

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

Объект авторского права
УДК 618.146–006.6:615.849(043.3)(476)

**СУСЛОВА
ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА**

**АДАПТИВНАЯ СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IIА–IIIС1 СТАДИЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Минск 2025

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель **Артемова Наталия Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Косенко Ирина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, начальник образовательного центра государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Беляковский Василий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита состоится «19» февраля 2025 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной; e-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375 17 389 95 61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан « 8 » января 2025 г.

И. о. ученого секретаря
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Н.Е. Конопля

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) по данным Globocan по частоте встречаемости находится на 4-м месте среди злокачественных новообразований у женщин. В 2020 году в мире было зарегистрировано более 604 000 новых случаев РШМ [Sung H. et al., 2021]. Заболеваемость данной патологией в 2021 году в РФ составила 16,1 на 100 000 женского населения [Океанов А. Е. и соавт., 2022].

В последние годы отмечено увеличение заболеваемости РШМ среди лиц молодого возраста, поэтому лечение рака этой локализации является актуальной социальной проблемой. Количество случаев РШМ, выявленного в III–IV стадиях заболевания, остается высоким и составило в 2021 году 42,3% [Океанов А. Е. и соавт., 2022]. Проблема лечения РШМ во всем мире является острой, поскольку количество случаев неизлеченности, рецидива, дальнейшего прогрессирования в опухолевом очаге остается высоким и варьирует по данным различных авторов от 11% до 22% при IB–IIA и от 28% до 64% при IIB–IVA стадиях [Takenaka T., 2012; Chao X. et al., 2021]. Лечение рецидива РШМ является крайне сложной задачей, особенно в случае возникновения его в зонах, в которых ранее уже была проведена лучевая терапия (ЛТ) [Kim T. H. et al., 2017; Yoshida K. et al., 2018]. Прогноз у таких пациенток неблагоприятный, так как 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет всего лишь 5%, несмотря на проводимую интенсивную терапию [Tokunaga H. et al., 2015; Zhang Y. et al., 2020]. Основная причина рецидива в том, что при проведении ЛТ часть опухоли не попадает в 100% изодозу облучения и не получает канцерицидную дозу, что обуславливает необходимость поиска новых способов подведения дозы.

Основным методом противоопухолевой терапии при лечении пациенток, страдающих РШМ IB2–IVA стадий, и единственно возможным при III–IV стадиях заболевания является химиолучевая терапия (ХЛТ) с использованием сочетанной лучевой терапии (СЛТ) (дистанционной и внутриволостной) на фоне радиосенсибилизации цисплатином [Суконко О. Г., Красный С. А., 2019; Franco I., Viswanathan A. N., 2022]. Замена внутриволостной брахитерапии (ВБТ) современными методиками дистанционной лучевой терапии (стереотаксическая и лучевая терапия с модулированной интенсивностью) приводит к снижению результатов лечения РШМ на 12% [Gill B. S. et al., 2014; Karlsson J. et al., 2017], что обуславливает использование внутриволостного компонента лечения как одного из основных и определяет направление научного поиска. Одним из приоритетных вопросов лучевого лечения РШМ является выбор оптимального сочетания дистанционной и контактной лучевой терапии (ДЛТ и КЛТ), режимов их фракционирования и суммарных доз, в то время как текущие рекомендации содержат только общие принципы. Исследования проводятся по совершенствованию как ДЛТ, так и КЛТ [Tamaki T. et al., 2016; 2018; Annede P. et al., 2019; Gursel S. B., 2020].

Продолжающиеся исследования направлены на поиск методик, позволяющих увеличить местный контроль и улучшить результаты лечения РШМ за счет подведения необходимой дозы на опухоль, снижения частоты и степени тяжести лучевых реакций и осложнений со стороны здоровых органов и тканей. Это и стало целью нашего исследования – повысить эффективность лечения пациенток, страдающих РШМ IIА–IIIС1 стадий, путем разработки метода адаптивной СЛТ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках темы «Разработать и внедрить метод региональной терморрадиотерапии пациенток, страдающих раком шейки матки IIВ, III стадий», номер госрегистрации 20181457, 2018–2022 гг. (Государственная научно-техническая программа «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»).

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациенток, страдающих РШМ IIА–IIIС1 стадий, путем совершенствования подходов к планированию и проведению лучевой терапии.

Задачи исследования:

1. Разработать метод адаптивной СЛТ РШМ с применением ДЛТ с модификацией пространственного распределения дозы, адаптивной ВБТ.
2. В сравнительном аспекте изучить дозиметрические параметры при проведении планирования ЛТ по стандартному и разработанному методам.

3. Провести оценку переносимости (частота и степень тяжести ранних и поздних лучевых реакций) лучевого лечения с использованием стандартной и адаптивной СЛТ.

4. Оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток, страдающих РШМ, вошедших в исследование.

5. Выявить влияние факторов, характеризующих заболевание (опухоль), на непосредственные результаты химиолучевой терапии РШМ с использованием стандартной и адаптивной СЛТ.

Объект исследования: пациентки, страдающие РШМ IIА–IIIС1 стадий.

Предмет исследования: непосредственные (излеченность первичного очага) и отдаленные результаты (общая (ОВ), скорректированная (СВ) и бессобытийная выживаемость (БВ)), токсичность лечения (лучевые реакции ранние и поздние).

Научная новизна

Разработан метод адаптивной СЛТ у пациенток, страдающих РШМ IIА–IIIС1 стадий, который позволяет улучшить результаты лечения путем эскалации дозы в первичном опухолевом очаге за счет точного подведения высоких доз излучения под визуальным контролем на остаточную опухоль при соблюдении толерантных доз на критические органы и сохранении дистанционного компонента лечения на область малого таза в дозе 50 Гр при использовании центрального блока из многолепесткового коллиматора после 44 Гр ДЛТ и дополнительного сеанса БТ.

Доказаны преимущества распределения дозы при проведении планирования ЛТ по разработанному методу.

Выявлены клиничко-биологические факторы, влияющие на эффективность лечения.

Доказана высокая эффективность разработанного метода при опухолях больших размеров.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод адаптивной СЛТ РШМ IIА–IIIС1 стадий позволяет обеспечить высокий уровень конформности (ИК – 0,91 против 0,89, $p = 0,03$), в результате чего планы лучевого лечения относятся к категории имеющих малые отклонения; провести эскалацию дозы в мишени облучения (D_{90} 86,5 Гр против 81,7 Гр, ($p < 0,0001$)), что увеличивает вероятность безрецидивного лечения; снизить среднюю дозу, приходящуюся на ректо-вагинальную точку, с 67,7 Гр до 65,9 Гр по сравнению с использованием стандартного метода ($p = 0,038$).

2. Метод адаптивной СЛТ при лечении пациенток, страдающих РШМ ПА–ШС1 стадий, позволяет статистически значимо улучшить полный непосредственный объективный эффект в первичном очаге на 34,8% ($p < 0,001$), а суммарный полный непосредственный объективный эффект, включающий полную регрессию опухоли и метастатически пораженных регионарных лимфоузлов (ЛУ), – на 33,9% ($p < 0,001$), при этом удалось снизить частоту возникновения поздних лучевых осложнений в 1,4 раза, а количество тяжелых поздних лучевых осложнений 3–4 степени тяжести (G3–G4) на 27,3% по сравнению со стандартной СЛТ ($p = 0,004$). Частота полной регрессии опухоли зависела от ее размеров, статистически значимо показаны преимущества разработанного метода при опухолях больших размеров.

3. По данным моновариантного регрессионного логистического анализа, вероятность неполного непосредственного объективного эффекта при лучевой терапии увеличивается с увеличением размера опухоли с $\leq 4,0$ до 4,1–6,0 см – в 5,4 раза ($p = 0,001$), до $> 6,0$ – в 16,6 раза ($p < 0,001$); при местной распространенности T3b – в 5,3 раза ($p < 0,001$); при смешанной форме опухоли – в 2,2 раза ($p = 0,01$); при маточном варианте – в 3,6 раза ($p < 0,001$); при наличии метастазов в регионарных тазовых лимфоузлах – в 3,7 раза ($p < 0,001$). Разработанный метод адаптивной СЛТ по сравнению со стандартным уменьшает вероятность неполного непосредственного объективного эффекта в 5,6 раза ($p < 0,001$).

В мультивариантном анализе независимую взаимосвязь с непосредственными результатами лечения показали метод лечения (разработанный против стандартного ($p < 0,001$)), а также для основной группы – степень местной распространенности опухоли ($p < 0,001$), для контрольной – размер опухоли ($p < 0,001$).

4. При лечении пациенток, страдающих РШМ ПА–ШС1 стадий, с использованием разработанного метода адаптивной СЛТ удалось клинически значимо, в сравнении со стандартным методом лечения, увеличить уровень 4-летней ОВ – на 9,3% ($p = 0,13$), СВ – на 11,3% ($p = 0,066$), БВ – на 20,8% ($p < 0,001$). Наибольшая эффективность метода доказана у пациенток с опухолями $> 4,0$ см (повышение 4-летней ОВ – на 18,1% ($p = 0,018$), СВ – на 19,8% ($p = 0,011$), БВ – на 32,5% ($p < 0,001$)) и, особенно, $> 6,0$ см (повышение 4-летней ОВ – на 22,8% ($p = 0,034$), СВ – на 27,3% ($p = 0,021$), БВ – на 34,5% ($p < 0,001$)).

Личный вклад соискателя ученой степени

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в следующем: обоснование темы исследования, совместно с научным руководителем участие в составлении исследовательских протоколов; проведение

всестороннего анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования; определение цели и задач исследования; проведение лучевого лечения у пациентов, включенных в исследование; обработка первичной медицинской документации, формирование электронных баз данных пациентов; осуществление динамического наблюдения за пациентами; статистическая обработка материала, оформление результатов исследования; подготовка и публикация результатов исследования в научных изданиях; участие в подготовке инструкции по применению; оформление диссертационной работы, выводов и практических рекомендаций.

Автор являлся исполнителем по заданию «Разработать и внедрить метод региональной терморрадиотерапии пациенток, страдающих раком шейки матки IIВ, III стадий» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли».

Автором в соавторстве разработаны: инструкция по применению «Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки» № 077-0622, утверждена Министерством здравоохранения РБ 24.11.2022 г. [19–А]; способ адаптивной брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки (рационализаторское предложение № 293 от 27.03.2020); способ дистанционной лучевой терапии рака шейки матки с использованием центрального блока из многолепесткового коллиматора (рационализаторское предложение № 294 от 27.03.2020); аппликатор четырехканальный для внутриволостной брахитерапии (патент на полезную модель ВУ № 13164, опубликован 30.04.2023) [20–А].

Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1–А – 19–А].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на республиканских и международных съездах, конференциях и конгрессах: Научная сессия Белорусского государственного медицинского университета (27.01.2021 г., Минск); VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2021» (21–27.06.2021 г., Санкт-Петербург); Республиканская научно-практическая конференция «Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей» (24.12.2021 г., Минск); Научная сессия Белорусского государственного медицинского университета (25.01.2022 г., Минск); XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (27–29.04.2022 г., Казахстан, Нур-Султан); Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения в онкогинекологии» (02.12.2022 г., Минск); Научная сессия Белорусского государственного медицинского университета (26.01.2023 г., Минск); конференция «Ядерная

медицина Беларуси и России – перспективы и возможности сотрудничества» (16.05.2023 г., Минск); Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Абдоминальная и урогенитальная радиология»; съезд ОО «БОР» в рамках 3-го конгресса белорусского общества радиологов (20.10.2023 г., Минск); IV Онкологический онлайн-марафон «Онлайн осень 2023» (10.11.2023 г., Минск); Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты лучевой терапии и медицинской физики» (17.11.2023 г., Минск); X Юбилейная всероссийская научно-практическая конференция в гибридном формате с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (07–08.12.2023 г., Москва); VII Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (15–16.02.2024 г., Москва), V Юбилейный онкологический онлайн-марафон «Онлайн весна 2024» (11–12.04.2024 г., Минск), VII Международный форум онкологии и радиотерапии «Ради жизни» (18–20.09.2024 г., Москва).

Разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки», которая внедрена в практику в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, УЗ «Витебский ОКОД», У «Гомельский ОКОД», УЗ «Минский ГКОЦ», УЗ «Могилевский ООД», УЗ «Брестский ООД».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ: 8 статей в журналах, 10 тезисов докладов и материалов научных конференций, 1 инструкция по применению. Всего имеется 7 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, общий объем которых составляет 3,4 авторских листа. Получено 2 удостоверения на рационализаторские предложения, 1 патент на полезную модель.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения и списка использованных источников, содержащего 126 литературных источников и 20 публикаций соискателя. Работа содержит 34 таблицы, иллюстрирована 24 рисунками.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалом для исследования послужили данные о 224 пациентках, которым с 2013 по 2018 г. проведено лучевое лечение по радикальной программе по поводу морфологически подтвержденного РШМ ПА-ПС1 стадий (FIGO 2021 г.). Все пациентки разделены на две группы — основную и контрольную (по 112 человек), сопоставимые по основным клинико-биологическим параметрам (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациенток основной и контрольной групп по основным клинико-биологическим параметрам

Параметр	Группа, кол-во (абс. (%))		p Манна – Уитни
	основная	контрольная	
Медиана возраста (годы)	48 (24–78)	49 (24–86)	0,73
Стадия заболевания			
– ПА	3 (2,7)	2 (1,8)	0,65
– ПВ	38 (33,9)	28 (25,0)	0,14
– ШВ	18 (16,1)	19 (16,9)	0,86
– ПС1	53 (47,3)	63 (56,3)	0,23
Гистологическая структура			
– плоскоклеточный	94 (83,9)	99 (88,4)	0,33
– аденокарцинома	15 (13,4)	9 (8,0)	0,19
– недифференцированный	3 (2,7)	2 (1,8)	0,65
– аденокистозный	0	1 (0,9)	0,32
– нет сведений	0	1 (0,9)	0,32
Степень дифференцировки			
– G1	7 (6,3)	7 (6,3)	1,0
– G2	71 (63,3)	68 (60,7)	0,68
– G3	16 (14,3)	22 (19,6)	0,29
– не установлена	18 (16,1)	15 (13,4)	0,57
Размер опухоли			
≤ 4,0 см	35 (31,3)	40 (35,7)	0,48
4,1–5,0	23 (20,5)	24 (21,4)	0,87
5,1–6,0	25 (22,3)	16 (14,3)	0,12
> 6,0	29 (25,9)	32 (28,6)	0,65
Форма опухоли			
– экзоцервикальная	11 (9,8)	5 (4,5)	0,12
– эндоцервикальная и смешанная	101 (90,2)	106 (94,6)	0,21
– не установлена	0	1 (0,9)	0,32
Вариант опухоли			
– маточный	22 (19,6)	30 (26,8)	0,21
– другие	90 (80,4)	82 (73,2)	0,77
Некроз опухоли	5 (4,5)	6 (5,4)	0,76

Пациентки контрольной группы получали лечение с использованием стандартной СЛТ. На первом этапе проводилась ДЛТ с последующей КЛТ. ДЛТ включала облучение первичного опухолевого очага и зон регионарного лимфогенного метастазирования на линейном ускорителе электронов с РОД 2 Гр до СОД 44–50 Гр. При метастатическом поражении общих подвздошных ЛУ проводилось одновременное облучение малого таза и зоны парааортальных ЛУ РОД 2 Гр до СОД 44–50 Гр. После завершения ДЛТ проводили КЛТ. При планировании стандартной БТ использовалась рентген-топометрия по IВU. Точка дозирования – точка А. Принималось дозовое ограничение на мочевой пузырь (МП), прямую кишку (ПК) не более 75% и 70% от дозы на точку А, соответственно. Использовалось фракционирование РОД 5 Гр до СОД 25–30 Гр (экв. до 32–38 Гр). СОД СЛТ в экв. 82 Гр.

Пациентки основной группы получали лечение с использованием разработанного в результате проведенного исследования метода адаптивной СЛТ, отличительной особенностью которого являлось использование центрального блока при ДЛТ и адаптивной ВБТ. ДЛТ проводилась на линейном ускорителе электронов в условиях 3D-планирования на область первичного опухолевого очага и зон регионарного лимфогенного метастазирования РОД 2 Гр, СОД 44 Гр, 5 дней в неделю 1 раз в день (22 фракции). Затем еще три фракции РОД 2 Гр, СОД 6 Гр с формированием центрального блока 4×8 см с помощью многолепесткового коллиматора на полях 0° и 180° в нижней части поля облучения. На пораженные ЛУ дополнительно использовался буст РОД 2 Гр, СОД 10 Гр. Основным отличием второго этапа адаптивной СЛТ являлось проведение объемного планирования с использованием топометрической магнитно-резонансной томографии (МРТ); визуализации и реконструкции аппликатора, оконтуривания мишени облучения (СТV–HR) и органов риска (МП, ПК и сигмовидная кишка (СК)). Цель планирования – подведение эквивалентной дозы в 85 Гр к 90% клинического объема облучения СТV–HR (D_{90}) с учетом ДЛТ и КЛТ. Дозовые ограничения на 2 см³ ПК и СК – 75, МП – 85 Гр. КЛТ осуществлялась на гамма-терапевтических аппаратах высокой мощностью дозы РОД 5 Гр до СОД 30 Гр (экв. до 38 Гр).

В обеих группах при отсутствии противопоказаний на протяжении всего курса ДЛТ в качестве радиосенсибилизирующего средства был использован цисплатин в дозе 40 мг/м² 1 раз в неделю (4–6 курсов).

Результаты оценивались на основании анализа планов лучевого лечения, по непосредственному объективному эффекту через 8–12 недель после завершения лечения по данным клинического обследования, МРТ органов малого таза (с оценкой по критериям RECIST) и выживаемости пациенток – ОВ, СВ, БВ. Анализ токсичности лечения осуществлялся на основе оценки лучевых реакций (осложнений) по критериям токсичности Радиотерапевтической

онкологической группы (Radiation Therapy Oncology Group) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) от 1995 года. Все лучевые осложнения подразделялись на ранние (до 3 месяцев после СЛТ) и поздние (после 3 месяцев). Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы SPSS v.23, STATISTICA 10.0. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительный анализ дозиметрических показателей различных методов СЛТ РШМ ПА–ШС1 стадий

При разработке нового метода адаптивной СЛТ на первом этапе проведено сравнение дозиметрических показателей, полученных при планировании лечения с использованием различных методов. Для каждой из 112 пациенток основной группы были сгенерированы планы облучения с использованием стандартной (112 планов) и адаптивной СЛТ (с применением центрального блока из многолепесткового коллиматора (112 планов) и без него (112 планов)). Таким образом, группы планов были сопоставимы по всем параметрам, влияющим на характер дозового распределения (распространенность и локализация опухолевого процесса, особенности анатомо-топографического строения тела пациенток, в том числе наполнение критических органов). Построены гистограммы доза – объем (DVH). При анализе планов облучения рассчитан индекс конформности (ИК), дозы в точках A_1 и A_2 , оценены: CTV HR V_{100} (клинический объем облучения высокого риска, охваченный 100% изодозой), D_{90} CTV HR, Гр (значение дозы, которое получает 90% клинического объема облучения высокого риска), поглощенная доза в точке МП – EQD2 ICRU B и в ректо-вагинальной точке – EQD2 ICRU R; доза, полученная на 2 см^3 МП – EQD2 B $D_{2\text{cm}^3}$ (B_ $D_{2\text{cc}}$); ПК – EQD2 R $D_{2\text{cm}^3}$ (R_ $D_{2\text{cc}}$); СК – EQD2 S $D_{2\text{cm}^3}$ (S_ $D_{2\text{cc}}$).

Оценка ИК показала, что среднее его значение при планировании ЛТ стандартным методом составило 0,89 и классифицируется как планы, имеющие большие отклонения, ИК планов при применении разработанного метода составил 0,91 и относится к категории как имеющие малые отклонения ($p = 0,03$). D_{90} CTV HR при проведении адаптивной СЛТ превысил необходимый для безрецидивного лечения уровень 85 Гр [Dimopoulos J.C. et al., 2009] и составил 86,5 Гр против 81,7 Гр при проведении стандартной СЛТ ($p < 0,0001$). При адаптивной СЛТ в сравнении со стандартной СЛТ были ниже средние дозы на точку МП: 67,9 Гр против 70,7 Гр, $p = 0,385$; а также на ректо-вагинальную точку: 65,9 Гр против 67,7 Гр, $p = 0,038$.

Данные параметров планирования свидетельствуют об определенных сложностях, возникающих при расчете дозового распределения в случаях с опухолями больших размеров и особенно в участках, имеющих значительное

отклонение от центральной оси цервикального канала из-за асимметричности опухолей. Медиана клинического объема облучения высокого риска (V CTV HR) составила 39,3 см³. При малых опухолях с V CTV HR ≤ 39,3 см³ в оптимизированных планах лечения, несмотря на снижение дозы в точках A₁ и A₂ на 7,6 Гр и 6,6 Гр, охват опухоли 100% изодозой статистически значимо не ухудшился (p = 0,233), а имел тенденцию к увеличению (CTV HR V₁₀₀ – 93,0% против 91,9%). D₉₀ CTV HR увеличился при планировании адаптивной СЛТ по сравнению со стандартной СЛТ и составил 88,3 Гр против 84,4 Гр, p = 0,002. При больших опухолях с V CTV HR > 39,3 см³ в оптимизированных планах лечения, наряду с небольшим увеличением дозы в точках A₁ и A₂ на 2,6 Гр и 2,2 Гр, охват опухоли 100% изодозой статистически значимо увеличился (CTV HR V₁₀₀ – 90,0% против 87,5%, соответственно), p = 0,047. D₉₀ CTV HR увеличился при адаптивной СЛТ и составил 84,9 Гр и приблизился к рекомендованному уровню в 85 Гр, в то время как при планировании стандартной СЛТ имел очень низкое значение – 79,1 Гр (p < 0,0001). Так, имея тенденцию к снижению дозы на ректо-вагинальную точку при малых опухолях в планах с применением оптимизации, при больших опухолях наблюдалось статистически значимое ее снижение до 65,6 Гр против 67,8 Гр (p = 0,022). Таким образом, планирование на точки A₁ и A₂ не может применяться безоговорочно для опухолей разных размеров, без учета CTV HR (в том числе его охвата 100% изодозой облучения), а также органов риска, визуализируемых по данным МРТ-изображений.

Проведен анализ сгенерированных планов при адаптивной СЛТ с использованием центрального защитного блока из многолепесткового коллиматора и без него. При СЛТ с использованием защитного блока параметр D₉₀ значимо увеличился в среднем на 3 Гр, максимально на 11,5 Гр, за счет увеличения дозы КЛТ (6-й сеанс ВБТ до СОД 30 Гр (экв. 37,8 Гр)). Средние значения D₉₀ при использовании защитного блока и без него составили 86,5 Гр и 83,3 Гр (p < 0,0001). При этом дозы на критические органы практически не изменились. Так, средняя доза на 2 см³ ПК составила 65,6 Гр и 66,0 Гр (p = 0,801), СК – 70,9 Гр и 70,8 Гр (p = 0,372), а доза на 2 см³ МП – 78,4 Гр и 76,6 Гр (p = 0,057). Таким образом, применение адаптивной СЛТ по сравнению со стандартной СЛТ позволило повысить поглощенную дозу на мишень и снизить лучевую нагрузку на критические органы.

Анализ непосредственных результатов лечения в исследуемых группах пациенток, страдающих РШМ ПА–ПС1 стадий. Полный объективный эффект в первичном очаге в основной группе был достигнут у 99 (88,4%; 95% ДИ 81,0–93,7%) пациенток, что в 1,6 раза больше, чем при лечении стандартным методом – 60 (53,6%; 95% ДИ 43,9–63,1%), (p < 0,001). Суммарный полный непосредственный объективный эффект (полная регрессия опухоли в первичном очаге и ЛУ) в основной группе получен у 96 (85,7%;

95% ДИ 77,8–91,6%) пациенток, в контрольной — у 58 (51,8%; 95% ДИ 42,2–61,3%), ($p < 0,001$).

Непосредственные результаты лечения в зависимости от размера опухоли. При оценке влияния метода ЛТ на результаты лечения получено, что в основной и контрольной группах с опухолями $\leq 4,0$ см частота полной регрессии, как в местном очаге, так и суммарно (совпали), не различалась статистически значимо ($p = 0,21$), хотя и была больше в основной группе – 34 (97,1%; 95% ДИ 85,1–99,9%), чем в контрольной – 35 (87,5%; 95% ДИ 73,2–95,8%) случаев. В то же время при опухолях $> 4,0$ см различия были существенны клинически и значимы статистически. Так, полные регрессии в первичном очаге достигнуты в 65 (84,4%; 95% ДИ 74,4–91,7%) случаях в основной группе и только в 25 (34,7%; 95% ДИ 23,9–46,9%) в контрольной ($p < 0,001$). Суммарный полный объективный эффект получен у 62 (80,5%; 95% ДИ 69,9–88,7%) и у 23 (31,9%; 95% ДИ 21,4–44,0%) пациенток ($p < 0,001$) основной и контрольной групп, соответственно.

Проведен моновариантный логистический регрессионный анализ, в котором в качестве предиктора был количественный показатель размера опухоли, в качестве прогнозируемой бинарной переменной – отсутствие полной регрессии по результатам ЛТ. Получено, что отношение шансов (ОШ) составило 1,74 (95% ДИ 1,42–2,13, $p < 0,001$), то есть при увеличении размера опухоли на 1 см «шанс» (далее «вероятность») неполной регрессии возрос в 1,74 раза. На следующем этапе количественный показатель «размер опухоли» был разбит на подгруппы: $\leq 3,0$ см, 3,1–4,0 см, 4,1–5,0 см, 5,1–6,0 см, 6,1–7,0 см, 7,1–8,0 см, $> 8,0$ см, выполнен логистический регрессионный анализ с указанным предиктором, как категориальной переменной. Вероятность неполной регрессии при опухолях 3,1–4,0 см не отличалась от таковой при $\leq 3,0$ см ($p = 0,83$); при опухолях 4,1–5,0 см – увеличилась по сравнению с $\leq 3,0$ см в 8,8 раза (95% ДИ 1,9–41,6), $p = 0,006$; 5,1–6,0 см – незначительно уменьшилась по сравнению с $\leq 3,0$ см в 3,7 раза ($p = 0,12$); при опухоли $> 6,0$ см произошло резкое увеличение ОШ отсутствия полной регрессии по результатам ЛТ, с дальнейшим увеличением размера опухоли вероятность практически не менялась: 6,1–7,0 см / $\leq 3,0$ см, ОШ – 17,3; 7,1–8,0 см / $\leq 3,0$ см, ОШ – 19,5; $> 8,0$ см / $\leq 3,0$ см, ОШ – 22,8. Следовательно, по влиянию на вероятность неполной регрессии опухоли в результате ЛТ пациенток с РШМ IА–IIIС1 стадий получены 3 группы размеров опухоли: $\leq 4,0$ см, 4,1–6,0 см и $> 6,0$ см. При опухолях 4,1–6,0 см в основной группе достигнуты высокие показатели непосредственного объективного эффекта, как в первичном очаге – 43 (89,6%; 95% ДИ 77,3–96,5%) случая против 19 (47,5%; 95% ДИ 31,5–63,9%) в контрольной ($p < 0,001$), так и суммарно – 41 (85,4%; 95% ДИ 72,2–93,9%) против 19 (47,5%; 95% ДИ 31,5–63,9%), $p < 0,001$. При $> 6,0$ см данные показатели – 22 (75,9%; 95% ДИ 56,5–89,7%) против 6 (18,7%; 95% ДИ 7,2–36,4%) и 21 (72,4%; 95% ДИ 52,8–87,3%) против 4 (12,5%; 95% ДИ 3,5–29,9%) ($p < 0,001$).

Исследование взаимосвязи основных показателей заболевания и методов ЛТ с непосредственными результатами лечения пациенток, страдающих РШМ ПА–ПС1 стадий проведено на основании моновариантного анализа (бинарная логистическая регрессия). Установлено, что статистическую взаимосвязь с непосредственными результатами лечения имели следующие показатели: метод лечения (стандартный/разработанный), размер опухоли, категория T классификации TNM, наличие метастазов в регионарных ЛУ, форма и вариант опухоли. При стандартном методе вероятность неполного непосредственного объективного эффекта в 5,6 (95% ДИ 2,9–10,7) ($p < 0,001$) раза выше, чем при использовании разработанного метода. При опухоли 4,1–6,0 см вероятность неполной регрессии в 5,4 (95% ДИ 2,1–13,8) ($p = 0,001$) раза выше, чем при $\leq 4,0$ см, при $> 6,0$ см она возрастает в 16,6 (95% ДИ 6,2–44,9) ($p < 0,001$) раза. Вероятность неполной регрессии при местной распространенности опухоли T3b увеличилась в 5,3 (95% ДИ 2,8–10,2) раза в сравнении с T2b, T2a, T1b ($p < 0,001$). При смешанной форме опухоли указанная вероятность выше в сравнении с эндоцервикальной в 2,2 (95% ДИ 1,2–3,9) раза ($p = 0,01$). Маточный вариант увеличивал вероятность неблагоприятного непосредственного объективного эффекта в 3,6 (95% ДИ 1,9–6,9) раза ($p < 0,001$). Наличие метастазов в регионарных ЛУ уменьшало вероятность непосредственного суммарного полного объективного эффекта в 3,7 (95% ДИ 2,0–6,8) раза ($p < 0,001$). Не установлено различий в непосредственном объективном эффекте при разных вариантах гистологической структуры: аденокарцинома/ плоскоклеточный ОШ – 0,9 (95% ДИ 0,4–2,3) ($p = 0,85$) и низкодифференцированный, недифференцированный/плоскоклеточный – 1,5 (95% ДИ 0,2–9,1) ($p = 0,67$); степени дифференцировки: G2/G1 – 7,2 (95% ДИ 0,9–56,4) ($p = 0,062$) и G3/G1 – 7,0 (95% ДИ 0,8–60,0) ($p = 0,074$), при наличии некроза опухоли – 1,8 (95% ДИ 0,5–6,9) ($p = 0,39$).

Проведен мультивариантный анализ, включающий показатели, имеющие взаимосвязь с непосредственными результатами лечения в моновариантном анализе. Установлено, что из всех анализируемых показателей наиболее связаны между собой степень местной распространенности опухоли (категория T классификации TNM) и максимальный размер опухоли, что представляется вполне закономерным. При этом коэффициент корреляции между указанными показателями $R = 0,48$ не препятствовал их совместному включению в мультивариантный анализ. Анализ был проведен с пошаговым исключением переменных. Из 6 показателей моновариантного анализа в результирующую модель вошли только 2: метод лечения и размер опухоли (таблицы 2 и 3).

Таблица 2 – Параметры мультивариантной модели логистической регрессии

Показатель	Параметры мультивариантной модели			
	коэффициент β	SE (β)	ОШ	p
Метод лечения: стандартный/разработанный	2,22	0,39	9,2	< 0,001
Максимальный размер опухоли: 4,1–6,0 см / \leq 4,0 см	–	–	–	< 0,001
\geq 6,0 см / \leq 4,0 см	2,08	0,52	8,0	< 0,001
	3,39	0,56	29,6	< 0,001

Таблица 3 – Параметры мультивариантной модели логистической регрессии для исследуемых групп

Группа	Контрольная	Показатель	Параметры мультивариантной модели			
			Коэффициент β	SE (β)	ОШ	p
Группа	Контрольная	Максимальный размер опухоли:	–	–	–	< 0,001
		4,1–6,0 см / \leq 4,0 см	2,05	0,57	7,7	< 0,001
		\geq 6,0 / \leq 4,0 см	3,89	0,72	49,0	< 0,001
	Основная	Показатель	Параметры мультивариантной модели			
			Коэффициент β	SE (β)	ОШ	p
		Категория T классификации TNM: T3b/T2b, T2a, T1b	1,52	0,61	4,6	< 0,001

В мультивариантном анализе независимую взаимосвязь с непосредственными результатами лечения показали метод лечения (разработанный против стандартного ($p < 0,001$)), а также для основной группы – степень местной распространенности опухоли ($p < 0,001$), для контрольной – размер опухоли в наибольшем измерении ($p < 0,001$).

Анализ токсичности лечения. Ранние лучевые реакции в основной группе зарегистрированы у 1 пациентки (0,9%; 95% ДИ 0,02–4,9%), в контрольной — у 2 (1,8%; 95% ДИ 0,2–6,3%) ($p = 1,0$). Поздние лучевые осложнения в основной группе отмечены у 23 пациенток (20,5%; 95% ДИ 13,5–29,2%), в контрольной – у 30 (26,8%; 95% ДИ 18,9–36,0%) ($p = 0,35$). Так как некоторые из пациенток имели осложнения сразу со стороны нескольких критических органов, то количество поздних лучевых осложнений составило в основной группе 31, в контрольной – 44 случая. Таким образом, на 1 пациентку основной группы приходилось 0,28 осложнений, в то время как в контрольной этот показатель – 0,39, что в 1,4 раза больше. В основной группе все случаи поздних осложнений – 31 (100%; 95% ДИ 88,8–100%) относились к 1–2 степеням

тяжести. Применение адаптивной СЛТ позволило статистически значимо ($p = 0,004$) снизить количество тяжелых поздних лучевых осложнений 3–4 степени по сравнению со стандартным методом лечения – 0 (0%; 95% ДИ 0,0–11,2%) против 12 (27,3%; 95% ДИ 15,0–42,8%).

Анализ отдаленных результатов лечения пациенток, страдающих РШМ ПА–ШС1 стадий (ОВ, СВ, БВ). Медиана времени наблюдения за пациентками контрольной группы составила 87,5, основной группы – 50,4 месяца. 1-летняя ОВ в основной группе составила 96,4% (SE 1,8%) против 92,9% (SE 2,4%) в контрольной, СВ – 97,3% (SE 1,5%) против 92,9% (SE 2,4%), БВ – 82,1% (SE 3,6%) против 52,7% (SE 4,7%). Значения 4-летней ОВ, СВ и БВ для основной и контрольной групп составили соответственно 74,5% (SE 4,2%) и 65,2% (SE 4,5%), 77,3% (SE 4,0%) и 66,0% (SE 4,5%), 69,0% (SE 4,5%) и 48,2% (SE 4,7%). Медиана БВ в контрольной группе 27,3 месяца, для остальных видов выживаемости медиана не была достигнута ни в основной, ни в контрольной группах. При очевидных клинических различиях во всех 3 видах выживаемости в пользу основной группы, статистически значимые различия установлены только для БВ ($p < 0,001$), для ОВ статистическая значимость не достигнута ($p = 0,13$), для СВ ($p = 0,066$) близка к пороговому уровню, установленному в настоящем исследовании.

Выживаемость пациенток основной и контрольной групп с опухолями размером $\leq 4,0$ см одинаково высокая. 4-летняя ОВ в основной и контрольной группах составила соответственно 88,6% (SE 5,4%) и 92,5% (SE 4,2%) ($p = 0,50$), СВ – 91,2% (SE 4,9%) и 92,5% (SE 4,2%) ($p = 0,67$), БВ – 88,4% (SE 5,5%) и 87,5% (SE 5,2%) ($p = 0,99$). Медиана для всех видов выживаемости не достигнута. При опухолях $> 4,0$ см разработанный метод повышает все исследуемые виды выживаемости: для 4-летней ОВ – 68,1% (SE 5,4%) против 50,0% (SE 5,9%) ($p = 0,018$), для СВ – 71,1% (SE 5,2%) против 51,3% (SE 5,9%) ($p = 0,011$), для БВ – 60,3% (SE 5,7%) против 27,8% (SE 5,3%) ($p < 0,001$). В основной группе медианы СВ, ОВ и БВ не достигнуты, в то время как в контрольной – 51,7, 47,2 и 5,0 месяцев, соответственно. При применении разработанного метода при опухолях $> 6,0$ см 4-летняя ОВ и СВ составили 54,1% (SE 9,5%) и 58,6% (SE 9,1%), медианы не достигнуты, в то время как при стандартном методе указанные виды выживаемости были 31,3% (SE 8,2%), медианы – 19,6 месяца (совпадали) ($p = 0,034$ для ОВ и $p = 0,021$ для СВ). 4-летняя БВ в основной группе составила 43,9% (SE 9,4%), медиана БВ – 26,1 мес.; в контрольной – 9,4% (SE 5,1%), медиана БВ – 3,8 месяца ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработан метод адаптивной СЛТ РШМ, позволивший увеличить дозу в мишени облучения на 4,8 Гр ($p < 0,0001$) и при этом снизить среднюю дозу, приходящуюся на ректо-вагинальную точку на 1,8 Гр ($p = 0,038$), обеспечивая высокий уровень конформности (ИК $-0,91 \pm 0,05$) распределения дозы облучения в мишени. Для небольших опухолей ($V_{CTV\ HR} \leq 39,3 \text{ см}^3$) D_{90} увеличился с 84,4 Гр до 88,3 Гр, ($p = 0,002$), а для опухолей с $V_{CTV\ HR} > 39,3 \text{ см}^3$ с 79,1 Гр до 84,9 Гр ($p < 0,0001$) [1–А, 2–А, 5–А, 8–А, 10–А, 11–А, 14–А].

2. Разработанный метод адаптивной СЛТ у пациенток с РШМ IIА–IIIС1 стадий позволил достичь статистически значимого улучшения полного непосредственного объективного эффекта в первичном очаге – у 88,4% (95% ДИ 81,0–93,7%) пациенток, что в 1,6 раза больше, чем при лечении стандартным методом (53,6%; 95% ДИ 43,9–63,1%) ($p < 0,001$), и при этом уменьшить количество поздних лучевых осложнений 3–4 степени с 27,3% (95% ДИ 15,0–42,8%) до 0% (95% ДИ 0,0–11,2%) ($p = 0,004$) [3–А, 5–А, 7–А, 8–А, 9–А, 10–А, 12–А, 13–А, 15–А, 17–А, 18–А].

3. Разработанный метод характеризуется клинически значимым увеличением в сравнении со стандартным методом уровней: 4-летней ОВ – 74,5% (SE 4,2%) против 65,2% (SE 4,5%) ($p = 0,13$), СВ – 77,3% (SE 4,0%) против 66,0% (SE 4,5%) ($p = 0,066$), БВ – 69,0% (SE 4,5%) против 48,2% (SE 4,7%) ($p < 0,001$) [3–А, 7–А, 14–А, 15–А, 16–А, 18–А].

4. Оба метода СЛТ (стандартный и разработанный) имели одинаково высокие результаты при опухолях $\leq 4,0$ см. Разница в доле полных регрессий опухоли между основной и контрольной группами составила 9,6% ($p = 0,21$), в уровне ОВ – 3,9% ($p = 0,50$), СВ – 1,3% ($p = 0,67$), БВ – 0,9% ($p = 0,99$), что не имело статистически значимых различий [4–А, 17–А].

5. Доказаны преимущества разработанного метода адаптивной СЛТ РШМ при опухолях $> 4,0$ см и, особенно, $> 6,0$ см. Так, при опухолях 4,1–6,0 см полная регрессия в первичном очаге достигнута в 1,9 ($p < 0,001$) и при $> 6,0$ см – в 4,1 раза чаще ($p < 0,001$), чем при лечении стандартным методом. Увеличен показатель 4-летней ОВ на 18,1% ($p = 0,018$), СВ – на 19,8% ($p = 0,011$), БВ – на 32,5% ($p < 0,001$) при опухолях $> 4,0$ см; для пациенток с размерами опухоли $> 6,0$ см – ОВ – на 22,8% ($p = 0,034$), СВ – на 27,3% ($p = 0,021$), БВ – на 34,5% ($p < 0,001$), соответственно [4–А, 16–А, 17–А].

6. Установлена по данным моновариантного регрессионного логистического анализа зависимость непосредственных результатов ЛТ пациенток с РШМ IIА–IIIС1 стадий от метода лечения, размера опухоли, степени местной распространенности опухоли, наличия метастазов в регионарных ЛУ, формы и варианта опухоли. Вероятность неполной резорбции опухоли при адаптивной СЛТ в 5,6 (95% ДИ 2,9–10,7) раза ниже, чем при стандартном методе СЛТ ($p < 0,001$). При размере опухоли 4,1–6,0 см вероятность неполной регрессии опухоли в 5,4 (95% ДИ 2,1–13,8) раза выше, чем при опухолях $\leq 4,0$ см ($p = 0,001$), при опухоли $> 6,0$ см она возрастает в 16,6 (95% ДИ 6,2–44,9) раза

($p < 0,001$). С увеличением местной распространенности опухоли с T1b, T2a, T2b до T3b отмечен ее рост в результате проведения ЛТ в 5,3 (95% ДИ 2,8–10,2) раза ($p < 0,001$), при смешанной форме опухоли в сравнении с эндоцервикальной в 2,2 (95% ДИ 1,2–3,9) раза ($p = 0,01$), при маточном – в 3,6 (95% ДИ 1,9–6,9) раза в противовес другим вариантам опухоли ($p < 0,001$). Отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах, по сравнению с их наличием увеличивало вероятность непосредственного суммарного полного эффекта в 3,7 (95% ДИ 2,0–6,8) раза ($p < 0,001$) [4–А, 6–А].

7. Мультивариантный анализ показал взаимосвязь с непосредственными результатами лечения метода лечения (разработанный против стандартного ($p < 0,001$)) и размера опухоли ($p < 0,001$). В мультивариантном анализе, проведенном отдельно для двух исследуемых групп, статистически значимое влияние на степень регрессии опухоли имели по одному из изучаемых показателей: для контрольной группы – размер опухоли в наибольшем измерении, для основной – степень местной распространенности опухоли Т [6–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Лучевую терапию пациенткам, страдающим РШМ ПА–ПС1 стадий, следует проводить с использованием адаптивной СЛТ. ДЛТ осуществлять фотонным пучком на линейном ускорителе электронов в условиях 3D-планирования на область малого таза (первичного опухолевого очага и зон регионарного лимфогенного метастазирования) РОД 2 Гр до СОД 44 Гр в режиме 5 дней в неделю 1 раз в день (22 фракции). После 44 Гр подводить три фракции ДЛТ РОД 2 Гр, СОД 6 Гр с формированием центрального блока 4×8 см с помощью многолепесткового коллиматора на полях 0° и 180° в нижней части поля облучения, что позволяет не только формировать поле облучения соответственно форме опухоли, но и дополнительно защитить окружающие здоровые ткани и особенно участки МП и ПК, наиболее близко прилежащие к шейке матки. Пациенткам с метастатическим поражением общих подвздошных ЛУ необходимо одновременно проводить облучение малого таза и зоны парааортальных ЛУ: РОД 2 Гр, СОД 44–50 Гр. На пораженные ЛУ использовать последовательный буст с РОД 2 Гр до СОД 10 Гр.

При проведении объемного планирования КЛТ необходимо использовать топометрическую МРТ с целевым подведением эквивалентной дозы в 85 Гр к 90% клинического объема облучения СТВ–НР (D_{90}) с учетом двух этапов лечения – ДЛТ и КЛТ и соблюдением дозовых ограничений на 2 см³ ПК и СК – 75 Гр, МП – 85 Гр. ВБТ следует осуществлять на гамма-терапевтических аппаратах высокой мощностью дозы РОД 5 Гр СОД в эквиваленте до 38 Гр [19–А].

Разработанный метод адаптивной СЛТ внедрен в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Витебском ОКОД, Гомельском ОКОД, Минском ГКОЦ, Могилевском ООД, Брестском ООД и может быть использован во всех онкологических учреждениях Республики Беларусь, в которых проводится ЛТ пациенткам, страдающим РШМ.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

1–А. Сусллова, Е. А. Сочетанная лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки / Е. А. Сусллова, Н. А. Артемова // Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 2–3. – С. 89–94.

2–А. Сусллова, В. А. Современные подходы к проведению брахитерапии рака шейки матки / В. А. Сусллова, Е. А. Сусллова, Н. А. Артемова // Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 2–3. – С. 147–152.

3–А. Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий / Е. А. Сусллова, Н. А. Артемова, Л. В. Мириленко, Д. И. Козловский // Здоровоохранение. – 2023. – № 5. – С. 40–47.

4–А. Сусллова, Е. А. Зависимость эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки от размеров опухоли / Е. А. Сусллова, Н. А. Артемова, Л. В. Мириленко // Вестник ВГМУ. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 71–78.

5–А. Сусллова, Е. А. Сравнительный анализ дозиметрических показателей различных методов сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий / Е. А. Сусллова, Н. А. Артемова, Д. И. Козловский // Онколог. журн. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 36–43.

6–А. Сусллова, Е. А. Факторы, влияющие на непосредственные результаты химиолучевой терапии рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий / Е. А. Сусллова, Н. А. Артемова, Л. В. Мириленко // Евраз. онколог. журн. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 296–304.

7–А. Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий / Е. А. Сусллова, Н. А. Артемова, Л. В. Мириленко, С. Л. Кулик // Онколог. журн. – 2024. – Т. 18, № 1–2. – С. 76–85.

Прочие публикации

8–А. Способ подведения дозы при проведении брахитерапии рака шейки матки / Д. И. Козловский, Е. А. Сусллова, И. Ю. Дубик, Ю. И. Козловская, В. А. Сусллова, Н. А. Артемова, И. Г. Тарутин // Доклады БГУИР. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 58–65.

Тезисы докладов и материалы конференций

9–А. Сусллова, Е. А. Лечение местнораспространенного рака шейки матки с использованием адаптивной брахитерапии / Е. А. Сусллова, Н. А. Артемова // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 72.

10–А. Сусллова, Е. А. Непосредственный объективный эффект при химиолучевом лечении рака шейки матки с использованием комбинированной (внутриканевой/внутриполостной) брахитерапии / Е. А. Сусллова,

Н. А. Артемова // XII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Москва, 7–9 апр. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2021. – Т. 9, № 1, прил. – С. 157.

11–А. Дозиметрический анализ и непосредственные результаты лечения местнораспространенного рака шейки матки с использованием современных методик брахитерапии / В. А. Сулова, Д. И. Козловский, Е. А. Сулова, Ю. И. Козловская, А. Ю. Плышевская // Белые ночи 2021: материалы VII Петербургского междунар. онколог. форума, Санкт-Петербург, 21–27 июня 2021 г. – СПб., 2021. – С. 162.

12–А. Опыт применения комбинированной (внутриканевой/внутриполостной) брахитерапии для лечения опухолевых образований в шейке и теле матки / Е. А. Сулова, Д. И. Козловский, Н. А. Артемова, В. А. Сулова, Ю. И. Козловская // Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей : материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 24 дек. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 3, прил. – С. 58–59.

13–А. Лучевые осложнения при лечении рака шейки матки с использованием адаптивной сочетанной лучевой терапии / Е. А. Сулова, Н. А. Артемова, И. И. Минайло, В. А. Сулова, П. Д. Демешко, А. Ю. Плышевская // XIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Казахстан, Нур-Султан, 27–29 апр. 2022 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. – С. 319–320.

14–А. Лечение местнораспространенного рака шейки матки с использованием адаптивной комбинированной брахитерапии при первично-множественном метастатическом раке органов малого таза. Клинический случай / Е. А. Сулова, Ю. И. Козловская, Н. А. Артемова, О. П. Матылевич, В. А. Сулова, И. И. Минайло, Д. И. Козловский, П. Д. Демешко // Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований : материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию онколог. службы Витебской области, Витебск, 2 июня 2022. – Витебск, 2022. – С. 82–83.

15–А. Результаты лечения пациенток, страдающих раком шейки матки ПА–ПС1 стадий, при использовании адаптивной сочетанной лучевой терапии / Е. А. Сулова, Н. А. Артемова, О. П. Матылевич, И. И. Минайло, Л. В. Мириленко // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 26 янв. 2023 г. / отв. ред. И. Г. Жук. – Гродно : ГрГМУ, 2023. – С. 386–387.

16–А. Результаты использования комбинированной брахитерапии при лечении пациенток с местно-распространенным раком шейки матки / В. А. Сулова, П. Д. Демешко, Е. А. Сулова, И. И. Минайло, Н. А. Артемова // Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций : тез. X Всеросс. науч.-образ. конф., Москва, 7–8 дек. 2023 г. – [Опубл. в журн.]

Вестник российского научного центра рентгенорадиологии. – 2024. – Т. 24, № 1, прил. – С. 17–18.

17–А. Зависимость результатов сочетанной лучевой терапии рака шейки матки от размеров опухоли / Е. А. Сулова, Н. А. Артемова, Л. В. Мириленко, В. А. Сулова // XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Таджикистан, Душанбе, 25–27 апр. 2024. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2024. – Т. 12, № 2, прил. – С. 249–250.

18–А. Роль адаптивной сочетанной лучевой терапии в лечении рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий / Е. А. Сулова, Н. А. Артемова, И. И. Минайло, О. П. Матылевич // XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Таджикистан, Душанбе, 25–27 апр. 2024. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2024. – Т. 12, № 2, прил. – С. 248–249.

Инструкция по применению

19–А. Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки : инструкция по применению № 077-0622 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.11.2022 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова ; сост. : Е. А. Сулова, Н. А. Артемова, И. И. Минайло, О. П. Матылевич, П. Д. Демешко, В. А. Сулова, Д. И. Козловский. – Минск, 2022. – 8 с.

Патент на полезную модель

20–А. Аппликатор четырехканальный для внутрисполостной брахитерапии : пат. ВУ № 13164 / Д. И. Козловский, И. Ю. Дубик, В. А. Сулова, Е. А. Сулова, Н. А. Артемова. – Опубл. 30.04.2023.

Рационализаторские предложения

– Способ адаптивной брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки : рац. предложение № 293; утв. ГУ «Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова» 27.03.2020 / Е. А. Сулова, В. А. Сулова, Н. А. Артемова, Д. И. Козловский.

– Способ дистанционной лучевой терапии рака шейки матки с использованием центрального блока из многолепесткового коллиматора : рац. предложение № 294 ; утв. ГУ «Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова» 27.03.2020 / Е. А. Сулова, В. А. Сулова, Н. А. Артемова, М. Н. Петкевич.

РЭЗІЮМЭ

Суслава Алена Аляксееўна

Адаптыўная спалучаная прамянёвая тэрапія рака шыйкі маткі ПА–ПС1 стадый

Ключавыя словы: РШМ, 3D-планаванне, адаптыўная спалучаная прамянёвая тэрапія (СПТ), непасрэдны аб'ектыўны эффект, выжывальнасць.

Мэта даследавання – павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентак, якія пакутуюць РШМ ПА–ПС1 стадый, шляхам распрацоўкі метаду адаптыўнай СПТ.

Матэрыял і метады. У даследаванні ўключаны 224 пацыенткі з ПА–ПС1 стадыямі РШМ (112 у асноўнай і 112 у кантрольнай групах). Групы былі супастаўленыя па асноўных клінічна-біялагічных параметрах.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Распрацаваны метада адаптыўнай СПТ у пацыентак з РШМ ПА–ПС1 стадый, які дазваляе забяспечыць высокі ўзровень канформнасці (ВК – 0,91 супраць 0,89, $p = 0,03$), правесці эскалацыю дозы ў мішэні апрамянення (D_{90} – 86,5 Гр супраць 81,7 Гр, ($p < 0,0001$)); дасягнуць статыстычна значнага паляпшэння поўнага непасрэднага эфекту ў першасным ачагу – у 88,4% (95% ДІ 81,0–93,7%) пацыентак, што ў 1,6 разы больш, чым пры лячэнні стандартным метадам – у 53,6% (95% ДІ 43,9–63,1%) ($p < 0,001$); знізіць цяжар позніх прамянёвых ускладненняў: 0 (0%, 95% ДІ 0,0–11,2%) супраць 12 (27,3%, 95% ДІ 15,0–42,8%) выпадкаў G3–G4 ($p = 0,004$); атрымаць павелічэнне ўзроўняў: 4-гадовай агульнай выжывальнасці (АВ) – 74,5% (SE 4,2%) супраць 65,2% (SE 4,5%) ($p = 0,13$), скарэктываванай выжывальнасці (СВ) – 77,3% (SE 4,0%) супраць 66,0% (SE 4,5%) ($p = 0,066$), беспадзейнай выжывальнасці (БВ) – 69,0% (SE 4,5%) супраць 48,2% (SE 4,7%) ($p < 0,001$). Атрыманыя вынікі паказалі наяўнасць залежнасці поўнага непасрэднага аб'ектыўнага эфекту ПТ у пацыентак, якія пакутуюць РШМ ПА–ПС1 стадый, ад памеру пухліны. Так, пры пухлінах $\leq 4,0$ см ён склаў 92,0% (95% ДІ 83,4–97,0%), пры $>4,0$ см – 60,4% (95% ДІ 52,1–68,3%) ($p < 0,001$). Пры параўнанні двух метадаў ПТ паказаны перавагі распрацаванага метаду, асабліва пры пухлінах вялікіх памераў. Так, пры пухлінах 4,1–6,0 см поўная рэгрэсія ў першасным ачагу дасягнута ў 1,9 разы ($p < 0,001$) і пры $> 6,0$ см – у 4,1 разы часцей ($p < 0,001$), чым пры лячэнні стандартным метадам. Павялічаны паказчык 4-гадовай АВ на 18,1% ($p = 0,018$), СВ – на 19,8% ($p = 0,011$), БВ – на 32,5% ($p < 0,001$) пры пухлінах $>4,0$ см; пры $> 6,0$ см – АВ – на 22,8% ($p = 0,034$), СВ – на 27,3% ($p = 0,021$), БВ – на 34,5% ($p < 0,001$), адпаведна.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі працы ўкаранены ў практыку ў РНПЦ АМР імя М.М. Аляксандрава, Віцебскім, Гомельскім АКАД, Мінскім ГКАЦ, Магілёўскім, Брэсцкім ААД.

Галіна прымянення: анкалогія, прамянёвая тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Суслова Елена Алексеевна

Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки ПА–ШС1 стадий

Ключевые слова: РШМ, 3D-планирование, адаптивная СЛТ, непосредственный объективный эффект, выживаемость.

Цель исследования – повысить эффективность лечения пациенток, страдающих РШМ ПА–ШС1 стадий, путем разработки метода адаптивной СЛТ.

Материал и методы. В исследование включены 224 пациентки с ПА–ШС1 стадиями РШМ (112 в основной и 112 в контрольной группах). Группы были сопоставимы по основным клинико-биологическим параметрам.

Полученные результаты и их новизна. Разработан метод адаптивной СЛТ у пациенток с РШМ ПА–ШС1 стадий, позволяющий обеспечить высокий уровень конформности (ИК – 0,91 против 0,89, $p = 0,03$), провести эскалацию дозы в мишени облучения (D_{90} – 86,5 Гр против 81,7 Гр, ($p < 0,0001$)); достичь статистически значимого улучшения полного непосредственного эффекта в первичном очаге – у 88,4% (95% ДИ 81,0–93,7%) пациенток, что в 1,6 раза больше, чем при лечении стандартным методом – у 53,6% (95% ДИ 43,9–63,1%) ($p < 0,001$); снизить тяжесть поздних лучевых осложнений: 0 (0%, 95% ДИ 0,0–11,2%) против 12 (27,3%, 95% ДИ 15,0–42,8%) случаев G3–G4 ($p = 0,004$); получить увеличение уровней: 4-летней ОВ – 74,5% (SE 4,2%) против 65,2% (SE 4,5%) ($p = 0,13$), СВ – 77,3% (SE 4,0%) против 66,0% (SE 4,5%) ($p = 0,066$), БВ – 69,0% (SE 4,5%) против 48,2% (SE 4,7%) ($p < 0,001$). Полученные результаты показали наличие зависимости полного непосредственного объективного эффекта ЛТ у пациенток, страдающих РШМ ПА–ШС1 стадий, от размера опухоли. Так, при опухолях $\leq 4,0$ см он составил 92,0% (95% ДИ 83,4–97,0%), при $> 4,0$ см – 60,4% (95% ДИ 52,1–68,3%) ($p < 0,001$). При сравнении двух методов ЛТ показаны преимущества разработанного метода, особенно при опухолях больших размеров. Так, при опухолях 4,1–6,0 см полная регрессия в первичном очаге достигнута в 1,9 раза ($p < 0,001$) и при $> 6,0$ см – в 4,1 раза чаще ($p < 0,001$), чем при лечении стандартным методом. Увеличен показатель 4-летней ОВ на 18,1% ($p = 0,018$), СВ – на 19,8% ($p = 0,011$), БВ – на 32,5% ($p < 0,001$) при опухолях $> 4,0$ см; при $> 6,0$ см – ОВ – на 22,8% ($p = 0,034$), СВ – на 27,3% ($p = 0,021$), БВ – на 34,5% ($p < 0,001$), соответственно.

Рекомендации по использованию: результаты работы внедрены в практику в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Витебском, Гомельском ОКОД, Минском ГКОЦ, Могилевском, Брестском ООД.

Область применения: онкология, лучевая терапия.

Summary

Suslova Elena Alexeevna Adaptive combined radiation therapy stage IIA–IIIC1 cervical cancer

Keywords: cervical cancer, 3D-planning, adaptive combined radiation therapy (CRT), immediate objective effect, survival.

The aim of the study is to increase the efficiency of treatment of patients with cervical cancer stages IIA–IIIC1 by developing the method of adaptive CRT.

Material and methods. The study included 224 patients with IIA–IIIC1 stages of cervical cancer (112 in main and 112 in control group). The groups were comparable in terms of the main clinical and biological parameters.

The results obtained and their novelty. A developed method of adaptive CRT in patients with stage IIA–IIIC1 of cervical cancer allows to provide a high level of conformity (IC – 0.91 vs. 0.89, $p = 0.03$), to escalate the dose in the irradiation target (D_{90} – 86.5 Gy vs. 81.7 Gy, ($p < 0.0001$)), to achieve a statistically significant improvement in the total immediate effect in the primary focus – in 88.4% (95% CI 81.0–93.7%) patients, what is 1.6 times more than in case of using the standard treatment – in 53.6% (95% CI 43.9–63.1%) ($p < 0.001$); to reduce the severity of late radiation complications: 0 (0%, 95% CI 0.0–11.2%) vs 12 (27.3%, 95% CI 15.0–42.8%) cases G3–G4 in the control group after completion of RT according to the standard method ($p = 0.004$). Clinically significant differences were obtained comparing with the standard method in the following levels: 4-year overall survival (OS) – 74.5% (SE 4.2%) vs. 65.2% (SE 4.5%) ($p=0.13$), adjusted survival (AS) – 77.3% (SE 4.0%) vs. 66.0% (SE 4.5%) ($p = 0.066$), event-free survival (EFS) – 69.0% (SE 4.5%) vs. 48.2% (SE 4.7%) ($p < 0.001$). The results obtained showed that the full immediate objective effect of RT in patients suffering from stage IIA–IIIC1 cervical cancer depends on the size of the tumor. Thus, for tumors ≤ 4.0 cm it was 92.0% (95% CI 83.4–97.0%), for tumors > 4.0 cm – 60.4% (95% CI 52.1–68.3%) ($p < 0.001$). When comparing two RT methods, the advantages of the developed method are shown, especially for large tumors. Thus, for tumors 4.1–6.0 cm, complete regression in the primary lesion was achieved in 1.9 times ($p < 0.001$), and for tumors > 6.0 cm – in 4.1 times more often ($p < 0.001$) than with standard treatment method. The 4-year OS rate increased by 18.1% ($p = 0.018$), AS – by 19.8% ($p = 0.011$), EFS – by 32.5% ($p < 0.001$) for tumors > 4.0 cm; for > 6.0 cm – OS – by 22.8% ($p = 0.034$), AS – by 27.3% ($p = 0.021$), EFS – by 34.5% ($p < 0.001$), respectively.

Degree of use: the results of the work have been put into practice at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Minsk City Clinical Oncology Center, Mogilev Regional Oncology Center, Brest Regional Oncology Center.

Scope: oncology, radiation therapy.

СУСЛОВА
Елена Алексеевна

АДАПТИВНАЯ СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IIА–IIIС1 СТАДИЙ

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Подписано в печать 30.12.2024. Формат 60x84¹/₁₆. Цифровая печать.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,46.
Тираж 65 экз. Заказ 1329.

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/157 от 16.12.2024.

Пр. Независимости, 116, 220114, г. Минск.
Тел. (+375 17) 293 28 10. Факс (+375 17) 368 97 23. E-mail: zav_izdat@nlb.by.