^{60}Co , ^{192}Ir HDR) автоматизированного облучения; расширение общего объема дистанционного лучевого воздействия за счет дополнительного облучения парааортальных лимфатических узлов брюшной полости без пролонгации лучевого этапа.

Медицинская технология предназначена для использования в лечебно-профилактических учреждениях онкологического профиля, имеющие подразделения лучевой терапии (1.1.1)

Учреждение: Федеральное Государственное Учреждение «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии Росмедтехнологий» (ФГУ РНЦРР Росмедтехнологий)

Авторы медицинской технологии:

В.А. Титова – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории радиохирургии и внутрисполостных методов лечения

Ю.М. Крейнина – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории радиохирургии и внутрисполостных методов лечения

Л.Н. Шевченко – научный сотрудник лаборатории радиохирургии и внутрисполостных методов лечения

А.Н. Шипилова – младший научный сотрудник лаборатории радиохирургии и внутрисполостных методов лечения

А.В. Ивашин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии отдела лучевой терапии

Е.В. Егорова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории компьютерной томографии отдела лучевой диагностики

Н.И. Сергеев – кандидат медицинских наук,

Е.В. Разоренова – инженер-физик лаборатории дозиметрических исследований

А.Ф. Теляниц – инженер-физик лаборатории дозиметрических исследований

Л.А. Сапрыкина – инженер-физик лаборатории дозиметрических исследований

Рецензенты:

Л.В. Демидова – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой терапии ФГУ «МНИОИ им П.А.Герцена Росмедтехнологий»

Л.А. Марьина – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии ГУ «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина РАМН»

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| Введение | 3 |
| Показания к использованию | 4 |
| Противопоказания к использованию | 4 |
| Материально-техническое обеспечение | 5 |
| Описание медицинской технологии (методика лучевой терапии) | 6 |
| 1. Предлучевая подготовка | 6 |
| Подготовительный этап | 6 |
| Топометрия | 7 |
| 2. Реализация облучения | 9 |
| Методика внутривлагалищного облучения культи влагалища и влагалищной трубки | 9 |
| Методика дистанционного облучения таза | 10 |
| Методика симультантного адьювантного облучения парааортальных лимфатических узлов брюшной полости | 11 |
| Возможные осложнения и способы их устранения | 12 |
| Эффективность использования медицинской технологии | 13 |
| Список литературы | 15 |
| Приложение 1 Рисунки | 16 |
| Приложение 2 Карта учета факторов прогноза | 19 |
| Приложение 3 Алгоритмы проведения внутривлагалищного облучения на этапе послеоперационной сочетанной лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки | 21 |
| Приложение 4 Алгоритмы проведения дистанционного облучения на этапе послеоперационной сочетанной лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки | 22 |

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на длительную историю и успехи, достигнутые в лечении рака шейки матки (РМШ), поиск путей существенного улучшения результатов остается проблемой современной онкогинекологии. Значительные показатели заболеваемости и смертности от этого заболевания, особенно в среде молодых женщин трудоспособного, репродуктивного возраста [1-6, 10, 14], высокая частота выявления местно-распространенных форм опухоли при отсутствии за последние десятилетия очевидных «прорывов» в улучшении отдаленных результатов лечения при все возрастающих затратах на него, позволяют признать настойчивую необходимость оптимизации самих подходов к терапии данной патологии на основе как поиска новых вариантов противоопухолевого воздействия, так и технического и методического совершенствования базовых методов.

Основным и единственным стандартизованным методом лечения местно-распространенного рака шейки матки (МРРШМ) в России в течение многих десятилетий является сочетанная лучевая терапия, пятилетние результаты которой не превышают, по данным различных авторов, 55 – 60% для II-й и 30 – 40% – для III стадии заболевания [2,3,5,9].

Расширение границ курабельности, значимое улучшение показателей выживаемости и качества жизни больных местнораспространенным и метастатическим раком шейки матки (РШМ) в последние десятилетия связываются многими исследователями с расширением показаний к многокомпонентному лечению, включая хирургическое [1,3,4,7,9,10,12]. Активное использование различных цитостатиков и их комбинаций, совершенствование хирургических технологий вмешательств радикального и сверхрадикального объема на органах таза, анестезиологического пособия позволили констатировать в России и за рубежом в последнее десятилетие рост абсолютного числа больных раком шейки матки, подвергающихся комбинированному и комплексному лечению, в том числе и при раке шейки матки II-III стадий [1,4,7,10–15]. Вместе с тем, при анализе ряда статистических показателей, отмечается снижение по сравнению с показателями 1992-93 гг. на 15 - 20% числа больных, закончивших лечение первоначально запланированного объема при объективно регистрируемом росте числа первично неизлеченных больных [5,6,9,10].

Анализ современной мировой практики терапии рака шейки матки позволяет предположить, что радиологические возможности в эффективной терапии этого заболевания отнюдь не исчерпаны и используются далеко не полностью, особенно в рамках многокомпонентных программ лечения [5,8,10-16]. В то же время различия в

техническом оснащении и технологическом обеспечении как самого радиологического воздействия, так и предлучевых этапов, и связанные с этим проблемы унификации лечебного процесса и воспроизводимости методик, существенно влияют на результаты.

Недостаточный учет преимущественных видов токсичности используемых цитостатиков, возможного потенцирования токсического воздействия всех компонентов комплексного лечения на критические органы, формальные принципы планирования и реализации лучевой терапии в режимах, разработанных для принципиально иных клинических ситуаций – начальных стадий рака шейки матки – являются ведущими причинами, снижающими эффективность проводимой терапии, особенно на этапе внедрения программ многокомпонентного лечения в практическое здравоохранение [4,5,8,13,14,15].

Таким образом, на сегодняшний день назрела необходимость разработки технологии послеоперационной лучевой терапии как этапа комбинированного и комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки.

Показания к использованию медицинской технологии

– рак шейки матки Ib2 – IIb стадии FIGO после хирургического этапа комбинированного или комплексного лечения

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Абсолютные

- генерализация опухолевого процесса
- гнойные воспалительные процессы любой локализации
- септические состояния
- острые тромбоэмболические нарушения
- декомпенсированное состояние больной (ECOG 4)
- отказ пациентки или родственников (опекунов) в случае юридической недееспособности пациентки от проведения лучевой терапии

Относительные

- субкомпенсированное состояние больной (ECOG 3), если риск развития осложнений, угрожающих жизни, превышает предполагаемый эффект адьювантного облучения;
- не поддающиеся коррекции гастро-интестинальные, урологические, гематологические осложнения \geq III степени

Материально-техническое обеспечение технологии

1. Аппараты для лучевой терапии и топометрии

1.1 Гамма-терапевтический аппарат «РОКУС-АМ». Рег. № ФС 02261121/3579-06. Производитель ОАО «Равенство», С-Пб.

1.2 Линейный ускоритель «Clinac 2100-C/D». Рег. № ФС 2005/159. Производитель “Varian” (Швейцария).

1.3 Аппарат планирования радиотерапии «Oncentra Plato» Рег. № ФС2005/1592. Производитель “Nucletron” (Нидерланды).

1.4 Симулятор рентгено-топометрический «Simulix». Рег. № ФС2005/1589. Производитель фирма “Nucletron» (Нидерланды).

1.5 Брахитерапевтический комплекс «Микроселектрон HDR». Рег.№ ФС 2005/1591. Производитель фирма “Nucletron» (Нидерланды).

2. Система ультразвуковая диагностическая медицинская

2.1 Аппарат ультразвуковой «Voluson 730 Pro» (Австрия), GE Medical Systems. Регист. № А37138.

Лекарственные средства для обеспечения технологии

1.1 Лекарственные средства, используемые в предлучевой подготовке

Урографин 76% (натрий амидотризоат меглуминовая и натриевая соль) – рентгеноконтрастное ионное диагностическое средство, раствор для инъекций, 2г+13,2г/20мл : амп, «Шеринг», Германия, рег. П №011460/01-1999 от 03.11.99

1.2 Лекарственные средства для профилактики осложнений

Метронидазол _ противомикробный препарат, раствор для инъекций: 100мл во флаконе и 10мл в ампуле, например, « Промед экспорте», Индия, рег. П № 012653/01-2001 от 06.02.01

Бифиформ – препарат, регулирующий равновесие кишечной флоры, капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, «Ферросан», Дания, рег.П № 013677/01-2002 от 31.01.02

Канефрон – комбинированный уроантисептик с противовоспалительным и спазмолитическим действием растительного происхождения, драже и капли для приема внутрь, фл. с капельником 50мл и 100мл, « Бионорика Арцнаймиттель»Гмбх, Германия, рег. П №014244/01-2002 от 15.08.02

Метилурацил – препарат, активизирующий обмен веществ в тканях, улучшающий трофику и стимулирующий процесс регенерации, таблетки 500мг, «Ай-Си-Эн Октябрь», Россия, рег.№, суппозитории ректальные 0,5г, мазь 10% туба 25г, «Нижфарм», Россия, рег.№ 76/647/3

Левомеколь – мазь для наружного применения с антибактериальным и улучшающим регенерацию тканей действием, 40г туба, «Нижфарм», Россия, рег. Р №000546/01-2001 от 20.07.01

Латран (ондасетрон) – противорвотное средство, таблетки 4мг и ампулы 4мг/2мл, НПЦ «Фармзащита», Россия, рег. № 001889 и 001890 от 11.08.2006;

Фосфалюгель (алюминия фосфат) – антацидный препарат, гель для приема внутрь, 10,4г/16г :пак, «Яманучи Европа», Нидерланды, рег. П №012655/01-2001 от 06.02.01

Квамател (фамотидин) – противоязвенное средство, таблетки с пленочным покрытием 20мг и 40мг, «Гедеон Рихтер» АО, Венгрия, рег П № 012002/01-2000 от 07.06.2000

Мирамистин - антисептическое средство, раствор для наружного и местного применения 0,01%, 100мл во флаконах со специальной насадкой; 500мл во флаконах, «ИНФАМЕД», Россия, рег. №

Описание медицинской технологии (методика лучевой терапии)

1. Предлучевая подготовка

1.1 Подготовительный этап

До начала лучевой терапии на каждую больную раком шейки матки, подлежащую послеоперационному облучению, заполняется «Карта учета факторов неблагоприятного прогноза» (*приложение 2*), в которой после анкетных данных и полной формулировки клинического диагноза, на основании данных выписного эпикриза, операционного протокола и гистологического исследования послеоперационного материала фиксируется значение объема первичной опухоли до начала лечения в куб. см, его динамика в результате неoadьювантного лечения (если таковое проводилось), глубина инвазии шейки матки, распространение на тело матки, глубина инвазии миометрия, внеорганные распространение, степень терапевтического патоморфоза в первичной опухоли в результате неoadьювантного лечения (если таковое проводилось), 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 неoadьювантного лечения (если таковое проводилось). Дополнительно фиксируется объем и особенности хирургического лечения (симультантные реконструктивно-пластические операции на органах таза и брюшной полости со вскрытием просвета полых органов – резекции и пластики мочеточников, мочевого пузыря, кишки, анастомозы, мочеточника, мочевого пузыря, интраоперационная кровопотеря с последующей стойкой анемией 2-3 степени), продолжительность послеоперационного периода в сутках до начала лучевого лечения.

На основании данных текущего клинико-ультразвукового обследования в «Карту учета факторов прогноза» вносится состояние рубца в куполе влагалища (полное заживление, катаральный эпителиит, фибринозный эпителиит), наличие и размер в куб. см объемных образований (инфильтратов, лимфокист, гематом) в проекции культи влагалища и полости таза. Оценивается общее состояние больной по шкале ECOG, фиксируются анамнестические данные об осложнениях \geq II степени в ходе неoadьювантной терапии, если таковая проводилась, со стороны кишечника, мочевого пузыря, гематологические нарушения, явления кардиопатии со снижением функции миокарда, периферической нейропатии.

1.2 Топометрия

Для планирования послеоперационной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки требуется проведение комплексной топометрической подготовки, включающей сонографию, рентгеновскую и КТ/МРТ – томографию. УЗ-топометрия в послеоперационном периоде у больных раком шейки матки включает получение изображения культи влагалища в поперечной и сагитальной плоскостях с измерением линейных размеров и площади вагинального рубца, визуализацией границы с мочевым пузырем, прямой кишкой для измерения толщины стенки полых органов. Эти данные впоследствии используются при выборе объема 100% изодозного контура при внутриволостном облучении (*приложение 1, рис.1*).

Топометрия проводится на рентгеновском симуляторе в двух режимах – рентгеновской симуляции и КТ - топометрии с использованием технологии cone beam. Технические особенности получения срезов для планирования в режиме cone beam требуют предварительного перорального контрастирования для дифференцировки внутренних структур таза – мочевого пузыря, прямой кишки, петель тонкого и толстого кишечника. Технология перорального контрастирования проводится с использованием 20,0 – 25,0 водорастворимого йодсодержащего контрастного вещества, например, 76% урографина. Непосредственная подготовка начинается накануне топометрии, за 2-3 суток до предполагаемой процедуры пациентке назначается бесшлаковая диета, с ограничением овощей, фруктов, продуктов, вызывающих метеоризм. Дополнительного очищения кишечника с помощью слабительных, клизмы, ограничения питания не требуется. Указанное количество контрастного вещества разводится в 1л холодной кипяченой воды, пациентка выпивает по 250,0 полученного раствора в 20.00 – 21.00 накануне вечером и в 7.00 – 7.30 утра в день запланированного топометрического исследования. Остальные

0,5л раствора выпиваются в течение часа до топометрии, в этот же период пациентке предлагают не мочиться.

Топометрия проводится с умеренно наполненным мочевым пузырем, в положении больной на столе, соответствующим терапевтическому, с введенным во влагалище аппликатором (метракольпостатом, вагинальным цилиндром). Лечебный объем для дистанционного и контактного облучения формируется в ходе единой процедуры, дополнительной процедуры для планирования контактного облучения в последующем не требуется. Выбор границ полей дистанционного облучения диктуют границы распространения первичной опухоли, зафиксированные в ходе дооперационного обследования пациентки (КТ/МРТ): при выборе высоты поля нижний край его располагается на 1,0 - 1,5 см ниже нижнего полюса первичной опухоли, верхний – включает всю группу общих подвздошных лимфатических узлов, что, как правило, соответствует межпозвоночному диску L4-L5. Латеральные границы включают наружные и внутренние подвздошные, obturatorные лимфатические коллекторы. Для визуализации кожной метки на уровне центра поля на КТ-срезах, получаемых при сканировании в режиме cone beam, предпочтительнее использовать рентгеноконтрастные «пуговицы», входящие в комплект оборудования брахитерапевтического комплекса «Микроселектрон». Полученная информация в электронном виде отправляется по сети в систему планирования. Планирование проводится на поперечном скане с наилучшей визуализацией зон медицинского интереса (культя влагалища, зоны параметриев) и критических органов, треть объема которых включается 85-90% изодозный контур в зоне прилегания к культе. В последующем сформированные границы планируемого терапевтического объема (PTV) переносятся на остальные сканы серии для осуществления плоскостного и объемного планирования, с оптимизацией программы облучения на основании гистограммы «доза-объем».

Для планирования внутриволостного облучения уровень входа во влагалище дополнительно маркируется на коже вульвы рентгеноконтрастной меткой (наружная метка), внутренней меткой служит визуально определяемый на топограмме верх металлического сердечника вагинального цилиндра. Для определения длины излучающей линии вагинального цилиндра измеряется расстояние в сантиметрах от наружной до внутренней метки на цифровом изображении топограммы с помощью встроенной в симулятор виртуальной линейки (*приложение 1, рис. 2*).

При наличии метастазов в лимфатических узлах и/или сочетании двух и более факторов неблагоприятного прогноза, при которых наиболее вероятно лимфогенное

метастазирование, облучение таза дополняется адьювантным облучением зоны парааортальных лимфоузлов, РОД2Гр (Д90%), СОД 40Гр. Профилактический характер облучения этой зоны определяет ограничение объема облучения включением только группы парааортальных лимфатических узлов брюшной полости. Границы полей облучения определяются в ходе рентгено-КТ-топометрии, нижняя граница соответствует нижнему краю\ середине L4, верхняя – середине/ верхнему краю L1. В большинстве случаев ширина поля не превышает 6-8см, высота - 10-12см. При облучении на гамма-установке зона «стыковки» с тазовыми полями составляет 1-1,3см. Расширение общего объема облучения и включение в терапевтические программы на различных этапах цитостатиков требует расширения алгоритма предлучевой подготовки, включающего дополнительно выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), рентгеновской и компьютерно-томографической топометрии с различной степенью наполнения желудка и 12-перстной кишки контрастной смесью с целью минимизации объема этих органов, входящих в терапевтический объем и во многом определяющих переносимость облучения данной зоны (*приложение 1, рис. 3*).

2. Реализация облучения

Послеоперационный курс лучевой терапии начинается на 14 - 18 сутки послеоперационного периода в зависимости от статуса больной по ECOG, с внутриволостного облучения на универсальных брахитерапевтических комплексах или аппарате для внутриволостной лучевой терапии

2.1 Методика внутриволостного облучения культи влагалища и влагалищной трубки

В неосложненных случаях (при облучении зажившего вагинального рубца) к куполу влагалища подводят трехканальный метракольпостат с геометрией источников Co-60 HDR 1,0-1,5-1/1-1,0-1,5, разовая контактная доза на слизистую составляет 5Гр, 5 фракций в неделю, всего 5-6 фракций, до СОД 25-30Гр. Для фиксации тандема в половых путях производится тампонада влагалища при помощи марлевых тампонов, смоченных 10,0-15,0 раствора, содержащего 20%-ный раствор димексида, что способствует снижению частоты лучевых реакций со стороны слизистой влагалища, мочевого пузыря и прямой кишки.

При наличии у больной до начала специального лечения признаков воспалительной или специфической инфильтрации паравезикальной или параректальной клетчатки, явлений катального эпителиита в куполе влагалища купол влагалища и влагалищная трубка облучаются в щадящем режиме, например, с помощью вагинального цилиндра, РОД 2-3Гр, Д100% на 0,5см от поверхности аппликатора, СОД 21-25Гр. При наличии

элементов опухоли в краю резекции, близости опухоли (расстояние ≤ 5 мм) с минимальными признаками терапевтического патоморфоза к границам резекции влагалища, при длине влагалищной трубки ≥ 10 см, СОДэкв, подводимая контактно на купол влагалища, эскалируется до 35–40Гр и сопровождается проведением дополнительного облучения влагалищной трубки РОД 3 - 5Гр контактно на слизистую (Co-60 HDR, Ir-192 HDR), 2-3Гр (Д100%) на глубине 0,5см от поверхности, до СОД 21-30Гр. При выявлении в эти сроки фибринозного эпителиита в куполе влагалища и сопутствующих ему в 97,3% случаев по данным предлучевой цистоскопии отека, гиперемии и фибринозных наложений на слизистой мочевого пузыря, в связи с высоким риском моче-полового свища облучение вагинального рубца откладывается до полного его заживления, облучение начинается с дистанционного этапа. Также с дистанционного этапа начинается облучение при начале ПОЛТ позднее, чем через 4 недели после операции. Алгоритмы внутриволостного облучения представлены в *приложении 3, а-б*.

2.2 Методика дистанционного облучения

Учитывая значительный объем распространения первичного опухолевого процесса, соответствующий II-III стадии FIGO рака шейки матки, в лечебный объем дистанционной компоненты послеоперационного облучения включается весь объем таза. У больных нормостенической конституции, в отсутствие сопутствующей патологии и развившихся на долучевых этапах осложнений \geq II степени со стороны мочевого пузыря, прямой кишки, тонкого, толстого кишечника, возможно прибегнуть к использованию статических режимов облучения, отличающихся относительной простотой планирования, реализации и воспроизведения условий облучения от укладки к укладке, РОД2-2,2Гр до СОД 24-26Гр. При выявлении глубокой инвазии опухоли в толщу шейки матки, распространении на тело матки, инвазии опухоли шейки матки в миометрий, низкой (0-I) и средней (II) степени патоморфоза после неoadьювантного лечения в первичной опухоли и лимфатических узлах, эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, метастазов в лимфатических узлах, доза, подводимая на I этапе на весь объем таза, эскалируется до 30-34Гр, затем центральные структуры облучаются контактно, а зоны параметриев и тазовых лимфатических узлов подвергаются дистанционному облучению. При наличии эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, метастазов в лимфатических узлах, терапевтического патоморфоза низкой и средней степени в лимфатических узлах после неoadьювантного лечения (если таковое проводилось), используются статические режимы, размеры и ориентация полей соответствуют топографической анатомии лимфатических путей данной области, чаще облучение

проводится с 2х пар встречных, разведенных на 10-12см на уровне дооперационного внутреннего зева полей, 6-7см x 16-19см, РОД2-2,2Гр с дополнительным локальным облучением области удаленных метастатических лимфоузлов разовой дозой 0,2-0,4Гр. Дневная доза дистанционного облучения на зоны лимфооттока составляет 2-2,2Гр, на зоны пораженных лимфатических узлов 2,4 – 2,6Гр, суммарная – 48-50Гр при СОДэкв 56-60Гр в зоне пораженных лимфатических узлов с отказом от эскалации локальных доз в зонах регионарного метастазирования при наличии в зоне облучения лимфокисты или гематомы любого размера ввиду опасности развития тяжелых осложнений со стороны мочевыводящих путей.

При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах, сочетании не более 2х ФНП, значительной кровопотере в ходе хирургического лечения с последующей стойкой анемией 2-3 степени, ожирении, ограниченных физических возможностях пациентки целесообразно применять программы подвижного облучения этих зон, например, двухосевого двухсекторного качания, с углом качания 180-200 градусов, при этом на 1-2см по сравнению со статическим режимом необходимо увеличивать ширину поля на оси качания (в среднем, с 6-7см до 7-9см соответственно).

При выполнении в ходе хирургического этапа симультантных реконструктивно-пластических операций на органах таза и брюшной полости со вскрытием просвета полых органов – резекции мочеточников, мочевого пузыря, кишки, наложения уретероцисто-, энтеро-энтеро- и других анастомозов, пластики мочеточника, мочевого пузыря, толерантные дозы послеоперационного лучевого лечения в этих зонах, признаваемых дополнительными «критическими зонами», снижаются на 15-20%, выбираются программы оптимизации с наибольшим щажением данных зон, возможно суточное дробление неукрупненных разовых доз.

Пролонгация дооперационного и предлучевого этапа лечения вследствие развития осложнений обуславливает изменение последовательности реализации компонентов облучения (1 этап ДЛТ до СОД 30Гр, после недельного перерыва - контактная ЛТ в запланированном объеме, далее ДЛТ на регионарные лимфоузлы). Алгоритмы дистанционного облучения представлены в *приложении 4*.

2.3 Методика симультантного адъювантного облучения парааортальных лимфатических узлов брюшной полости

При наличии метастазов в лимфатических узлах и/или сочетании двух и более факторов неблагоприятного прогноза, при которых наиболее вероятно лимфогенное

метастазирование - объем первичной опухоли до начала специализированного лечения более 50см³, наличие раковых эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, маточный вариант распространения опухоли с инвазией в миометрий, терапевтический патоморфоз I-II степени в первичной опухоли и метастатических лимфатических узлах после неoadъювантной терапии, наряду с облучением таза выполняется адъювантное облучение зоны парааортальных лимфоузлов, РОД2Гр (Д90%), СОД 40Гр.

У сохраненных больных (ECOG I) профилактическое облучение парааортальных лимфоузлов проводится с 14-20 суток неосложненного послеоперационного периода, в режиме дробления общей суточной дозы облучения, через 3-4 ч до/после внутриполостного облучения вагинального рубца и/или влажной трубки (6-13 сеансов).

У больных с соматическим статусом ECOG II-III, эта зона облучается последовательно, после окончания облучения таза. При реализации облучения используются оптимизированные статические и ротационные режимы для минимизации поглощенных доз в спинном мозге, почках и их ножках, тонком кишечнике, коже. В терапию сопровождения включаются гастропротекторы (H2-блокаторы), антиэметики центрального действия (антагонисты 5-HT₃- и NK₁-рецепторов серотонина) – гранисетрон (китрил), ондасетрон (латран, зофран, эмесет), трописетрон (навобан, тропиндол), жидкие антациды (альмагель, фосфалюгель, маалокс), что, наряду с установлением пищевого режима определенного объема, позволяет решать задачи воспроизводимости условий облучения от сеанса к сеансу с фиксированной степенью наполнения полых органов, входящих в зону облучения.

Возможные осложнения и способы их устранения

В процессе послеоперационной сочетанной лучевой терапии, включая дистанционное и внутриполостное облучение, возможно развитие ранних и поздних лучевых эпителиитов I-II степени, энтероколитов и циститов I-II степени, общих лучевых реакций I-II степени. Для профилактики лучевых осложнений необходимо с момента начала лучевой терапии, в течение всего периода облучения и 1,5-2 месяцев по окончании ежедневно проводить местные обработки вульвы и влагалища антисептическими растворами (например, октенисепт, мирамистин, озонированные растворы), аппликаций на слизистые и кожу зон облучения оливкового масла, жирных мазей (например, левомеколь, метилурацил), принимать эубиотики (например, бифиформ), фитоуросептики (например, канефрон). При облучении лимфатических узлов парааортальной зоны «терапия сопровождения» включает гастропротекторы различного механизма действия (H2-блокаторы гистаминовых

рецепторов, например, квамател, обволакивающие средства, например, фосфалюгель), антиэметики центрального действия (например, латран).

Эффективность использования медицинской технологии

Медицинская технология применена в послеоперационном периоде у 141 больных раком шейки матки Ib2-IIIb стадии FIGO (в том числе при pT1b2NoMo – у 27 (19,2%) больных, при pT2aNoMo – у 27 больных (19,2%), при T2bNoMo – у 26 (18,4%) больных, при pT3a-bNoMo – у 5 (3,5%) больных, при pT1-3N1Mo – у 48 (34%) больных). Из них получили описываемый вид терапии в рамках комбинированного лечения 88 (62,4 %) пациенток, в том числе 52 (59,1%) женщины в этой группе были оперированы на первом этапе лечения; в рамках комплексного лечения пролечено 48 (35,3%) женщин с проведением на дооперационном этапе цикловой полихимиотерапии по различным схемам с использованием препаратов платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел), 5-фторурацила, циклофосфана, блеомицина, доксорубицина в общепринятых леченых), у 10 (20,8%) – дополненной неоадьювантной лучевой терапией. Неоадьювантная полихимиотерапия и хирургический этап лечения проводились в 67,3% случаев в отделении онкогинекологии ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий» (рук.- д.м.н., проф. Л.А. Ашрафян), остальным пациенткам начальные этапы лечения проводились в различных онкологических и гинекологических стационарах г. Москвы и Российской Федерации. Всем пациенткам удалось реализовать запланированный объем лучевого лечения, дополнительные перерывы потребовались 7% леченых. Общая выживаемость (24 месяца) в описываемой группе составила $69,6 \pm 5,8\%$, безрецидивная - $62,2 \pm 6,4\%$, в том числе в группе комплексного лечения – $75,4 \pm 7,8\%$ и $67,9 \pm 6,3\%$, комбинированного – $63,7 \pm 6,7\%$ и $56,5 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$) соответственно, что на 15-20% выше результатов стандартизированной терапии, при допустимой частоте поздних осложнений и удовлетворительном качестве жизни (ECOG 0-1 77%) большинства больных. Время до прогрессирования от момента окончания лечения в группе больных с рецидивом заболевания составило от 3 до 30 месяцев. Ранние и поздние лучевые осложнения оценены нами согласно классификации RTOG\EORTC, 1995. Отмечаем, что ранние ожидаемые проявления токсичности отмечены у 85,7% больных, преобладали гематологические нарушения, реакции со стороны кишечника и мочевого пузыря, преимущественно (в 94,3%) I-II степени, развивавшиеся в среднем на СОД 35-40Гр в центре таза, что потребовало интенсификации терапии сопровождения. Острые радиационные повреждения крайних степеней тяжести не наблюдались.

Поздние лучевые повреждения I-III степени отмечены у 14,3%, у 11,9% - II-III степени.

В группе из 37 больных с дистанционным облучением расширенного объема в ходе лечения отмечены явления гематологической токсичности у 11 (29,7%) больных, в т.ч. II степени - у 4 (10,8%) больных, гастро-интестинальной токсичности - у 16 (43,2%) больных, в т.ч. слабая анорексия, ухудшение аппетита - у 11 (29,7%), тошнота - у 6 (16,2%), явления гастрита - у 4 (10,8%). Среди поздних осложнений отмечены постлучевая индукция заднего поля облучения у 2 (5,4%) пациенток, нарастание явлений остеопороза в поясничных позвонках через год после облучения у одной пациентки 79 лет, стойкая лейкопения 1 степени - у 6 (16,2%) больных. Других осложнений не наблюдали.

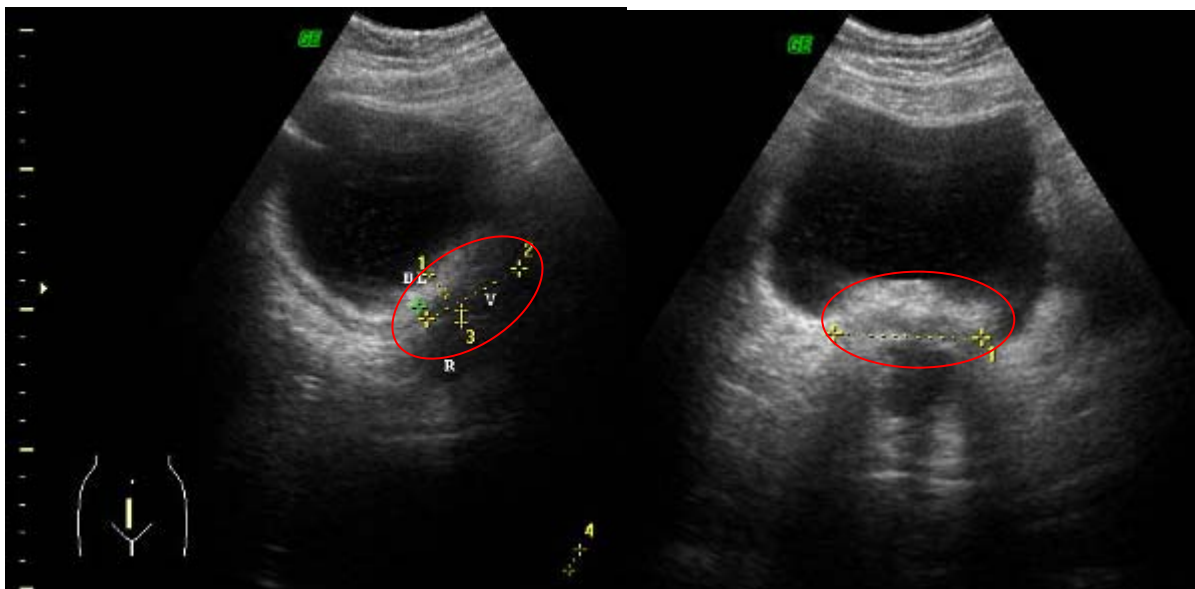
В целом, проведение эффективного послеоперационного облучения у больных местно-распространенным раком шейки матки в рамках современных программ комбинированного и комплексного лечения возможно только в условиях индивидуального его планирования на основе системного анализа результатов предлучевых этапов каждой конкретной больной, с учетом характера и степени тяжести побочных эффектов, возникших при их реализации. Расширение объема послеоперационного облучения с включением в терапевтический комплекс адъювантного облучения лимфоузлов парааортальной группы представляется перспективным методом улучшения результатов многокомпонентного лечения больных местнораспространенным раком шейки с неблагоприятным прогнозом заболевания при недостаточной эффективности неoadъювантной терапии.

Литература.

1. Л. А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, Н.Ю. Добровольская Хирургический этап как один из основных компонентов в лечении рака шейки матки IIb – IIIb стадий // Российский Онкологический Журнал, 2007.- №3. – С. 21-25.
2. Л.В. Демидова Радиомодификация сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов. Дисс. докт. мед. наук.- Москва, 2006. - 226с.
3. А.М. Гранов, В.Л. Винокуров. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии // СПб. – 2002. – С. 25-55.
4. Е.Е. Вишневская, Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом \\\ Вопросы онкологии. – 1999.- Т.45, №4.- С. 420-423.
5. К.Н. Костромина. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 46, №1. – С. 48-51
6. Н.С. Киприянова, Л.Н. Афанасьева, Е.М. Аксель, И.В. Поддубная. Анализ лечения онкогинекологических опухолей в Якутии. // Современная Онкология – 2004. – Т.6, №4. – С. 173.
7. С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов Комбинированное лечение рака шейки матки \\\ Практическая онкология: избранные лекции под редакцией С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко // СПб., Изд. «Центр ТОММ». - 2004. – С. 678 – 686.
8. А.О. Русанов Планирование внутриволостного облучения и прогнозирование результатов лучевой терапии больных раком шейки матки // Дисс. кандидата медицинских наук.- Москва, 2003.- 160с.
9. В.А. Титова, Н.В. Харченко. Многокомпонентные программы противоопухолевого лечения (лучевая терапия, химиотерапия, фотодинамическая терапия, гипертермия): цели и средства. Материалы Невского Радиологического Форума // СПб. – 2005. – С.351.
10. P. Benedetti-Panici, S. Greggi, A. Colombo, M.Amoroso, D. Smaniotto, D.Giannarelli, G. Amunni, F. Raspagliesi, P.Zola, C. Mangioni, F. Landoni Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study \\\ Journal of Clinical Oncology, 2002. - Vol 20, Issue 1 (January).- P.179-188
11. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Mohar A, Rivera L, Mota A, Guadarrama R, Chanona G, De La Garza J. Concomitant chemoradiation versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: results from two consecutive phase II studies // TheOncologist,2002.- Vol. 7, Suppl 5. – P. 36-45.
12. W.A. Peters, III, P. Y. Liu, R.J. Barrett, II, R.J. Stock, B.J. Monk, J.S. Berek, L. Souhami, P.Grigsby, W.Gordon, D. S. Alberts Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix \\\ Journal of Clinical Oncology. - Vol 18, Issue 8 .- 2000.- P. 1606-1613
13. Y. Delpech, C. Haie-Meder, A. Rey, Y. Zafrani, P. Pautier, C. Lhomme, P. Duvillard, D.Castaigne, P. Morice Para-aortic involvement in stage Ib2/ II cervical carcinoma,confined radiologically to the pelvic cavity treated using pelvic radiotherapy and concomitant chemotherapy. – 2006.- IGCS-11 abstract 0334
14. J., Sananas C., Giaroli A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: A randomized controlled trial \\\ Int. J. Gynecological Cancer. – 1998. – Vol. 8.- P. 441-450.
15. Wong K.H., Ngan K.C., Fu Y.T. et al. Survival and Prognostic Factor Analysis of Postoperative Radiotherapy for Carcinoma of The Cervix After Non-Radical Hysterectomy // Int. Journal of Gynecological Cancer. – 2004. – V.14, Supp. 1. – P. 6.
16. L. C. Wong, H. Y.S. Ngan, A. N.Y. Cheung, D. K.L. Cheng, T. Y. Ng, D. T.K. Choy Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer \\\ Journal of Clinical Oncology,1999.-Vol.17,Issue7.-P.2055

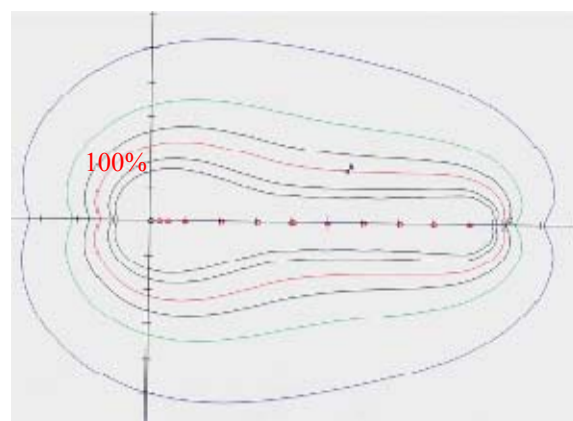
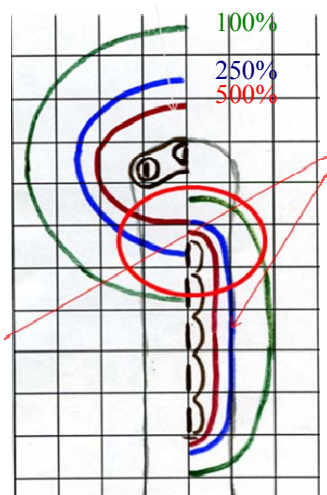
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 (рисунки)

Рис.1 УЗ-томограммы в саггитальной (а) и поперечной (б) плоскостях и суммарные дозные распределения при облучении культи влагалища и влагалищной трубки с использованием трехканального метракольпостата, геометрия источников 1,0-1/1-1,0 и кольпостата D25мм - (в), с использованием вагинального цилиндра D25мм (система планирования Oncentra PLATO® к аппарату «Микроселектрон HDR»)-(г)



a

б



в

г

Рис.2 Топограмма с использованием вагинального цилиндра и виртуальной линейки для определения длины излучающей линии при контактном облучении влагалищной трубки

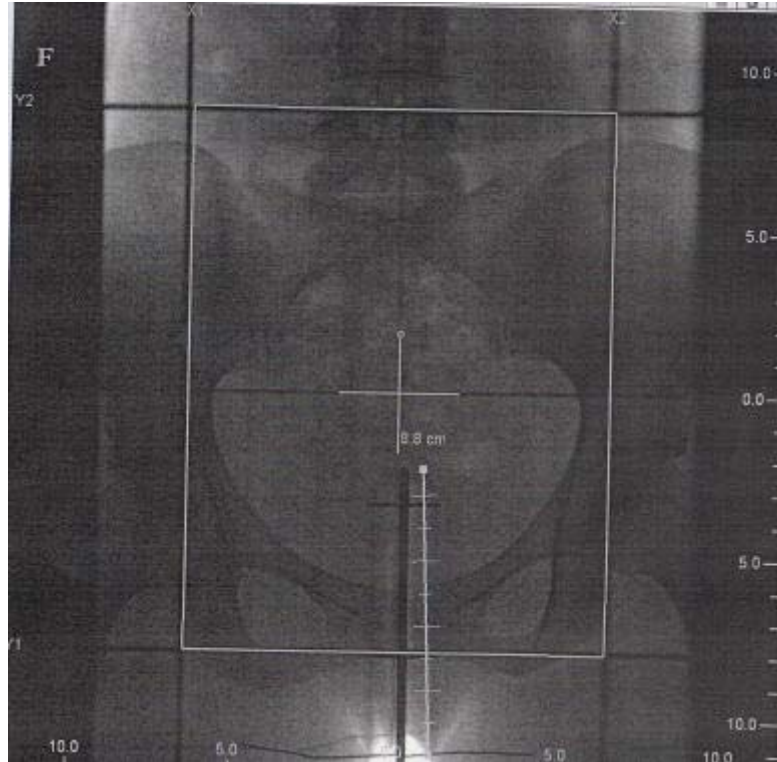
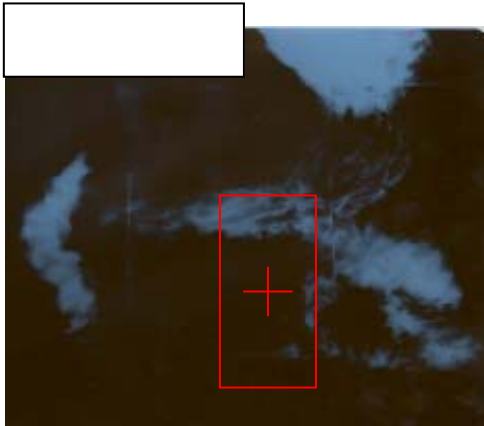


Рис. 3. Предлучевая подготовка при облучении парааортальных лимфатических узлов брюшной полости: а – рентгенопометрия с контрастированием желудка и 12-перстной кишки; б- компьютерная томограмма (топограмма) с пероральным контрастированием

*а**б*

Карта учета факторов неблагоприятного прогноза (образец бланка)

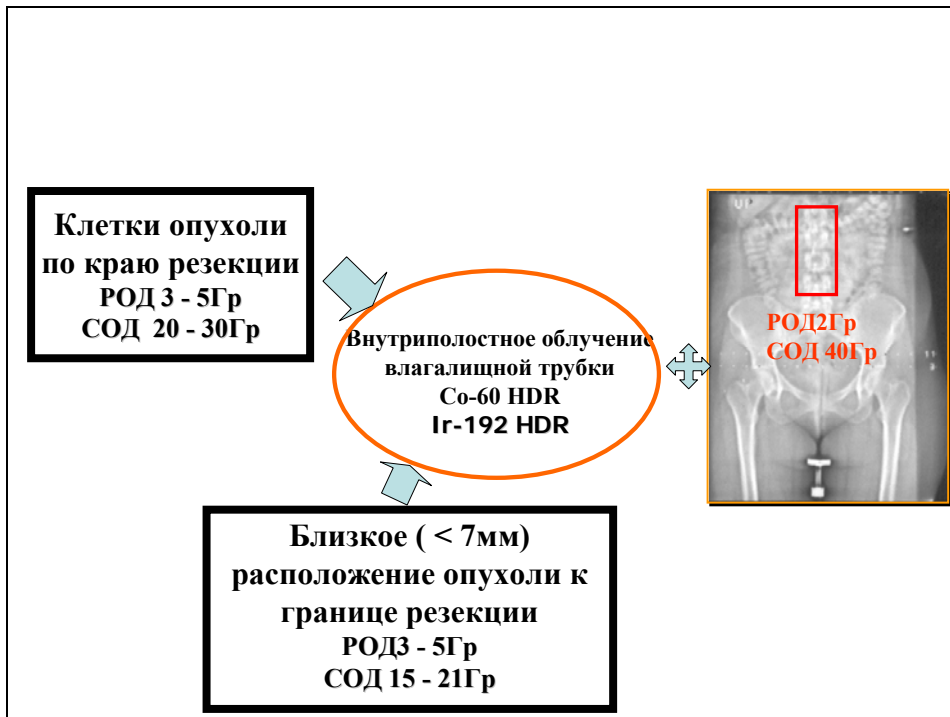
| | | | |
|--|-----------------------|---------------------|---|
| Факторы прогноза | | ФИО, г.р. | |
| | | А/к № | |
| | | КЛИНИЧЕСКИЙ Дз: | |
| | | МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ Дз: | |
| Объем хирургического вмешательства | | | |
| Особенности хирургического этапа | | | |
| Степень дифференцировки | | | |
| Элементы опухоли в крае резекции | | | |
| Глубокая инвазия шейки матки | до 1см | | |
| | ≤ 1,5см | | |
| | > 1,5см | | |
| Объем опухоли до лечения, см ³ | | | |
| Внеорганный распространение | | | |
| Распространение на тело матки | Без инвазии миометрия | | |
| | с инвазией миометрия | | |
| Степень терапевтического патоморфоза в опухоли | после НАХТ | | |
| | после НАЛТ | | |
| Эмболы в лимфатических щелях и сосудах | | | |
| Метастазы в лимфоузлы, кол-во | Подвздошные | D | S |
| | Обтураторные | D | S |

| | | | | | | |
|--|---------------------|----|----|-----|----|--|
| Степень патоморфоза в лимфоузлах | После НАХТ | | | | | |
| | После НАЛТ | | | | | |
| Прогрессирование в ходе предоперационного лечения | в ходе ПХТ | | | | | |
| | в ходе СЛТ | | | | | |
| Беременность | | | | | | |
| Статус ECOG до ЛТ | | | | | | |
| Состояние вагинального рубца | | | | | | |
| Наличие объемного образования (лимфокиста, гематома, воспалительный инфильтрат, опухолевый инфильтрат) в зоне облучения, объем (см3) | D | V | | S | | |
| | | I | II | III | IV | |
| Осложнения в ходе предоперационного лечения (NCI-NCIS, RTOG) | Кожа, слизистые ЖКТ | | | | | |
| | Мочеполовая система | | | | | |
| | Гематологические | Лц | | | | |
| | | Эр | | | | |
| | | Нь | | | | |
| | Тр | | | | | |

Алгоритмы внутриволостного облучения на этапе послеоперационной сочетанной лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки



a – алгоритм внутриволостного облучения вагинального рубца



b – алгоритм облучения влагалищной трубки

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

**Алгоритмы дистанционного облучения на этапе послеоперационной сочетанной
лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении местно-
распространенного рака шейки матки**

