

**АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА**

*На правах рукописи*

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ  
БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПУТЕМ  
ПРИМЕНЕНИЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ  
ПОЛИРАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ И АДАПТИВНОЙ  
ВНУТРИТКАНЕВОЙ БРАХИТЕРАПИИ С УЧЕТОМ  
ОСНОВНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

Специальности: 3225.01 – «лучевая диагностика и терапия»  
3224.01 – «онкология»

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Акперов Кямал Сабир оглы**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора наук

**БАКУ – 2021**

Диссертационная работа выполнена в Национальном центре онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки, академик  
**Алиев Джамиль Азиз оглы**

доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки,  
**Исаев Иса Гусейн оглы**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
**Манафов Солтан Самед оглы**

доктор медицинских наук  
**Солтанов Абульфаз Агасолтан оглы**  
профессор

**Явуз Анаджак**

доктор медицинских наук, профессор  
**Курбанова Джамиля Фазил гызы**

Разовый диссертационный совет ВЕД 1.02 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Председатель диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки, академик  
\_\_\_\_\_ **Алиев Джамиль Азиз оглы**

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор философии по медицине  
\_\_\_\_\_ **Зейналов Рашад Салех оглы**

Председатель научного семинара:

доктор медицинских наук, доцент  
\_\_\_\_\_ **Султанова Малахат Джахангир гызы**

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Рак шейки матки (РШМ) – одно из наиболее широко распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. Так, согласно данным GLOBOCAN в 2018 году в мире было зарегистрировано 570 000 новых случаев заболевания, 311 000 случаев смерти от РШМ, а на учете находилось 1 474 000 больных РШМ<sup>1</sup>. В большинстве случаев (74%) РШМ встречается в развивающихся странах, где он составляет 15% всех видов рака у женщин и является второй наиболее частой причиной смерти от рака, тогда как в развитых странах он составляет 4,4% от новых случаев<sup>2</sup>.

Интенсивный показатель заболеваемости среди женщин фертильного возраста за 2018 год составил 13,1 на 100000 женского населения всего мира, находясь на четвертом месте после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого<sup>3</sup>. В структуре онкозаболеваний в Азербайджанской Республике РШМ среди женщин занимает четвертое место после рака молочной железы, колоректального рака и рака желудка (экстенсивные показатели соответственно 34%, 7,6%, 7,4% и 6,8%). Интенсивный показатель заболеваемости среди женщин фертильного возраста в Азербайджане за 2018 год составил 6,5 на 100000 женского населения, находясь на третьем месте после рака молочной железы и рака желудка, которые составили 32,7 и 7,3 на 100000. В 2018 году в нашей стране 397 женщинам поставлен диагноз РШМ и 272 погибли в течение этого же года<sup>4</sup>.

Хотя и существует эффективная программа скрининга для

---

<sup>1</sup> International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr>.

<sup>2</sup> Uşaqlıq boynu və cismi xərcəngi. Dərs vəsaiti / С.Ə.Əliyev [və b.] – Bakı: Təbib, – 2016. – 54 s.

<sup>3</sup> Siegel, R., Miller, K., Jemal, A. Cancer statistics // CA Cancer J Clin, – 2019, 69 (1), – p. 7-34.

<sup>4</sup> Исаев, И.Г. Первый опыт применения двухфракционной адаптивной внутрисполостной/внутриканальной брахитерапии в лечении рака шейки матки / И.Г.Исаев, К.С.Акперов, Э.Г.Гулиев [и др.] // Казанский медицинский журнал, – 2018, 99 (2), – с. 336-341.

выявления ранних стадий заболевания, у 35–46% больных РШМ диагностируется в прогностически неблагоприятной - поздней, местно-распространенной III–IV стадии. В Азербайджанской Республике в 2017 году среди первично выявленных больных РШМ после обследования у 74% было установлено заболевание ПВ - III стадии<sup>5</sup>.

Одной из основных причин РШМ является папилломавирусная инфекция человека (HPV), которая ответственна за более чем 95% опухолей шейки матки<sup>6</sup>. Большой интерес вызывает изучение значения HPV инфекции в прогнозировании результатов химиолучевой терапии РШМ. В литературе до сих пор нет данных о прогностическом значении HPV инфекции и выборе той или иной тактики лечения (применении таргетных препаратов, иммунотерапии, цитостатиков совместно с лучевой терапией или стандартной полихимиотерапией) в зависимости от отсутствия, а в случае наличия – видов HPV инфекции. Также до сих пор нет достоверной информации о наиболее широко распространенных видах HPV высокого риска среди женского населения в Азербайджане, что могло бы помочь с определением какую именно поливалентную вакцину лучше всего применять в нашей стране.

Сегодня в лечении РШМ стандартно применяются хирургия, лучевая терапия, химиотерапия и их комбинации<sup>7</sup>. Выбор тактики лечения зависит от множества факторов, характеризую-

---

<sup>5</sup> Алиев, Д.А. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки с применением полирадиосенсибилизации цисплатином и гемцитабином - непосредственные результаты исследования национального центра онкологии Азербайджана / Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, К.С. Акперов [и др.] // Казанский медицинский журнал, – 2017, 98 (6), – с. 884-889.

<sup>6</sup> Parmin, N. Human Papillomavirus E6 biosensing: Current progression on early detection strategies for cervical Cancer / N. Parmin, U. Hashim, S. Gopinath [et al.] // Int J Biol Macromol, – 2019, №126, – p. 877-890.

<sup>7</sup> Cibula, D. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer / D. Cibula, R. Pötter, F. Planchamp [et al.] // Radiother Oncol, – 2018, 127 (3), – p. 404-416.

щих заболевание: стадия РШМ, размер и форма роста опухоли, ее гистологический вариант, наличие метастазов в региональных лимфатических узлах, вероятность осложнений операции или лучевой терапии, общее состояние больной, сопутствующие заболевания, предпочтения в выборе метода лечения самой пациенткой и др.<sup>8</sup> Благодаря достижениям последних лет, сегодня лучевая терапия применяется у подавляющего большинства больных РШМ как самостоятельный метод, так и в качестве основного компонента комбинированного лечения. При ранних стадиях РШМ (I – IIА стадии) дефинитивная радиотерапия может применяться как один из вариантов лечения, а при местно-распространенных стадиях заболевания (IIВ–IVА стадии) сочетанная лучевая терапия не только основной, но чаще и единственно возможный метод лечения<sup>9</sup>. В итоге, сегодня лучевая терапия является неотъемлемой частью целого ряда стандартных протоколов и рекомендаций по лечению РШМ, одним из основных которых является руководство Национальной онкологической сети США - National Comprehensive Cancer Network<sup>10</sup>.

В последние годы, благодаря внедрению в клиническое использование современных технологий, соответствующего программного обеспечения, нового радиотерапевтического оборудования, были достигнуты значительные результаты в направлении индивидуализации планирования лучевой терапии пациенток РШМ<sup>11</sup>. Все это явилось основанием для развития таких

---

<sup>8</sup> Marth, C. ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / C. Marth, F. Landoni, S. Mahner [et al.] // *Ann Oncol*, – 2017, 28 (4), – p. 72-83.

<sup>9</sup> Aghili, M. Concurrent Chemo- Radiobrachytherapy with Cisplatin and Medium Dose Rate Intra- Cavity Brachytherapy for Locally Advanced Uterine Cervical Cancer / M. Aghili, B. Andalib, Z. Karimi Moghaddam [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev*, – 2018, 19 (10), – p. 2745-50.

<sup>10</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines / <https://www.nccn.org/>

<sup>11</sup> Wang, W. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy in definitive radiotherapy for 1433 patients with cervical cancer / W.Wang, F.Zhang, K.Hu [et al.] // *Gynecol Oncol*, – 2018, 151 (3), – p. 444-448.

высоко-прецизионных методов дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) как модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), волнометрическая арк-терапия (VMAT), стереотаксическая лучевая терапия (SBRT), лучевая терапия с визуальным контролем (IGRT) и др.<sup>12</sup> Стандартная ежедневная разовая очаговая доза (РОД) составляет 1,8-2,0 Гр, 5 фракций в неделю до максимальных суммарных очаговых доз (СОД) 45-50 Гр на малый таз<sup>13</sup>. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов возникает необходимость в эскалации дозы ДЛТ и СОД доводится до 60 Гр на пораженные узлы (буст). Буст может осуществляться как последовательно, так и интегрировано с ДЛТ на весь объем малого таза. В последние годы с целью подведения более высокой дозы ДЛТ к мишеням и одновременного уменьшения дозы на органы риска (тонкий кишечник, прямая кишка, мочевого пузыря, головки бедренных костей, кости таза) применяется метод интегрированного буста с помощью волнометрической арк-терапии на линейных ускорителях – VMAT<sup>14</sup>. При этом вся область таза (первичная опухоль и лимфоузлы) получают 25 фракций в разовой очаговой дозе 1,8 – 2 Гр, а метастатические лимфоузлы – 2,2-2,3 Гр, что суммарно составляет 45 – 50 Гр и 60 Гр соответственно (при расчете эквивалентной дозы классического 2 Гр фракционирования, EQD2, и показателе  $\alpha/\beta = 10$  Гр). Однако эффективность и безопасность химиолучевой терапии РШМ с использованием интегрированного буста методом VMAT на сегодняшний день недостаточно изучена<sup>15</sup>.

---

<sup>12</sup> Rigaud, B. CBCT-guided evolutive library for cervical adaptive IMRT / B. Rigaud, A. Simon, M. Gobeli [et al.] // Med Phys, – 2018, 45 (4), – p. 1379-1390.

<sup>13</sup> Gelover, E. Patient's specific integration of OAR doses (D2 cc) from EBRT and 3D image-guided brachytherapy for cervical cancer / E. Gelover, C. Katherine, S.Mart [et al.] // J Appl Clin Med Phys, – 2018, 19 (2), – p. 83-92.

<sup>14</sup> Bacorro, W. Dose-volume effects in pathologic lymph nodes in locally advanced cervical cancer / W.Bacorro, I.Dumas, A.Escande [et al.] // Gynecol Oncol, – 2018, 148 (3), – p. 461-467.

<sup>15</sup> Dang, Y. Efficacy and Toxicity of IMRT-Based Simultaneous Integrated Boost for the Definitive Management of Positive Lymph Nodes in Patients with Cervical Cancer / Y. Dang, P. Li, J. Li [et al.] // J Cancer, – 2019, 10 (5), – p. 1103-1109.

С целью повышения эффективности лучевой терапии применяется брахитерапия, которая позволяет подвести более высокие дозы ионизирующего излучения непосредственно к опухоли, при этом минимизируя дозы на окружающие здоровые органы и ткани. Внедрение в клинику методов 3D визуализации, таких как КТ и МРТ, разработка КТ/МРТ-совместимых аппликаторов а также соответствующих компьютерных программ – 3D планирующих систем, обеспечило развитие визуально направляемой адаптивной брахитерапии (IGABT, image guided adaptive brachytherapy)<sup>16</sup>. Однако при планировании брахитерапии с помощью КТ или МРТ, визуализации с применением стандартных внутриволостных аппликаторов, становится ясно, что в большинстве случаев невозможно покрыть объем высокого риска (HRCTV, high risk clinical target volume), включающий в себя остаточную опухоль, шейку матки, пораженные зоны параметрия назначенной дозой ионизирующего излучения<sup>17</sup>. С целью повышения дозы в периферических зонах HRCTV были разработаны аппликаторы, позволяющие введение полых игл в параметральную клетчатку с последующей возможностью загрузки радиоактивным источником<sup>18</sup>.

В последнее десятилетие активно разрабатываются методы изучения молекулярно-генетических параметров опухоли и результаты этих исследований обосновали внедрение в клиническую практику при лучевом лечении злокачественных опухолей с целью радиосенсибилизации как цитотоксических (гемцитабин, паклитаксел, винорельбин и др.), так и таргетных препара-

---

<sup>16</sup> Wu, P. MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervix cancer: Treatment outcomes from a single institution in Hong Kong / P. Wu, T. Wong, Y. Yip [et al.] // Brachytherapy, – 2019, 18 (2), – p. 171-179.

<sup>17</sup> Horne, Z. Single-Institution Experience in 3D MRI-Based Brachytherapy for Cervical Cancer for 239 Women: Can Dose Overcome Poor Response? / Z. Horne, P. Karukonda, R. Kalash [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys, – 2019, 104 (1), – p. 157-164.

<sup>18</sup> Pötter, R. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies / R. Pötter, K. Tanderup, C. Kirisits [et al.] // Clin Transl Radiat Oncol, – 2018, 11 (9), – p. 48-60.

тов (цетуксимаб, сорафениб, эрлотиниб, лапатиниб и др). Установлено, что эффективность этих препаратов во многом предопределяется молекулярно-генетической структурой раковой клетки. Доказано, что ген эпидермального фактора роста EGFR, наряду с KRAS, PIK3CA, RRM1 и др. генами обеспечивают передачу сигналов от рецепторов с поверхности клетки к ядру, стимулируя рост, репарацию и размножение опухолевой клетки<sup>19</sup>. Было проведено несколько исследований, с целью определения роли EGFR-KRAS-PIK3CA-RRM1 сигнальных систем в канцерогенезе РШМ, из которых два, проведенных в 2014 и в 2017 году, заслуживают особого внимания. Так, Fukazawa E. et al. определяя экспрессию EGFR, ErbB-2 и COX-2 генов, пришли к выводу, что степень экспрессии именно EGFR и COX-2 генов значительно повышается при прогрессировании процесса от цервикальной интраэпителиальной неоплазии первой степени до инвазивного РШМ. В исследовании Li Q. et al. с банальным цервицитом и РШМ была выявлена экспрессия EGFR у 79,2% и 10% больных РШМ и цервицитом соответственно. Амплификация EGFR наблюдалась у 20,5% и 4,4% при РШМ и воспалительном процессе<sup>20</sup>. Как известно, одним из основных механизмов действия ионизирующего излучения и противоопухолевых препаратов является повреждение ДНК клеток. Однако как для восстановления, так и для синтеза новой ДНК необходимы составные – дезоксирибонуклеотиды, которые образуются из соответствующих рибонуклеотидов при воздействии фермента рибонуклеотидредуктазы (RR). Молекула этого фермента состоит из двух доменов – большого, каталитического (RRM1) и малого, регуляторного (RRM2 или RRM2B). Столь важная роль RR в синтезе ДНК делает его привлекательной мишенью для радио-

---

<sup>19</sup> Baiocchi, G. HER-2 Expression and Response to Radiotherapy in Patients with Advanced Cervical Cancer / G. Baiocchi, M. Begnami, M. Chen [et al.] // J Reprod Med, – 2017, 62 (5-6), – p. 234-240.

<sup>20</sup> Li, Q. Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8 promotes the metastasis of cervical cancer via the epithelial-mesenchymal transition / Q. Li, W. Bao, Q. Fan [et al.] // Mol Med Rep, – 2016, 14 (4), – p. 3220-228.



сенсификации опухолей<sup>21</sup>. В настоящее время в клинике широко применяется цитотоксический препарат, блокирующий RR – гемцитабин. Радиосенсифицирующий эффект гемцитабина был показан в нескольких исследованиях. Так, Roy et al. добавив к стандартной химиолучевой терапии 50 больных РШМ еженедельные инфузии гемцитабина в дозе 125 мг/м<sup>2</sup> добились достоверного повышения двухлетней безрецидивной выживаемости на 10%, а общей выживаемости на 15%. Однако отмечалось значительное повышение ранней токсичности лечения<sup>22</sup>.

В литературе данные, касающиеся особенностей молекулярно-генетических параметров РШМ, и применения радиосенсифицирующих агентов в зависимости от этих параметров единичны, они включают небольшое число пациентов и на основании этих данных использование того или иного метода не представляется возможным. Также нет достоверной информации о прогностическом значении степени экспрессии и мутаций тех или иных генов, и выборе соответствующей тактики лечения в зависимости от этого.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность проблемы и будучи новым направлением в клинической онкологии является основанием для выполнения настоящего исследования. Следует отметить, что данная работа проводилась совместно с исследованием "Роль молекулярно-генетических биомаркеров в индивидуализированном лечении онкологических больных", проводимым в Национальном Центре Онкологии и координируемым Фондом развития науки при Президенте Азербайджанской Республики.

**Цель исследования** – улучшение результатов конкурентной химиолучевой терапии больных РШМ.

---

<sup>21</sup> Sagawa, M. Ribonucleotide Reductase Catalytic Subunit M1 (RRM1) as a Novel Therapeutic Target in Multiple Myeloma / M.Sagawa, H.Ohguchi, T.Harada [et al.] // Clin Cancer Res, – 2017, 23 (17), – p. 5225-37.

<sup>22</sup> Chen, Y. RRM1 expression and the clinicopathological characteristics of patients with non-small cell lung cancer treated with gemcitabine / Y.Chen, Y.Huang, D.Chen, [et al.] // Onco Targets Ther, – 2018, №11, – p. 5579-89.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности молекулярно-генетических параметров опухоли при РШМ в Азербайджане и их влияние на результаты лечения.

2. Изучить роль папилломавирусной инфекции при РШМ в Азербайджане и её влияние на результаты лечения.

3. Изучить эффективность и безопасность сочетанной внутривидовой/внутриканальной брахитерапии в лечении местнораспространенного РШМ.

4. Сравнить эффективность различных схем сочетания лучевой терапии с противоопухолевыми препаратами (полирадиосенсибилизации) у больных РШМ.

5. Изучить влияние основных прогностических показателей на результаты лечения больных РШМ.

6. Изучить реакции и осложнения комбинированного лечения больных РШМ и разработать методы профилактики и лечения этих осложнений.

7. Исследовать качество жизни пациенток РШМ до, во время и в различные сроки после лечения.

**Методы исследования.** В настоящем исследовании были проанализированы результаты обследования и лечения 468 больных РШМ IIА – IVА стадии, которые находились на лечении в клинике Национального Центра Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики (НЦО МЗ АР) с 2013 по 2018 годы. Пациенты, вошедшие в исследование, были обследованы согласно стандартам, принятым при РШМ: проводилась антропометрия, рассчитывалась площадь поверхности тела; после клинического осмотра больные подвергались всестороннему лабораторно–инструментальному обследованию, которое включало изучение показателей периферической крови (общий и биохимический анализы), рентгенологическое исследование органов грудной полости, ректо-вагинальное и бимануальное влагалищное исследования, кольпоскопия с биопсией, морфологическое исследование биоптатов, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, МРТ/КТ малого таза и парааортальных лимфатических узлов.

В зависимости от тактики лечения, больные, вошедшие в исследование, были разделены на две группы: группа 1 (экспериментальная) – больные получали сочетанную лучевую терапию, состоящую из дистанционной лучевой терапии и внутриполостной/внутрирктаневой брахитерапии, в комбинации с противоопухолевыми препаратами гемцитабин и цисплатин; группа 2 (контрольная) – больные получали стандартное лечение: сочетанную лучевую терапию, состоящую из дистанционной лучевой терапии и внутриполостной брахитерапии, в комбинации с противоопухолевыми препаратом цисплатин.

### **Основные положения выносимые на защиту:**

1. Результаты лучевой терапии больных РШМ в значительной степени зависят от применения полирадиосенсибилизации и сочетанной внутриполостной/внутрирктаневой брахитерапии, наличия Р1К3СА мутаций и не зависят от типа HPV инфекции.

2. Разработанная методика конурентной ХЛТ больных РШМ с использованием сочетанной радикальной лучевой терапии (волюметрической арктерапии (VMAT) и комбинированной внутривнутриполостной/внутрирктаневой брахитерапии высокой мощности дозы) и полирадиосенсибилизации цисплатином и гемцитабином увеличивает частоту полных регрессий опухоли и безрецидивную и общую продолжительность жизни пациенток.

3. Применение сочетанной лучевой терапии в комбинации с полирадиосенсибилизацией статистически значимо увеличивает частоту и тяжесть острых гематологических реакций. Проведение симптоматической терапии позволяет купировать эти явления и завершить планируемый курс лечения.

### **Научная новизна работы:**

Впервые в Азербайджане были проанализированы молекулярно-генетические изменения при РШМ. Была исследована эффективность химиолучевой терапии в комбинации с различными противоопухолевыми препаратами. Также была изучена эффективность радиотерапии в зависимости от стадии заболевания, распространенности процесса и других клинико-биологических данных (гистологический вариант, возраст, сопутствующие заболевания, инфицированность папилломавирусом чело-

века и др.). Параллельно анализировалась частота и степень как возникающих лучевых реакций и осложнений, так и токсичности конкурентной химиотерапии и качество жизни больных по критериям EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire).

### **Практическая значимость работы:**

Анализ молекулярно-генетических изменений при РШМ в будущем позволит выявлять группы больных, которые могли бы получить бóльшую выгоду от комбинированного применения тех или иных противоопухолевых препаратов.

Сравнительное изучение результатов конкурентной химиорadiотерапии у больных РШМ с применением различных радиосенсибилизаторов и сочетанной внутрисполостной и интратканевой брахитерапии позволило внедрить в клиническую практику научно обоснованный, наиболее эффективный и индивидуально подобранный метод лучевой терапии.

Проведенные исследования по оценке эффективности различных методов химиорadiотерапии позволили обоснованно сформировать тактические схемы лечения РШМ в зависимости от распространенности процесса, результатов патогистологического и молекулярно-генетического анализа, радиочувствительности опухоли, общего состояния больных.

**Апробация диссертационной работы.** Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Научно-практических конференциях, посвященной дню рождения общенационального лидера Г.Алиева в Баку в 2012, 2016, 2017, 2019 гг; VII съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Астана, 2012), VIII съезд онкологов и радиологов СНГ (Казань, 2014); 33-ей ежегодной конференции Европейского общества онкологов и радиотерапевтов, ESTRO 33 (Вена, 2014); 36-ой ежегодной конференции Американского общества брахитерапии, ABS 36 (Орландо, США, 2014); III форуме Европейского общества онкологов и радиотерапевтов, ESTRO (Барселона, 2015); Всемирном конгрессе брахитерапии (Сан-Франциско, США, 2016); 35-ей ежегодной конференции Европейского общества онкологов и радиотерапевтов, ESTRO 35 (Турин, 2016); 31-ой международной конференции

посвященной папилломавирусам (Кейптаун, 2017); Ежегодной конференции Американского общества брахитерапии, ABS (Бостон, США, 2017); MASCC/ISOO Конференции по поддерживающей терапии в лечении рака (Вашингтон, 2017); Ежегодной конференции глобальной академической программы, GAP2017 (Онкологический центр МД Андерсон, Хьюстон, 2017); Международной конференции МАГАТЭ – достижения лучевой терапии, ICARO2 (МАГАТЭ, Вена, 2017); 22-ой ежегодной конференции NCCN (Орландо, 2017); IX Съезде онкологов России (Уфа, 2017); X съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Сочи, 2018); 20-ой ежегодной конференции Европейского общества онкогинекологов, ESGO (Вена, 2018); 37-ей ежегодной конференции Европейского общества онкологов и радиотерапевтов, ESTRO 37 (Барселона, 2018); IV Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (Москва, 2018);

Апробация диссертация состоялась на межотделенческой конференции НЦО МЗ АР (27 февраля 2020 г, протокол № 1), на научном семинаре Разового Диссертационного совета с регистрационным номером BED 1.02 на базе НЦО МЗ АР, (17 июня 2021 г., протокол № 1)

По результатам исследования опубликовано 54 научных работ, изданных как в Азербайджане (13 статей, 6 тезисов, учебное пособие, 1 методическая рекомендация), так и за рубежом (8 статей, 25 тезисов) и отражающих основное содержание работы.

### **Внедрение в практику:**

Научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику отделения лучевой терапии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, а также используются в учебном процессе Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.Алиева.

Внедрение в практику результатов настоящего исследования способствовало выбору оптимальной методики химиолучевой терапии больных РШМ, что, наряду с ожидаемыми высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости, позволило уменьшить число тактических и клинических ошибок, а в

итоге к достижению лучших результатов.

**Диссертационная работа выполнена** в Национальном центре онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

**Структура и объем диссертации.** Материалы диссертации изложены на 298 страницах компьютерного текста (499664 знаков) и включают введение (23340 знаков), обзор литературы (48868 знаков), три главы собственных исследований (210510 знаков), заключение (124692 знаков), выводы (5020 знаков), практические рекомендации (1006 знаков) и список литературы (81803 знаков), включающий 360 источников. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 84 рисунками.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основой для выполнения настоящего исследования послужили результаты обследования и лечения 468 больных РШМ ПА – IVA стадии, которые находились на лечении в клинике Национального Центра Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики с 2013 по 2018 годы.

Средний возраст больных составил 52,4 года (31-78). Большинству больных (54,1%) было от 40 до 60 лет. В клиническое исследование включались больные соответствующие следующим критериям: возраст 18 лет и больше, морфологически верифицированный диагноз РШМ, ПА – IVA стадии РШМ, общее состояние по шкале ВОЗ/ЕСОГ: 0 – 2, по шкале Карновского  $\geq 50$ , удовлетворительные показатели периферической крови: гемоглобин  $\geq 100$  г/л (с переливанием крови или без), лейкоциты  $\geq 4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $\geq 130 \times 10^9$ /л, креатинин  $\leq 120$  ммоль/л. В протокол исследования не включались больные с наличием в анамнезе любого вида злокачественного процесса, за исключением основного заболевания (РШМ), ранее получавшие специфическое противоопухолевое лечение, имеющие отдаленные метастазы, беременные, кормящие грудью, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Большинство больных (77,8%) на момент обращения име-

ли РШМ IIB и IIIB стадий. При морфологическом исследовании было выявлено 428 (91,5%) случаев плоскоклеточного рака, 23 (4,9%) аденокарцином и в 17 (3,6%) случаях анапластический рак. Как видно из приведенных цифр, в анализируемом материале преобладал плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки.

В I группу вошли 236 больных, средний возраст которых составил 51,8 лет (от 31 до 71 года). В результате обследования РШМ IA стадии был определен в 29 (12,3%) случаях, IIB – 103 (43,6%), IIIA – 9 (3,8%), IIIB – 88 (37,3%), IVA – в 7 (3%) случаях соответственно. При гистологическом исследовании у 217 (92%) больной был выявлен плоскоклеточный рак, у 9 (3,8%) – аденокарцинома и у 10 (4,2%) – недифференцированный рак. Размер опухоли < 5 см был установлен в 98 (41,5%), а  $\geq$  5 см в 138 (58,5%) случаях. Метастазы в регионарных лимфатических узлах определялись у 42 (17,8%) пациенток. Оценка общего состояния по ECOG до начала лечения в данной группе составило: 0 баллов – 131 (55,5%), 1 балл – 62 (26,3%), 2 балла – 43 (18,2%) человек соответственно.

Во II группу было включено 232 пациентки, средний возраст которых составил 54,3 лет (от 35 до 69 лет). В результате обследования РШМ IA стадии был определен в 42 (18,1%) случаях, IIB – 91 (39,2%), IIIA – 12 (5,2%), IIIB – 82 (35,1%) и IVA – в 5 (2,2%) случаях соответственно. При гистологическом исследовании у 211 (90,9%) больной был выявлен плоскоклеточный рак, у 14 (6%) – аденокарцинома и у 7 (3,1%) – недифференцированный рак. Размер опухоли < 5 см был установлен в 107 (46,1%), а  $\geq$  5 см в 125 (53,9%) случаях. Метастазы в регионарных лимфатических узлах определялись у 56 (24,1%) пациенток. Общее состояние по шкале ECOG до начала лечения в данной группе составило: 0 баллов – 118 (50,9%), 1 балл – 85 (36,6%), 2 балла – 29 (12,5%) человек соответственно. Различия между группами были клинически незначимы.

Планирование ДЛТ проводилось с помощью компьютерно-томографической (КТ) симуляции. Разовая очаговая доза (РОД) на РТВ составляла 1,8 - 2,0 Гр, один раз в день, 5 раз в неделю

до суммарной дозы (СОД) 45–50 Гр. Физический расчет доз проводился с использованием системы планирования ECLIPSE. В случае наличия метастазов в региональных лимфатических узлах, на метастатические лимфатические узлы мы назначали одновременно (интегрированный буст) 2,3 Гр в разовой очаговой дозе до суммарной очаговой дозы 57,5 Гр, что по изоэффекту соответствует 60 Гр. Данный метод позволяет сократить время лечения в среднем на 10 дней (в сравнении с использованием последовательного буста по 1,8 – 2,0 Гр до 14 - 16 Гр).

Больным в контрольной группе вводили внутривенные инфузии цисплатина в стандартной дозе 40 мг/м<sup>2</sup> (максимум 70 мг) один раз в неделю, 5 недель (всего 5 инфузий). С целью уменьшения нефротоксичности препарата проводили гипергидратацию (1,5 литра в/в). Пациенткам экспериментальной группы проводилась конкурентная химиотерапия, однако в этой группе мы применяли метод полирадиосенсибилизации путем введения двух цитостатических препаратов – цисплатина и гемцитабина. Идентично контрольной группе цисплатин вводился в стандартной дозе 40 мг/м<sup>2</sup> (максимум 70 мг) один раз в неделю, 5 недель (всего 5 инфузий). Дополнительно пациентки в этой группе также получали еженедельные инфузии гемцитабина. Гемцитабин вводился внутривенно, капельно, одновременно с цисплатином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю, 5 недель (всего 5 инфузий).

Всем больным на 5-й неделе лечения проводили повторное МРТ обследование таза для оценки остаточного объема опухоли и определения границ объема высокого риска (HRCTV, high risk clinical target volume), включающего в себя остаточную опухоль, шейку матки, пораженные зоны параметрия с целью подготовки к брахитерапии (адаптивная брахитерапия). Для брахитерапии применялся 24-х канальный afterloading system аппарат с источником излучения <sup>192</sup>Ir высокой мощности дозы, РОД составила 7 Гр, два раза в неделю, всего 4 фракции до СОД – 28 Гр. Процедура введения внутрисполостных кольцевых аппликаторов типа ринг/тандем вместе с параметральными иглами проводилась под общей внутривенной и/или спинальной анестезией. С помощью трансректального УЗИ контроля в матку вводилась



внутриматочная часть аппликатора (метростат, тандем). После удостоверения (УЗИ подтверждения) в правильности положения метростата устанавливалась и фиксировалась влагилищная часть аппликатора (кольпостат, ринг). Для внутритканевой брахитерапии (первая группа) применялся специальный кольпостат с каналами по периферии, через которые в дальнейшем проводились интерстициальные иглы. Доза назначалась на объем HRCTV, который контурировался на серии МРТ (в T2 режиме) снимков с аппликатором и иглами на месте. Планирование брахитерапии проводилось с помощью 3D планирующей системы Brachyvision.

СОД брахитерапии составляла 28 Гр (4x7 Гр), а СОД ДЛТ – 45Гр, но с учетом радиобиологических аспектов суммарные эквивалентные классическому фракционированию дозы (EQD2) для опухоли ( $\alpha/\beta$  10) и поздно-реагирующих тканей ( $\alpha/\beta$  3) составили 83,9 Гр и 99,2 Гр соответственно.

Для определения мутаций гена PIK3CA применяли метод параллельного секвенирования однокитевых наборов фрагментированной ДНК анализируемых образцов тканей. Исследования проводились в молекулярно-генетической лаборатории Национального Центра Онкологии с помощью оборудования (секвенатора) с высокой пропускной способностью производства компании Thermo Fisher Scientific.

Для оценки терапевтической эффективности и побочных явлений проведенного лечения мы использовали следующие критерии: непосредственные результаты лечения, показатели выживаемости (безрецидивная и общая выживаемость), качество жизни, токсические проявления лечения, результаты молекулярно-генетических анализов.

Непосредственные результаты лечения оценивались по критериям RECIST. Для оценки реакций и осложнений лечения мы пользовались классификацией RTOG/EORTC "Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) и Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0- CTCAE V3.0). Качество жизни (КЖ) па-

циенток изучалось с помощью опросника, утвержденного Европейской организацией по изучению и лечению рака - EORTC QLQ-C30, (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire).

При статистической обработке данных мы придерживались общих рекомендаций для медицинских исследований путем определения среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), ошибки среднего (m), медианы (Me), 95% доверительного интервала для непрерывных данных, для качественных и порядковых данных – частоты (%) и стандартной ошибки. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости). Различия непрерывных переменных оценивали с помощью критерия Стьюдента с поправкой по Бонферрони, либо его непараметрических аналогов. Анализ выживаемости проводили по методу Каплан–Майера с определением значимости различий между группами лог-ранговым методом. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel и SPSS 15.0 в операционной системе Windows10.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Непосредственные результаты лечения больных РШМ.**

Из 468 пациентов 466 успешно окончили запланированный курс сочетанной лучевой терапии и полностью получили назначенные дозы как ДЛТ, так и брахитерапии.

В первой группе 88 (37,4%) больных из 236, подвергнутых ХЛТ с полирадиосенсибилизацией, получили все 5 инфузий гемцитабина; в связи с развитием тромбоцитопении, нейтропении, анемии, диареи III и IV степени, почечной недостаточности и других острых осложнений, 92 (38,9%), 32 (13,6%), 24 (10,1%) больных получили четыре, три и две инфузии, соответственно. Медиана количества введений гемцитабина составила - 4 (от 2 до 5). В этой же группе 140 (59,2%) больных из 236, подвергнутых ХЛТ с полирадиосенсибилизацией получили все 5 инфузий цисплатина, 64 (27,2%), 29 (12,3%) и 3 (1,3%) пациентки получили четыре, три и две инфузии цисплатина, соответственно.

Медиана количества введений цисплатина в первой группе составила 5 (от 2 до 5).

Во второй группе 149 (64,2%) больных из 232, подвергнутых ХЛТ с конкурентным введением только цисплатина, получили все 5 инфузий цисплатина, 62 (26,7%), 15 (6,5%), 4 (1,7%) пациентки получили четыре, три и две инфузии цисплатина соответственно. Двум пациенткам (0,9%) было проведено 6 введений цисплатина из-за продления времени лечения в связи с праздничными выходными в работе клиники. Медиана количества введений цисплатина во второй группе составила 5 (от 2 до 6). При сравнении количества курсов конкурентной химиотерапии, несмотря на ожидаемую более высокую токсичность полирадиосенсибилизации, мы не выявили статистически значимой разницы между группами.

В таблице 1 приведен сравнительный анализ частоты и степени опухолевого ответа по группам. В I группе (ХЛТ с полирадиосенсибилизацией) полная регрессия опухоли отмечалась в 226 (95,8 %) случаях, частичная регрессия в 9 (3,8 %), прогрессирование процесса в 1 (0,4 %) случае. Стабилизации опухолевого процесса в данной группе не наблюдалось. Во II группе (ХЛТ в классическом режиме) ПР опухоли отмечалась в 201 (86,6 %) случаях, ЧР в 23 (9,9 %), стабилизация процесса в 7 (3%) случаях и прогрессирование процесса в 1 (0,5 %) случае.

**Таблица 1**

**Сравнительная оценка частоты и степени опухолевого ответа в зависимости от метода лечения**

Группа	Полная регрессия		Частичная регрессия		Стабилизация процесса		Прогрессирование		Всего
	n	%	n	%	n	%	n	%	
I	226	95,8*	9	3,8*	0	0	1	0,4	236 (100%)
II	201	86,6*	23	9,9*	7	3	1	0,5	232 (100%)
Всего	427	91,2	32	6,8	7	1,5	2	0,5	468 (100%)

\*различия достоверны (p<0,05)

При анализе объективного эффекта лечения (ОЭ, сумма полных и частичных регрессий) было выявлено следующее: в первой группе объективный эффект был получен в 99,6 % случаев, а в группе стандартной ХЛТ – в 96,5 %; при этом в группе полирадиосенсибилизации отмечалась большая доля полных регрессий. Таким образом, при проведении конкурентной полихимиотерапии (I группа) по сравнению со II группой были получены статистически достоверно лучшие непосредственные результаты.

Всего с плоскоклеточным РШМ лечение получили 428 пациенток. Объективный эффект отмечался в 421 (98,3 %) случаях. Из них у 392 (91,6 %) пациенток наблюдался полный эффект, у 29 (6,8 %) – частичный эффект. Стабилизация процесса при данном типе опухоли отмечена у 6 (1,4 %) больных. Прогрессирование заболевания наблюдалось лишь в одном (0,2 %) случае. В группе больных, получивших ХЛТ с полирадиосенсибилизацией (217 больных) ОЭ отмечался в 216 (99,4 %) случаях. Из них в 208 (95,8 %) случаях наблюдалась полная регрессия опухоли, в 8 (3,6 %) – частичная регрессия. Стабилизации заболевания в данной подгруппе больных не наблюдалось. Прогрессирование процесса при проведении данного режима лечения было отмечено в одном (0,6 %) случае.

Среди пациенток с плоскоклеточным РШМ, получивших стандартную ХЛТ (211 больных) объективный эффект отмечался в 205 (97,1 %) случаях. Из них в 184 (87,2 %) случаях наблюдалась ПР опухоли, в 21 (9,9 %) – ЧР. Стабилизация процесса при проведении данного режима лечения отмечена в 6 (2,9 %) случаях. Прогрессирования заболевания в данной подгруппе больных не наблюдалось.

Всего с аденокарциномой шейки матки получили лечение 23 пациентки. ОЭ отмечался в 21 (91,3 %) случае. Из них у 18 (78,2 %) больных наблюдался полный эффект, а частичный эффект – у 3 (13 %) больных. Стабилизация процесса при данном типе опухоли отмечена у одной (4,4 %) больной. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 4 (4,4 %) пациенток. Как вид-

но из приведенных цифр, результаты лечения больных с аденокарциномой были значительно хуже, чем у больных с плоскоклеточным РШМ ( $p=0,041$ ). При этом, результаты лечения больных аденокарциномой шейки матки в первой группе были лучше, чем в группе стандартной ХЛТ: объективный ответ был достигнут у 100 % и 85,7 % больных первой и второй групп соответственно (различия незначимы,  $p=0,184$ ).

При анализе непосредственных результатов в зависимости от формы роста опухоли было выявлено, что число ПР значительно выше при экзофитном РШМ (98%) чем при эндофитном и смешанном росте РШМ (89,2%) ( $p=0,036$ ). Мы также анализировали результаты лечения в зависимости от формы роста опухоли и метода химиолучевой терапии. При экзофитных опухолях достоверных различий между группами не определялось: количество ПР составило 100% и 96,5% в I и II группах соответственно. Однако, среди больных с эндофитной и смешанной формой роста опухоли непосредственные результаты лечения в группе полирадиосенсибилизации были значимо лучше, чем в группе стандартной химиолучевой терапии: ПР составила 94,7% и 83,3%, соответственно ( $p= 0,024$ ).

Также был проведен сравнительный анализ результатов лечения в зависимости от размеров первичной опухоли. Из 205 больных с исходным размером опухоли  $< 5$  см, у 199 (97,1 %) наблюдалась полная регрессия опухоли, у 5 (2,4 %) – частичная регрессия, и в одном случае – стабилизация процесса. Прогрессирования процесса в этой подгруппе больных не отмечалось. Частота ПР в первой группе была выше, чем в группе стандартной ХЛТ, хотя разница статистически незначима.

Из 263 больных с исходным размером опухоли  $\geq 5$  см у 228 (86,6 %) была достигнута ПР, у 27 (10,3 %) – ЧР, у 6 (2,3 %) – СП, и у одной – прогрессирование процесса.

Мы также анализировали результаты лечения в зависимости от размера опухоли и метода химиолучевой терапии. При размере опухоли менее 5 см достоверных различий между группами не определялось. Однако, при размере опухоли 5 см и более, непосредственные результаты лечения в группе полирадио-

сенсibilизации были лучше, чем в группе стандартной химиолучевой терапии: частота ПР составила 93,5% и 79,2% в I и II группах соответственно ( $p = 0,013$ ).

Таким образом, как видно из приведенных данных, химиолучевое лечение с полирадиосенсibilизацией по сравнению со стандартной химиолучевой терапией позволило улучшить непосредственные результаты лечения больных с местно – распространенными формами РШМ ( $p < 0,05$ ), что особенно заметно при наличии таких неблагоприятных факторов, как гистологический вариант аденокарциномы, эндофитной и смешанной формы роста опухоли, размеров первичной опухоли  $\geq 5$  см.

Согласно результатам молекулярно-генетического анализа, всего у 205 (43,8%) больных из 468, вошедших в исследование, были выявлены Р1К3СА-мутации. Из них, в первой группе у 109 (46,2%) больных, во второй группе у 96 (41,4%).

Мы проанализировали непосредственные результаты лечения в зависимости от статуса Р1К3СА гена. У больных с выявленными мутациями Р1К3СА в 174 случаях (84,8 %) удалось достичь полной регрессии опухоли, в 23 случаях (11,2 %) - частичной регрессии, в 6 случаях (2,9 %) – стабилизации процесса и в 2 случаях (1,1 %) – развивалось прогрессирование опухоли. Среди больных, без определяемых мутаций Р1К3СА полная регрессия выявлена в 253 случаях (96,2 %), в 9 случаях (3,4 %) - частичная регрессия, в одном случае (0,4 %) – стабилизация процесса. Прогрессирования опухоли в этой группе больных не отмечалось. Преимущество в частоте полных регрессий у больных без мутаций Р1К3СА статистически значимо (тест Манн-Уитни,  $p = 0,001$ ). Таким образом, в нашем исследовании, наличие Р1К3СА-мутаций было неблагоприятным фактором, значительно ухудшающим непосредственные результаты химиолучевой терапии местно-распространенных форм РШМ.

Мы также анализировали результаты лечения в зависимости от наличия Р1К3СА-мутаций при РШМ и метода химиолучевой терапии. Так, среди больных без определяемых мутаций Р1К3СА достоверных различий между группами не определялось. Количество больных с полной регрессией опухоли соста-

вило 98,4% и 94,1% в первой и второй группах соответственно.

Однако, при анализе результатов лечения в зависимости от метода химиолучевой терапии было выявлено, что среди больных с Р1К3СА-мутациями полной регрессии опухоли удалось достичь в 92,6% и 76% случаях в первой и второй группах соответственно. Непосредственные результаты лечения в первой группе (полирадиосенсибилизации) были значительно (достоверно) лучше чем в группе стандартной химиолучевой терапии ( $p = 0,011$ ). Таким образом, в нашем исследовании, наличие Р1К3СА-мутаций было неблагоприятным фактором, значительно ухудшающим результаты химиолучевой терапии местнораспространенных форм РШМ. Однако, как видно из приведенных данных, химиолучевое лечение с полирадиосенсибилизацией по сравнению со стандартной химиолучевой терапией позволило повысить непосредственные результаты лечения прогностически неблагоприятной группы больных местно – распространенным РШМ с мутациями гена Р1К3СА.

Согласно результатам молекулярно-биологических анализов, проведенных по вышеуказанной методике, всего в 294 (62,8%) образцах из 468, вошедших в исследование, была выявлена ВПЧ инфекция. Из них, в 237 (80,6%) случаях определялся ВПЧ тип 16, а в 57 случаях (19,4%) – ВПЧ 18-го типа. При этом, у 28 больных (9,5%) определялись оба вида вируса (16 и 18) одновременно. В группе больных, у которых была выявлена ВПЧ инфекция, в 272 случаях (92,5%) удалось достичь полной регрессии опухоли, в 18 случаях (6,1%) – частичной регрессии, в 2-х случаях (2,9%) – стабилизации процесса и в 2 случаях (1,1%) – развивалось прогрессирование опухоли. Среди больных, без определяемой ВПЧ инфекции, в 155 случаях (89,5%) удалось достичь полной регрессии опухоли, в 14 случаях (8,1%) - частичной регрессии, в 5-и случаях (2,4%) – стабилизации процесса. Прогрессирования опухоли в этой группе больных не отмечалось.

Мы также анализировали результаты лечения в зависимости от наличия ВПЧ инфекции при инвазивном РШМ и метода химиолучевой терапии. Среди больных первой группы (полирадиосенсибилизации), у которых не была выявлена ВПЧ инфекция, в

86 случаях (94,5 %) удалось достичь полной регрессии опухоли, в 5-и случаях (5,5 %) - частичной регрессии, стабилизации процесса и прогрессирования опухоли в этой группе больных не отмечалось. Среди больных второй группы (стандартной химиолучевой терапии), у которых не была выявлена ВПЧ инфекция, в 69 случаях (83,2 %) удалось достичь полной регрессии опухоли, в 9 случаях (10,7 %) - частичной регрессии, в 5 случаях (6,1 %) - стабилизации процесса. Прогрессирования опухоли в этой группе больных не отмечалось.

Среди больных с выявленной ВПЧ инфекцией в первой группе (полирадиосенсибилизации) в 140 случаях (96,6 %) удалось достичь полной регрессии опухоли, в 4 случаях (2,8 %) - частичной регрессии и в одном случае (0,6 %) наблюдалось прогрессирование опухоли. Стабилизации процесса в этой группе больных не отмечалось. Среди больных второй группы (стандартной химиолучевой терапии) у которых была выявлена ВПЧ инфекция, в 132 случаях (88,6 %) удалось достичь полной регрессии опухоли, в 14 случаях (9,4 %) - частичной регрессии, в 2 случаях (1,3 %) - стабилизации процесса и в одном случае (0,7 %) наблюдалось прогрессирование опухоли.

Статистическая обработка полученных данных методом непараметрического анализа для двух независимых выборок (тест Манн-Уитни) не выявила достоверной разницы по непосредственным результатам в группах больных в зависимости от наличия ВПЧ инфекции ( $p = 0,357$ ). Таким образом, в нашем исследовании, наличие ВПЧ инфекции не влияло на результаты химиолучевой терапии местно-распространенных форм РШМ.

С целью оценки эффективности комбинированной внутриполостной/внутриканальной (ВТ) был проведен сравнительный анализ результатов лечения местно-распространенного РШМ с применением внутриполостной (ВП) и ВТ брахитерапии. Для брахитерапии применялся 24-канальный afterloading system аппарат с источником излучения  $^{192}\text{Ir}$  высокой мощности дозы, РОД составила 7 Гр, 2 раз в неделю, всего 4 фракции до СОД – 28 Гр; доза назначалась на объем HRCTV, который контурировался на серии МРТ снимков с аппликатором на месте. С целью



лучшей визуализации как опухоли и шейки матки так и аппликаторов с или без игл, МРТ сканирование проводилось в паратрансверзальной плоскости перпендикулярно кольпостату и оси шейки матки (параллельно плоскости кольцевой части аппликатора) в Т2 режиме. Расчет суммарных доз ДЛТ и брахитерапии проводился с помощью линейно-квадратичной модели с учетом  $\alpha/\beta$  10 Гр для опухоли и ранних эффектов лучевой терапии, и  $\alpha/\beta$  3 Гр для поздно реагирующих тканей.

В группе внутрисполостной брахитерапии средняя доза в HRCTV ( $D_{90\text{HRCTV}}$  – средняя доза, покрывающая 90% объема высоко риска) составила 79,2 Гр (стандартное отклонение 12 Гр) при перерасчете на классическое фракционирование по 2 Гр (EQD2). В группе внутритканевой брахитерапии средняя доза в HRCTV благодаря применению интерстициальных игл была значительно выше и составила 88,7 Гр при стандартном отклонении 8 Гр (EQD2;  $p < 0.05$ ). Во время аппликации в параметральную клетчатку вводили от 2 до 6 игл, чаще всего – 4.

**Показатели выживаемости больных РШМ после лечения.** Медиана времени наблюдения составила 29 месяцев (3 – 73 месяцев). Среднее время наблюдения составило 31,6 месяцев (стандартное отклонение 17,2). В результате лечения всего у 427 (91,2%) больных удалось достичь полной регрессии заболевания. В 89 (20,8 %) случаях был зарегистрирован рецидив заболевания. Из них в 34 (38,2%) случаях был выявлен локорегиональный рецидив (ЛРР), в 55 (61,8%) – отдаленные метастазы (ОМ), в 9 (10,1%) – сочетанные рецидивы (СР – локорегиональный рецидив и отдаленные метастазы одновременно), в 46 случаях (51,7%) наблюдались только отдаленные метастазы. Наиболее частыми локализациями метастазов являлись парааортальные лимфатические узлы (11 случаев; 20%), кости (16 случаев; 29,1%), легкие (9 случаев; 16,4%), медиастинальные лимфатические узлы (5 случаев; 9,1%), надключичные лимфатические узлы (8 случаев; 14,5%), множественные (6 случаев; 10,9%).

Среди больных первой группы (ХЛТ с полирадиосенсибилизацией и внутритканевой HDRVt брахитерапией) полная регрессия наблюдалась в 226 (96 %) случаях. У 37 (16,4 %) из этих

пациенток был установлен рецидив заболевания. В 12 (32,4 %) случаях наблюдались локорегиональные рецидивы в малом тазу, в 25 (67,6 %) случаях – отдаленные метастазы и в 3 (8,1 %) случаях – сочетанные рецидивы.

Во второй группе (классической ХЛТ) ПР наблюдалась в 201 (86,6 %) случае. У 52 (25,9 %) из этих пациенток был установлен рецидив заболевания. В 22 (42,3 %) случаях наблюдались локорегиональные рецидивы в малом тазу, в 30 (57,7%) случаях – отдаленные метастазы и в 6 (11,5 %) случаях - сочетанные рецидивы.

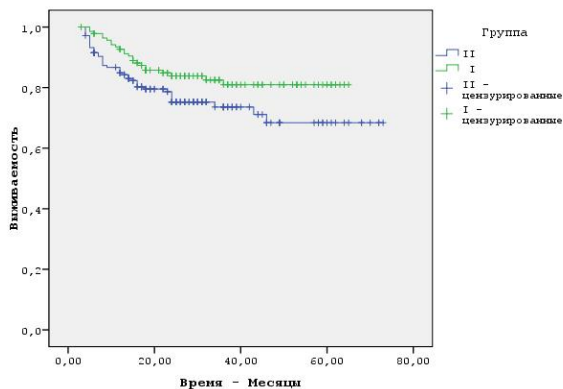
Как видно из приведенных данных частота рецидивирования была значительно выше во второй группе (стандартной химиолучевой терапии) по сравнению с экспериментальной группой: 52 (25,9 %) и 37 (16,4 %) случаев соответственно ( $p \leq 0,005$ ).

Полученные цифры выявили значительное уменьшение вероятности локорегиональных рецидивов в первой группе по сравнению со второй: 32,4% (12 больных) и 42,3 % (22 больных) соответственно. Данный факт, вероятно, был обусловлен внутритканевым компонентом брахитерапии, что позволило значительно повысить дозу ионизирующего излучения в области первичной опухоли, применением одновременного интегрированного буста дистанционной радиотерапии на метастатические региональные лимфатические узлы, а также дополнительным повышением чувствительности опухоли к лучевой терапии с помощью полирадиосенсибилизации.

Погодовая безрецидивная выживаемость (LCDFS) для всех больных с ПР составила: к концу первого года – 88 %, двухлетняя LCDFS – 82 %, трехлетняя DFS – 77 %, 5-летняя LCDFS – 74 %. При анализе локо-региональной безрецидивной выживаемости в зависимости от метода лечения было выявлено следующее: годовая, двух-, трех- и пятилетняя LCDFS выживаемость составили соответственно, в первой группе – 95.2%, 87.4%, 83.2% и 80.7%, во второй группе – 90.5%, 78.8%, 72.1% и 67.2% соответственно (рис. 1).

Таким образом, сравнительный анализ показателей локо-

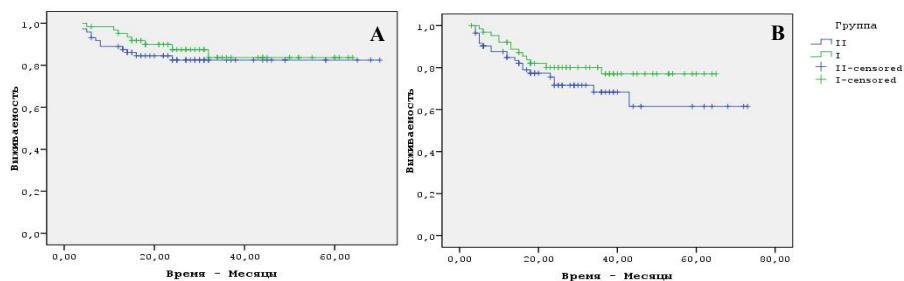
региональной безрецидивной выживаемости показал, что эффективность лечения больных местно-распространенным РШМ ПА – IVA стадий увеличивается при одновременном применении цисплатина и гемцитабина в качестве радиомодифицирующего агента и внутритканевой брахитерапии по сравнению со стандартной химиолучевой терапией ( $p=0.029$ ).



**Рис. 1. Локо-региональная безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным РШМ в зависимости от метода лечения**

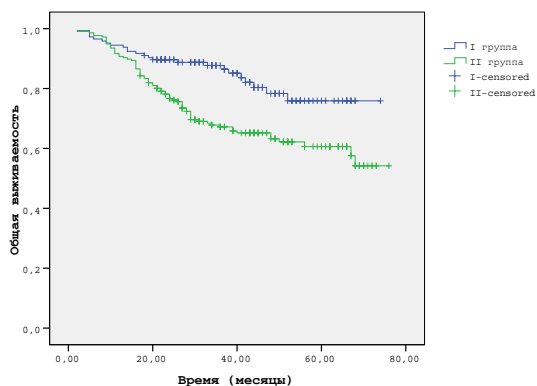
Также следует отметить, что отдаленное метастазирование и местные рецидивы чаще встречались в группе стандартной химиолучевой терапии, чем в группе полирадиосенсибилизации. При анализе локо-региональной безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия метастазов в региональных лимфатических узлах было выявлено следующее: годовая, двух-, трех- и пятилетняя LCDFS выживаемость составили 93.8%, 88.4%, 86.6% и 83.1% при отсутствии метастазов в региональных лимфатических узлах, и 87.2%, 78.7%, 72.1% и 68.4% ( $p=0,018$ ) при наличии метастазов в региональных лимфатических узлах. Таким образом, присутствие метастазов в региональных лимфатических узлах является неблагоприятным фактором, значительно ухудшающим результаты лечения. Однако, при более детальном изучении безрецидивной выживаемости среди пациенток с метастазами в региональных лимфатических узлах, мы выявили, что результаты лечения были значительно лучше в группе поли-

радиосенсибилизации чем в группе стандартной химиолучевой терапии (лог-ранговый метод,  $p=0,027$ ) (см. рис. 2).



**Рис. 2. Локо-региональная безрецидивная выживаемость больных местно–распространенным РШМ при отсутствии (А) и наличии (В) метастазов в региональных лимфатических узлах в зависимости от метода лечения**

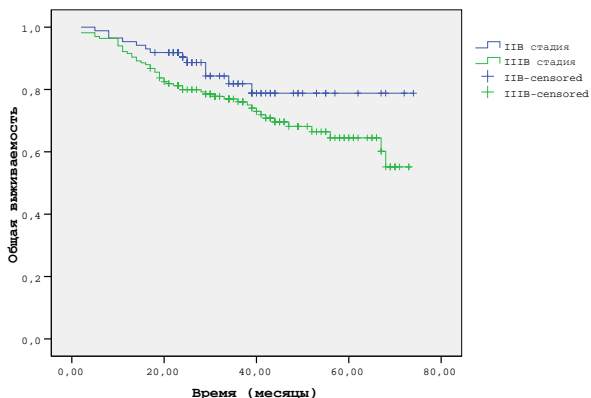
Общая выживаемость (OS) для всех 468 пациенток, включенных в исследование составила к концу первого года 92%, двухлетняя OS – 82%, трехлетняя OS – 75%, 5-летняя OS – 66%. При анализе общей выживаемости в зависимости от метода лечения было выявлено следующее: годовая, двух-, трех- и пятилетняя OS выживаемость составили соответственно, в первой группе – 96.7%, 89.4%, 87.2% и 76.1%, во второй группе – 91.5%, 79.9%, 70.3% и 62.4% соответственно (рис. 3) ( $p=0.028$ ).



**Рис. 3. Показатели общей выживаемости больных в зависимости от метода лечения**

Таким образом, сравнительный анализ показателей общей выживаемости показал, что эффективность лечения больных местно-распространенным РШМ IIА – IVА стадий увеличивается при одновременном применении цисплатина и гемцитабина в качестве радиомодифицирующего агента и внутритканевой брахитерапии по сравнению со стандартной химиолучевой терапией.

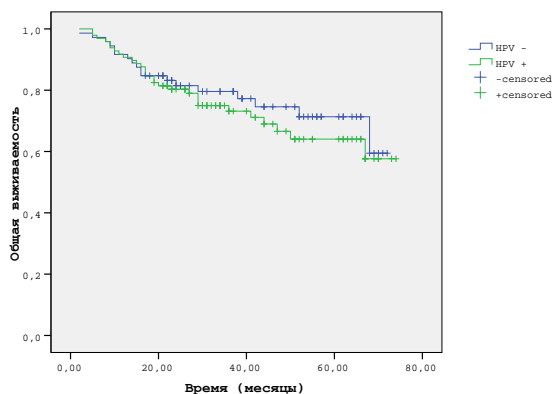
При сравнительном анализе общей выживаемости в зависимости от метода лечения, мы анализировали и сравнивали показатели пациенток со IIВ и IIIВ стадиями РШМ в связи с тем, что у абсолютного большинства (78%) больных в нашем исследовании был диагностирован РШМ именно в этих стадиях. При анализе общей выживаемости в зависимости от стадии заболевания было выявлено следующее: годовая, двух-, трех- и пятилетняя OS выживаемость составили 95.1%, 90.7%, 84.1% и 78.4% при IIВ стадии РШМ и 92.3%, 81.2%, 76.3% и 64.5% при IIIВ стадии РШМ, соответственно. Согласно полученным результатам OS выживаемость была значительно лучше при IIВ стадии РШМ, чем при IIIВ стадии ( $p=0,018$ ) (см. рис. 4).



**Рис. 4. Показатели общей выживаемости больных в зависимости от стадии рака шейки матки**

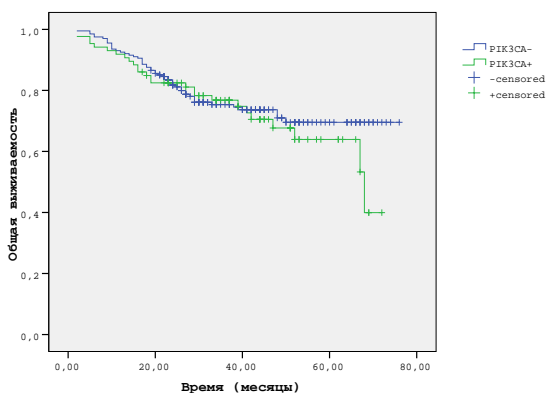
При анализе общей выживаемости в зависимости от наличия HPV16/18 инфекции было выявлено следующее: годовая, двух-, трех- и пятилетняя выживаемость составили 91.7%, 81.9%, 79.6% и 71.4% при отсутствии HPV16/18 инфекции и 91.6%, 80.6%,

73.7% и 64.1% при наличии HPV16/18 инфекции, статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,494$ ) (рис. 5).



**Рис. 5. Общая выживаемость больных местно–распространенным РШМ в зависимости от инфицированности папилломавирусом человека (HPV16/18)**

При анализе общей выживаемости в зависимости от наличия мутаций в гене PIK3CA было выявлено следующее: годовая, двух-, трех- и пятилетняя выживаемость составили 92.5%, 81.2%, 75.2% и 70.1% при отсутствии мутаций в гене PIK3CA и 91.3%, 82.4%, 76.5% и 63.7% при наличии мутаций в гене PIK3CA ( $p=0,17$ ) (рис. 6).



**Рис. 6. Общая выживаемость больных местно–распространенным РШМ в зависимости от наличия мутаций в гене PIK3CA**

## Реакции и осложнения лучевой терапии больных РШМ.

Одной из наиболее часто встречающихся ранних реакций была гематологическая токсичность, причиной чего являлось применение конкурентной химиотерапии в обеих группах больных. С целью оценки гематологической токсичности мы провели сравнительный анализ содержания в периферической крови гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов до начала, во время, а также непосредственно после лечения (регистрировались максимально низкие показатели). Острая гематологическая токсичность определялась согласно критериям RTOG. Средняя концентрация гемоглобина на момент поступления в стационар составила в I группе 116,5 г/л (SD – 17,2), во II группе – 121,8 г/л (SD – 19,3). Средние от минимальных значений были: в I группе 88,4 г/л (SD – 11,7), во II группе – 94,3 г/л (SD – 13,1). У 278 (59,4%) больных наблюдалась анемия той или иной степени. При этом у 140 (29,9%) больных развилась анемия I степени, у 111 (23,7%) – II степени, у 26 (5,6%) – III степени и в одном случае (0,2%) – IV степени по RTOG Acute Toxicity Criteria. Анемия развивалась не только в связи с химиотерапией, но и в результате длительных и/или обильных кровотечений из половых путей. Во всех случаях анемия III – IV степени была ликвидирована с помощью переливания крови и не явилась причиной прекращения лечения. В I группе у 155 (65,7%) больных наблюдалась анемия той или иной степени выраженности. Анемия I, II, III и IV степени встречалась в 89 (37,7%), 49 (20,8%), 16 (6,8%) и 1 (0,4%) случаях соответственно. Во II группе у 123 (53%) больных наблюдалась анемия той или иной степени выраженности. Анемия I, II и III степени наблюдалась в 51 (22%), 62 (26,7%), 10 (4,3%) случаях соответственно. При сравнении частоты возникновения и степени тяжести анемии в зависимости от метода лечения было выявлено, что анемия I степени значительно (значения, близкие к достоверным,  $p = 0,0521$ ) чаще встречалась в I группе (полихимиорадисенсибилизации), чем в группе стандартной химиолучевой терапии - 89 (37,7%) и 51 (22%) случаев в I и II группах соответственно. Однако, по частоте развития анемии II и III степени между группами значимой разницы не

наблюдалось – 65 (27,6%) и 72 (31%) случаев в I и II группах соответственно ( $p = 0,426$ ). При этом во II группе не было отмечено случаев анемии IV степени. Таким образом, между группами не было выявлено существенных различий по критерию возникновения анемии II – IV степени.

Среднее число нейтрофилов в периферической крови среди всех больных до начала лечения составило  $6,07 \cdot 10^9$  /л (стандартное отклонение –  $2,73 \cdot 10^9$  /л). При этом количество нейтрофилов варьировало от  $1,89 \cdot 10^9$  /л до  $12,47 \cdot 10^9$  /л (диапазон –  $10,58 \cdot 10^9$  /л). У пациенток первой группы среднее число нейтрофилов до начала лечения составило  $5,58 \cdot 10^9$  /л (стандартное отклонение –  $2,11 \cdot 10^9$  /л). При этом количество нейтрофилов варьировало от  $1,89 \cdot 10^9$  /л до  $12,47 \cdot 10^9$  /л (диапазон –  $10,58 \cdot 10^9$  /л). У пациенток второй группы среднее число нейтрофилов до начала лечения составило  $6,01 \cdot 10^9$  /л (стандартное отклонение –  $2,85 \cdot 10^9$  /л). При этом количество нейтрофилов варьировало от  $3,74 \cdot 10^9$  /л до  $11,32 \cdot 10^9$  /л (диапазон –  $7,58 \cdot 10^9$  /л). Достоверной разницы между группами по количеству нейтрофилов в периферической крови до начала лечения не наблюдалось ( $p=0,636$ ).

В результате лечения среди всех больных нейтропении 0 степени наблюдалась у 272 (58,1%) больных, I степени у 105 (22,4%) больных, II степени – у 57 (12,3%) больных, III степени – у 28 (5,9%) пациенток и IV степени – в 6 (1,3%) случаях из 468 пациенток. Среднее от минимального числа нейтрофилов во время лечения среди всех больных составило  $2,54 \cdot 10^9$  /л (стандартное отклонение –  $1,71 \cdot 10^9$  /л). При этом количество нейтрофилов варьировало от  $0,01 \cdot 10^9$  /л до  $5,67 \cdot 10^9$  /л (диапазон –  $5,66 \cdot 10^9$  /л).

В I группе нейтропении 0, I, II, III и IV степени встречалась в 125 (52,9%), 63 (26,8%), 27 (11,4%), 17 (7,2%) и 4 (1,7%) случаев соответственно. В этой группе у 125 (52,9%) пациенток количество нейтрофилов не опускалось ниже нормальных показателей. Среднее от минимального числа нейтрофилов во время лечения среди больных первой группы составило  $2,35 \cdot 10^9$  /л (стандартное отклонение –  $2,13 \cdot 10^9$  /л). При этом количество нейтрофилов варьировало от  $0,01 \cdot 10^9$  /л до  $5,67 \cdot 10^9$  /л (диапазон –  $5,66 \cdot 10^9$  /л).

Во II группе нейтропении 0, I, II, III и IV степени наблюда-



лась в 147 (63,3%), 42 (18,2%), 30 (12,9%), 11 (4,7%) и 2 (0,9%) случаях соответственно. В этой группе у 147 (63,3%) пациенток количество нейтрофилов не опускалось ниже нормальных показателей. Среднее от минимального числа нейтрофилов во время лечения среди больных второй группы составило  $2,73 \cdot 10^9$ /л (стандартное отклонение –  $1,88 \cdot 10^9$  /л). При этом количество нейтрофилов варьировало от  $0,01 \cdot 10^9$  /л до  $5,69 \cdot 10^9$  /л (диапазон -  $5,68 \cdot 10^9$  /л). При сравнении частоты возникновения и степени тяжести нейтропении в зависимости от метода лечения было выявлено, что нейтропения I степени значительно чаще встречалась в I группе (полихимиорадисенсибилизации), чем в группе стандартной химиолучевой терапии - 63 (26,8%) и 42 (18,2%) случаев в I и II группах соответственно (разница достоверна,  $p = 0,0433$ ) (см. таб. 4.4). Однако, по частоте развития нейтропении II – IV степени между группами достоверной разницы не наблюдалось – 48 (20,3%) и 43 (18,5%) случаев в I и II группах соответственно ( $p = 0,437$ ). Таким образом, между группами не было выявлено существенных (достоверных) различий в частоте клинически значимой нейтропении II – IV степени.

В I группе тромбоцитопения 0, I, II, III и IV степени встречалась в 125 (52,9%), 63 (26,8%), 27 (11,4%), 17 (7,2%) и 4 (1,7%) случаях соответственно. В этой группе у 125 (52,9%) пациенток количество тромбоцитов не опускалось ниже нормальных показателей. Среднее от минимального числа тромбоцитов во время лечения среди больных первой группы составило  $116,4 \cdot 10^9$ /л (стандартное отклонение –  $29,7 \cdot 10^9$  /л). При этом количество тромбоцитов варьировало от  $12 \cdot 10^9$  /л до  $183 \cdot 10^9$  /л (диапазон -  $171 \cdot 10^9$  /л). Во II группе тромбоцитопения 0, I и II степени наблюдалась в 185 (79,7%), 37 (15,9%), 10 (4,4%) случаях соответственно. Снижения уровня тромбоцитов III и IV степени не наблюдалось. В этой группе у 185 (79,7%) пациенток количество тромбоцитов не опускалось ниже нормальных показателей. Среднее от минимального числа тромбоцитов во время лечения среди больных второй группы составило  $131,6 \cdot 10^9$ /л (стандартное отклонение –  $41,2 \cdot 10^9$  /л). При этом количество тромбоцитов варьировало от  $61 \cdot 10^9$  /л до  $210 \cdot 10^9$  /л (диапазон -  $149 \cdot 10^9$  /л).

Таким образом, согласно полученным результатам, гематологическая токсичность в виде нейтропении и тромбоцитопении I степени чаще встречалась в первой группе больных (получивших инфузии цисплатина и гемцитабина). При этом, только острая нейтропения и тромбоцитопения первой степени достоверно чаще встречались в первой группе ( $p < 0,05$ ). Однако значительных различий по гематологической токсичности II – IV степеней между двумя группами выявлено не было.

В первой группе больных острая гастроинтестинальная токсичность в виде рвоты той или иной степени наблюдалась в 201-х случаях (85,2%). При этом, рвота I, II, III и IV степени наблюдалась в 112 (47,6%), 75 (31,8%), 11 (4,6%) и 3 (1,2%) случаях соответственно. У 35 (14,8%) больных не отмечалось рвоты. Во второй группе больных острая гастроинтестинальная токсичность в виде рвоты той или иной степени наблюдалась в 99 случаях (42,7%). При этом, рвота I, II и III степени наблюдалась в 59 (25,4%), 38 (16,4%) и 2 (0,9%) случаях соответственно. У 133 (57,3%) больных не отмечалось рвоты. При сравнении частоты возникновения и степени тяжести рвоты в зависимости от метода лечения было выявлено, что случаи развития рвоты II – III степени чаще встречались в I группе (полихимиорадисенсибилизации), чем во II группе (стандартной химиолучевой терапии) – 86 (35,4%) и 40 (17,3%) случаев в I и II группах соответственно (различия достоверны,  $p = 0,008$ ). Таким образом, рвота II – III степени значительно чаще встречалась в I группе (полихимиорадисенсибилизации), чем во II группе (стандартной химиолучевой терапии). При этом, всего в 3 случаях среди больных первой группы развивалась рвота IV степени, которая лишь в одном случае стала причиной вынужденного перерыва в лечении на 3 дня.

В первой группе больных острая гастроинтестинальная токсичность в виде диареи той или иной степени наблюдалась в 131 случае (55,5%). При этом, диарея I, II, III и IV степени наблюдалась в 81 (34,3%), 38 (16,1%), 9 (3,8%) и 3 (1,3%) случаях соответственно. У 105 (44,5%) больных не отмечалось диареи.

Во второй группе больных острая гастроинтестинальная токсичность в виде диареи той или иной степени наблюдалась в

119 случаях (51,3%). При этом, диарея I, II, III и IV степени наблюдалась в 91 (39,2%), 21 (9,1%), 5 (2,2%) и 2 (0,9%) случаях соответственно. У 113 (48,7%) больных не отмечалось диареи.

При сравнении частоты возникновения и степени тяжести диареи в зависимости от метода лечения было выявлено, что диарея II – IV степени чаще встречались в I группе (полихимио- радиосенсибилизации), чем во II группе (стандартной химиолучевой терапии) – 50 (21,2%) и 28 (12,2%) случаев в I и II группах соответственно (различия достоверны,  $p = 0,016$ ). При этом, всего в 3 случаях среди больных первой группы развивалась диарея IV степени, которая в двух случаях стала причиной вынужденного перерыва в лечении на 2 и на 5 дней (табл. 2).

**Таблица 2**

**Частота и степень тяжести диареи в зависимости от метода лечения**

Группа	Степень острой токсичности					Всего
	0	I	II	III	IV	
I	105 (44,5%)	81 (34,3%)	38 (16,1%)	9 (3,8%)	3 (1,3%)	236 (100%)
II	113 (48,7%)	91 (39,2%)	21 (9,1%)	5 (2,2%)	2 (0,9%)	232 (100%)
Всего	218 (46,6%)	172 (36,8%)	59 (12,5%)	14 (3%)	5 (1,1%)	468 (100%)

В итоге, при сравнительном анализе острых лучевых реакций достоверно была выявлена более выраженная токсичность со стороны кроветворной системы (острая гематологическая токсичность в виде нейтропении и тромбоцитопении) и желудочно-кишечного тракта (тошнота/рвота и диарея) в группе полихимио- радиосенсибилизации. При этом явления местных лучевых реакций практически не отличались между группами. Однако, в абсолютном большинстве случаев эти реакции быстро купировались, и лишь в редких случаях приводили к перерывам в лечении.

Поздние лучевые осложнения со стороны прямой кишки, сроки возникновения которых в обеих группах мало отличались и составили в среднем (медиана) для всех больных 13 месяцев.

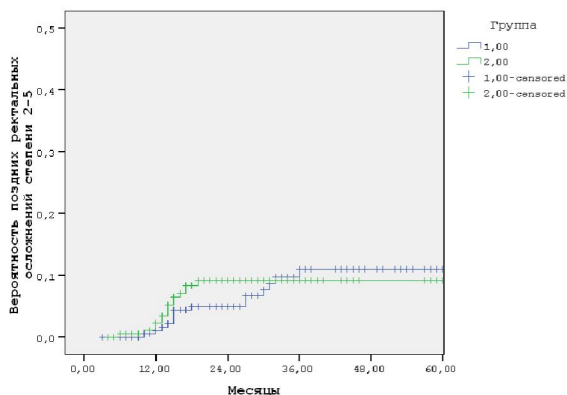
В анализ поздних ректитов были включены всего 427 пациентов, достигших полной регрессии опухоли. Мы рассматривали такие синдромы, как кровотечение, фистула, проктит и стеноз прямой кишки. Те или иные явления поздних осложнений со стороны прямой кишки отмечали 108 больных (25,3 %). Наиболее часто встречающимися осложнениями из вышеперечисленного были проктит и кровотечение.

Всего у 66 больных (15,5 %) отмечался проктит той или иной степени. При этом, проктит I, II и III степени наблюдался в 53 (12,4%), 11 (2,6%), и двух (0,5%) случаях соответственно. У 361 (84,5%) пациентки явлений позднего проктита не отмечалось. Проктитов IV степени не наблюдалось. В первой группе всего у 31 больного (13,7%) отмечался проктит той или иной степени. При этом, проктит I, II и III степени наблюдался в 25 (11,1%), 5 (2,2%), и 1 (0,4%) случаях соответственно. У 195 (86,3%) пациентки явлений позднего проктита не отмечалось. Во второй группе всего у 35 больных (17,4%) отмечался проктит той или иной степени. При этом, проктит I, II и III степени наблюдался в 28 (13,9%), 6 (2,9 %), и 1 (0,6%) случаях соответственно. У 166 (82,6%) пациентки явлений позднего проктита не отмечалось. Проктит I – III степени несколько чаще встречался во II группе (стандартной химиолучевой терапии), чем в I группе (полихимиорадисенсибилизации) – в 31 (13,7 %) случае в 35 (17,4 %) случаях в I и II группах соответственно (различия не достоверны,  $p = 0,358$ ).

В первой группе всего у 24 больных (10,6 %) отмечалось прямокишечное кровотечение той или иной степени. При этом, кровотечение I, II и III степени наблюдалось в 14 (6,2 %), 9 (4 %), и 1 (0,4 %) случаях соответственно. У 202-х (86,3%) пациенток явлений позднего кровотечения не отмечалось. Кровотечения IV степени не наблюдалось. В этой группе у 18 (8%) больных наблюдались одновременно явления как проктита, так и прямокишечного кровотечения. Во второй группе всего у 28 больных (13,8 %) отмечалось прямокишечное кровотечение той или иной степени. При этом, кровотечение I, II и III степени наблюдалось в 19 (9,6%), 7 (3,6 %), и 2 (0,6 %) случаях соответственно. У 173

(86,2%) пациенток явлений позднего кровотечения не отмечалось. Кровотечения IV степени не наблюдалось. В этой группе у 14 (7%) больных наблюдались одновременно явления как проктита, так и прямокишечного кровотечения. При сравнении частота кровотечений I – III степени была несколько выше во II группе (стандартной химиолучевой терапии), чем в I группе (полихимиорадисенсибилизации) – в 24 (10,6%) случаях и в 35 (17,4%) случаях в I и II группах соответственно ( $p = 0,076$ ). В обеих группах не было зафиксировано ни одного случая кровотечения IV степени. Таким образом, между группами не было выявлено существенных (достоверных) различий по критерию возникновения позднего постлучевого кровотечения из прямой кишки.

Мы также провели анализ частоты встречаемости и степени тяжести поздних лучевых осложнений со стороны прямой кишки в зависимости от времени, прошедшего с момента окончания лечения. Лучевые реакции начинали регистрироваться с 12 месяца и достигали максимума к 36 месяцу. Наибольший подъем наблюдался в период с 12 по 26 месяцы (см. рис. 7). При анализе частоты встречаемости, степени тяжести и времени возникновения более выраженных (II – V степени) поздних лучевых осложнений со стороны прямой кишки в зависимости от метода лечения, мы также не выявили статистически достоверной разницы между группами ( $p=0,23$ ) (рис. 7).



**Рис. 7. Вероятность возникновения поздних осложнений II – V степени со стороны прямой кишки в зависимости от метода лечения**

Поздние лучевые осложнения со стороны мочевого пузыря, сроки возникновения которых в обеих группах мало отличались и составили в среднем (медиана) для всех больных 14 месяцев. Мы рассматривали такие синдромы, как цистит, недержание и стеноз. Те или иные явления поздних осложнений со стороны мочевого пузыря отмечали 101 больных (23,7%). Наиболее часто встречающимися осложнениями из вышеперечисленного были цистит и недержание мочи. Всего у 69 больных (16,2%) отмечался цистит той или иной степени. При этом, цистит I, II и III степени наблюдался в 31 (7,3%), 35 (8,2%), и 3 (0,7%) случаях соответственно. У 358 (83,8%) пациенток явлений позднего цистита не отмечалось. Циститов IV степени не наблюдалось (см. таб. 3). В первой группе всего у 34 больных (15%) отмечался постлучевой цистит той или иной степени. При этом, цистит I, II и III степени наблюдался в 14 (6,2%), 19 (8,4%), и 1 (0,4%) случаях соответственно. У 192 (85%) пациенток явлений позднего цистита не отмечалось. Во второй группе всего у 35 больных (17,8%) отмечался постлучевой цистит той или иной степени. При этом, цистит I, II и III степени наблюдался в 17 (8,6%), 16 (7,9%) и 2 (1,1%) случаях соответственно. У 166 (82,4%) пациенток явлений позднего цистита не отмечалось. Циститов IV степени не наблюдалось (см. таб. 3).

**Таблица 3**

**Частота и степень тяжести позднего лучевого цистита  
в зависимости от метода лечения**

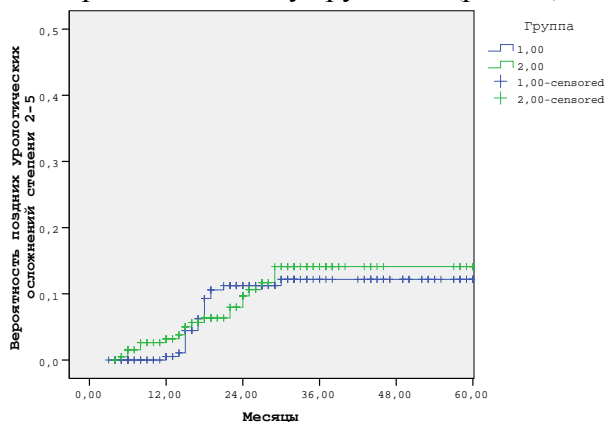
Группа	Степень острой токсичности					Всего
	0	I	II	III	IV	
I	192 (85%)	14 (6,2%)	19 (8,4%)	1 (0,4%)	0	226 (100%)
II	166 (82,4%)	17 (8,6%)	16 (7,9%)	2 (1,1%)	0	201 (100%)
Всего	358 (83,8%)	31 (7,3%)	35 (8,2%)	3 (0,7%)	0	427 (100%)

При сравнении частоты возникновения и степени тяжести позднего лучевого цистита в зависимости от метода лечения было выявлено, что цистит I - III степени встречался с одинаковой частотой в I и во II группе (стандартной химиолучевой терапии) – в 34 (15%) и в 35 (17,8%) случаях соответственно ( $p = 0,68$ ). В обеих группах не было зафиксировано ни одного случая цистита IV степени. Таким образом, между группами не было выявлено существенных (достоверных) различий по критерию возникновения позднего лучевого цистита.

Всего у 41 больной (9,6%) отмечалось недержание мочи той или иной степени. При этом, недержание I и II степени наблюдалось в 26 (6,1%) и 15 (3,5%) случаях соответственно. У 386 (90,4%) пациенток явлений постлучевого недержания мочи не отмечалось. Недержания III и IV степени не наблюдалось. В первой группе всего у 22 больных (9,7%) отмечалось постлучевое недержание мочи той или иной степени. При этом, недержание I и II степени наблюдалось в 15 (6,6%) и 7 (3,1%) случаях соответственно. У 204 (90,3%) пациенток явлений недержания мочи не отмечалось. Недержания III, IV степени не наблюдалось. Во второй группе всего у 19 больных (9,5%) отмечалось постлучевое недержание мочи той или иной степени. При этом, недержание I и II степени наблюдалось в 11 (5,5%) и 8 (3,1%) случаях соответственно. У 182 (90,5%) пациенток явлений недержания мочи не отмечалось. Недержания III, IV степени не наблюдалось. При сравнении частоты возникновения и степени тяжести постлучевого недержания мочи в зависимости от метода лечения было выявлено, что недержание I – II степени с одинаковой частотой встречалось как в I группе (полихимиорадиосенсибилизации), так и во II группе (стандартной химиолучевой терапии) – в 22 (9,7%) и 19 (9,5%) случаях в I и II группах соответственно (разница не достоверна,  $p = 0,38$ ). Таким образом, между группами не было выявлено существенных (достоверных) различий по критерию возникновения постлучевого недержания мочи.

Лучевые реакции со стороны мочевого пузыря начинали регистрироваться с 12 месяца и достигали максимума до 36 ме-

сяца. Наибольший подъем наблюдался в период с 12 по 26 месяцы (рис. 8). При анализе частоты встречаемости, степени тяжести и времени возникновения более выраженных (II – V степени) поздних лучевых осложнений со стороны мочевого пузыря в зависимости от метода лечения, мы также не выявили статистически значимых различий между группами ( $p=0,28$ ).



**Рис. 8. Вероятность возникновения поздних осложнений II степени со стороны мочевого пузыря в зависимости от метода лечения**

**Качество жизни больных РШМ.** Для изучения КЖ пациентов мы использовали опросник, утвержденный европейской организацией по изучению и лечению рака - EORTC QLQ-C30, (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire).

Этот опросник все больные заполняли до начала лечения, во время лечения (на 4-ой неделе), а те, кто находились в состоянии полной ремиссии и в различные сроки после завершения проведенной терапии до наступления рецидива заболевания (контрольные точки – через 3 месяца, 6 месяцев, 1, 2 и 3 года). По сумме набранных баллов (от 0 до 100) оценивалось их общее состояние, а по разнице баллов в последующем определялось влияние проводимого лечения на уровень качества жизни.

С целью изучения КЖ больных мы сравнивали показатели физического (PF2), эмоционального (EF) и социального функ-



ционирования (SF) до, во время и в различные сроки после лечения. Следует отметить, что исходные показатели КЖ в сравниваемых группах определялись распространенностью процесса, формой роста опухоли и при этом не выявлено существенных различий по статусу общего состояния, симптоматическим и функциональным шкалам, что дает основание считать группы сопоставимыми. Нами были прослежены значения выше перечисленных показателей в каждой контрольной точке в зависимости от метода лечения. Начиная со 2-й контрольной точки (через 3 месяца после лечения) мы исследовали только 427 больных с полной регрессией опухоли.

У всех больных отмечалось ухудшение физического функционирования во второй контрольной точке по сравнению с исходными показателями. При этом в обеих группах наблюдалось выраженное ухудшение PF2, связанное с токсичностью конкурентной ХЛТ ( $p > 0,05$ ). Начиная с 3-й контрольной точки (через 3 месяца после окончания лечения) зафиксировано почти полное восстановление физического состояния до нормальных показателей, которые значительно превышали исходные цифры. Однако, в 5-й и 6-й контрольных точках (1 и 2 года после окончания лечения) снова наблюдалось снижение показателей PF2, связанное с поздними осложнениями лучевой терапии. Таким образом, при анализе физического состояния больных РШМ в зависимости от метода лечения было выявлено более выраженное ухудшение и медленное восстановление данного показателя в связи с проводимым лечением в I группе по сравнению со II группой.

При сравнительном анализе EF также, как и в случае с PF2 наблюдалось значительное ухудшение в связи с проводимым лечением (2-я контрольная точка). Однако, в отличие от PF2, выраженность депрессии была практически одинаковой степени в обеих группах, а для восстановления эмоционального статуса до существенно более высоких значений по сравнению с исходными, больным потребовалось большее время (2–3 года).

Одним из основных показателей при оценке КЖ онкологических больных также является социальное функционирование. В

обеих группах вначале наблюдалось выраженное ухудшение SF, что объясняется острой (ранней) токсичностью химиолучевой терапии. Однако после разрешения острых лучевых реакций показатели SF уравниваются в 3-й и 4-й контрольных точках. В 5-й точке (через 2 года после лечения) вновь отмечается небольшое ухудшение SF, практически одинаковое в обеих группах, что мы связываем с развитием поздних лучевых осложнений.

Таким образом, сравнительный анализ КЖ больных РШМ по различным критериям показывает, что у пациенток с полной ремиссией наблюдается значительное улучшение показателей КЖ. Однако во время лечения отмечается значительное ухудшение КЖ, связанное с острой токсичностью химиолучевой терапии с дальнейшим, довольно быстрым восстановлением до значений, намного превосходящих исходные.

В результате данного исследования мы пришли к выводу, что согласно полученным данным (опухолевый ответ, общая и безрецидивная выживаемость) конкурентная ХЛТ с применением полирадиосенсибилизации и комбинированной внутриволостной и внутритканевой брахитерапии обеспечивает более высокую эффективность лечения больных местно-распространенным РШМ по сравнению со стандартной ХЛТ. При этом изучение лучевых реакций и осложнений привело к выявлению более выраженной ранней (гематологической и гастроинтестинальной) токсичности ХЛТ с полирадиосенсибилизацией, хотя поздняя токсичность была практически одинаковой в обеих группах. Все перечисленное подтверждает большую эффективность ХЛТ с применением полирадиосенсибилизации и комбинированной внутриволостной и внутритканевой брахитерапии как по показателям излечения пациенток, так и со стороны качества жизни и социальной реабилитации больных РШМ. Таким образом, ХЛТ с использованием полирадиосенсибилизации и комбинированной внутриволостной и внутритканевой брахитерапии является эффективным и достаточно безопасным методом лечения местно-распространенного РШМ с приемлемой токсичностью и может проводиться в рутинной клинической практике.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан и клинически апробирован новый мультимодальный метод лечения больных местно–распространенным раком шейки матки IIА – IVА стадии, включающий одновременное проведение сочетанной радикальной лучевой терапии (волнометрической арктерапии (VMAT) и комбинированной внутриполостной/внутриканевой брахитерапии высокой мощностью дозы) и полирадиосенсибилизации цисплатином и гемцитабином [14, 19, 22].
2. У больных местно–распространенным РШМ конкурентная химиолучевая терапия с применением полирадиосенсибилизации и комбинированной внутриполостной / внутриканевой брахитерапии по сравнению со стандартной химиолучевой терапией существенно улучшает непосредственные результаты лечения (полная регрессия опухоли наблюдалась в 96,0% и 86,6% случаях в I и II группах соответственно), безрецидивную выживаемость больных (пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 80,7%, и 67,2% в I и II группах соответственно), общую выживаемость больных (пятилетняя общая выживаемость составила 76,1%, и 62,4% в I и II группах соответственно) [22, 48, 51].
3. Применение комбинированной внутриполостной и внутриканевой брахитерапии в химиолучевой терапии местно-распространенного РШМ позволяет значительно повысить дозу ионизирующего излучения в объеме мишени (HRCTV) при тех же дозах на окружающие здоровые органы и ткани (средняя доза в HRCTV составила 88,7 Гр и 79,2 Гр в I и II группах соответственно). Комбинированная внутриполостная/ внутриканевая брахитерапия является достаточно безопасным и эффективным методом лечения местно-распространенного РШМ и может выполняться в рутинной клинической практике [21, 26, 35].
4. При сравнительном анализе острых лучевых реакций достоверно была выявлена более выраженная токсичность со стороны кроветворной системы (острая гематологическая токсичность в виде нейтропении и тромбоцитопении) и желудочно-кишечного тракта (тошнота/рвота и диарея) в группе полихи-

миорадисенсибилизации. Однако, в абсолютном большинстве случаев эти реакции быстро купировались, и лишь в редких случаях приводили к перерывам в лечении. Сроки возникновения поздних лучевых осложнений в обеих группах мало отличались (начинали регистрироваться с 12-го месяца и достигали максимума до 36-го месяца). Анализ поздних лучевых повреждений не выявил каких-либо существенных различий между группами стандартной химиолучевой терапии и полирадисенсибилизации с применением сочетанной внутривидовой/внутриканальной брахитерапии [24, 36, 49, 52].

5. Анализ качества жизни (КЖ) больных РШМ по различным критериям показывает, что у пациенток с полной ремиссией наблюдается значительное улучшение показателей КЖ по сравнению с исходными показателями. Однако во время лечения отмечается значительное ухудшение КЖ, связанное с острой токсичностью химиолучевой терапии с дальнейшим, довольно быстрым восстановлением до значений, намного превосходящих начальные [23, 27, 39, 52] .
6. Согласно результатам молекулярно-генетического анализа, у 43,8% больных РШМ были выявлены Р1К3СА-мутации. Наличие Р1К3СА-мутаций является неблагоприятным фактором, значительно ухудшающим непосредственные результаты химиолучевой терапии местно-распространенных форм РШМ (среди больных с Р1К3СА-мутациями полной регрессии опухоли удалось достичь в 84,8% случаях, в то время как среди больных без Р1К3СА-мутаций полной регрессии опухоли удалось достичь в 96,2% случаях). Наше исследование не выявило достоверной разницы в показателях выживаемости в зависимости от наличия мутаций в гене Р1К3СА при местно-распространенном РШМ. Наличие Р1К3СА-мутаций у большого количества больных РШМ в Азербайджане потенциально может обозначить Р1К3СА в качестве мишени для таргетной терапии (или таргетной радиосенсибилизации) в будущем [21].
7. ВПЧ инфекция была выявлена у 62,8% больных местно-распространенным РШМ в Азербайджане. Из них, в 80,6% случаях определялся ВПЧ тип 16, а в 19,4% – ВПЧ 18-го типа. При этом, у 9,5% больных определялись оба вида вируса (16 и 18)

одновременно. Наше исследование не выявило достоверной разницы в непосредственных результатах лечения или в показателях выживаемости больных в зависимости от наличия ВПЧ инфекции [21, 22, 25].

8. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки, включающей одновременное проведение сочетанной лучевой терапии (волюметрической арктерапии (VMAT) и комбинированной внутрисполостной/внутриканевой брахитерапии высокой мощностью дозы) и полирадиосенсибилизацию цисплатином и гемцитабином является эффективным и достаточно безопасным методом лечения местно-распространенного РШМ с приемлемой токсичностью и может применяться в рутинной клинической практике [13, 23, 24, 51, 52, 54].

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным РШМ IIА – IVА стадий рекомендуется проводить сочетанную радиотерапию, состоящую из дистанционной лучевой терапии в разовой дозе (РОД) 1,8-2,0 Гр до суммарной дозы (СОД) 45-50 Гр и комбинированной внутрисполостной/внутриканевой брахитерапии высокой мощностью дозы в РОД – 7,0 Гр и СОД – 28 Гр.
2. Конкурентную химиотерапию рекомендуется проводить по следующей схеме: цисплатин в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в/в и гемцитабин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в начиная с первого дня лучевой терапии, один раз в неделю в течение дистанционной лучевой терапии.
3. На метастатические региональные лимфатические узлы целесообразно назначать ДЛТ в РОД 2,2-2,3 Гр методом одновременного интегрированного буста.
4. Профилактику местных и общих реакций и осложнений рекомендуется проводить с первых дней лечения: гемотрансфузии, инфузионная терапия, уросептики, местные стимуляторы репарации, диета.
5. Временное ухудшение качества жизни больных во время лечения не следует рассматривать как основание для прерывания лучевой терапии.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. İsayev, İ.H., Quliev, E.H., Əkbərov, K.S., Kazımov, K.İ. Yerli ya-yılmış uşaqlıq boynu xərcənginin konkurent kimyaradioterapiyası // Ümummillı lider Heydər Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları,- Bakı: -2012, - s.31-36
2. Исаев, И.Г., Кулиев, Э.Г., Акперов, К.С. Отдаленные результаты химио-лучевой терапии местно – распространенного рака шейки матки // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ,-Астана:- 5-7 сентября , -2012, - с.234
3. İsayev, İ.H. Uşaqlıq boyun xərcənginin individual planlaşdırma ilə braxiterapiyası / İsayev, İ.H, Quliyev, E.H, Əkbərov, K.S. // Azərbaycan hematologiya və onkologiya jurnalı, – Bakı: - 2013. -№1, – s. 86-90
4. İsayev, İ.H. Uşaqlıq boynu xərcənginin müasir distansion şüa terapiyası metodlarının və 3D braxiterapiyanın tətbiqi ilə müştərək şüa müalicəsinin nəticələri / İ.H.İsayev, E.H.Quliyev, K.S.Əkbərov və [b.] // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı,- Bakı:- 2013. -N2,- s.62-68
5. İsayev, İ.H. Uşaqlıq boynu xərcənginin şüa terapiyasından sonra baş verən residivlərin əmələ gəlməsinə təsir göstərən faktorlar / İ.H.İsayev, E.H.Quliyev, K.S.Əkbərov // Azərbaycan hematologiya və onkologiya jurnalı, – 2014, №1, – s. 108-111.
6. Алиев, Д.А. Локальная гипертермия в терапии злокачественных новообразований- современное состояние и перспективы (обзор литературы). / Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, К.С.Акперов, А.Т. Алиев // Azərbaycan hematologiya və onkologiya jurnalı, Bakı:- 2014.- №1, – s. 33-41
7. Akbarov, K.S., İsayev, İ.H. Quliyev, E.H., Huseynov, R.R., Muravyov, T.V. Treated volumes comparison for different fractionation regimens of cervical cancer HDR brachytherapy.// J. Radioterapy and Oncology, - April, - 2014, -v.111(1), - p.742
8. Исаев, И.Г., Кулиев, Э.Г., Акперов, К.С. Лучевая терапия рака шейки матки при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. // Евразийский онкологический журнал, Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии,- 16-18сентября, -2014, -№3, - с.552-553

9. Исаев, И.Г. Перспективы применения таргетных препаратов в лечении рака шейки матки / Исаев, И.Г., Акперов, К.С. // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı,-Bakı: – 2015.- №1, – s. 25-30.
10. İsayev, İ.H. Uşaqlıq boynu xərçənginin müasir texnologiyaların tətbiqi ilə şüa müalicəsinin nəticələri / İ. İsayev, K. Əkbərov, E. Quliyev [və b.] // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -Bakı:– 2015. -№2, – s. 29-34.
11. Akbarov, K.S., Isayev, I.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Integrated EBRT dose escalation for pelvic lymph nodes positive uterine cervical carcinoma.// J. Radiotherapy and oncology, - April, - 2015, -v.115(1), -p.683.
12. Akbarov K.S. Isayev I.H. Guliyev E.H. Aliyeva N.S. Five-year survival of locally advanced uterine cervical cancer patients treated by different HDR brachytherapy regimens. Brachytherapy journal, - April, - 2015, -v.14 (1), - p.81
13. İsayev, İ.H. Quliyev E.H. Əkbərov K.S.Əliyeva N.S.Uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasında boşluq daxili və toxumadaxili braxiterapiya metodlarının tətbiqi ilə müştərək şüa müalicəsi / İ.H.İsayev, E.H.Quliyev, K.S.Əkbərov, N.S.Əliyeva //Azərbaycan onkologiya jurnalı, - Bakı:- 2016.- N2, -s.82-85
14. Əliyev C.Ə. Uşaqlıq boynu və cismi xərçəngi / C.Ə.Əliyev, F.Ə.Mərdanlı, İ.H.İsayev, K.S.Əkbərov [və b.] / Dərs vəsaiti. Bakı: Təbib, – 2016, – 54 s.
15. Akbarov, K.S., Isayev, I.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Hypofractionated MRI based cervical cancer brachytherapy // Brachytherapy journal,-April,- 2016, -v.15 (10), -p.134
16. Akbarov, K.S., Isayev, I.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S Dose to organs at risk on CT versus MRI based brachytherapy for cervix cancer // J. Radiotherapy and Oncology, -April,- 2016, -v.119 (10), - p.189
17. Əkbərov, K.S., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.S. Uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı MRT vizualisiya əsasında braxiterapiyanın tətbiqi // Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 93-cü il dönümünə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, – Bakı: – 2016, – s. 33.
18. İsayev, İ.H., Əkbərov, K.S., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.S., Hüseynov, R.R. Uşaqlıq boynu xərçənginin müasir şüa terapiyası //

- Ümummilli lider Heydər Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, -Bakı: –2016, – s. 47.
19. Əkbərov, K.S. Uşaqlıq boynu xərçənginin müalicəsində qövs şəkilli volumetric distension şüa terapiyası metodunun tətbiqi // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı: – 2017. -№1, – s. 23-27.
  20. Aliyev, J.A. High-dose-rate interstitial brachytherapy for accelerated partial breast irradiation – trial results of Azerbaijan National Center of Oncology. / Aliyev, J.A. İsayev İ.H. Akbarov K.S. [et al] // Journal of Contemporary Brachytherapy, -2017. - N9(2), - p.106-111
  21. Алиев, Д.А. Результаты сочетанной конкурентной лучевой терапии больных раком шейки матки IIa-IIIb стадий с использованием внутрисполостной и внутритканевой брахитерапии / Д.А.Алиев, И.Г.Исаев, К.С.Акперов [и др.] // Вопросы онкологии, – 2017. -63 (4), – с. 622-627.
  22. Алиев, Д.А. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки с применением полирадиосенсибилизациицисплатином и гемцитабином - непосредственные результаты исследования национального центра онкологии Азербайджана / Д.А.Алиев, И.Г. Исаев, К.С. Акперов [и др.] // Казанский медицинский журнал, – 2017. -98 (6), – с. 884-889.
  23. Исаев, И.Г. Качество жизни больных раком шейки матки в зависимости от режима проведенной лучевой терапии / И.Г. Исаев, К.С. Акперов, Э.Г.Гулиев, Н.С. Алиева // World Science, - 2017. - N9(25), - p.24-30
  24. İsayev, İ.H. 3D adaptiv toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqlə yerli yayılmış uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasının erkən nəticələri / İ.H.İsayev, K.S.Əkbərov, E.H.Quliyev [və b.] // Sağlamlıq jurnalı, – 2017.- №6, – s. 74-78.
  25. Akbarov, K.S., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Human papilloma virus infection among women with invasive cervical cancer in Azerbaijan / 31st International Papillomavirus Conference. -Cape Town, South Africa: -May-9-11,– 2017, – p. 392.
  26. Akbarov, K.S., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S., Huseynov, R.R. Intracavitary versus Intracavitary/Interstitial HDR Brachytherapy for Cervical Cancer: DoseDifference to High Risk Clinical Target Volume // American Brachytherapy Society Annual Meeting, - Boston, Massachusetts, USA: -April 20-22, –2017,- p. 124.



27. Akbarov, K.S., İsayev, İ.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S., Long-term complications and sexual dysfunction in locally advanced cervical cancer patients after definitive chemoradiation and brachytherapy // J. Supportive Care in Cancer, -2017, - N25(2), - p.218
28. Akbarov, K.S., İsayev, İ.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Chemoradiotherapy of cervical cancer by use of lower amount of brachytherapy sessions // MD Anderson Cancer Center GAP 2017 conference, -2017, - p.81
29. Akbarov, K.S., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S., Huseynov, R.R., Dunyamaliyev, O.F. Use of volumetric arc therapy for nodal boosting in cervicalcancer radiotherapy // IAEA International Conference on Advances in Radiation Oncology, - Vienna, Austria: – 20-23 June,- 2017, – p. 70.
30. Isayev, I.H., Akbarov, K.S., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S. Efficacy of MRI based cervical cancer brachytherapy planning// NCCN 22nd Annual Conference, - USA, Orlando, Florida: - March 23-25, -2017, – p. 48.
31. İsayev, İ.H., Əkbərov, K.S., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.S., Aslanova, G.S. Qaziyeva, R.R. Çanaq limfa düyünlərində metastazlarla müşahidə olunan uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasının nəticələri // Ümummillî lider Heydər Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, - Bakı: - 2017, - s.98-100
32. Исаев, И.Г., Акперов, К.С., Гулиев, Э.Г., Алиева, Н.С. Эффективность химиолучевой терапии рака шейки матки с применением различных режимов брахитерапии высокой мощностью дозы // Материалы IX Съезда онкологов России., - Уфа: - 14-16 июня, -2017, -с.79
33. Akbarov, K.S., Isayev, I.H., Guliyev, E.H., Aliyeva, N.S., Nadirova, T.A. Feasibility of two fractions intracavitary/interstitial brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer // International Journal of Gynecological Cancer, 20 th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, - Vienna, Austria: -November 4-7,- 2017, -v 27(4), - p.904
34. Akbarov K.S., Isayev I.H., Melikova L.A., Guliyev E.H., Aliyeva N.S. PIK3CA gene mutation frequency among cervical cancer patients in Azerbaijan // Annals of Oncology, 2017, N28(10), p.231
35. Исаев, И.Г., Акперов, К.С., Гулиев, Э.Г., Алиева, Н.С. Трехлет-

- няя безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки ПА – ШВ стадий, получивших конкурентную химиолучевую терапию с применением внутрисполостной и внутритканевой брахитерапии // Сборник научных работ III Петербургского Международного Онкологического Форума «Белые Ночи 2017», -г. Санкт-Петербург: - 23-25 июня, -2017, -с.48.
36. Исаев, И.Г. Первый опыт применения двухфракционной адаптивной внутрисполостной/внутритканевой брахитерапии в лечении рака шейки матки /И.Г.Исаев, К.С.Акперов, Э.Г.Гулиев [и др.] // Казанский медицинский журнал, – 2018, -99 (2), – с. 336-341.
  37. Rosenblatt, E. Quality of radiotherapy services in post-Soviet countries: An IAEA survey./ E.Rosenblatt, E.Fidarova, K.Akbarov [et al] // J. Radiotherapy and oncology, - April, - 2018, - v.127(2), -p.171-177
  38. Исаев, И.Г., Акперов, К.С., Гулиев, Э.Г., Аскеров, Н.М. Алиева, Н.С. Двухфракционная адаптивная внутритканевая брахитерапия в лечении рака шейки матки // Евразийский онкологический журнал, Материалы X съезда онкологов и радиологов стран СНГ,- Сочи, Россия: -23-25 апреля, – 2018, – с.449.
  39. Алиева, Н.Р., Мамедов, Р.И., Гаджиев, А.Р., Акперов, К.С. Оценка поздних лучевых повреждений прямой кишки Венской ректоскопической классификацией(VRS) и Клинической классификацией lent-soma // Евразийский онкологический журнал, Материалы X съезда онкологов и радиологов стран СНГ, - Сочи, Россия: -23-25 апреля, – 2018, – с.468.
  40. Алиева, Н.Р., Мамедов, Р.И., Гаджиев, А.Р., Акперов, К.С. Эффективность аргоноплазменной коагуляции в лечении хронического радиационного проктита,осложненного рецидивирующим кровотечением // Евразийский онкологический журнал, Материалы X съезда онкологов и радиологов стран СНГ. - Сочи, Россия: -23-25 апреля – 2018, – с. 468.
  41. Eriksen, J., Cacicedo, J., Navarro, A., Petit, C., Atencio Rosselot, M., Akbarov, K., Sinaika, V., Monestel, R., Fröbe, A. Long-term impact on contouring skills can be achieved by online learning. An ESTRO-FALCON-IAEA study // J. Radiotherapy and oncology, -Barcelona, Spain: - 20-24 April, - 2018, -v.127(1), - p.471

42. Akbarov, K., Isayev, I., Melikova, L., Guliyev, E., Aliyeva, N. Tumor response rate depending on PIK3CA mutation status in Azerbaijanian cervical cancer patients // J. Radiotherapy and oncology, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. -Barcelona, Spain: - 20-24 April, – 2018, - v.127 (1), – p. 835.
43. Rosenblatt E., Fidarova E., Ghosh, S., Semikoz, N., Sinaika, V., Isayev, I., Akbarov, K., Kevlishvili, G., Monestel, R., Fröbe, A., Corovic, M. Quality of radiotherapy services in post-Soviet countries: An IAEA survey // J. Radiotherapy and oncology, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, -Barcelona, Spain: - 20-24 April, -2018, -v. 127(1), -p.901
44. Rivera, S., Petit, C., Navarro, A., Cacicedo, J., Leaman, O., Atencio Rosselot, M., Akbarov, K., Sinaika, V., Umana, R. Long term impact on contouring skills achieved by online learning // International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics, American Society for Radiation Oncology, - November 1,- 2018, - v102(35), - p.397.
45. Акперов, К.С, Исаев, И.Г, Меликова, Л.А, Алиева, Н.Р. Непосредственные результаты конкурентной химиолучевой терапии больных раком шейки матки в Азербайджане в зависимости от мутации генафосфатидилинозитол-3-киназы // Успехи молекулярной онкологии. Материалы IV Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, -Москва, Россия: -17-19 декабря, – 2018, – с.121.
46. İsayev, İ.H., Əkbərov, K.S., Məlikova, L.A., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.R., Aslanova, G.S., Əliyeva, N.S. Uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı şişin molekulyar-genetik xüsusiyyətlərindən asılı olaraq konkurent kimyaraioterapiyanın bilavasitə nəticələri // Milli dirçəliş gününə həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezləri, -Bakı: - 17 noyabr, 2018, s.9
47. Aliyev, J.A. Tumor response to concurrent chemoradiotherapy depending on PIK3CA mutational status among Azerbaijanian cervical cancer patients / J.A.Aliyev, I.H.Isayev, K.S.Akbarov [et al.] // European Journal of Gynaecological Oncology, – 2019, 1(3), – p. 368-373.

48. İsayev, İ.H. Uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasında boşluq-daxili və toxumadaxili braxiterapiya metodlarının tətbiqi ilə müş-tərək şüa müalicəsi və müqayisəli analizi / İ.H.İsayev, E.H.Quliyev, K.S.Əkbərov, N.S.Əliyeva // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, Bakı: -2019, - N1,- s.75-78.
49. Акперов, К.С. Острая гематологическая токсичность сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с применением полирадиосенсибилизации цисплатином и гемцитабином - результаты исследования Национального Центра Онкологии Азербайджана // Поволжский онкологический вестник, – 2019, -10 (2), – с. 61-67.
50. Əkbərov, K.S. Yerli yayılmış uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı kombinə olunmuş boşluq-daxili və toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqi ilə aparılan şüa terapiyasının bilavasitə nəticələri // Ə.Əliyev adına Tibb və Elm Jurnalı, -Bakı: – 2019, №4, – s. 44-50.
51. Əkbərov, K.S. Uşaqlıq boynu xərçəngi zamanı poliradiosensibilizasiya və toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqilə aparılan şüa terapiyasının uzaq nəticələri // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -Bakı: – 2019, №2, – s. 17-21.
52. Əkbərov, K.S. Uşaqlıq boynu xərçənginin poliradiosensibilizasiya və toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqilə aparılan şüa terapiyasının gec ağırlaşmaları //Sağlamlıq jurnalı, -Bakı: – 2019, №6, – s. 38-45.
53. Əkbərov K.S., İsayev İ.H., Quliyev E.H. , Əliyeva N.S. Uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasında toxumadaxili braxiterapiyanın tətbiqi// Ümummillə lider H.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi praktik konfransın materialları, -Bakı: -2019, -s.13-15.
54. İsayev, İ.H., Mərdanlı, F.Ə., Əkbərov, K.S., Quliyev, E.H., Əliyeva, N.S. Əsas proqnostik göstəriciləri (şişin molekulyar-genetik parametrləri, papillomavirus infeksiyası və s.) nəzərə almaqla və poliradiosensibilizasiyanın və interstisial adaptiv braxiterapiyanın tətbiqilə uşaqlıq boynu xərçənginin şüa terapiyasının effektivliyinin yüksəldilməsi. Metodik tövsiyələr, - Bakı: -2020, - 20s.

## Список условных сокращений:

- ВПЧ – вирус папилломы человека  
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия  
КЖ – качество жизни  
КТ – компьютерная томография  
ЛКМ – линейно–квадратичная модель  
ЛРР – локорегиональный рецидив  
ЛТ – лучевая терапия  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОМ – отдаленные метастазы  
ОЭ – объективный эффект  
ПП – прогрессирование процесса  
ПР – полная регрессия  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография  
РОД – разовая очаговая доза  
РШМ – рак шейки матки  
СОД – суммарная очаговая доза  
СП – стабилизация процесса  
СР – сочетанные рецидивы  
ХЛТ – химиолучевая терапия  
ЧР – частичная регрессия  
BED – биологически эффективная доза  
CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия  
CTV – область субклинического распространения опухолевых клеток  
DFS – безрецидивная выживаемость  
DVH – гистограмма доза–объем  
EGF – эпидермальный фактор роста  
EQD2 – эквивалентная доза  
GTV – объем первичной опухоли  
HDR – высокая мощность дозы

HDRBt – брахитерапия с использованием источников высокой мощности дозы

HPV – папилломавирус человека

HRCTV – клинический объем высокого риска

IGABT – визуально направляемая адаптивная брахитерапия

IMRT – модулированная по интенсивности лучевая терапия

LCDFS – локо-региональная безрецидивная выживаемость

LDR – низкая мощность дозы

LDRBt – брахитерапия с использованием источников низкой мощности дозы

MDR – средняя мощность дозы

OS – общая выживаемость

PTV – планируемый объем мишени

SD – стандартное отклонение

VMAT – волюметрическая арк-терапия

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2021 года  
в \_\_\_\_\_ на заседании Разового Диссертационного совета  
VED 1.02 действующей на базе Национального центра онкологии  
Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Адрес: AZ 1122, г.Баку, ул. Г.Зардаби, 79В

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Националь-  
ного центра онкологии Министерства здравоохранения  
Азербайджанской Республики

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на  
официальном сайте [aaa.gov.az](http://aaa.gov.az)

Автореферат разослан  
по соответствующим адресам \_\_\_\_\_ 2021 г.

Подписано в печать: 24.09.2021 г.

Формат бумаги: 60x84<sup>1/16</sup>

Объём: 78782

Тираж: 70 экз.