**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР**

На правах рукописи

УДК: 618.146-006.6:615.849.114]-036.87

МАНСУРОВА ГУЛИ БАХОДИРОВНА

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЦИДИВИРОВАНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

14. 00. 19 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Ташкент – 2012

Работа выполнена в Республиканском онкологическом научном центре МЗ РУз

Научный руководитель:	доктор медицинских наук **Каххоров Жамалиддин Нигматович**
Официальные оппоненты:	доктор медицинских наук, профессор **Хасанов Шавкат Ризаевич** доктор медицинских наук, профессор **Каримов Ахмад Хашимович**
Ведущая организация:	**Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва**

Защита состоится «_____» «_____» 2012 года в «_____» часов на заседании Специализированного совета Д.087.82.01 при Республиканском онкологическом научном центре МЗ РУз по адресу: 100174, Ташкент, ул. Фароби, 383.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского онкологического научного центра МЗ РУз.

Автореферат разослан «____» _____2012 г.

Ученый секретарь
Специализированного совета,
кандидат медицинских наук О. Н. АБДУРАХИМОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕР ИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Рак шейки матки (РШМ) является актуальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, тенденцией ее роста у женщин репродуктивного возраста и поздней обращаемостью. В результате недостаточно эффективного хирургического и/или лучевого воздействий на первичную опухоль у 10-40% пролеченных больных возникают местные рецидивы, а у 35% – отдаленные метастазы. По частоте отдаленного метастазирования у больных РШМ первое место занимают метастазы в парааортальные лимфатические узлы (31,2%), второе – легкие (16,1%), третье – кости (12,9%).

По данным Международной Федерации акушеров и гинекологов более 25% женщин умирают от прогрессирования заболевания на первом году после лечения, что обусловлено первичной неизлеченностью опухоли, или в результате возникновения регионарных и отдаленных метастазов (Гилязутдинова З.Ш., Михайлова М.К., 2000; Martinez-Monge R. et al, 1994). На основе ретроспективного анализа особенностей локализации рецидивов у 240 из 915 больных раком шейки матки Т.Ф. Девятченко и соавт. (1995) показали, что рецидивы заболевания в 36,2% случаев локализовались в параметральной и околоматочной клетчатке, у 23% больных - в области первичной опухоли, переход на тело матки отмечался у 11%, отдаленное органное метастазирование наблюдалось в 21,4% случаях и, соответственно, в а регионарные лимфоузлы - в 8,7%.

Несмотря на то, что в настоящее время проводится совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрение различных вариантов фракционирования доз, применения радиомодификаторов, отдаленные результаты лечения РШМ практически мало изменились (Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Огрызкова В. Л., Антонова И. Б., 2007). От 30% до 45% больных погибают в течение первых лет от прогрессирования и метастазирования основного заболевания (Мкртчян Л. С., 2001; Бохман Я. В., 2002).

Степень изученности проблемы. По последним опубликованным данным в отечественной и зарубежной литературе 5-летняя выживаемость у больных РШМ составляет 65% и варьирует от 15 до 80%, в зависимости от распространения опухолевого процесса (Вишневская Е. Е., 2002; Гранов А. М., Винокуров В. Л., 2002; Марьина Л. А., Чехонадский В. Н., 2004; Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2008). При этом пятилетняя выживаемость при II В стадии составляет 48–63%, при III А – 35-44%, при III В – 12-31,5% (Киселева М. В., Крикунова Л. И., 2000; Урманчеева А. Ф., Мерабишвили В. М., 2001; Крикунова Л. И., Мкртчян Л. С., 2003).

Основным способом лечения местно-распространенных процессов рака шейки матки по-прежнему является сочетанная лучевая терапия, находящаяся в процессе постоянного совершенствования. Все направления развития обусловлены неудовлетворенностью ее отдаленными результатами. Имею-

щийся на сегодняшний день арсенал средств и вариантов методик лучевого лечения не гарантируют женщин от развития рецидивов и метастазов этого заболевания. Проблемы отдаленной выживаемости больных и процессов рецидивирования злокачественных новообразований тесно взаимосвязаны.

В связи с этим повышение эффективности лучевой терапии представляет важную задачу, и прежде всего, связано с изучением факторов прогноза рецидивирования рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Тема диссертационной работы входит в планы НИР РОНЦ МЗ РУз, Номер госрегистрации: ITD-1109-11.3-10849.

Цель исследования: Выявление факторов, влияющих на рецидивирование рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии, и разработка на их основе алгоритма прогнозирования состояния больных.

Задачи исследования.

1. Изучение особенности состояния больных и клиническая характеристика больных раком шейки матки до лечения.

2. Выявление факторов, влияющих на рецидивирование рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии путем сравнительного анализа в группах с наличием и отсутствием рецидива, а также изучение влияния этих факторов на выживаемость больных раком шейки матки.

3. Разработать стратегию и тактику дистанционного и внутриполостного облучения больных рецидивной формой рака шейки матки.

4. Оценка значимости этих факторов с точки зрения доказательной медицины и разработка на их основе алгоритма прогнозирования состояния больных.

Объект и предмет исследования: 160 больных раком шейки матки.

Методы исследования: эхография, рентгенологические, морфологические, статистическая обработка результатов исследований, а также производилась магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Анализ особенности состояния больных раком шейки матки после СЛТ показал, что у больных, у которых впоследствии в разные сроки развились рецидивы, решающее значение в их развитии имеют морфологическое строение опухоли, ее распространенность, форма роста и объем.

2. Доказано наличие причинно следственной связи между развитием рецидивов и морфологическим строением опухоли, ее распространенностью, формой роста и объемом, также рассчитаны шанс и риск развития рецидивов у этих больных.

3. На основе оценки выявленных факторов разработан алгоритм прогнозирования развития рецидивов у больных раком шейки матки в состоянии после СЛТ, позволяющий своевременно провести профилактику рецидивов у больных раком шейки матки.

Научная новизна. В ходе проведенных исследований выявлены основ-

ные прогностические критерии развития рецидивов у больных в состоянии после сочетанной лучевой терапии. С позиции доказательной медицины рассчитаны шансы и риски развития рецидивов и выявлена причинно следственная связь между прогностическими критериями и риском развития рецидивов у больных раком шейки матки. На основе полученных результатов разработан алгоритм прогнозирования рецидивирования у больных раком шейки матки после сочетанной лучевой терапии, позволяющий своевременно производить коррекцию лечения и принять профилактические меры.

Теоретическая и практическая ценность результатов исследования.

На основе полученных результатов исследования разработанный алгоритм прогнозирования рецидивирования позволяет практическому врачу без проведения дополнительных исследований произвести своевременную коррекцию терапии, принять меры по профилактике развития рецидивов, что приводит к уменьшению частоты рецидивов и улучшению результатов лечения и качества жизни у больных раком шейки матки.

Данная работа имеет большое значение для организации диспансерного наблюдения за больными рецидивом рака шейки матки.

Внедрение полученных результатов. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения радиологии и лучевой терапии РОНЦ, в отделениях радиологии ГОД, АГМИ, Наманганского ООД и Хорезмского ООД. Разработаны 2 практических рекомендаций для врачей онкологов.

Апробация работы: Основные результаты доложены на: Республиканской научно-практической конференции «Эпидемиология, ранняя диагностика и комбинированное лечение лимфопролиферативных заболеваний» (Бухара, 2003), на III съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Минск, 2004), V съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Ташкент, 2008), VI съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Душанбе, 2010).

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: расширенном заседании Ученого совета Республиканского Онкологического Научного Центра (Ташкент, 2002, 2006, 2007), научном семинаре при Специализированном совете (Ташкент, 2011).

Опубликованность результатов:

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 журнальные статьи и 7 тезисов докладов, 2 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 172 источников, из них 96 работ авторов стран СНГ и 76 авторов дальнего зарубежья. Работа изложена на 121 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 26 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Исследование основано на обследование и лечение 160 больных с РШМ, госпитализированных в отделение радиологии РОНЦ в период с 2002 по 2008 годы.

У всех обследованных больных диагноз РШМ был подтвержден данными морфологического исследования. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от рецидивирования РМШ. С целью получения адекватных результатов исследования группы были составлены из больных сопоставимого возраста, социальному статусу и стадии заболевания.

Группу сравнения составили 80 (50,0%) больных РШМ, у которых после комбинированного лечения рецидивы до 5 лет не наблюдались. Основная группа также состояла из 80 (50,0%) больных РШШ, у которых после комбинированного и комплексного лечения в течение различных сроков наблюдения (от 3 месяцев до 5 лет) развился рецидив РШМ. Возраст больных варьировал от 24 до 68 лет. Средний возраст составил в основной группе 46,6±1,11 лет, в сравнения 47,3±1,81 лет, что подтверждает социальную значимость исследования. Пик заболеваемости приходится на период от 40 до 49 лет. При исследовании соматического статуса у наблюдаемых больных было отмечено, что общее состояние больных основной группы более отягощенное соматическими заболеваниями, что этим объясняется возникновение рецидив. Как указывалось выше, у женщин особенно основной группы наблюдались нарушения гормонального статуса и как следствие этого отягощение гинекологического и акушерского статусов, наблюдалось увеличения числа репродуктивных потерь, также имело значение количество абортов, родов, в результате которых травмировалась шейка матки у больных основной группы чаще, чем в группе сравнения встречалась T_3 и T_4 стадии, что свидетельствует о местнораспространенном характере опухолевого процесса и возможности более быстрого появления рецидивов, нежели в группе сравнения. Диагноз рака шейки матки устанавливали на основании комплексных методов обследования с проведением гистологической верификации биоптата из патологических участков шейки матки. Всем больным РШМ проводили: тщательный сбор анамнеза, общий осмотр, пальпация доступных зон регионарного метастазирования, пальцевое исследование органов малого таза (per rectum, per vaginum), осмотр зеркалами, цистоскопия, ректоманоскопия, рентгенологическое исследование, кольпогистероскопия с биопсией (по показаниям), общеклиническое обследование анализов – крови, мочи, биохимических показателей, КТ-исследование до лечения, затем после лечения и в случае необходимости повторяли исследования по показаниям. Больным проведены консультации смежных специалистов: уролога, проктолога, а также осмотр терапевта и анестезиолога-реаниматолога.

МРТ таза проводилась на высокопольном МР-томографе Symphony Maestro Class производства компании Siemens (Германия) с напряженностью

магнитного поля 1,5 Тесла с применением поверхностной матричной катушки «для тела» (CP Body Array Coil).

Для морфологических методов исследования брали биопсию из опухоли до лечения и после проведения 2сочетанного лучевого лечения, а также брали повторно образцы опухолевой ткани после операции для изучения лечебного патоморфоза.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Всем больным проводилось УЗИ органов брюшной полости и малого таза, которая дает ценную информацию не только в процессе диагностики, но и в проведении мониторинга больных РШМВсе больные, включенные в исследования, ранее по поводу основной патологии получали полный курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ). СЛТ начинали с курса дистанционной телегаммaтерапии (ДТГТ) (СД 18–24Гр) Курс лучевой терапии проводили по стандартной методике включающей дистанционную телегаммaтерапию РОД - 2,0 Гр, 5 фракции в неделю, проводимой по Бокс технике до СОД - 48-50 Гр. и внутриполостную гамма терапию (брахитерапия ВТ) РОД - 5,0 Гр, 2 раза в неделю СОД – 50 Гр. Суммарные дозы лучевой нагрузки составили на точке А 80-85 Гр, на точке В 50-65 Гр. При проведении лучевой терапии охватывали весь малый таз. Симуляцию проводили на симуляторе фирмы «Siemens» «Simwiev NT» Изодозное распределение было рассчитано, так чтобы 85,0% охватывала весь малый таз равномерно, 100,0% изодоза включала тело матки, шейку матки и параметральную клетчатку.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма терапевтических установках АГАТ-Р и Teratrhon 730E канадского производства фирмы MDS – nordion.

Брахитерапия проводилась на 24 канальной гамма-терапевтической установке «Gammamed-plus» фирмы «VARIAN» с источником ионизирующего излучения иридий (Ir-193). При проведении лучевой терапии охватывали весь малый таз. Для проведения внутриполостной брахитерапии использовался аппарат Gammamed-plus с источником излучения Ir-192.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке с помощью пакета прикладных программ статистической обработки.

РШМ принадлежит к опухолям, которые длительное время протекают бессимптомно. Появление клинических симптомов и жалоб говорит о далеко зашедшем опухолевом процессе Жалобы на общую слабость предъявляли 68 (85,0%) больных основной группы и 18 (22,5%) – группы сравнения, на повышенную утомляемость 71 (88,8%) и 23 (28,8), снижение работоспособности 78 (97,5%) и 21 (26,3%) больных соответственно по группам. Бели носят жидкий, водянистый характер и обусловлены лимфореей из участка опухоли, подвергшегося некрозу или распаду.

Кровотечения - самый частый клинический симптом. Кровотечения при РШМ носят характер многократно беспорядочно повторяющихся кровянистых выделений, усиливающихся в предменструальном и постменструальном

периодах. В начале заболевания кровянистые выделения часто носят характер контактных, возникают после полового акта, натуживания или пальцевого исследования шейки матки.

У 56 (70,0%) больных основной группы и у 27 (33,8%) – группы сравнения наблюдались боли в области крестца и лона. Боли по своему характеру, локализации, интенсивности бывают, различны, бывают локализованы в поясничной области, крестце и под лоном.

Поздние симптомы рака шейки матки развиваются в результате регионарного метастазирования, прорастания соседних органов, присоединения воспалительного компонента. К ним относят боли, повышение температуры тела, появление отёков конечностей, нарушения работы кишечника, мочевыделительной системы.

При возникновении рецидива у части больных появляется боль внизу живота, в области крестца и поясницы (преимущественно ночная тупого «грызущего» характера); при локализации рецидива в области влагалищного рубца - кровянистые выделения (чаще контактные). Следует помнить, что у 18-25% больных рецидивы прокачают длительное время бессимптомно.

Осмотр в зеркалах и кольпоскопия позволяют определить рецидив рака шейки матки в области влагалищного рубца. При этом видна отечная, изъязвленная ткань либо опухоль с экзофитным характером роста, зона атипичной васкуляризации.

Решающее значение в развитии рецидивов и метастазов имеет морфологическое строение опухоли. Изучение морфологической структуры опухоли показала, что у большинства больных группы сравнения выявлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки с ороговением и без ороговения.

Анализируя структуру морфологического строения, следует отметить, что 56,3% больных основной группы имели прогностически неблагоприятные формы рака, характеризующиеся ранним рецидивированием и обширным гематогенным, а также лимфогенным метастазированием и резистентностью к лучевой терапии.

У 14 (17,5%) больных с плоскоклеточным неороговевающим раком развился рецидив после СЛТ в разные сроки от 4 до 5 лет, а 4 (28,6%) из их числа прожили более 5 лет. Также низкий процент рецидивирования наблюдался у 6 (7,5%) больных основной группы с низкодифференцированным раком, а в 15,0% случаев - железисто-плоскоклеточная форма РШМ.

При обследовании больных на МРТ мы обнаружили, что распространение на влагалище наблюдалось в 63,8% случаев, на тело матки в 73,8% случаев, а метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов отмечалось в 32,5% случаев. Метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов наблюдалось у 7 (8,8%) больных и метастаз в нижнюю треть влагалища у 9 (11,3%). Распространенность опухоли на окружающие ткани, выявленные на МРТ у наблюдаемых больных с рецидивами в основном отмечалась во влага-

лище, тело матки. Анализ распределения больных в зависимости от объема опухоли шейки матки до начала СЛТ показал, что у большинства больных объем опухоли колеблется от 51 см^3 и выше, но здесь отмечается интересная закономерность, что появление рецидивов также зависит от опухоли шейки матки до лечения.

Например, количество больных в основной группе с объемом менее 50 см^3 в 2,8 раз меньше, а с объемом более 101 см3 в 2,7 раз больше, чем в группе сравнения. Отсюда напрашивается вывод, что у больных, которых впоследствии развились рецидивы объем опухоли, был больше, чем у тех больных, которых в течение 5 лет не было рецидивов Подобная картина получается и при оценке размеров опухоли до лечения: средние размеры у больных основной группы меньше, чем у больных группы сравнения. Средний объем опухоли у больных группы сравнения на 55,6% ($P<0,001$) с высокой степенью достоверности меньше, чем у больных основной группы.

Основным способом лечения местно-распространенных процессов рака шейки матки по-прежнему является сочетанная лучевая терапия (СЛТ), находящаяся в процессе постоянного совершенствования СЛТ проводилась в 2 этапа: 1 этап ДТГТ и 2 этап - внутриполостная брахитерапия. Важным фактором, предопределяющий эффективное проведение ДТГТ на современном уровне является предлучевая подготовка больной. Наиболее важными ее составляющими являются тщательная диагностика распространенности опухолевого процесса шейки матки, получение анатомо-топометрической информации о степени и объеме распространения опухолевого процесса с использованием данных КТ и ультразвукового исследования в топометрии и выбора способа облучения.

Планирование производилось на симуляторе «Simview NT», верхняя граница определялась по крылу подвздошной кости, а нижняя - по нижней границе лона (нижний край вертлужной впадины), боковые - на 1 см вовнутрь границы тазового кольца. После разметки полей облучения проводились расчеты дозного поля, распределения изодозы, поглощенного доза в органах риска (мочевой пузырь, прямая кишка) Расчеты проводились на планирующей системе «Тераплан» канадской фирмы «VDS-Nordion». СД на весь малый таз (шейку матки, тело матки и лимфоузлы малого таза) доводилось до 20-24 Гр, этим достигалось уменьшения распространенности опухолевого процесса, уменьшение инфильтрации параметральной клетчатки. Облучение проводилось с 2-х встречных или 4-х статических полей (бокс-техника). Облучение проводилось на гамматерапевтическом аппарате с источником CO^{60}. При достижении СД 20 Гр больным начинали сеансы брахитерапии проводились на аппарате “Gamma-Med” фирмы Varian расчеты проводились по планируемой системе «Abacus».

Изодозное поле распределялось таким образом, что РД 5 Гр находилось на расстоянии 2 см от аппликатора. Брахитерапия с частотой 2 раза в неделю до СД – 45 Гр. При достижении СД 20 Гр от ДТГТ начинаем облучать пара-

метрии, т.е. поля раздвигаются. При этом на параметрическую клетчатку и лимфоузлы в статическом режиме с 2-х встречных полей идет облучение 48-50 Гр. Способ дозиметрического планирования внутриполостной брахитерапии рака шейки матки проводили путем расположения активных позиций шагающего источника в аппликаторе метракольпостате типа Флетчер и используют дозиметрический план с длиной активных позиций, которая зависит от размеров опухоли, длины цервикального канала и размеров тела матки.

Активные позиции расположены друг от друга на расстоянии 1,0 см или 0,5 см. Использование компьютерной томографии малого таза с контрастированием мочевого пузыря дает возможность сделать расчет дозного распределения таким образом, что возможно подвести высокую локальную дозу к облучаемому объему, необходимую для резорбции опухоли и значительно снизить дозы облучения прилегающих к опухоли тканей и органов по сравнению с излучением источника кобальта.

Кроме того, нами использована методика in vivo дозиметрии. После установки аппликатора для брахитерапии (Флетчер) в мочевой пузырь больной вводится катетер Фаллея, через который вводится контрастное вещество, в количестве 20 мл. В прямую кишку больной вводится датчик, который в процессе облучения проводит in vivo дозиметрию. В датчике имеется 5-6 позиций с дистанцией 1 см., которые в процессе лечения проводят дозиметрию на разных уровнях прямой кишки. В процессе подготовки к сеансу брахитерапии после установки аппликатора и контрастирования мочевого пузыря больной проводится рентгеноскопия малого таза в 2-х проекциях на симуляторе «Simview NT», это дает возможность определить локализацию овоидов по отношению к опухоли и к окружающим тканям. Благодаря этому достигается адекватное планирование дозного распределения в тканях.

Повышение эффективности ЛТ больных РШМ и снижение частоты лучевых осложнений в значительной мере связано с модернизацией технических средств для внутриполостной гамма-терапии с использованием наиболее широко применяемых радиоактивных источников кобальт, цезий, иридий. В качестве источника высокой активности в нашей стране на протяжении десятков лет зарекомендовал радиоактивный ^{60}Co. В качестве источника средней активности ранее применялся ^{137}Cs, а в последние 10-15 лет мы применяли методики внутриполостной БТ с источником ^{192}Ir высокой активности.

Острых токсических реакций в процессе лечения СЛТ зафиксировано не было. СЛТ также не привело к изменению структуры, степени тяжести, выраженности и течения местных и общих токсических проявлений. В основной группе и группе сравнения лучевые осложнения развивались в одинаковые сроки на СОД 20Гр. Все осложнения купировали с помощью комплекса реабилитационной терапии.

Изучение динамики регрессии опухоли в малом тазу под влиянием дистанционного облучения на 1 этапе курса лечения, показало, что при дозах порядка 30 Гр на область малого таза клинически у больных группы сравнения отмечено исчезновение болевого синдрома, общей слабости, снижение работоспособности, обильных белей, прекращение кровянистых выделений из половых путей, нормализация температуры тела, исчезновение отеков, восстанавливаются нарушенные функции кишечника, а также мочевыделительной системы, а у больных основной группы нарушения у большинства больных сохраняются. Изучение динамики размеров и объема опухоли до и после лечения у наблюдаемых больных показало, что у больных группы сравнения в среднем кратность регрессии составила - 10,8, а у больных основной группы – 1,9, видимо кратность регрессии после СЛТ является прогностическим критерием возникновения рецидивов. Частотный анализ динамики размеров и объема опухоли до и после лечения у наблюдаемых больных показал, что больных группы сравнения после лечения количество больных с объемом опухоли менее 50 $см^3$ превышала в 4 раза таковых в основной группе. А у 4 (5,0%) сохранился объем свыше 101 $см^3$, то есть улучшение не наблюдалось.

Опухолевые инфильтраты параметральной клетчатки теряли отчетливость контуров при контрольном осмотре у больных III стадии, а резорбция достигала 40-50%. В случаях массивных инфильтратов при подведении дозы порядка 40 Гр.

Оценивая непосредственный эффект курса сочетанной лучевой терапии через 2 месяца при сочетанной ЛТ, неудачи лечения отмечены за счет генерализации опухолевого процесса.

Полная регрессия наблюдалась в 68,8% случаев в основной группе и в 76,3% в группе сравнения темпы регрессии опухоли в группе сравнения были более выражены, а кратность уменьшения объема на момент окончания СЛТ в среднем составляла 10,8. Наибольшие показатели регрессии были отмечены при экзофитных и смешанных формах опухоли. Регрессия опухоли в среднем достигала в 9,1 раза (минимальное уменьшение объема составило в 2,7 раза и максимальное - в 16 раз). Для эндофитных форм опухоли этот показатель составил только 3 (минимальное уменьшение объема зарегистрировано в 1,7 раза; максимальное – в 5,9 раза). При сопоставлении этих данных с результатами измерения объемов опухоли в основной группе было констатировано, что кратность уменьшения объема непосредственно после окончания СЛТ в среднем составила 1,6, в том числе для экзофитных и смешанных форм опухоли – 3 раза (минимальное уменьшение объема достигало 1,2 раза, максимальное – 5 раз). Эндофитные формы опухоли демонстрировали к концу лучевой терапии показатель регрессии в 1,4 -1,6 раза.

Оценивая эффективность СЛТ, для определения состояния больного мы использовали шкалу Карновского. В основной группе после лечения в нормальном состоянии больных 46 (57,5%) не было, в группе сравнения - 76

(95,0%), что свидетельствует в что у больных у которых рецидивов не было больные через 2 месяца вернулись к нормальной жизни, а в основной группе состояние больных у 5 (6,3%) болезнь прогрессировала в течение 2 месяцев. У больных группы сравнения в течение 5 лет рецидивов наблюдалось, по этой причине в данном разделе будем рассматривать больных только основной группы.

У больных основной группы рецидивы развились в сроки от 3 месяцев до года у 32 (40,0%), в сроки от 13 месяцев до 24 - у 24 (30,0%), в сроки от 25 месяцев до 36 – у 13 (16,3%), а в сроки 37-60 месяцев – у 11 (13,8%) больных.

Анализ частоты и сроков появления рецидивов в зависимости от возраста показал, что у 66,3% больных рецидивы появились в сравнительно молодом и репродуктивном периоде от 31 года до 50 лет, что свидетельствует о том, что возраст от 31 до 50 лет один из факторов, влияющих на рецидивирование рака шейки матки (рис. 1).

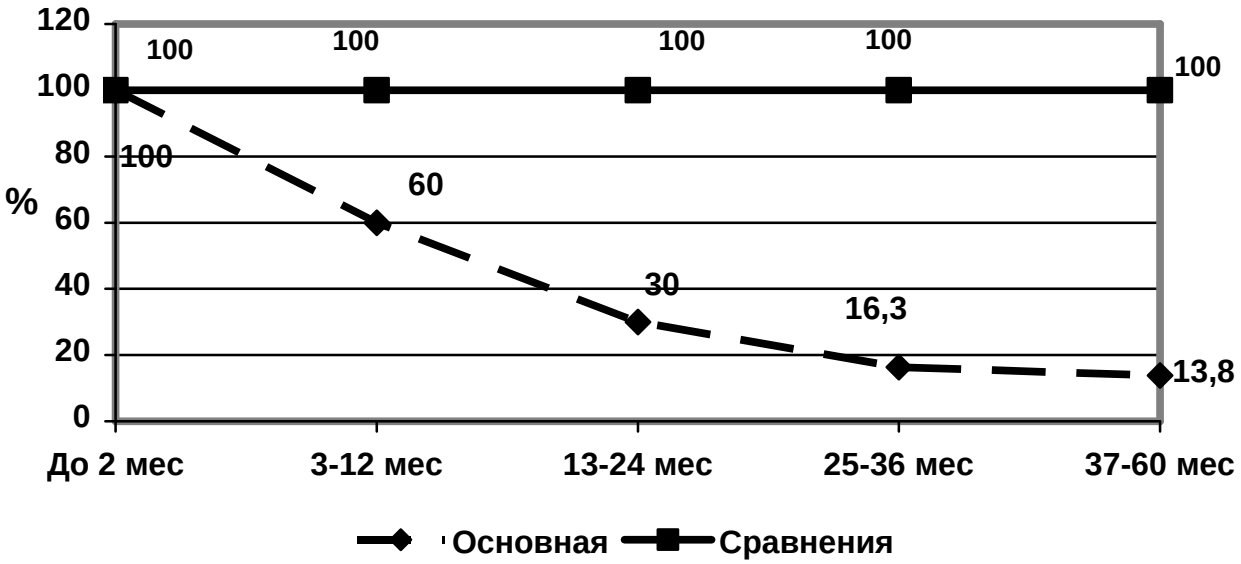

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость у наблюдаемых больных

Рассчитаем выживаемость больных основной группы по методу Каплана-Мейера. Полученные результаты расчетов представили в виде таблицы, строки которой соответствуют моментам времени, в которых происходила хотя бы одна смерть, а также в виде графика. Точки на графике также соответствовали моментам, когда умер хотя бы один из наблюдавшихся. Эти точки соединяются линией, этот график и будет выборочной оценкой выживаемости.

Кроме того, построенную кривую можно характеризовать обобщенным показателем, например медианой выживаемости. Медиана выживаемости это показатель, характеризующий момент, до которого дожили половина наблюдаемых больных. Медиана выживаемости в основной группе составила 35 месяцев (табл. 1).

Таблица 1

Выживаемость больных с рецидивами рака шейки матки основной группы

Момент времени, t	Наблюдались к моменту t, nt	Умерли к моменту t, dt	Доля переживших момент t, 1-dt/nt	Выживаемость, S(t)
До 2 мес	80	0	1	1
3-12 мес	80	17	0,788	0,788
13-24 мес	63	21	0,677	0,533
25-36 мес	42	15	0,643	0,343
37-48 мес	27	10	0,629	0,286
47-60 мес	17	2	0,882	0,212

Клиническая целесообразность применения СЛТ обусловлена достоверным улучшением выживаемости по критериям средней продолжительности жизни и кумулятивной выживаемости.

А кривая выживаемости, применяемая для описания выживаемости, отражает вероятность пережить любой из моментов времени t после лечения (рис. 2).

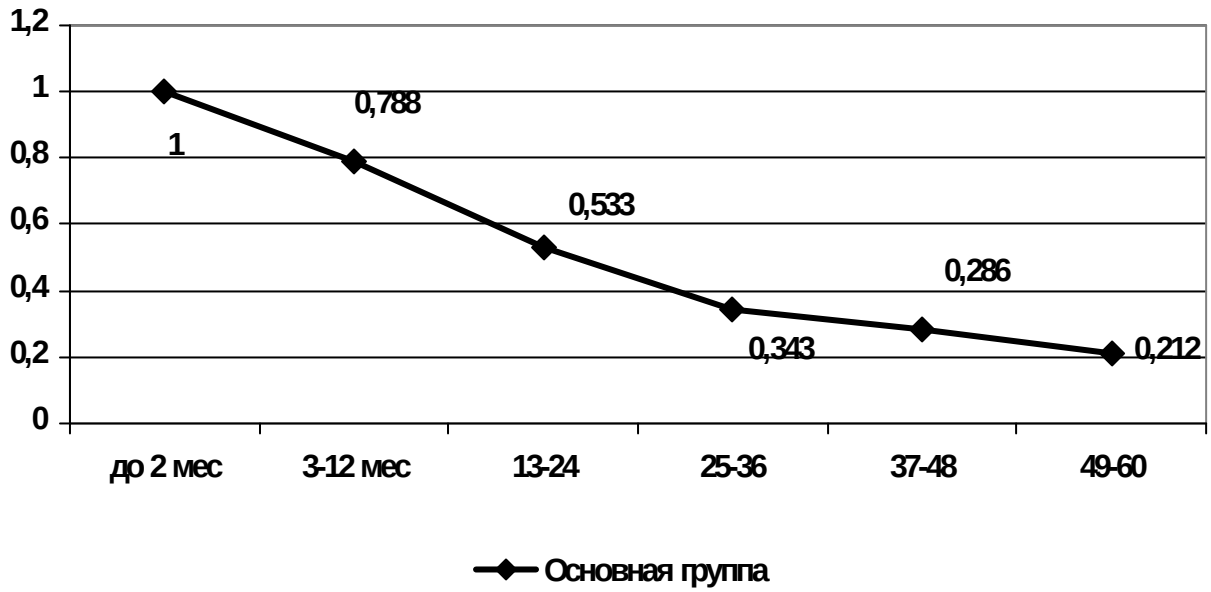

Рис. 2. Кривые выживаемости больных с рецидивами рака шейки матки

Анализ кривой выживаемости показал, что при СЛТ вероятность выживаемости до 36 месяцев достаточно резко снижается, умирают 38 (47,5%) больных с рецидивами рака шейки матки 17 (21,3%) доживают до 5 лет и свыше.

Нами выделены большое количество факторов, обладающие заметным влиянием на прогноз течения рака шейки матки: характер роста и степень распространения опухолевого процесса, морфологическое строение опухоли.

Основной вопрос доказательной медицины – это усиление традиционных навыков клиницистов за счет применения математических методов оценки и риска. Для выявления причинно следственной связи между развитием рецидивов и морфологической формой нами были сформированы основная группа и группа сравнения группы и рассчитаны шанс и риск развития рецидивов у этих больных. В наших исследованиях мы использовали отношение правдоподобия, согласно которому вероятность того, что данный симптом будет ожидаться у пациента с заболеванием по сравнению с вероятностью, что тот же самый результат будет ожидаться у пациента без заболевания. Метод отношения правдоподобия показывает, во сколько раз выше (ниже) вероятность получить данный симптом у больных, нежели у здоровых.

Для решения поставленной задачи мы использовали 4-польную таблицу, которую также можно назвать таблицей сопряженности признаков. Она позволяет выявить наличие связи между двумя признаками объекта, а также между фактором риска и исследуемым событием, которое по гипотезе должно быть связано с ним.

Анализируя результаты расчетов, при плоскоклеточном неороговевающем раке относительный риск составляет 0,54 и отношение шансов – о,44, что свидетельствует о то, что риск развития рецидивов низок, а вот при низкодифференцированном раке риск развития превышает 1 и в 2,39 раз превышает при плоскоклеточном неороговевающем раке, при аденокарциноме в 5,5 раза и при железисто-плоскоклеточном раке – в 6,8 раз (табл. 2).

Таблица 2

Относительный шанс и риск развития рецидивов в зависимости от морфологической формы рака шейки матки

Морфологическая форма	Относительный шанс развития	Относительный риск развития
Плоскоклеточный неороговевающий рак	0,44	0,54
Плоскоклеточный ороговевающий рак	0,30	0,39
Низкодифференцированный рак	1,57	1,45
Аденокарцинома	3,00	2,40
Железисто-плоскоклеточный рак	3,46	3,00

Следовательно, при аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном раке шейке матки риск развития увеличивается в несколько раз, что подтвержда-

ет, что риск развития рецидивов напрямую зависит от морфологической формы рака шейки матки.

Анализируя структуру морфологического строения, следует отметить, что большинство больных основной группы имели прогностически неблагоприятные формы рака, характеризующиеся ранним и обширным гематогенным и лимфогенным метастазированием и резистентностью к лучевой терапии. Благоприятные экзофитные формы роста диагностированы у 12,5% больных; неблагоприятные – эндофитные и смешанные – у 87,5% больных основной группы. Шанс развития рецидива у больных с эндофитной формой - 5,44, риск – 2,33, смешанная форма 1,48 и 1,40 соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Относительный шанс и риск развития рецидивов в зависимости от формы роста опухоли

Форма роста	Относительный шанс развития	Относительный риск развития
Экзофитная	0,25	0,43
Эндофитная	5,44	2,33
Смешанная	1,48	1,40

Все показатели характера распространения опухоли на окружающие ткани имеют риск и шанс развития больше 1, что говорит о том, что развитие рецидива зависит от распространенности опухоли. Самый высокий риск развития рецидива у больных с метастазами в нижнюю треть влагалища - 9,0, а шанс 10,01. На втором месте метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов при котором относительный шанс развития – 3,74 и относительный риск развития рецидива - 3,50 (табл. 4).

Таблица 4

Относительный шанс и риск развития рецидивов в зависимости от характера распространения опухоли на окружающие ткани

Характер распространения опухоли	Относительный шанс развития	Относительный риск развития
Распространение на влагалище	1,51	1,19
Распространение на тело матки	3,27	1,59
Метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов	1,19	1,13
Метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов	3,74	3,50
Метастаз в нижнюю треть влагалища	10,01	9,0

При объеме опухоли до 50 $см^3$ относительные шанс и риск развития низки, т.е. прогноз благоприятен, развитие рецидива маловероятно. Вероятность развития рецидива коррелирует с возрастанием объема, например, при объеме от 51 до 100 $см^3$ относительный шанс возрастает в 7,5 раза, риск – в 3,8 раза, а при объеме более 101 $см^3$ шанс возрастает – в 15,2 раза, риск – в 6,3 раза (табл. 5).

Таблица 5

Относительный шанс и риск развития рецидивов в зависимости от объема опухоли

Объем опухоли	Относительный шанс развития	Относительный риск развития
Менее 50 $см^3$	0,21	0,36
От 51 до 100 $см^3$	1,57	1,35
Более 101 $см^3$	3,20	2,27

Прогностическое значение риска развития заболевания позволяет критически оценить медицинскую информацию для принятия рациональных клинических решений.

Более точными прогностическими факторами рецидивирования, отражающими потенцию злокачественного роста и влияющие на биологическое поведение клеток в самой опухоли, являются морфологические формы опухолей, рост опухоли, ее распространенность и ее объем. Проведено аналитическое исследование по изучению этих показателей на группе 160 больных РШМ II, III, IV стадий, которым проводился курс сочетанной лучевой терапии.

При более благоприятной форме дифференцировки плоскоклеточного рака – плоскоклеточным неороговевающим раком, экзофитном росте опухоли, распространение ее на верхнюю треть влагалища и объеме опухоли до 50 $см^3$, прогноз – низкий риск рецидивирования, что подтверждено математическими расчетами. Таким больным нами было предложено общеукрепляющее лечение: иммунотерапия, антианемическая терапия, витаминотерапия, в течение 5 лет рецидивов у них не наблюдалось.

При плоскоклеточном ороговевающем раке шейки матки, смешанном росте опухоли, распространении на тело матки или метастатическом поражении парааортальных лимфоузлов и объеме опухоли от 51 $см^3$ до 100 $см^3$ риск рецидивирования возрастает до умеренного. В таком случае этим больным было предложено общеукрепляющее лечение и курс ПХТ.

Высокий риск рецидивирования более характерен больным с железисто-плоскоклеточным раком шейки матки и аденокарциноме с наиболее неблагоприятным ростом – эндофитным (рис. 3).

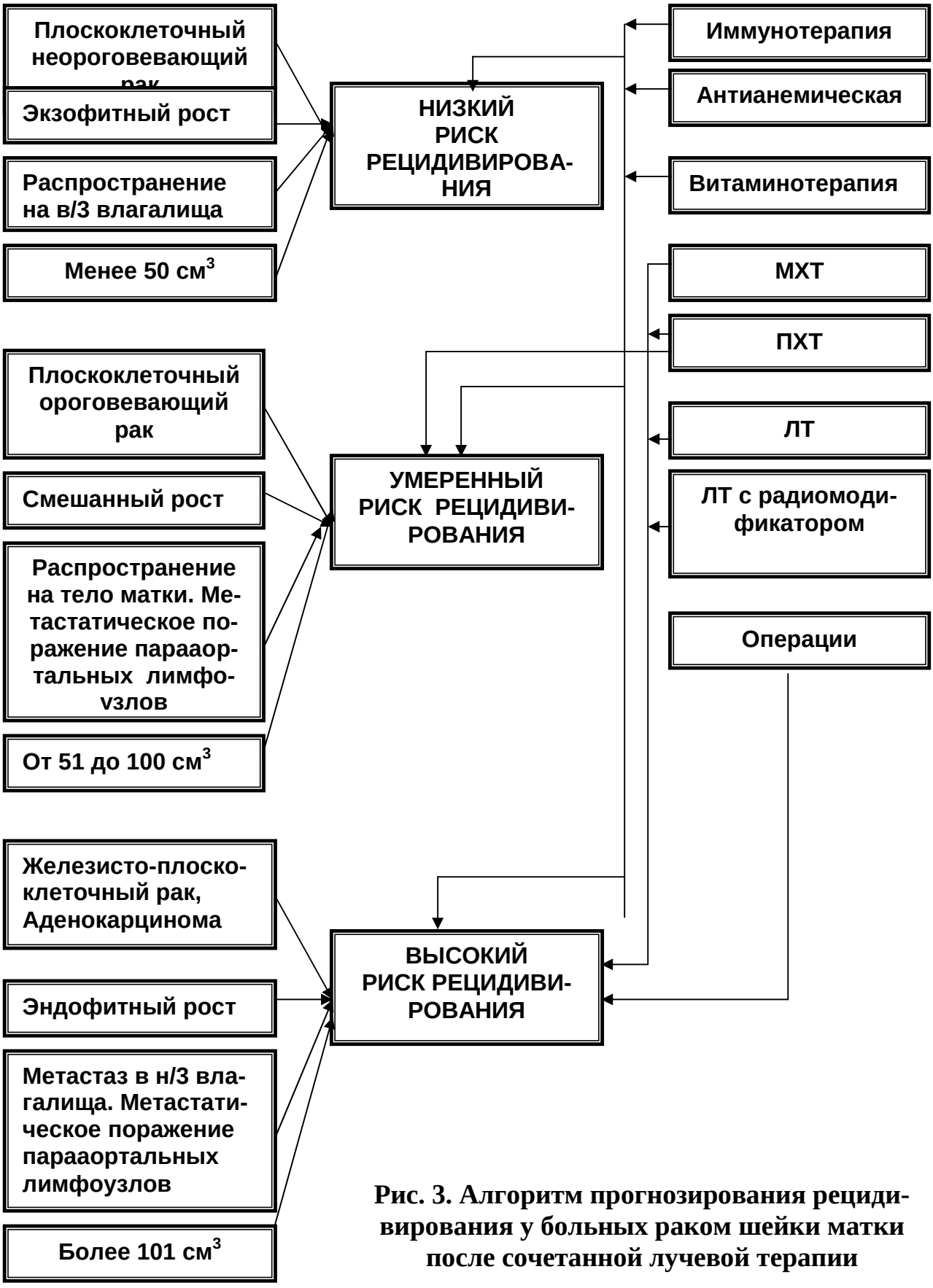

Рис. 3. Алгоритм прогнозирования рецидивирования у больных раком шейки матки после сочетанной лучевой терапии

Распространенность: метастаз в нижнюю треть влагалища, а также метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов является самой неблагоприятной в прогностическом плане. При этом отмечается высокий риск рецидивирования рака шейки матки (92,0%). Особо необходимо отметить еще и объем опухоли до лечения, который превышает 101 см^3.

Если уже развился рецидив, то таким больным рекомендуем получить по показаниям паллиативную лучевую терапию ЛТ с модификатором. Самостоятельная ЛТ рецидивов и метастазов РШМ носит паллиативный характер, реализуется без эскалации РОД и СОД с учетом резервов тканевой толерантности, а прогрессирование РШМ любой формы и локализации является показанием для комплексной терапии. Для профилактики рецидива рака шейки матки необходимо начинать сопроводительную терапию еще до начала сочетанной лучевой терапии. Больным необходимо проводить коррекцию иммунного статуса, антианемическую терапию, витаминотерапию. Учитывая гистологически неблагоприятный вариант опухоли (аденокарциному), объем опухоли и характер роста можно планировать сочетанную лучевую терапию на фоне монохимиотерапии или курса ПХТ. При большом объеме опухоли можно начинать брахитерапию после СОД - 30 Гр, что обуславливает большую регрессию опухолевого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. Наиболее точными прогностическими факторами рецидивирования, отражающими потенцию злокачественного роста и влияющие на биологическое поведение клеток в самой опухоли, являются морфологические формы опухолей, рост опухоли, ее распространенность и ее объем.

2. Прогностическое значение риска развития заболевания позволяет критически оценить медицинскую информацию для принятия рациональных клинических решений. При плоскоклеточном неороговевающим раке, экзофитном росте, распространение его на верхнюю треть влагалища и объеме опухоли до 50 см^3, прогноз – низкий риск рецидивирования.

3. При плоскоклеточном ороговевающем раке шейки матки, смешанном росте опухоли, распространении на тело матки или метастатическом поражении парааортальных лимфоузлов и объеме опухоли от 51 см^3 до 100 см^3 риск рецидивирования - умеренный. Высокий риск рецидивирования характерен больным с железисто-плоскоклеточным раком шейки матки или аденокарциномой с наиболее неблагоприятным ростом – эндофитным и объемом свыше 101 см^3.

4. Разработанный алгоритм прогнозирования рецидивирования у больных раком шейки матки после сочетанной лучевой терапии позволяет правильно планировать дальнейшее лечение и своевременно принимать профилактические меры.

Практические рекомендации:

1. При планировании лечения больной раком шейки матки, прежде всего, необходимо определить морфологические формы опухоли, форму роста, ее распространенность и объем.

2. Используя алгоритм прогнозирования рецидивирования у больных раком шейки матки определить степень риска рецидивирования

3. Для профилактики рецидива рака шейки матки необходимо начинать сопроводительную терапию еще до начала сочетанной лучевой терапии. Больным необходимо проводить коррекцию иммунного статуса, антианемическую терапию, витаминотерапию. Учитывая, что можно планировать сочетанную лучевую терапию на фоне монохимиотерапии или курса ПХТ. При большом объеме опухоли можно начинать брахитерапию после СОД - 30 Гр, что обуславливает большую регрессию опухолевого процесса.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Мансурова Г.Б., Бабаева Н.Г. Результаты применения динамического и мультифракционирования в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Минск, 2004. – С. 339.
2. Мансурова Г.Б., Каххаров Ж.Н. Саидова К.А. Лучевое лечение рецидивов рака шейки матки: Методические рекомендации. – Ташкент, 2007. – 19 с.
3. Саидова К.А., Таджиев Х.К., Каххаров Ж.Н., Мансурова Г.Б. Использование брахитерапии при раке шейки матки, осложненным кровотечением // Вестник экстренной медицины. – Ташкент, 2008. - №2. – С. 55-56.
4. Мансурова Г.Б., Саидова К.А. Опыт применения аппарата GAMMA-MED в лечении рака шейки матки // Школа-семинар «Ранняя диагностика злокачественных новообразований и современные методы к лечению распространенных форм рака различной локализации. – Ташкент, 2009. - С. 83-85.
5. Мансурова Г.Б., Каххаров Ж.Н. Саидова К.А. Остановка кровотечения из опухоли шейки матки при помощи HDR-брахитерапии // Вестник врача. – Самарканд, 2009. - №3. – С. 218-221.
6. Мансурова Г.Б., Каххаров Ж.Н. Сочетанная лучевая терапия в лечении рецидивов рака шейки // Врач-аспирант. – 2010. - №6(43) – С. 33-37.
7. Мансурова Г.Б., Каххаров Ж.Н. Саидова К.А. К вопросу о метастазировании и рецидивирования при раке шейки матки // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 263.
8. Саидова К.А., Мансурова Г.Б., Туйжанова Х.Х. Опыт применения фторафура в лечении рака шейки матки // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 323.

9. Мансурова Г.Б., Каххаров Ж.Н., Бабаева Н.Г., Саидова К.А. Рентгенологический контроль in vivo дозиметрии в брахитерапии рака шейки матки // VIII научно-практическая конференция радиологов Узбекистана «Современные методы медицинской визуализации и интервенционной радиологии». – Ташкент, 2010. - С. 167-168.

10. Мансурова Г.Б., Каххаров Ж.Н. Саидова К.А., Исраилов Б.С. Анализ причин и условий метастазировании и рецидивирования при раке шейки матки // II конгресс онкологов Узбекистана. – Ташкент. 2011. – С. 226.

11. Мансурова Г.Б., Каххаров Ж.Н., Каххарова Ф.Д., Саидова К.А., Бабаева Н.Г. Рентгенологический контроль в брахитерапии рака шейки матки // II конгресс онкологов Узбекистана. – Ташкент. 2011. – С. 307.

12. Каххаров Ж.Н., Мансурова Г.Б., Саидова К.А. Прогнозирование, диагностика и лечение больных рецидивом рака шейки матки: Методические рекомендации. – Ташкент, 2012. – 22 с.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Г.Б. Мансурованинг 14.00.19 – Нур ташҳиси ва нур даволаши мутахассислиги бўйича «Қўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонининг қайталанишига таъсир этувчи факторлар» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: бачадон бўйни саратони, қайталаниш (рецидив), қўшма нур терапия, брахитерапия.

Тадқиқот объекти: 160 нафар бачадон бўйни саратони аниқланган беморлар.

Ишнинг мақсади: Қўшма нур терапияси ўтказилгандан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи факторларни аниқлаш, улар асосида беморлар ҳолатини прогнозлаштирувчи алгоритмни ишлаб чиқариш.

Тадқиқот услублари: эхография, рентгенологик, морфологик, тадқиқот натижаларини статистик ишлаб чиқиш, ҳамда магнит-резонанс томография, компьютер томография ўтқазиш.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Тадқиқот натижасида қўшма нур терапияси ўтказилган беморларда қайталанишни келтириб чиқарадиган асосий прогностик омилларни аниқланган. Исботли тиббиёт нуқтаи назаридан бачадон бўйни аниқланган беморларда қайталаниш шанс ва ҳавфлари ҳисобланган ва прогностик омиллар ва ҳавф орасидаги сабабли - қидирув алоқа тизими аниқланган. Олинган натижалар асосида, даволаш тактикасини ўз вақтида коррекция қилиш ва профилактик чораларни ўтқазишда ёрдам берадиган, қўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишини прогнозловчи алгоритм ишлаб чиқарилди.

Амалий аҳамияти: Тадқиқот натижасида ишлаб чиқарилган касалликни қайталанишини прогнозловчи алгоритм, амалий шифокорга даволаш самарасини яхшилаш, қайталанишни камайтириш ва бачадон бўйни саратони билан касалланган беморларни ҳаёт тарзини яхшилашга қаратилган профилактик чора-тадбирларни ва даволаш тактикасини ўз вақтида коррекция қилишни, қўшимча текширувларсиз ўтқазишган ёрдам беради.

Бу тадқиқот бачадон бўйни касаллиги қайталанган беморларни диспансер кузатувини ташкиллаштириш учун катта аҳамиятга эга.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Тадқиқот натижалари Республика онкология илмий маркази радиология ва нур терапияси бўлимлари, Тошкент шахар, Наманган ва Хоразм вилоят онкодиспансерларининг радиологик бўлимларининг даволаш - диагностик ишларига тадбиқ этилган.

Қўлланиш соҳаси: нур ташҳиси, нур терапия, онкология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Мансуровой Г.Б. на тему: «Факторы, влияющие на рецидивирование рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.19 – Лучевая диагностика и лучевая терапия

Ключевые слова: рак шейки матки, рецидив, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия.

Объекты исследования: 160 больных раком шейки матки.

Цель работы: Выявление факторов, влияющих на рецидивирование рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии, разработка на их основе алгоритма прогнозирования состояния больных.

Методы исследования: эхография, рентгенологические, морфологические, статистическая обработка результатов исследований, а также производилась, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

Полученные результаты и их новизна:

В ходе проведенных исследований выявлены основные прогностические критерии развития рецидивов у больных в состоянии после сочетанной лучевой терапии. С позиции доказательной медицины рассчитаны шансы и риски развития рецидивов и выявлена причинно следственная связь между прогностическими критериями и риском развития рецидивов у больных раком шейки матки. На основе полученных результатов разработан алгоритм прогнозирования рецидивирования у больных раком шейки матки после сочетанной лучевой терапии, позволяющий своевременно производить коррекцию лечения и принять профилактические меры.

Практическая значимость:

На основе полученных результатов исследования разработанный алгоритм прогнозирования рецидивирования позволяет практическому врачу без проведения дополнительных исследований произвести своевременную коррекцию терапии, принять меры по профилактике развития рецидивов, что приводит к уменьшению частоты рецидивов и улучшению результатов лечения и качества жизни у больных раком шейки матки.

Данная работа имеет большое значение для организации диспансерного наблюдения за больными рецидивом рака шейки матки.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения радиологии и лучевой терапии Республиканского научного центра, в отделениях радиологии городского онкологического диспансера, Наманганского и Хорезмского онкологических диспансеров.

Область применения: Лучевая диагностика, лучевая терапия, онкология.

RESUME

Thesis of Mansurova G.B. of a scientific degree competition of the candidate of medical sciences on a speciality 14.00.19 – Beam diagnostics and radiation therapy, subject «Factors influencing the recurrence of cervical cancer after combined radiation therapy»

Key words: cervical cancer, recurrence, concomitant radiotherapy, brachytherapy.

Subjects of research: 160 patients with cervical cancer.

Purpose of work: Identify the factors influencing the recurrence of cervical cancer after combined radiation therapy, the development of an algorithm based on their prediction of the patients.

Methods of research: ultrasound, radiological, morphological, statistical analysis of research results, as well as performed, magnetic resonance imaging, computer tomography.

The results and their novelty: In the course of the study identified the main prognostic criteria of relapse in patients in the state after the combined radiotherapy. From the standpoint of evidence-based medicine are calculated chances and risks of recurrence and identified causal relationship between prognostic criteria and the risk of recurrence in patients with cervical cancer. Based on these results the algorithm prediction of recurrence in patients with cervical cancer after combined radiation therapy, allowing time to correct the treatment and take preventive measures

Practical value. Based on the results of the study developed algorithm allows the prediction of recurrence practitioner without conducting additional research to make timely correction treatment to take measures for the prevention of relapse, which leads to a decrease in the frequency of relapses and improved health outcomes and quality of life in patients with cervical cancer.

This work is of great importance for the organization of dispensary observation of patients with recurrent cervical cancer.

Degree of embed and economic effectivity: Results of the study introduced in medical diagnostic work the Department of Radiology and Radiotherapy of the Republican scientific center in the departments of Radiology Oncology Center, Namangan, Andijan and Khorezm oncology clinics.

Field of application: Beam diagnostics, radiation therapy, oncology