



Серия АА

0001920

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2009/ 177

от «2» июля 2009 г.

**«Послеоперационная лучевая терапия в комбинированном
лечении больных раком тела матки с факторами
несблагоприятного прогноза»**

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

Показания к использованию медицинской технологии:
Рак тела матки I – III стадии FIGO после хирургического этапа
комбинированного лечения.

**Противопоказания к использованию медицинской
технологии:**

Абсолютные:

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

Относительные:

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

Серия АБ



0004561

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Продолжение

Лист 2 из 2

ФС № 2009/ 172от « 2 » июля 2009 г.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

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

Руководитель



Н.В.Юргель

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

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86

www.rncrr.ru

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В
КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА
МАТКИ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА.
(медицинская технология)**

Москва, 2009

Представлена усовершенствованная технология - проведения послеоперационной сочетанной лучевой терапии (ПОЛТ) в комбинированном лечении больных раком тела матки I – III стадии FIGO, основанная на формировании и реализации программ облучения в соответствии с комплексной оценкой прогностически значимых клинико-морфологических параметров опухолевого процесса.

Данная технология, на основании индивидуальной оценки факторов неблагоприятного прогноза у больных раком тела матки после хирургического этапа комбинированного лечения, предусматривает дифференцированный выбор лечебного объема послеоперационного облучения, разовой и суммарной очаговой дозы и способов ее подведения к зонам медицинского интереса (культя влагалища, области параметриев) при дистанционном и внутрисполостном облучении с минимизацией доз в критических органах; увеличение суммарных очаговых доз в области культуры влагалища за счет интенсификации внутрисполостного высокомоментного (^{60}Co , ^{192}Ir HDR) автоматизированного облучения.

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

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

Авторы медицинской технологии:

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

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

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

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

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

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

Н.И. Сергеев – кандидат медицинских наук

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

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

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

Рецензенты:

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

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

СОДЕРЖАНИЕ.

Введение	3
Показания к использованию	4
Противопоказания к использованию	4
Материально-техническое обеспечение	5
Описание медицинской технологии (методика лучевой терапии)	6
1. Предлучевая подготовка	6
1.1 Подготовительный этап	6
1.2 Топометрия	7
2. Реализация облучения	9
2.1 Методика внутривлагалищного облучения культи влагалища и влагалищной трубки	9
2.2 Методика дистанционного облучения таза	10
2.3 Методика симультантного адьювантного облучения парааортальных лимфатических узлов брюшной полости	12
Возможные осложнения и способы их устранения	13
Эффективность использования медицинской технологии	13
Список литературы	16
Приложение 1	18
Приложение 2	19
Приложение 3	20
Приложение 4	21
Приложение 5	22

Введение.

Рак эндометрия – одна из наиболее часто встречающихся опухолей у женщин (IV место в общей структуре онкологической заболеваемости среди женского населения, 40-48% злокачественных новообразований женских половых органов) [2,6,11,20]. Социально-демографические тенденции последних лет позволяют прогнозировать прогрессивный рост частоты возникновения рака эндометрия в связи с увеличением продолжительности жизни женщин и нарастающим уровнем урбанизации [2,6,11,20].

Традиционно этот вид опухоли, как правило, рано и явно манифестирующий, диагностируемый у большинства пациенток в I стадии, принято считать наиболее благоприятным по течению и прогнозу среди всех злокачественных новообразований женской половой сферы, результаты лечения – высокими (75-77% общей 5-летней выживаемости) [4,10,12], принципы терапии – устоявшимися. Приоритет в лечении инвазивного рака эндометрия сохраняется за комбинированным методом (62,2%), хирургическое лечение получают 33,2% больных, гормональную терапию - 0,4% больных. На долю самостоятельной лучевой терапии приходится 3,6% больных с впервые диагностированным раком эндометрия. [3,5,19].

Однако, детальный внутриназологический анализ позволил большинству исследователей признать клиническую, морфологическую и прогностическую гетерогенность контингента больных раком эндометрия даже в пределах одной стадии и подстадии, определив тем самым целесообразность выделения при раке тела матки дополнительных факторов неблагоприятного прогноза (ФНП) [5,8,12,15,18].

На сегодняшний день общепризнанными факторами, значимо ухудшающими прогноз при данном заболевании являются стадия, гистологическая форма, степень дифференцировки и глубокая инвазия опухоли в миометрий. Рандомизированными исследованиями последнего десятилетия уточняется значение таких факторов, как глубина инвазии в соответствии с толщиной миометрия, лимфоваскулярная инвазия, раковые эмболы в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, глубина инвазии стенки шейки матки, иммуногистохимические характеристики. В целом, исходя из характера описываемых факторов неблагоприятного прогноза и их сочетания больные с распространением опухоли на нижний маточный сегмент и шейку матки, в том числе с инвазией стромы, тотальным поражением тела матки, имеют повышенный риск локального рецидива в культе влагалища, у пациенток с выявленной лимфоваскулярной инвазией, глубокой инвазией миометрия и стромы шейки матки, аденомиозом, сниженной дифференцировкой опухоли, повышается риск рецидива в тазу, у больных с высоко-агрессивными гистологическими формами опухоли, распространением процесса

на серозу матки, шейку, придатки, при наличии клеток опухоли в смывах из брюшной полости существенно возрастает риск диссеминации [5,8,9,13,19]..

Основной тенденцией последних лет можно считать дальнейшее структурирование контингента больных раком эндометрия по стадиям и ФНП с формированием групп риска нескольких уровней, как правило, низкого, промежуточного и высокого [4,7,10,12,14,16], причем в двух последних группах послеоперационная лучевая терапия является на сегодняшний день единственным достоверно эффективным компонентом адъювантного лечения [3,5,10, 11, 14,17,20]. При этом схематичное применение для этой категории пациенток стандартного лучевого лечения без учета индивидуальной биологии опухолевого процесса не обеспечивает адекватной профилактики рецидива заболевания, снижая до 35-50% показатели общей и безрецидивной выживаемости [3,4,5, 7,8,12,17,19].

Необходимость повышения эффективности комбинированного лечения больных раком тела матки в группах промежуточного и высокого риска потребовало усовершенствования технологии послеоперационного курса лучевой терапии у больных данной категории с формированием индивидуализированных в соответствии с факторами неблагоприятного прогноза программ облучения.

Показания к использованию медицинской технологии

- рак тела матки I – III стадии FIGO после хирургического этапа комбинированного лечения

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Абсолютные

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

Относительные

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

Материально-техническое обеспечение технологии

1. Аппараты для лучевой терапии и топометрии

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

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

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

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

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

2. Система ультразвуковая диагностическая медицинская

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

Лекарственные средства для обеспечения технологии

1.1 Лекарственные средства, используемые в предлучевой подготовке

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

1.2 Лекарственные средства для профилактики осложнений

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

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

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

Метилурацил – препарат, активизирующий обмен веществ в тканях, улучшающий трофику и стимулирующий процесс регенерации, таблетки 500мг, «Ай-Си-Эн Октябрь»,

Россия, рег.№, суппозитории ректальные 0,5г, мазь 10% туба 25г, «Нижфарм», Россия, рег.№ 76/647/3

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

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

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

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

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

Описание медицинской технологии

(методика лучевой терапии)

1. Предлучевая подготовка

1.1 Подготовительный этап

До начала лучевой терапии на каждую больную раком тела матки, подлежащую послеоперационному облучению, заполняется «Карта учета факторов неблагоприятного прогноза» (*приложение 4*), в которой после анкетных данных и полной формулировки клинического диагноза, на основании данных выписного эпикриза, операционного протокола и гистологического исследования послеоперационного материала фиксируется локализация процесса в полости матки, глубина инвазии миометрия, распространение на шейку матки, внеорганный распространение (яичники, большой сальник, клетки опухоли в смывах из брюшной полости), наличие эндометриоза II-III степени, морфологическая форма опухоли, включая степень клеточной дифференцировки и определение рецепторного статуса (эстроген-прогестерон), наличие лимфо-васкулярной инвазии, эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, наличие метастазов в удаленных лимфатических узлах, их количество и локализация.

Дополнительно фиксируется объем и особенности хирургического лечения (факт выполнения и объем лимфаденэктомии, операция вне онкологического учреждения, симультантные реконструктивно-пластические операции на органах таза и брюшной

полости со вскрытием просвета полых органов – резекции и пластики мочеточников, мочевого пузыря, кишки, анастомозы, мочеточника, мочевого пузыря, интраоперационная кровопотеря с последующей стойкой анемией 2-3 степени), продолжительность послеоперационного периода в сутках до начала лучевого лечения.

На основании данных текущего клинико-ультразвукового обследования в «Карту учета факторов прогноза» вносится состояние рубца в куполе влагалища (полное заживление, катаральный эпителиит, фибринозный эпителиит), наличие и размер в куб. см объемных образований (инфильтратов, лимфокист, гематом) в проекции культи влагалища и полости таза. Оценивается общее состояние больной по шкале ECOG, характер и степень компенсации сопутствующей патологии.

1.2 Топометрия

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

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

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

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

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

При наличии метастазов в лимфатических узлах и/или сочетании двух и более факторов неблагоприятного прогноза, при которых наиболее вероятно лимфогенное метастазирование, облучение таза дополняется адьювантным облучением зоны парааортальных лимфоузлов, РОД2Гр (D90%), СОД 40Гр. Профилактический характер

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

2. Реализация облучения

Послеоперационный курс лучевой терапии начинается на 14 - 18 сутки послеоперационного периода, в зависимости от статуса больной по ECOG, с внутрисполостного облучения на универсальных брахитерапевтических комплексах или аппарате для внутрисполостной лучевой терапии. Лучевая терапия сочетается с приемом прогестинов и антиэстрогенов в терапевтической дозе с целью радиомодификации. После окончания облучения гормонотерапия при отсутствии противопоказаний продолжается в строгом соответствии с рецепторным статусом опухоли.

2.1 Методика внутрисполостного облучения культи влагалища и влагалищной трубки

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

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

При снижении дифференцировки опухоли, ее локализации в нижних 2/3 полости матки, распространении на цервикальный канал и/или глубокой инфильтрации мышечного слоя стенки матки на протяжении, наличии элементов опухоли в краю резекции, при длине влагалищной трубки ≥ 10 см, СОДэкв, подводимая контактно на купол влагалища, эскалируется до 35–40Гр и сопровождается проведением дополнительного облучения влагалищной трубки РОД 3 - 5Гр контактно на слизистую (Co-60 HDR, Ir-192 HDR), 2-3Гр (Д100%) на глубине 0,5см от поверхности, до СОД 21-30Гр. Анализ суммарных дозных распределений в зоне «стыковки дозных полей» при двухуровневой внутриволостной гамма-терапии показывает, что при длине влагалища ≤ 7 см необходимо уменьшить число облучаемых позиций в верхних положениях источника в кольпостате (*Приложение 1в-г*).

При выявлении в эти сроки после хирургического лечения фибринозного эпителиита в куполе влагалища и сопутствующих ему в 97,3% случаев по данным предлучевой цистоскопии отека, гиперемии и фибринозных наложений на слизистой мочевого пузыря, в связи с высоким риском моче-полового свища, облучение вагинального рубца откладывается до полного его заживления, облучение начинается с дистанционного этапа. Также с дистанционного этапа начинается облучение при начале ПОЛТ позднее, чем через 4 недели после операции.

2.2 Методика дистанционного облучения

Учитывая значительный объем распространения первичного опухолевого процесса, в лечебный объем дистанционной компоненты послеоперационного облучения включается, как правило, весь объем таза.

У больных нормостенической конституции, в отсутствие сопутствующей патологии со стороны мочевого пузыря, прямой кишки, тонкого, толстого кишечника, возможно прибегнуть к использованию статических режимов облучения, отличающихся относительной простотой планирования, реализации и воспроизведения условий облучения от укладки к укладке, РОД2-2,2Гр до СОД 24-26Гр. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах возможно использование оптимизированного одноцентрового подвижного облучения пучками различной ширины, до СОД 30Гр с

последующим двухцентровым четырехсекторным маятниковым качанием РОД 2,2 Гр на точку В до результирующих СОД в них 46-50 Гр.

При выявлении глубокой инвазии опухоли в толщу миометрия, распространении на шейку матки, инвазии стромы шейки матки, эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, метастазов в лимфатических узлах, доза, подводимая на 1 этапе на весь объем таза, эскалируется до 30-36Гр, затем центральные структуры облучаются контактно, а зоны параметриев и тазовых лимфатических узлов подвергаются дистанционному облучению.

При наличии метастазов в лимфатических узлах или раковых эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, используются преимущественно статические режимы облучения, размеры и ориентация полей соответствуют топографической анатомии лимфатических путей данной области, чаще облучение проводится с 2х пар встречных, разведенных на 10-12см на уровне дооперационного внутреннего зева полей, 6-7см x 16-19см, РОД2-2,2Гр с дополнительным локальным облучением области удаленных метастатических лимфоузлов разовой дозой 0,2-0,4Гр. Дневная доза дистанционного облучения на зоны лимфооттока составляет 2-2,2Гр, на зоны пораженных лимфатических узлов 2,4 – 2,6Гр, суммарная – 48-50Гр при СОДэкв 56-60Гр в зоне пораженных лимфатических узлов с отказом от эскалации локальных доз в зонах регионарного метастазирования при наличии в зоне облучения лимфокисты или гематомы.

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

При выполнении в ходе хирургического этапа симультантных реконструктивно-пластических операций на органах таза и брюшной полости со вскрытием просвета полых органов – резекции мочеточников, мочевого пузыря, кишки, наложения уретероцисто-, энтеро-энтеро- и других анастомозов, пластики мочеточника, мочевого пузыря, толерантные дозы послеоперационного лучевого лечения в этих зонах, признаваемых дополнительными «критическими зонами», снижаются на 15-20%, выбираются

программы оптимизации с наибольшим щажением данных зон, возможно суточное дробление неукрупненных разовых доз.

Пролонгация дооперационного и предлучевого этапа лечения вследствие развития осложнений обуславливает изменение последовательности реализации компонентов облучения (1 этап ДЛТ до СОД 30Гр, после недельного перерыва - контактная ЛТ в запланированном объеме, далее ДЛТ на регионарные лимфоузлы). Алгоритмы дистанционного облучения представлены в *приложении 5*.

2.3 Методика симультантного адьювантного облучения парааортальных лимфатических узлов брюшной полости

При наличии метастазов в лимфатических узлах и/или сочетании двух и более факторов неблагоприятного прогноза, при которых наиболее вероятно лимфогенное метастазирование - наличии раковых эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, локализации инвазивной опухоли в нижних 2/3 полости, тотальном поражении полости матки, распространении опухоли на шейку матки с инвазией в строму, наряду с облучением таза выполняется адьювантное облучение зоны парааортальных лимфоузлов, РОД2Гр (Д90%), СОД 40Гр.

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

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

Возможные осложнения и способы их устранения

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

Эффективность использования медицинской технологии

Медицинская технология применена у 183 больных раком эндометрия I-III стадии FIGO в возрасте 24-80 лет (в том числе при pT1aN0M0 – у 21 (11,5%), при pT1bN0M0 – у 69 (37,7), при pT1cN0M0 – у 36 (19,7%), при pT2aN0M0 – у 22 (12%), при pT2bN0M0 – у 10 (5,5%), при pT3N0M0 и pT1-3N1M0 – у 25 (13,7%)). Хирургический этап выполнялся в отделении онкогинекологии РНЦРР (рук. лаб. – д.м.н, профессор Ашрафян Л.А.) у 101 (55,2%) пациенток, остальные были оперированы в гинекологических и онкогинекологических стационарах г. Москвы и российской Федерации. Анализированы клинические и морфологические характеристики, обозначен и analyzed ряд факторов, ухудшающих прогноз заболевания и определяющих особенности программы адъювантного лечения, согласно которых 82 (44,8%) пациентки относились к группе промежуточного и 101 (55,2%) – высокого риска прогрессирования заболевания.

Распределение по возрасту в исследуемой группе не отличалось от большинства литературных данных, свидетельствующих о сохраняющемся пике заболеваемости в возрастной группе 51-70 лет с достоверной тенденцией к «омоложению», ростом числа больных в группе репродуктивного возраста. Основное число пациенток приступили к лечению в постменопаузе, в возрасте от 51 до 70 лет - 130 больных (71,1%), 31 больная

(16,9%) – в репродуктивном возрасте (30-50 лет) и 22 больные (12%) – в пожилом и старческом возрасте (71-80 лет).

Преобладание пациенток постменопаузального возраста предопределило высокий процент суб- и декомпенсированной сопутствующей патологии. Практически у трети – 52 пациентки (28,4%) - была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ), потребовавшие интенсивной предлучевой медикаментозной коррекции, тщательного мониторинга и интенсивного терапевтического сопровождения в ходе лучевого лечения. Перерывов в лечении в связи с декомпенсацией сердечно-сосудистой патологии в указанной группе зафиксировано не было. 48 (26,2%) пациенток страдали сахарным диабетом, варикозная болезнь вен нижних конечностей и тромбозы/ тромбозы в анамнезе и раннем послеоперационном периоде установлены у 66 (36%), ОНМК – у 18 (9,8%). Ожирение II – III - IV степени (ИМТ ≥ 32) с увеличением передне - заднего размера на уровне центра таза до 27 – 32 см, а также «фартучный» тип ожирения выявлены у 37 (20,2%) больных, что служило отказом от статической дистанционной гамма-терапии и ДЛТ на ЛУЭ 6 мЭВ ввиду неадекватного дозного распределения или требовало использования подвижных вариантов облучения и ткань-эквивалентных болюсов.

Из 183 оперированных больных РЭ, 118 (64,4%) из них был проведен курс послеоперационной сочетанной лучевой терапии; 60 больным (32,8%) - только внутриполостной гамма-терапии, у 5 больных (2,8%) - выполнить запланированный объем лучевой терапии не удалось, ввиду обнаружения острого тромбоза вен – у 3 больных и выявления по ЭКГ бессимптомного инфаркта миокарда – у 2 больных.

Общая выживаемость (36 месяцев) в описываемой группе составила $91,3 \pm 5,8\%$, безрецидивная - $85,2 \pm 6,4\%$ ($p < 0,05$), что на 15-20% выше результатов стандартизированной терапии, при допустимой частоте поздних осложнений и удовлетворительном качестве жизни (ECOG 0-1 77%) большинства больных. Среднее время до прогрессирования заболевания составило 16,5 месяцев. Метастазы во влагалище развились у 4 (2,2%) больных в сроки от 1 до 18 месяцев, метастазы в парааортальные и тазовые лимфоузлы диагностированы у 9 (4,9%) больных, сроки реализации от 1 до 14 месяцев. Метастазы в параметральную клетчатку выявлены у 2 (1,1%) больной, в сроки от 13 до 16 месяцев. Отдаленные метастазы (легкие, кости, головной мозг) были диагностированы у 4 (2,1%) больных в сроки от 5 до 18 месяцев после лечения.

Ранние и поздние лучевые осложнения оценены нами согласно классификации RTOG/EORTC, 1995. Отмечаем, что ранние ожидаемые проявления токсичности отмечены у 35,7% больных, преобладали реакции со стороны кишечника и мочевого

пузыря, преимущественно (в 94,3%) I-II степени, развивавшиеся в среднем на СОД 35-40Гр в центре таза, что требовало интенсификации терапии сопровождения. Острые радиационные повреждения крайних степеней тяжести не наблюдались. Поздние лучевые повреждения I-III степени отмечены у 14,3%, у 11,9% - II-III степени.

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

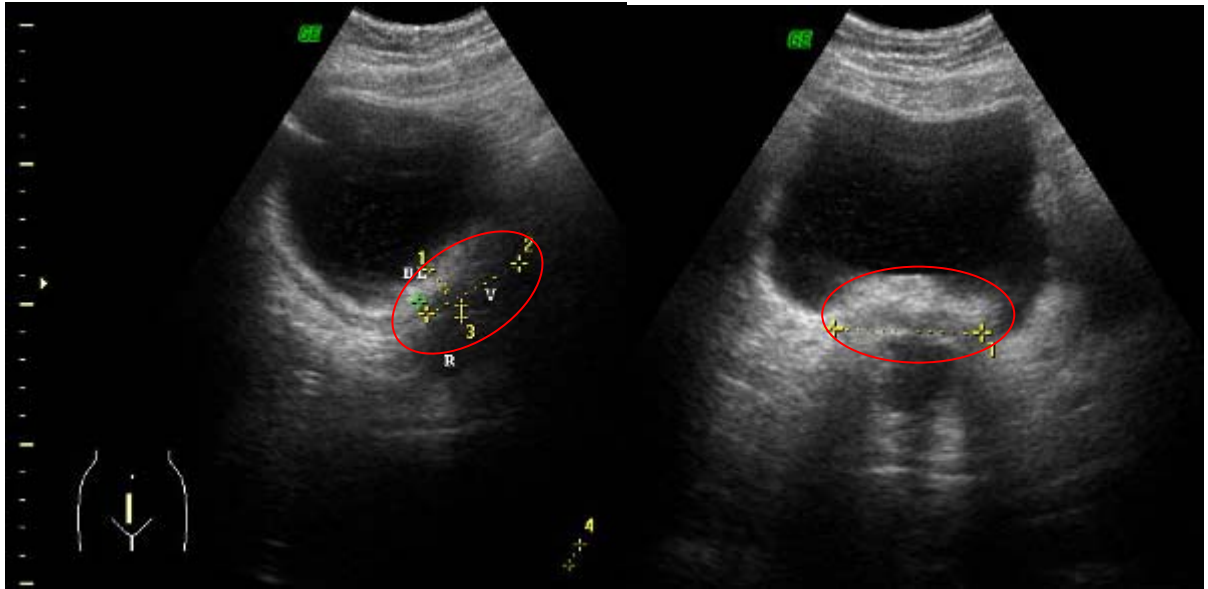
Таким образом, применение рекомендуемой технологии в практическом здравоохранении позволяет обеспечить адекватный противоопухолевый эффект, уменьшить вероятность местных рецидивов и частоту местных лучевых повреждений.

Литература.

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. и др. Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия. //«Практическая онкология», т.5 - 2004.- № 1. – С.16.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н. Блохина РАМН. - 2006. - №3. - т. 17, приложение 1.- С. 3-98.
3. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И., Киселёва М.В. Рак шейки и тела матки. Лучевая терапия с использованием калифорния -252, кобальта-60, цезия-137. // М.: Издательский центр «Вентана-Грф», 2004.
4. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Медицинское информационное агентство. – М.: 2005.-С.45-76.
5. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Автоматизированная лучевая терапия злокачественных опухолей женской половой системы. // М.: Медицина, 2006.- С.1-159.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (под ред.). Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). - М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2005. – 256 с.
7. Anderson J.M., Stea B., Hallum A.V., Rogoff E., Childers J. High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol. 46. - P. 417-425
8. Ayhan A., Taskiran C., Celik C., Aksu T., Yuce K. Surgical stage III endometrial cancer: analysis of treatment outcomes, prognostic factors and failure patterns. // Eur J Gynaecol Oncol. – 2002.- 23- P.553-556.
9. Bakare S.O, Fernandes A., Gilbert L. Prevention and treatment of cancers arising in extra-gonadal endometriosis – a systematic review of the literature. // International journal of gynecological cancer. - 2005. - Vol. 15, Suppl. 2. – P.76.
10. Chadha M., Nanavati P.J., Liu P., et al. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 75. - P. 103-107.
11. Eifel P.J., Gershenson D.M., Kavanach J.J., Silva E.G. Gynecologic cancer // Houston, TX, 2006. – P.148-175.

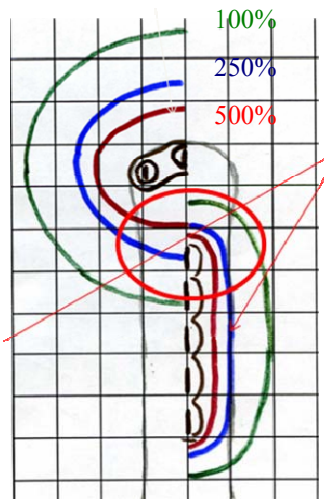
12. Frigerio L., Mangili G., De Marzi P., et al. Prognostic factors in endometrial cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 1999. - Vol. 9, Suppl. 1. - P. 82.
13. Horowitz N.S., Peters III W.A., Smith M.R., et al. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma // *Obstet. Gynecol.* – 2002. - Vol. 99. – P. 235-240.
14. Keys H.N., Roberts J.A., Brunetto V.L., et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 92. – P. 744-751.
15. Kucera H., Vavra N., Weghaupt K. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors // *Gynecol Oncol.*– 1990.– 38.–P.99 – 104.
16. Lanciano R.M., Greven K.M. Adjuvant treatment for endometrial cancer: who needs it? // *Gynecol Oncol.* – 1995.– 57. – P. 135-137.
17. Lee C.M., Szabo A., Shrieve D.C., et al. External beam radiation with or without vaginal brachytherapy in stage IC-II endometrial adenocarcinoma provides a survival advantage: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. - Vol. 66, № 3, Suppl. - P. 831-837.
18. Morrow C., Bundy B., Kurman R.J. et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: GOG study // *Gynec Oncol.* – 1991.– 40. – P.55-65.
19. Pustilnik T., Burke T.W. Adjuvant chemotherapy for high-risk endometrial cancer // *Semin Radiat Oncol.* – 2000. – 10. – P. 23-28.
20. Tomas L., Bataillard A., Bremond A., et al. [Standards, options, and recommendations for the radiotherapy of patients with endometrial cancer. FNCLCC (National Federation of Cancer Campaign Centers) and CRLCC (Regional Cancer Campaign Centers)] // *Cancer Radiother.* – 2001. - Vol 5, № 2. – P. 163-192.

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

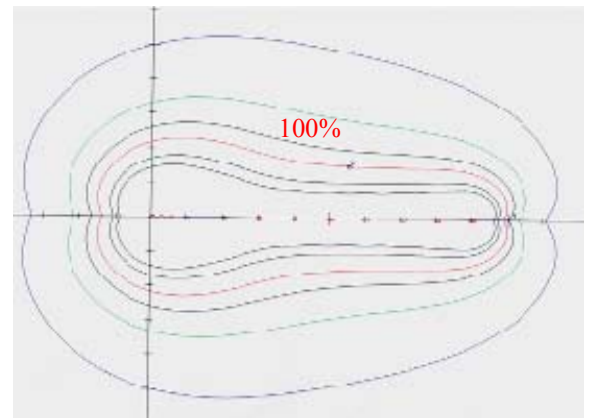


а

б



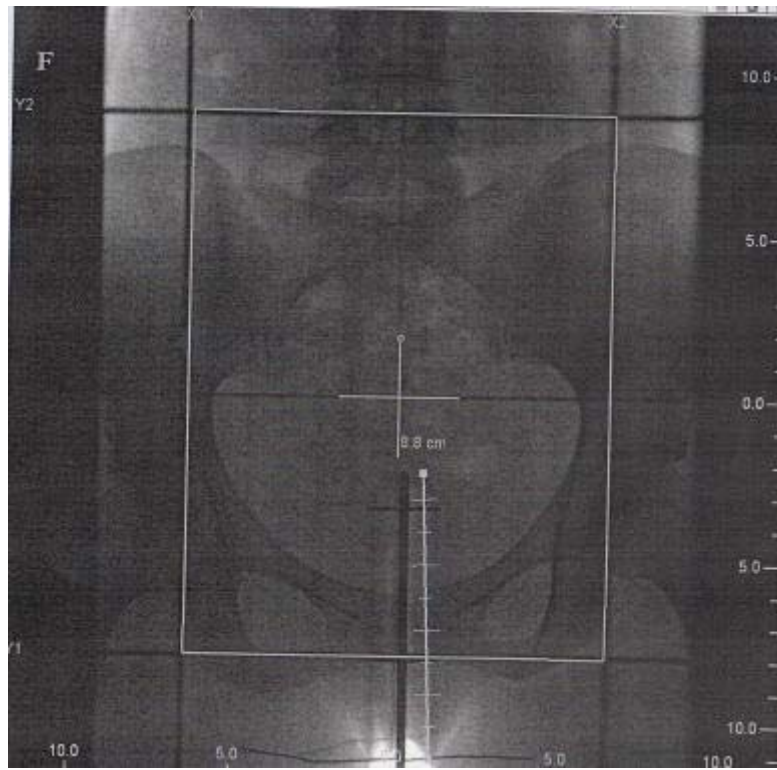
в



г

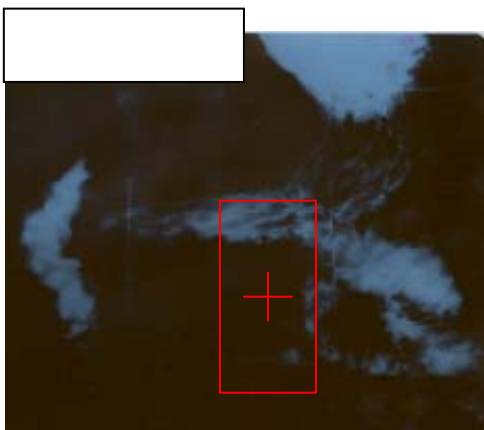
ПРИЛОЖЕНИЕ 2

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



ПРИЛОЖЕНИЕ 3

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



а



б

Факторы неблагоприятного прогноза рака эндометрия		ФИО, г.р. А\к Адрес, телефон: КЛИНИЧЕСКИЙ Д-з: МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ Д-з: Дата операции, объем:
Клеточная дифференцировка опухолевого процесса		G2-G3
Глубина инвазии	До 0,5 см	
	Более 0,5см	+
	До серозы	+
Наличие эндометриоза		+
Внеорганный распространение	MTS в яичники	+
	MTS в л/узлы	+
Эмболы в лимфатических щелях и сосудах		+
Форма роста первичной опухоли и локализация процесса в полости матки (если это возможно оценить)		Полость+шейка матки и/или 2/3 полости матки
Рецепторнегативная форма рака (после проведения ИГХ исследований)		+
Особенности хирургического лечения	Вне онкологического учреждения	+
	Без лимфаденэктомии (условно-радик.)	+
Сопутствующая патология	Сердечно-сосудистая	функциональное состояние больной (40-50 % по шкале Карновского, 3 балла по ECOG-ВОЗ);
	Ожирение	IV ст.
	Другая патология	+
Иммуногистохимическое исследование	Эстрогены (%)	отсутствие или менее 30%
	Прогестерон (%)	

Алгоритмы дистанционного облучения на этапе послеоперационной сочетанной лучевой терапии в комбинированном лечении рака тела матки

