

Медицинский Университет Семей

УДК 618.19-006-615.849.114

На правах рукописи

ЖАБАГИНА АЛМАГУЛЬ СЕРИККАЗЫЕВНА

**Оптимизация лучевой терапии при местнораспространенных стадиях рака
шейки матки**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор
Т.А. Адылханов

Научные консультанты
MD, PhD
М.Э. Мур
доктор медицинских наук
В.Б. Ким

Республика Казахстан
Семей, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	12
1.1 Социальная значимость рака шейки матки и удельный вес в общей структуре онкологических заболеваний.....	12
1.2 Анализ методов диагностической визуализации для определения прогностического значения парааортальных лимфоузлов при раке шейки матки.....	15
1.3 Лечение рака шейки матки.....	20
1.3.1 Этапы развития лучевой терапии как метода комбинированного лечения рака шейки матки.....	20
1.3.2 Химиолучевая терапия рака шейки матки	22
1.3.3 Профилактическое облучение парааортальных лимфатических узлов в лечении рака шейки матки.....	24
1.3.4 Качество жизни как критерий эффективности лечения рака шейки матки.....	29
Выводы по разделу.....	30
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Общая характеристика материалов, методов и этапов выполнения исследования.....	32
2.2 Статистическая обработка полученных данных.....	40
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	41
3.1 Анализ заболеваемости раком шейки матки в ВКО и в РК за 10 лет (с 2010 по 2019 гг.).....	41
3.2 Анализ смертности от рака шейки матки в ВКО и РК за 10 лет (с 2010 по 2019 гг.).....	44
3.3 Распределение пациентов РШМ по стадиям.....	46
4 ОБОСНОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ	49
4.1 Характеристика групп научного исследования.....	49
4.2 Изучение показателей негематологической токсичности в контрольной группе химиолучевой терапии в стандартном режиме.....	52
4.3 Изучение показателей негематологической токсичности в основной группе профилактического облучения ПАЛУ при химиолучевой терапии	54
4.4 Сравнительный анализ показателей токсичности в основной и	

	контрольной группах.....	55
5	ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ РШМ.....	60
5.1	Изучение показателей выживаемости у пациентов с РШМ.....	60
5.1.1	Изучение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в контрольной группе.....	60
5.1.2	Изучение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в основной группе.....	69
5.1.3	Сравнительный анализ показателей выживаемости в основной и контрольной группах.....	79
5.2	Изучение показателей качества жизни в исследуемых группах с помощью адаптированного модуль-опросника для рака шейки матки EORTC QLQ CX-24.....	81
5.2.1	Сравнительная оценка качества жизни основной и контрольной групп научного исследования.....	83
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	93
	ПРИЛОЖЕНИЕ А – Лист регистрации пациентов.....	107
	ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Акты внедрения.....	108
	ПРИЛОЖЕНИЕ В – Авторские свидетельства.....	113
	ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Учебное пособие.....	116
	ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Сертификат.....	117

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы.

Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы: утв. 26 декабря 2019 года, №982.

Указ Президента Республики Казахстан. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы: утв. 15 января 2016 года №176.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Стратегического плана Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 годы: утв. 10 марта 2017 года, №61.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями

Критический орган (при облучении) – это ткань, орган или часть тела, облучение которых в данных условиях неравномерного облучения организма может причинить наибольший ущерб здоровью данного лица или его потомства.

Традиционная лучевая терапия – это стандартная лучевая терапия, проводимая в классическом режиме фракционирования РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю до СОД 60 Гр за 6 недель.

Разовая очаговая доза – доза облучения, которая дается за один сеанс облучения.

Суммарная очаговая доза – доза, полученная за весь курс лучевой терапии.

Фракционирование – разделение тотальной дозы облучения на несколько меньших долей (фракций).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВКО	–	Восточно-Казахстанская область
Гр	–	грей
ДИ	–	доверительный интервал
ДЛТ	–	дистанционная лучевая терапия
КТ	–	компьютерная томография
ЛТ	–	лучевая терапия
ЛТ ПАЛУ	–	лучевая терапия парааортальных лимфоузлов
ЛУ	–	лимфатический узел
ЛЭК	–	локальная этическая комиссия
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
РК	–	Республика Казахстан
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФУ	–	фторурацил
ХЛТ	–	химиолучевая терапия
FNCA	–	Forum for Nuclear Cooperation in Asia
GEC-ESTRO	–	Европейская группа по брахитерапии
GOG	–	Gynecologic Oncology Group
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
TNM	–	Tumor/ Nodus/ Metastasis
HDR	–	Высокая мощность дозы
ВЛТ	–	Высокодозная лучевая терапия
НЛТ	–	Низкодозная лучевая терапия
РКИ	–	Рандомизированное контролируемое испытание
SPSS	–	Statistical Package for the Social Sciences

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак шейки матки (РШМ) в настоящий момент остается на лидирующих позициях по показателям смертности и заболеваемости. По данным всемирной базы GLOBOCAN в 2018 году рак шейки матки в структуре заболеваемости злокачественными опухолями занял четвертое место – 569 847 случаев (6%) а в структуре смертности 3-место – 311 365 случаев (7,5%) среди женщин, при этом 85% случаев приходится на развивающиеся страны [1].

Заболеваемость и смертность от РШМ в Республике Казахстан также демонстрируют стабильно высокие показатели. РШМ в Казахстане занимает 4 место среди всех злокачественных новообразований у женщин. Проведенный анализ распространенности РШМ в масштабах страны и в разрезе областей демонстрирует рост заболеваемости данным онкологическим заболеванием среди женщин. За 10-летний период было зарегистрировано 15265 новых случаев и 6382 смертей от РШМ. Кроме того, наметилась тенденция к «омоложению», поражая женщин в репродуктивном возрасте, в целом РШМ является важной проблемой в социальном аспекте [2].

Главным направлением «Стратегического плана Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 годы» является укрепление здоровья граждан. Одним из аспектов является повышение эффективности системы здравоохранения путем разработки новых методов диагностики и лечения, в особенности злокачественных новообразований [3]. В Постановлении Правительства РК от 29 июня 2018 года №395 об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в РК на 2018-2022 годы особое внимание уделено применению прогрессивных методов диагностики и лечения с целью борьбы с онкологическими новообразованиями [4].

Несмотря на совершенствование диагностических мероприятий, модернизацию терапевтического оборудования односторонняя летальность от РШМ имеет высокие показатели, составив в 2018 году 12,7%. Что свидетельствует о выявлении РШМ в запущенных стадиях и о качестве проводимого лечения [2, с. 572-574; 5]. Стандартным лечением местнораспространенного рака шейки матки является комбинированная химиотерапия и облучение органов малого таза [6-10]. Несмотря на данный стандарт лечения, общая выживаемость имеет неудовлетворительные показатели, поскольку в этих случаях высока частота метастазов ПАЛУ. Для контроля метастазирования в ПАЛУ профилактическое облучение ПАЛУ, включая парааортальную область и область тазовых лимфатических узлов, может быть, одним из эффективных методов лечения [11].

Пациенты с местнораспространенным раком шейки матки в 17-37% случаев имеют микрометастазы парааортальных узлов во время установления диагноза [12]. Кроме того, после получения комбинированной химиолучевой терапии таза при долгосрочном наблюдении пациентов у 15-25% больных

развивается метастазирование в парааортальные лимфатические узлы (ПАЛУ) [7, р. 2804-2806; 8, р. 1339-1341]. Так как метастазы в ПАЛУ являются важнейшим прогностическим признаком выживаемости. Альтернативным методом лечения является лучевая терапия с расширенным полем облучения или профилактическое облучение ПАЛУ, позволяющая расширить стандартное поле облучения и захватить область ПАЛУ, не выявленных при визуализации до лечения. Однако большинство данных, подтверждающих клиническую пользу профилактического облучения ПАЛУ, было получено от пациентов, получавших только лучевую терапию до эры сопутствующей химиолучевой терапии на основе платины.

До сих пор исследований использования профилактического облучения ПАЛУ в Республике Казахстан в настоящее время нет, что делает данную проблему актуальной. Поэтому в нашей работе изучена возможность применения новых альтернативных методов, направленных на оптимизацию лучевой терапии путем профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов, а также улучшения результатов лечения путем внедрения метода ПАЛУ в программу комплексного лечения для сохранения высокого уровня качества жизни, увеличения продолжительности жизни, достижения хороших результатов у больных РШМ. С учетом вышеизложенного стандарты лечения РШМ в виде комбинированной химиолучевой терапии требует оптимизации ввиду наличия неудовлетворительных цифр общей выживаемости.

Цель исследования.

Повышение эффективности лучевой терапии местнораспространенных стадий рака шейки матки путем профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов

Задачи:

1. Проанализировать показатели заболеваемости и смертности вследствие рака шейки матки в ВКО и РК за период 10 лет.
2. Провести сравнительную оценку токсичности разработанного метода профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов и стандартной химиолучевой терапии рака шейки матки.
3. Дать сравнительную оценку эффективности разработанного метода профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов и стандартной химиолучевой терапии рака шейки матки.
4. Провести сравнительную оценку качества жизни у пациентов с раком шейки матки с помощью адаптированного модуль-опросник для рака шейки матки EORTC QLQ CX-24.

Научная новизна:

1. Обоснован и предложен метод профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов при проведении химиолучевой терапии при раке шейки матки. (Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №2846 МЮ РК).

2. Впервые проведена сравнительная оценка результатов лечения рака шейки матки традиционного химиолучевого метода с авторским методом профилактического облучения ПАЛУ.

3. Впервые проведена оценка качества жизни у пациентов с раком шейки матки с помощью адаптированного модуль-опросник для рака шейки матки EORTC-CX24 пролеченных традиционным химиолучевым методом в сравнении с предложенным методом профилактического облучения ПАЛУ (Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №2968 МЮ РК).

Практическая значимость

Разработанный метод профилактического облучения парааортальных лимфоузлов при проведении химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки показал высокую эффективность в условиях клинической практики, улучшив показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования.

Данный метод является методом выбора при местно-распространенных стадиях рака шейки матки.

Оценка качества жизни с использованием модуль-опросник для рака шейки матки EORTC-CX24 позволяет врачам-онкологам оценить качество жизни и использовать в стратегии медицинской реабилитации при РШМ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. РШМ имеет высокие показатели заболеваемости и смертности в РК и ВКО, с превалированием II-III стадии заболевания, нуждающиеся в химиолучевой терапии.

2. Результаты ранней и поздней токсичности после разработанного метода сопоставимы с результатами традиционного метода облучения.

3. Метод профилактического облучения парааортальных лимфоузлов при проведении химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки улучшает показатели общей выживаемости, показатели выживаемости без прогрессирования.

4. Профилактическое облучение парааортальных лимфоузлов при проведении химиолучевой терапии не приводит к ухудшению показателей качества жизни у пациентов с раком шейки матки.

5. Использование адаптированного модуль-опросник для рака шейки матки EORTC-CX24 является эффективным инструментом для оценки качества жизни у больных РШМ.

Внедрение результатов исследования:

Разработанный метод успешно внедрен и применяется в практической деятельности врачей радиационных онкологов при лечении пациентов с раком шейки матки в Центре Ядерной Медицины и Онкологии г. Семей (Приложения А, Б). На рассматриваемый метод профилактической лучевой терапии парааортальных лимфатических узлов при раке шейки матки получено свидетельство авторских прав №2846 (Приложение В).

С целью оценки качества жизни пациентов с раком шейки матки в Центре Ядерной Медицины и Онкологии г. Семей внедрена анкета EORTC QLQ-CX24 (Приложение Б), получено свидетельство авторских прав №2968 (Приложение В).

Результаты данной научной работы в виде учебного пособия на трех языках «Передовые интервенционные технологии в лечении рака шейки матки» внедрены в учебный процесс обучающихся разного уровня, в том числе резидентов – радиационных онкологов НАО «Медицинский Университет Семей» (Приложение Г). Получено свидетельство на объект авторского права №4409 (Приложение В).

Созданная видеолекция по рассматриваемой теме диссертации на казахском, русском языках доступна для обучающихся НАО «Медицинский Университет Семей», оформлен акт внедрения (Приложение Б), активная ссылка <https://youtu.be/lp6HrtAuibk>

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 9 работ. Из них, 4 – в материалах международных и республиканских научно-практических конференций. Одна статья – в журнале «Iranian Journal of Public Health», имеющем импакт-фактор 1,225 по базе данных Thomson ISI Web of Science. Четыре статьи опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки.

Апробация диссертации.

Основные положения диссертации были доложены на:

- международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и Здоровье», посвященной профессору Мусинову Д.Р. (Семей, 2016 – 18 ноября);
- 13-й международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье» (Семей, 2017 – 28-29 августа);
- российской научно-практической конференции с международным участием «Персонализированные подходы к профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований» (Барнаул, 2018 – 14-15 июня);
- FNCA FY2018 Workshop on Radiation Oncology (Dhaka, 2018 – 4-7 November);
- республиканской научно-практической конференции «Современные направления развития клинической и радиационной онкологии. Мультидисциплинарные подходы» (Семей, 2019 – 22 мая);
- 7-м съезде онкологов и радиологов Республики Казахстан (Нур-Султан, 2019 – 17-18 октября);
- ESMO Asia 2019 Congress (Singapore, 2019 – 22-24 November).
- российской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения в диагностике, хирургическом, лучевом и лекарственном лечении злокачественных опухолей» (Барнаул, 2020 – 10-11 июня).

Личный вклад автора. Автор лично участвовала в создании плана лечения и проведении лучевой терапии. Кроме того, для эффективного освоения и внедрения метода прошла 3х-месячную стажировку в Японии, по программе обмена научными исследователями (Приложение Д).

Автор внес личный вклад в формулирование цели, задач и программы исследования, сбор и обработку первичного материала, разработку основных положений диссертации, заключения и выводов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 разделов собственных исследований, заключения и практических рекомендаций, 5 приложений, списка использованных литературных источников, включающего 181 наименование. Диссертация содержит 18 таблиц, 44 рисунков.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Социальная значимость рака шейки матки и удельный вес в общей структуре онкологических заболеваний

Согласно программе «Денсаулык», развитие системы здравоохранения Республики Казахстан предполагается достичь путем модернизации национального здравоохранения. В рамках достижения этой цели планируется осуществление ряда задач, включая Задачу 3: «Создание эффективной системы здравоохранения на принципах солидарной ответственности государства, работодателя и граждан». Одним из ключевых индикаторов этой задачи является увеличение удельного веса 1-2 стадий рака шейки матки [13].

Рак шейки матки (РШМ) – четвертое по распространенности женское онкологическое заболевание во всем мире, на чью долю приходится 7,9% всех случаев онкозаболеваемости. Соответственно, первые три места в общей структуре онкологической заболеваемости среди женщин занимают рак молочной железы (25% всех случаев), колоректальный рак (9,2% всех случаев) и рак легких (8,7% всех случаев) [14]. Необходимо отметить, что эти же виды локализации рака являются и основными причинами смертности: на долю рака молочной железы приходится 14,7% всех смертей, за которым следуют рак легких (13,8%), колоректальный рак (9,0%) и рак шейки матки (7,5%) [15].

Если же рассмотреть удельный вес рака шейки матки в общей структуре онкологических заболеваний с учетом обоих полов, то он переместится на седьмое место (3,7% всех случаев заболеваемости) после рака легких (13,0%), рака молочной железы (11,9%), колоректального рака (9,7%), рака простаты – наиболее распространенного онкологического заболевания среди мужчин (7,9%), рака желудка (6,8%) и рака печени (5,6%) [16]. Однако анализ удельного веса рака шейки матки в общей структуре онкологической смертности во всем мире показывает, что он смещается в самый конец первой десятки, занимая девятое место (3,2% всех смертей от онкологического заболевания). Таким образом, основными причинами онкологической смертности во всем мире с учетом обоих полов являются: рак легкого (19,4%), рак печени (9,1%), рак желудка (8,8%), колоректальный рак (8,5%), рак молочной железы (6,4%), рак пищевода (4,9%), рак поджелудочной железы (4,0%) и рак простаты (3,7%) [17].

Рассмотрение мировых стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости онкопатологией позволяет выявить интересные закономерности, напрямую связанные с раком шейки матки. Так, заболеваемость детей (0-14 лет) имеет приблизительно равные значения среди обоих полов, в то время как до достижения возраста 50 лет заболеваемость среди женщин выше, чем среди мужчин, а в возрасте старше 60 лет на долю мужского населения приходится больше новых случаев заболевания, чем на долю женского. Такой гендерный перекоп в росте онкологической заболеваемости среди женщин моложе 50 лет объясняется более ранним

развитием рака шейки матки, по сравнению с раками других локализаций, что имеет социально-культурную подоплеку, которая будет более подробно рассмотрена ниже [18].

По данным всемирной базы GLOBOCAN, в мире в 2018 году зарегистрировано около 570 000 новых случаев заболевания раком шейки матки и более 310 000 смертей [1, p. 394-401]. Это заболевание наиболее распространено среди женщин из стран с низким и средним уровнем доходов на душу населения (около 80% всех случаев), при этом на долю одной только Индии приходится свыше 1/5 всех новых случаях заболевания [19]. Отмечается значительный размах заболеваемости РШМ в разных странах мира: в 39 из 184 стран это заболевание является основной локализацией рака среди женского населения, а в 45 странах РШМ занимает лидирующее место в структуре женской смертности от онкологических заболеваний. К числу таких стран относят страны Африки южнее Сахары (Мали, Гвинея, Сьерра-Лионе, Либерия, Гана, Танзания, Малави, Мозамбик, Замбия, Зимбабве, Свазиленд, Мадагаскар), страны Юго-Восточной Азии (Индия, Мьянмар, Лаос, Тайланд, Камбоджа и Вьетнам), а также ряд стран Центральной и Южной Америки (Венесуэла, Французская Гвиана, Суринам, Боливия, Перу и Эквадор) [20]. В то же время, наиболее низкие показатели заболеваемости и смертности раком шейки матки отмечаются в странах Западной Европы (Великобритания, Франция, Испания, Германия и Португалия), Северной Америки (Канада и США), в Австралии и Новой Зеландии, а также в восточных Средиземноморских странах (Греция и Италия) [21].

Важно подчеркнуть, что за последние 30 лет отмечался спад заболеваемости раком шейки матки во многих странах мира, что было связано с их социально-экономическим ростом и переходом в разряд стран с более высоким уровнем развития человеческого капитала. Помимо роста социально-экономического благополучия, снижение заболеваемости РШМ в этих странах можно объяснить и реализацией эффективных программ вторичной профилактики [22]. В противовес этому, в последние десятилетия отмечался рост заболеваемости раком шейки матки в некоторых странах с высоким и очень высоким индексом развития человеческого капитала, в чье число, в первую очередь, входят страны бывшего социалистического блока – ряд государств Восточной Европы и бывшие союзные советские социалистические республики. Эта транзición связана с последствиями сексуальной революции и более раскрепощенным поведением молодых женщин с ранним началом половой жизни, что способствовало широкому распространению в популяции этих стран вируса папилломы человека (ВПЧ) – одного из основных этиологических факторов рака шейки матки, при одновременном отсутствии или низкой эффективности скрининговых программ [23].

Так, из числа стран Восточной Европы самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости и смертности РШМ отмечаются в Румынии, где они составляют 23,9 и 11,8, соответственно. На втором месте находится Македония, где эти показатели составляют 22,0 и 9,9, соответственно, на третьем месте по

заболеваемости стоит Болгария (21,9), а по смертности – Сербия (9,2) и им лишь незначительно уступает Литва, где стандартизованный показатель заболеваемости РШМ составляет 21,0, а смертности – 8,3. В целом, представленные пять стран Восточной Европы являются лидерами заболеваемости и смертности своего региона, где РШМ развивается у одной из 50 женщин в возрасте до 75 лет. В то же время, самые низкие стандартизованные показатели заболеваемости и смертности отмечаются в Албании (7,1 и 2,8, соответственно), а также Боснии и Герцеговине (9,1 и 3,7, соответственно) [24].

Из числа бывших союзных социалистических республик, самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости и смертности раком шейки матки наблюдаются в Кыргызстане (26,5 и 13,4, соответственно) и, по сути, эта страна превосходит показатели всех стран бывшего социалистического блока. На втором месте по стандартизованным показателям заболеваемости и смертности РШМ находится Казахстан, где эти показатели равны 19,1 и 9,6, соответственно, а на третьем – Армения (17,3 и 8,7, соответственно) [16, р. 2893-2896; 25]. Российская Федерация находится на 6 месте из числа стран региона, где заболеваемость составляет 13,3, а смертность – 5,9, однако с учетом общей численности женского населения (около 76 миллионов человек), на долю этой страны приходится наибольшее количество больных раком шейки матки во всем регионе, ежегодно выявляется порядка 14 000 новых случаев заболевания и умирает приблизительно 7 000 женщин [26]. Самые низкие стандартизованные показатели заболеваемости и смертности отмечаются в Туркменистане (6,7 и 3,7, соответственно) и Таджикистане (8,7 и 4,3, соответственно). Таким образом, заболеваемость и смертность РШМ в Кыргызстане превышает таковые в Туркменистане и Таджикистане в три раза, не смотря на близкое географическое положение [16, р. 2893-2904].

Показатель отношения смертности к заболеваемости (M/I, mortality/incidence) РШМ обеспечивает понимание прогноза заболевания и дает общее представление об эффективности программ диагностики и лечения в отдельно взятой стране. Так, в большинстве бывших союзных социалистических республик этот показатель составляет 0,5, в то время как в странах Восточной Европы этот показатель имеет более низкие значения, достигая уровня 0,3 и даже ниже. При этом отмечается рост этого соотношения в Таджикистане, Кыргызстане, Армении, Азербайджане и Украине, что позволяет сделать вывод о худшем прогнозе заболевания для женщин, проживающих в этих странах [27].

Что касается Республики Казахстан, то еще в 2008 году показатель отношения смертности к заболеваемости РШМ составлял 0,55, что соответствовало уровню стран Центрально-Азиатского региона [28]. Однако необходимо отметить, что, начиная с 2011 года в стране планомерно реализуется ряд мероприятий в рамках Государственной программы «Саламатты Казакстан» и, впоследствии, программы «Денсаулык» [29], что не могло не отразиться на улучшении ранней диагностики и своевременном

лечении, и неизбежно привело к снижению этого показателя. По данным Кайдаровой Д.Р. с соавторами, показатель отношения смертности к заболеваемости в 2013 году составлял 37,3, в 2014 году – 39,2, в 2015 году – 35,8, а в 2016 году – уже 37,2 [2, с. 572-578].

В 2012 году рак шейки матки был зарегистрирован у 1625 женщин. Отмечался достаточно высокий удельный вес 3-4 стадии заболевания, который составлял 30%, по возрастному составу больше всего заболевших приходилось на когорту 30-58 лет, а годовичная летальность составляла 21,0% [30, 31]. По данным Кайдаровой Д.Р. с соавторами, в 2016 году отмечалось улучшение ранней выявляемости РШМ: 85,68% женщин были выявлены на ранних стадиях заболевания, при этом, 39,9% были выявлены при профилактических осмотрах. Прирост ранней выявляемости РШМ, по сравнению с данными 2011 года, составил 7,71%, но оставался высоким показатель одногодичной летальности, который в 2016 году составил 2,03%. За последние годы отмечается заметное «омоложение» рака шейки матки с пиком заболеваемости, который приходится на возраст 40-44 лет. По данным тех же авторов, доля пациентов, подлежащих радикальному лечению, продолжает оставаться низкой: в 2016 году она составила 68,3%, но отмечается снижение числа отказов пациенток от лечения, по сравнению с данными 2011 года, который в 2016 году составил 1,09% из числа вновь заболевших [2, с. 572-578].

Существует ряд регионов Казахстана, где показатели заболеваемости РШМ превышают среднереспубликанские значения. К их числу относят Атыраускую, Костанайскую, Павлодарскую, Акмолинскую, Карагандинскую и Актюбинскую области. За 5 лет (с 2012 года по 2016 год) самый наибольший удельный вес пациентов РШМ приходился на город Алматы, Костанайскую и Атыраускую области, а самые низкие показатели заболеваемости отмечались в южных регионах Казахстана: Южно-Казахстанской, Жамбылской и Кызылординской областях [32].

1.2 Анализ методов диагностической визуализации для определения прогностического значения парааортальных лимфоузлов при раке шейки матки

Лимфатическая система тазовой области устроена таким образом, что из шейки матки лимфа по лимфатическим сосудам оттекает к тазовым, парааортальным и надключичным лимфатическим узлам [33]. Вовлечение парааортального лимфатического узла ассоциируется с местнораспространенным заболеванием и является важнейшим прогностическим фактором выживаемости [34-36]. Местнораспространенный рак шейки матки характеризуется агрессивным течением, с более частым развитием метастазирования и худшими результатами лечения [37]. Однако, подтверждение вовлечения парааортального лимфатического узла с помощью существующих методов диагностики может представлять трудности ввиду того, что визуализация бывает неубедительной, а хирургическое визуальное подтверждение не представляется возможным [38]. Система стадирования рака

по FIGO [39] учитывает следующие параметры: диаметр опухоли, параметральную инвазию, распространение на влагалище, инфильтрацию слизистой мочевого пузыря и прямой кишки, гидроуретер, гидронефроз и метастазирование. Если размер первичной опухоли, распространение на параметрий, влагалище, паховые лимфатические узлы определяется клинически при физикальном осмотре, то для выявления метастазов или инвазии мочеочника необходимо проведение диагностических исследований. Магнитно-резонансная томография (МРТ) таза обязательна для оценки распространения первичной опухоли и для определения тактики лечения [40].

При определении стадии РШМ, важно учитывать, что она основана на клинической оценке, что налагает требования по проведению полного клинического обследования всех женщин. В случаях, когда имеются сомнения относительно стадии заболевания, выбор делается в пользу наименьшей стадии [41]. При стадировании РШМ важно учитывать следующие обстоятельства:

1. Определение стадии по системе FIGO осуществляется на основании клинических данных (осмотра пациентки и результатов кольпоскопии), а также таких методов исследования, как: рентгенография грудной клетки, контрастная урография, биопсия и кюретаж цервикального канала и полости матки [42,43].

2. Клиническая стадия РШМ не меняется в зависимости от результатов дополнительных диагностических исследований. В ситуациях, когда РШМ является случайной находкой после хирургического вмешательства, выполненного по другим показаниям, клиническое стадирование не производится. Также, при рецидиве РШМ первоначально установленная стадия не меняется [44].

Такие диагностические обследования, как: цистоскопия, ректоскопия, кюретаж/гистероскопия, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях; магнитно-резонансная томография; компьютерная томография, сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиография и диагностическое удаление зоны трансформации относят к числу диагностических обследований, проводимых на амбулаторном или стационарном уровне [45].

Наличие положительных парааортальных лимфатических узлов является ключевым предиктором выживания. Однако ни один из доступных в настоящее время методов диагностики не обладает достаточной чувствительностью для подтверждения наличия парааортальных метастазов у пациентов с местно-распространенным РШМ. У пациентов с МРРШМ, при обнаружении увеличенных тазовых лимфатических узлов, метастазов в общих подвздошных лимфоузлах, опухоли размером более 2 см должны быть оценены парааортальные лимфатические узлы. В настоящее время с этой целью применяются следующие методы диагностической визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), МРТ и позитронно-эмиссионная томография совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ) [46, 47].

УЗИ обладает множеством преимуществ, отличается широкой доступностью, недорогой стоимостью и не вызывает дискомфорта у пациента.

УЗИ позволяет определить размер и локализацию опухоли в шейке матки, топографию шейки матки и выявить наличие параметрального поражения [46, p. 309-315]. Однако Американский колледж радиологии не считает ультразвук подходящим методом оценки распространенности рака шейки матки. По рейтинговой шкале от 1 до 9 для оценки целесообразности применения различных методов диагностической визуализации при оценке РШМ Американский колледж радиологии присвоил трансвагинальному ультразвуковому исследованию оценку в 2 балла [48].

Компьютерная томография обычно проводится с целью постановки диагноза и оценки лимфатических узлов. Тазовый лимфоузел размером более 8 мм считается увеличенным и потенциально метастатическим. ПАЛУ считаются увеличенными, при наличии короткой оси более 10 мм, при этом чувствительность и специфичность такого измерения 80 и 92% соответственно [46, p. 309-315]. Результаты исследований Vandepierre с соавторами [49] из Университетских больниц Левена показывают, что 82,6% вовлеченных парааортальных узлов являются левосторонними, и только 3,9% парааортальных метастазов не связаны с процессами в тазу, что согласуется с результатами предыдущих исследований.

МРТ использует сильное магнитное поле для получения изображений тканей с высоким контрастным разрешением [47, p. 741-750; 50]. В частности, более детальная визуализация мягких тканей, полученная с помощью МРТ, позволяет лучше оценить риск необратимого стеноза мочеточника или мочепузырно-вагинальных, ректо-вагинальных свищей, которые могут развиваться после проведения химиолучевой терапии. Кроме того, способность выявлять морфологические особенности лимфатических узлов, такие как округлая форма, неоднородная интенсивность сигнала и остроконечные края, повышает чувствительность МРТ при распознавании метастазов [50, p. 15-1-15-14]. Laifer-Narin с соавторами сообщили, что МРТ демонстрирует более 90% специфичности при менее чем 60% чувствительности при обнаружении метастазов в лимфатические узлы. Диаметр короткой оси более 1 см был определен в качестве основного критерия визуализации, используемого для выявления патологически измененных лимфатических узлов. Дополнительные признаки визуализации метастазы в лимфоузлы, включают округлую форму, неровные края, скопления множества мелких лимфатических узлов, интенсивность сигнала, сходную с первичной опухолью, и некроз [51].

При МРРШМ при подозрении на метастазы в лимфатические узлы обычными методами диагностики рекомендуется проведение ПЭТ-КТ или КТ грудной клетки, брюшной полости для оценки состояния лимфоузлов и отдаленных метастазов. ПЭТ-КТ превосходит как КТ, так и МРТ в выявлении метастазов в лимфатических узлах. Руководство Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) по раку шейки матки рекомендует проведение ПЭТ-КТ для оценки поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов при МРРШМ до начала химиолучевой терапии ПЭТ-КТ также полезна для оптимизации планирования лучевой терапии [52].

Общая чувствительность ПЭТ-КТ при выявлении метастатического поражения составляет 36%, частота ложноотрицательных результатов поражения ПАЛУ составляет около 22%, что в основном связано с небольшими ЛУ. Guoу с соавторами в своем исследовании продемонстрировали 85% чувствительность и 95% специфичность в выявлении метастазов в ПАЛУ [53].

В исследовании Atri и соавторов результаты ПЭТ-КТ были верифицированы хирургически с помощью лапароскопической экстраперитонеальной парааортальной лимфаденэктомии. Авторы обнаружили, что ПЭТ-КТ имеет чувствительность 91,2% [54]. В свою очередь, Hansen и соавторы показали, что применение ПЭТ-КТ способствует улучшению общей выживаемости вместе с другими факторами, такими как возраст, стадия по FIGO, статус работоспособности, индекс массы тела [55].

Несмотря на то, что ПЭТ-КТ считается более совершенной методикой в выявлении метастазов в ЛУ, чем КТ и МРТ, однако данный метод уступает хирургическому стадированию независимо от стадии рака шейки матки. При III стадии заболевания установление состояния ПАЛУ с помощью ПЭТ-КТ является альтернативой хирургическому вмешательству [56]. Хирургическое стадирование может оправдано для выявления occultных парааортальных метастазов у пациентов с отрицательными результатами ПЭТ-КТ [57]. Vandepierre и соавторами установлено, что у около 8% пациентов с отрицательными тестами визуализации были выявлены метастазы в ПАЛУ при хирургическом методе. Также сообщается, что общая выживаемость была значительно снижена у пациентов с метастатическими парааортальными лимфатическими узлами [49, p. 299-301].

Прогноз в отношении рака шейки матки в значительной степени зависит от стадии заболевания на момент постановки диагноза. Свыше 90 % случаев рака шейки матки могут выявляться еще на ранней стадии с помощью Пап-теста и теста на ВПЧ [58]. Однако поскольку Пап-тест и исследование на ВПЧ проводятся далеко не у всех женщин, соответствующих критериям обследования, это приводит к более высокому уровню смертности.

У пациентов, получивших хирургическое лечение, клиническая стадия РШМ как прогностический фактор дополняется рядом макроскопических и микроскопических патологических признаков, к числу которых относят:

1) крупное исследование с участием пациентов с клинической стадией IV показало, что наиболее явными факторами прогноза развития метастазов в лимфатические узлы и снижения выживаемости являются поражение опухолью лимфатического пространства, увеличение размера опухоли и увеличение глубины стромальной инвазии, причем последний фактор является наиболее важным и постоянным [59, 60];

2) другое исследование с участием 1028 пациенток, подвергнутых радикальной гистерэктомии, показало, что выживаемость в большей степени коррелировала с объемом опухоли, чем с клинической стадией [61];

3) многофакторный анализ прогностических переменных у 626 пациенток с местно-распространенным РШМ (главным образом, стадии II, III и

IV), позволил выявить переменные, которые были значимыми для выживаемости без признаков прогрессирования заболевания:

- состояние парааортального (ПАЛУ) и тазового лимфатических узлов (ТЛУ);
- размер опухоли;
- возраст пациента;
- двусторонняя локализация;
- клиническая стадия [62].

Таким образом, исследования показывают первостепенное значение вовлечения периаортальных лимфатических узлов при оценке локально распространенного рака шейки матки. Это же заключение является верным и для определения размера опухоли.

Существует достаточно много противоречивых свидетельств относительно того, имеет ли аденокарцинома шейки матки значительно худший прогноз, чем плоскоклеточный рак [63]. Несколько популяционных ретроспективных исследований показали, что аденокарцинома связана с ростом отдаленного метастазирования, по сравнению с плоскоклеточным раком [64-67]. В то же время, приблизительно 25% опухолей, принадлежащих к плоскоклеточному типу, характеризуются значительной выработкой муцина и ведут себя более агрессивно, чем опухоли, имеющие чистый плоскоклеточный тип, что позволяет сделать заключение о влиянии любой аденоматозной дифференцировки на худший прогноз [68].

Статистический анализ факторов, влияющих на частоту появления отдаленных метастазов, показал, что стадия заболевания, прорастание опухоли в эндометрий и вовлечение тазовых лимфатических узлов являются значимыми факторами диссеминации опухоли [69].

Прогностические факторы варьируют в зависимости от того, на основании какой стадии делается заключение (клинической или хирургической), а также в зависимости от выбранных методов лечения. Задержка в завершении лучевой терапии связана с худшей выживаемостью без признаков прогрессирования заболевания, когда за основу берется клиническая стадия. На сегодняшний день стадия, степень дифференцировки опухоли, раса и возраст пациента считаются неопределенными прогностическими факторами в исследованиях, посвященных изучению эффективности химиолучевой терапии [70].

К другим прогностическим факторам исхода РШМ относят:

- ВИЧ-положительный статус: женщины, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) имеют более агрессивное и прогрессирующее течение заболевания и худший прогноз [71];
- сверхэкспрессия гена C-тус: пациенты с инвазивной плоскоклеточной карциномой шейки матки, имеющие избыточную экспрессию протоонкогена C-тус, имеют худший прогноз [72];
- количество клеток в S-фазе: количество клеток в S-фазе также может иметь прогностическое значение при ранней карциноме шейки матки [73];

– инфицированность ВПЧ-18. Было установлено, что обнаружение ДНК ВПЧ-18 является независимым неблагоприятным молекулярно-прогностическим фактором. Два исследования показали худший прогноз РШМ для пациентов, перенесших радикальную гистерэктомию и лимфаденэктомию таза [74, 75];

– полиморфизм в ферменте гамма-глутамилгидролазы, который связан с метаболизмом фолата, снижает ответ на цисплатин и, как следствие, связан с более плохими результатами лечения [76].

– Важно уточнить, что согласно данным ретроспективных исследований, рецидив заболевания, чаще всего, наблюдается в течение первых двух лет лечения [77]. В результате, большинство действующих за рубежом клинических руководств предлагают регулярное наблюдение с интервалом в 3-4 месяца в течение первых двух лет, с последующей частотой осмотров один раз каждые 6 месяцев, хотя действующий в Казахстане протокол диагностики и лечения РШМ рекомендует большую кратность осмотров [45]. Большинство рецидивов выявляются после появления у пациента новых симптомов и жалоб [78, 79], а польза от рутинных обследований, включая мазок по Папаниколау и рентгенографию грудной клетки, неясна. По этой причине, наблюдение за пациентом с РШМ должно быть сосредоточено на тщательном сборе анамнеза и физикальном осмотре с анализом имеющихся симптомов [80]. Визуальные исследования рекомендуется использовать при появлении таких новых симптомов, как боли в животе и спине, боли и отеки ног, проблемы с мочеиспусканием, кашель, усталость. Обследования должны быть также направлены на выявление возможных осложнений предыдущего лечения (хирургическое вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия), которому подвергались пациенты [81].

1.3 Лечение рака шейки матки

1.3.1 Этапы развития лучевой терапии как метода комбинированного лечения рака шейки матки

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и/или внутрисполостная брахитерапия это два метода лучевой терапии для лечения РШМ, которые в комбинации с лечением химиопрепаратами, являются стандартом лечения местно-распространенных стадий РШМ.

Оперативное лечение в виде радикальной гистерэктомии является технически сложным, так как имеет место вовлечение мягких тканей тазовой области и поэтому она не показана при местно-распространенном заболевании.

На протяжении длительного периода времени радиевая терапия была основной формой брахитерапии, за исключением случаев применения радона (короткоживущего газообразного дочернего продукта полураспада радия) [82].

Внутрисполостная лучевая терапия постоянно совершенствуется. В самом начале сформировалось несколько классических систем, среди которых одной из наиболее распространенных в клинической практике является Манчестерская система. Она представляет собой обоснование лучевой терапии

в дозиметрическом плане с применением расчетов в критических точках А и В. Точка А является критической точкой радиационной толерантности и гипотетически соответствует точке пересечения мочеточника и маточных сосудов, локализуется в зоне парацервикального треугольника. Точка В была определена на 3 см латеральнее точки А, которая представляет собой лимфатические узлы [83, 84]. Таким образом, согласно Манчестерской системе дозу облучения рассчитывают в 4-х точках: точки А, В, в точке мочевого пузыря и прямой кишки. Внутриполостная лучевая терапия с течением времени претерпела изменения в виду модификации способов введения эндостата от ручного последовательного введения аппликаторов до методики автоматизированного введения источника излучения (remote afterloading) [85].

Таким образом, основа современной лучевой терапии была описана в литературных источниках еще до конца первого десятилетия двадцатого века. Ранний опыт применения лучевой терапии был сопряжен с невысокой (по текущим стандартам) эффективностью и большой частотой развития токсических эффектов. Ученым еще предстояло обобщить опыт и стандартные схемы лечения, чтобы разработать технологию (дизайн оборудования), улучшить изначально не существовавшую радиационную защиту и наладить производство радионуклидов для замены радия, которые в конечном итоге могли бы использоваться в качестве миниатюрных радиоактивных источников [86]. В настоящее время при лучевом лечении рака шейки матки используют дистанционную (наружную) лучевую терапию, брахитерапию (внутриполостная или внутритканевая), как по отдельности, так и в их сочетании - сочетанная лучевая терапия. Кроме того, дистанционную лучевую терапию, очень часто проводят одновременно с химиотерапией, при разных режимах введения химиопрепаратов.

Новые разработки преимущественно направлены на повышение уровня контроля опухоли и/или снижение устойчивости к лечению. Произошло внедрение таких инновационных методик, как лучевая терапия с модулированной интенсивностью (ЛТМИ), которая позволила снизить токсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта и помогает избирательно увеличивать дозу лучевой терапии, а брахитерапия с визуальным контролем позволяет лучше адаптировать лучевые дозы к размеру опухоли [87].

Таким образом, рекомендованный в настоящее время подход к лучевой терапии рака шейки матки состоит из 3 элементов: (1) наружная лучевая терапия первичной опухоли таза и (при наличии) – парааортальных лимфатических узлов (ПАЛУ) в общей дозе 45-50 Гр, (2) внутриполостная лучевая терапия и (3) химиолучевая терапия с применением цисплатина и еженедельными дозами 40 мг/м² [88].

1.3.2 Химиолучевая терапия рака шейки матки

В соответствие с современными представлениями, лечение рака шейки матки зависит от его стадии [89]. Помимо стадии, выбор метода лечения зависит от целого ряда других факторов, таких, как возраст пациента, гистологический тип опухоли и степень ее дифференцировки, желание пациентки сохранить фертильность и общее состояние здоровья.

Размер первичной опухоли является важным прогностическим фактором и должен тщательно оцениваться при выборе метода оптимальной терапии [90]. В целом, выживание пациентов и локальный контроль заболевания лучше при одностороннем, а не двустороннем поражении параметрия. Исследования исходов лечения пациентов на IIIA и IIIB стадиях РШМ показывают, что выживаемость зависит от степени распространенности заболевания, при этом одностороннее вовлечение стенки таза предсказывает лучший результат, чем двустороннее, что, в свою очередь, имеет лучший прогноз, чем вовлечение нижней трети влагалища [91]. Эти исследования также показывают прогрессивное улучшение исходов лечения и выживаемости параллельно с постепенным увеличением парацентральной дозы (точка А) и использованием внутриволостного облучения. Самый высокий уровень контроля над заболеванием удается достичь при дозах в точке А, составляющих свыше 85 Гр [92].

Лучевая терапия с сопутствующей химиотерапией являются стандартными вариантами лечения рака шейки матки в IIIB, III и IVA стадии заболевания. При этом применение внутриволостной лучевой терапии и наружной лучевой терапии на область таза в сочетании с химиотерапией цисплатином или комбинацией цисплатин/5-фторурацил (5-ФУ) являются типичными подходами к лечению этой категории пациентов [93-96]. Три рандомизированных контролируемых испытания, оценивавших эффективность высокодозной брахитерапии, показали сопоставимые с низкодозной брахитерапией результаты с точки зрения локального контроля и частоты развития осложнений [97-99].

В попытке улучшить стандартную схему химиотерапии было проведено рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивался одновременный прием гемцитабина с цисплатином и лучевая терапия с последующей адьювантной терапией гемцитабином и цисплатином (основная группа) с приемом цисплатина в сочетании с лучевой терапией (стандартная схема химиолучевой терапии) у пациентов со стадиями IIIB и IVA рака шейки матки. В это исследование были включены 515 пациентов из девяти стран мира. Схема химиотерапии в основной группе включала прием цисплатина (40 мг/м^2) и гемцитабина (125 мг/м^2) еженедельно в течение 6 недель с одновременной наружной лучевой терапией (50,4 Гр в 28 фракциях) с последующей брахитерапией (30-35 Гр за 96 часов), а затем два адьювантных 21-дневных цикла цисплатина (50 мг/м^2) в первый день плюс гемцитабин (1000 мг/м^2) в первый и восьмой дни. Стандартная схема лечения (контрольная группа) была основана на приеме цисплатина (40 мг/м^2), еженедельно в течение 6 недель с

одновременной наружной лучевой терапией и брахитерапией [100]. Первичной конечной точкой исследования стала выживаемость без прогрессирования заболевания через 3 года лечения. Исследование показало улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания через 3 года (основная группа 74,4%; 95% ДИ 68-79,8% против 65,0%; 95% ДИ 58,5-70,7% в контрольной группе). Однако у пациентов в основной группе отмечался повышенный риск развития гематологических и не гематологических токсических реакций 3 и 4 степени тяжести, а также два случая летального исхода, что, возможно, было связано с проведенным лечением.

Анализ в подгруппах показал повышенную эффективность этой схемы лечения для пациенток с более поздними стадиями заболевания (стадии III-IVA по сравнению со стадией IIВ), что позволило предположить, что повышенная частота развития токсических реакций в основной группе может быть оправданной для этой категории пациентов [101]. Требуется проведение дополнительных исследований, чтобы установить, какой из аспектов лечения в основной группе привел к улучшению выживаемости (т.е., добавление еженедельного приема гемцитабина, адъювантной химиотерапии или и того, и другого), а также для определения качества жизни во время и после лечения, что было исключено из первоначального протокола исследования.

Пациенты, у которых обнаруживается поражение парааортальных лимфатических узлов небольшой степени и умеренное поражение лимфоузлов таза, могут быть подвергнуты лучевой терапии [102]. Лечение с помощью лучевой терапии расширенным полем у пациентов с не резецированными парааортальными лимфатическими узлами приводит к длительному контролю заболевания при условии незначительного поражения лимфатического узла [103]. В доступных литературных источниках нам удалось найти только одно исследование, которое показало повышение выживаемости пациентов, получивших профилактическое облучение парааортальных лимфатических узлов. Как правило, токсические реакции при парааортальном облучении выражены сильнее, чем при облучении только тазовых лимфатических узлов, но, в основном, они ограничиваются пациентами, перенесшими предшествующее вмешательство на брюшной полости [104].

Если после операции планируется проведение наружной лучевой терапии, экстраперитонеальный доступ сопряжен с меньшим количеством радиационных осложнений, чем трансперитонеальный доступ. [105] Пациенты с экстраперитонеальным доступом к лимфатическим узлам имели меньше осложнений со стороны кишечника, чем пациенты с трансперитонеальным доступом [100, р. 1678-1680; 106, 107]. Резекция макроскопически вовлеченных тазовых узлов может улучшить показатели местного контроля при послеоперационной лучевой терапии [106, р. 1055-1060]. Кроме того, данные проспективных исследований показывают улучшение результатов для пациентов, которые подверглись резекции пораженных парааортальных лимфатических узлов перед проведением химиолучевой терапии; однако, это

преимущество получили только пациенты с минимальным вовлечением лимфатических узлов (<5 мм) [107, р. 3026-3030].

Интерстициальная брахитерапия и неоадьювантная химиотерапия являются другими терапевтическими подходами к лечению пациентов в эту стадию заболевания. Так, для пациентов, которые завершают курс наружной лучевой терапии и имеют опухоль крупных размеров, препятствующую проведению стандартной брахитерапии, могут подлежать интерстициальной брахитерапии для обеспечения адекватного противоопухолевого эффекта с приемлемым профилем токсичности [108].

Существует несколько публикаций результатов исследований, посвященных изучению роли неоадьювантной химиотерапии для подготовки пациентов к радикальному хирургическому вмешательству, ранее ему не подлежавших. Были апробированы различные схемы лечения, однако почти все они были основаны на препаратах платины [109-113].

Стандартные варианты лечения рака шейки матки на стадии IVB включают в себя паллиативную лучевую терапию, паллиативную химиотерапию и другую системную терапию. Паллиативная лучевая терапия используется для смягчения симптомов, связанных с основной опухолью или отдаленными метастазами. Для проведения паллиативной химиотерапии может быть использован целый ряд лекарственных средств, которые продемонстрировали положительный эффект по результатам клинических испытаний, однако следует учесть, что на этой стадии заболевания добиться долговременного реагирования со стороны опухоли удается редко.

Так, положительное реагирование на введение цисплатина отмечается в 15-25% случаев [114, 115], ифосфамид – в 31% случаев [116], паклитаксел – в 17% случаев [117-119], комбинации ифосфамид с цисплатином – в 31% случаев [120, 121], иринотекан – у 21% у пациентов, ранее получавших химиотерапию [122], сочетание паклитаксела с цисплатином дает положительный эффект у 46% пациентов [123], комбинации цисплатина с гемцитабином – у 41% пациентов [124], а цисплатина с топотеканом – у 27% пациентов [125]. Таким образом, цисплатин, вводимый внутривенно в дозе 50 мг/м² каждые 3 недели, является наиболее популярным препаратом для лечения РШМ в эту стадию, начиная с момента своего появления в 1970-х годах.

1.3.3 Профилактическое облучение парааортальных лимфатических узлов в лечении рака шейки матки

Поскольку наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является одним из наиболее важных прогностических факторов при раке шейки матки, профилактическое облучение парааортальных лимфатических узлов все больше находит свое применение в современной практике онкологии. С этой целью чаще всего используется облучение широким полем, которое и на сегодняшний день является основным подходом [126].

Одним из первых исследований в этой области стало РКИ, выполненное Rotman M с соавторами, в котором подводились итоги 10-летнего наблюдения

за пациентами с IB, IIA и IIB стадиями карциномы по классификации FIGO в плане влияния профилактического облучения ПАЛУ на реагирование опухоли и выживаемость пациентов. В данное исследование были включены 367 женщин с первичным раком шейки матки и размером опухоли свыше 4 см. Кумулятивная смертность от рака шейки матки была значительно выше в группе, получившей только облучение таза ($p=0,01$). Выживаемость без рецидива заболевания была одинаковой в обеих группах, а выживаемость после первого рецидива была значительно выше в группе, получившей ПАЛУ ($p=0,007$). Однако данное исследование продемонстрировало и более высокий профиль токсичности профилактического облучения ПАЛУ, который составил 25% по сравнению с группой, получившей только облучение малого таза (8%). Совокупная частота токсических осложнений 4 и 5 степени тяжести по системе оценки RTOG спустя 10 лет после лечения составила 8% в группе профилактического облучения ПАЛУ по сравнению с 4% в группе облучения только области таза ($p=0,06$). Смертность от осложнений лучевой терапии была выше в группе, получившей облучение ПАЛУ, что однако было статистически незначимым ($p=0,38$) [103, p. 387-390].

Lee с соавторами опубликовали исследование, посвященное оценке 10-летнего опыта профилактического облучения ПАЛУ с использованием модулированной по интенсивности лучевой терапии в лечении местнораспространенного РШМ. В исследование вошли в общей сложности 206 пациенток с раком шейки матки IB2-IVA стадий по классификации FIGO. Среднее время наблюдения за пациентами составило 60 месяцев (диапазон 7-143 месяцев). Пятилетняя выживаемость без рецидива заболевания составила 87,6% для группы, получившей облучение малого таза и 97,9% для группы, получившей профилактическое облучение ПАЛУ, что было статистически значимым ($p=0,03$). В то же время, общая выживаемость составила 74,5% и 87,8% ($p=0,04$), соответственно. У пациенток с III-IVA по классификации FIGO или наличием метастазов в ПАЛУ 5-летняя выживаемость без рецидива заболевания была 80,1% в группе облучения малого таза и 96,4% в группе облучения ПАЛУ ($p=0,02$), в то время как общая выживаемость была 58,1 и 83,5% ($p=0,012$), соответственно. В ходе этого исследования не было выявлено токсических эффектов ≥ 4 степени тяжести или смертей, связанных с лечением. Проявления токсических эффектов ≥ 2 степени, связанных с желудочно-кишечным трактом и мочеполовой системой, были незначительными в группе пациенток, получивших профилактическое облучение ПАЛУ ($p=0,09$ и $p=0,76$, соответственно). Лейкопения 3 степени развилась у 38 (39,6%) пациенток в группе облучения ПАЛУ и у 32 (29,2%) пациенток в группе облучения малого таза ($p=0,14$). В группе облучения ПАЛУ наблюдалось значительное увеличение частоты развития анемии 3 степени тяжести ($p=0,049$). Однако все случаи анемии были успешно контролируемы путем консервативного лечения. Таким образом, авторы приходят к выводу об эффективности профилактического облучения ПАЛУ при приемлемом профиле безопасности [127].

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, изучивший показатели общей выживаемости в двух группах: группа химиолучевой терапии с расширенным полем облучения в сравнении с конкурентным химиолучевым облучением таза, показала более высокую 5-летнюю общую выживаемость 72,4% против 60,4% со статистической значимостью $p=0,04$, соответственно, показатель общей выживаемости составил 87% против 62% ($p=0,02$) соответственно [128]. Другое научное исследование показало, что профилактическое облучение может быть разумным вариантом для пациентов с местно-распространенным раком шейки матки с рентгенологически положительными лимфатическими узлами таза и радиологически отрицательными ПАЛУ. К таким выводам пришли ученые, оценив клинические данные 102 пациентов. Одновременное химиолучевое облучение в расширенном поле приводит к лучшим результатам, чем результаты, полученные при стандартном конкурентном химиолучевом облучении таза при местнораспространенном раке шейки матки с рентгенологически отрицательными парааортальными лимфатическими узлами. Случайным образом 50 пациентам назначено стандартное химиолучевое облучение таза и 52 пациентам химиолучевое облучение в расширенном поле с последующей брахитерапией высокой дозой. Выживаемость без поражения ПАЛУ, безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 97,1, 80,3 и 72,4% при химиолучевом облучении в расширенном поле соответственно по сравнению с стандартным химиолучевым облучением таза (82,1, 74,7, 69,1 и 60,4%), с p -значениями 0,02, 0,03, 0,03 и 0,04 соответственно [129]. Применяя современные техники облучения ПАЛУ с одновременным введением цисплатина можно эффективно искоренить наличие скрытых метастатических клеток в ПАЛУ и улучшить исход для пациентов с IV2-IIIВ стадией рака шейки матки, имеющих увеличенные тазовые лимфоузлы. 3-летняя общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и отдаленная выживаемость без метастазирования для когорты исследования и исторического контроля составили 87% против 62% ($p=0,02$), 82% против 54% ($p=0,02$), и 79% против 57% ($p=0,01$) соответственно [130].

Однако проведено несколько исследований, которые демонстрируют дискутабельность вопроса о влиянии и прогностической важности облучения расширенным полем на показатели выживаемости. Oh и соавторы пролечили 126 случаев рака шейки матки, в том числе местнораспространенные стадии при этом профилактическая лучевая терапия для ПАЛУ не имеет дополнительной пользы у пациентов с раком шейки матки, которые получили конкурентное химиолучевое облучение таза. В целом 52 и 74 пациентам были проведены химиолучевое облучение в расширенном поле и конкурентное химиолучевое облучение таза соответственно. Характеристики пациентов и облучаемая доза существенно не отличались, за исключением дозы в парааортальной области, между двумя группами. Десятилетняя совокупная частота рецидивов ПАЛУ для химиолучевого облучения в расширенном поле по сравнению с конкурентным химиолучевым облучением таза составила 6,9%

и 10,1% ($p=0,421$) соответственно. 10-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость для химиолучевого облучения в расширенном поле по сравнению с конкурентным химиолучевым облучением таза были 69,7% против 66,1% ($p=0,748$) и 71,7% против 72,3% ($p=0,845$) соответственно [131].

Уар с соавторами исследовали эффективность ЛТ парааортальных лимфатических узлов у пациентов без метастатического поражения ПАЛУ. В их клиническом исследовании, схема лечения также включала еженедельную химиотерапию цисплатином, 40 мг/м^2 , одновременно ХЛТ и внутрисполостную терапию в дозе облучения до 40 Гр. Из 228 пациентов ЛТ расширенным полем была добавлена в схему лечения 73 пациентов. Результаты показали, что при лечении в обеих группах не было получено статистических различий, связанных с общей выживаемостью и безрецидивной выживаемостью с p -значением 0,11 и p -значением 0,75, соответственно. Авторы обнаружили, что пациенты с раком шейки матки, получающие лучевую терапию и одновременный прием цисплатина, не получают преимуществ от ЛТ ПАЛУ расширенным полем [132]. Аналогично, Park и соавторы, показали, что ЛТ расширенным полем не оказывает значительного эффекта на выживаемость у пациентов с местно-распространенным раком шейки матки. В своем исследовании наблюдение пациентов на протяжении 60 месяцев 2- и 5-летняя общая выживаемость составила 87,8 и 73,5% соответственно, а 2- и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 81,7 и 75,0% соответственно [133]. По результатам другой работы было проведено исследование на 139 пациентах с местнораспространенным РШМ с положительными ПАЛУ, было доказано, что данная категория пациентов имела плохой прогноз и низкую выживаемость. Это может быть объяснено наличием скрытого метастатического заболевания и высокой частотой рецидивов после получения лечения. Средняя общая выживаемость для всей популяции после 23 месяцев наблюдения составила 68,2 месяца (95% ДИ, 63-73,4). Для пациентов без парааортальных метастазов среднее время выживания составляло 76,9 месяца (95% ДИ, 70,3-80,4), тогда как для пациентов с положительными ПАЛУ среднее время выживания составило только 21 месяц (95% ДИ, 6,1-35,9; $p < 0,0001$) [134].

Проведенный систематический обзор и мета-анализ рандомизированных исследований изучивший влияние парааортального облучения на снижение риска дистантных метастазов у 1309 пациентов с раком шейки матки показало значительное снижение частоты развития метастазов в ПАЛУ ($p < 0.01$) и других отдаленных метастазов ($p=0.03$). Действуя как на «мишень» на лимфатические узлы парааортальной цепи облучение в расширенном поле уменьшает отдаленные метастазы, но его влияние на выживаемость неизвестно [135]. В другом систематическом обзоре Кохрейновской базы данных сделан вывод о том, что по сравнению с только ЛТ таза, ЛТ с расширенным полем, вероятно, улучшает общую выживаемость и снижает риск рецидива парааортального лимфатического узла. Авторы высказывают мнение о проведении дальнейших исследований, в этом направлении используя современные методы

радиационной лучевой терапии с изучением результатов лечения и исследованием токсических реакций [136].

Как уже упоминалось, токсичность является важной проблемой для пациентов, получающих лучевую терапию. Тяжелые токсические реакции, связанные с облучением, часто сообщаются в литературных данных. Несколько исследований демонстрируют искоренение скрытого убежища метастазов в ПАЛУ путем облучения расширенным полем и сообщают результаты о высокой токсичности данного вида лечения, что приостановило широкое внедрение его в рутинную практику лучевых терапевтов [137, 138].

Развитие токсических эффектов во многом зависит от методики облучения. Токсические эффекты в виде компрессионных переломов поясничного отдела позвоночника после лучевой терапии не были отмечены ввиду применения современных IMRT или конформной техники лучевой терапии. Их применение обеспечивает наилучшее дозовое распределение и конформность и является оптимальным инструментом в лечении цервикальной карциномы [139].

Также можно добиться значительной редукции дозы облучения на нисходящую и горизонтальную части 12-перстной кишки используя новый метод оконтуривания парааортальной зоны. Что может в дальнейшем дать снижение частоты дуоденальной токсичности при проведении облучения расширенным полем при РШМ [140].

Исследование, проведенное на небольшой выборке пациентов, показало, что у 93 процентов пациентов наблюдались токсические эффекты в виде острой гематологической, желудочно-кишечной токсичности, тромбоза глубоких вен. При этом процент развития поздней токсичности составил 6%, что является показателем приемлемости лечения, кроме того, получен хороший эффект локального контроля за 3-летний период наблюдения [141].

За 10-летний период развитие токсических эффектов, связанных с таким лечением, авторы наблюдали высокую частоту развития в группе профилактического облучения ПАЛУ составила 8% против 4% в группе без облучения ПАЛУ ($p=0,06$). Смертность от осложнений лучевой терапии была выше в группе, получившей облучение ПАЛУ, однако было статистически незначимым ($p=0,38$) [103, p. 387-390].

При лечении 126 пациентов со стадиями IB-IVA РШМ без наличия метастазов в ПАЛУ выявлено, что самым частым признаком острой токсичности были желудочно-кишечные осложнения. Острые желудочно-кишечные осложнения 1–3 степени были значительно выше в группе ЛТ с расширенным полем ($n=21$; 40,4%), чем в группе конкурентной ХЛТ таза ($n=26$; 35,1%) ($p = 0,046$). Острых осложнений 4 степени не было. Хотя разница не достигла статистической значимости, частота острой токсичности в группе ЛТ расширенным полем (26/52 пациентов, 50%) была выше, чем в группе конкурентной ХЛТ (31/74 пациентов, 41,9%) ($p=0,368$). Нейтропения наблюдалась у 7 пациентов (9,5%) в группе конкурентной ХЛТ таза и у 10 пациентов (19,2%) в группе ЛТ с расширенным полем. Не было статистически

значимых различий по частоте нейтропении в обеих группах лечения ($p=0,114$). Таким образом, острые желудочно-кишечные осложнения были статистически выше в группе ЛТ с расширенным полем облучения ($n=21$; 40.4%) чем в группе конкурентной ХЛТ таза ($n=26$; 35.1%) ($p=0.046$). Показатели поздней токсичности значительно не отличались в обеих группах [130, p. 901-905].

Другие авторы, также изучая развитие токсических эффектов за 10 лет пришли к выводу о приемлемом уровне безопасности применения данного метода лечения. Токсические эффекты, связанные с лечением, наблюдались в более легком проявлении. Не было отмечено развитие токсических признаков ≥ 4 степени тяжести или смертей, связанных с профилактическим лечением. Лейкопения 3 степени развилась у 38 (39,6%) пациенток в группе облучения ПАЛУ и у 32 (29,2%) пациенток в группе облучения малого таза ($p=0,14$). В группе облучения ПАЛУ наблюдалось значительное увеличение частоты развития анемии 3 степени тяжести ($p=0,049$) [127, p. 20-25]. Некоторые авторы также наблюдали развитие более острых реакций со стороны токсичности, но при этом в группе облучения расширенным полем значительно худшей острой токсичности не было [139, p. 228]. Никакой разницы в группах острой токсичности не обнаружили ученые при облучении ПАЛУ и стандартной ЛТ, а проявления поздней лучевой терапии были минимальными [129, p. 339-340; 141, p. 1781-1785].

Данные проведенного систематического обзора нескольких рандомизированных исследований показывают приемлемый уровень токсичности. В частности, наблюдаемая острая гастроинтестинальная, генитоуринарная токсичность, а также токсичность костного мозга тяжелых степеней была у 2 (6.2%), 1 (3.1%) и 18 (56%) пациентов соответственно. Таким образом, проведение лучевой терапии расширенным полем с конкурентной химиолучевой терапией в плане возникновения нежелательных токсических явлений является весьма приемлемым видом лечения. При условии отсутствия метастазов в ПАЛУ является одним из обоснованных и эффективным подходов в отношении контроля локо-регионального заболевания при местнораспространенном процессе рака шейки матки [128, p. 154-159].

1.3.4 Качество жизни как критерий эффективности лечения рака шейки матки

Исследования ученых продемонстрировали, что параметры качества жизни обладают прогностическим значением для частоты выживаемости и эффективности лечения, проводимого против злокачественных новообразований. Кроме того, нежелательные эффекты, возникающие при проведении комбинированной противоопухолевой терапии, а также возможности корригирующего лечения во многом зависят от показателей КЖ [142].

Ухудшение качества жизни и сексуальных функций типично для женщин, перенесших лечение по поводу гинекологических раков, включая РШМ [143, 144]. Некоторые исследователи оценивали степень этого ухудшения в

зависимости от типа лечения [145, 146]. Сексуальное благополучие является важной частью жизни пациенток, борющихся с раком шейки матки. Точная информация по аспектам качества жизни в ходе терапии и после ее завершения должна предоставляться пациенткам, а также их партнерам, поскольку она может повлиять на приверженность лечению.

Был апробирован ряд опросников по оценке качества жизни пациенток РШМ, включая EORTC QLQ-C30, FSFI и EORTC CX24. EORTC QLQ-представляет собой опросник, состоящий из 30 вопросов, сгруппированных по пяти функциональным шкалам (физическое, ролевое, эмоциональное, когнитивное и социальное функционирование), трем симптоматическим шкалам (усталость, боль, тошнота и рвота), шкале глобального состояния здоровья и общего качества жизни, а также шести отдельным пунктам (одышка, бессонница, потеря аппетита, запор, диарея и финансовые трудности). Как шкалы, так и единичные показатели подлежат оценке от 0 до 100 баллов. Более высокие баллы по функциональной и глобальной шкалам состояния здоровья указывают на лучшее функционирование или общее состояние, в то время как более высокие баллы по симптоматической шкале и отдельным пунктам отражают наиболее проблемные симптомы [147].

Для оценки сексуального функционирования женщин с РШМ может использоваться Индекс женских сексуальных функций (FSFI - Female Sexual Function Index), который представляет собой анкету, состоящую из 19 пунктов, и включает шесть областей: желание, возбуждение, смазка, оргазм, удовлетворение и боль. Более высокий балл по каждой шкале указывает на лучшее сексуальное функционирование [148]. EORTC QLQ-CX24 представляет собой опросник, специально разработанный для пациенток с раком шейки матки, и состоит из 24 пунктов, сгруппированных по трем многоцелевым шкалам (опыт симптомов, изображение тела и сексуальное/вагинальное функционирование) и шести отдельным шкалам (лимфедема, периферическая невропатия, симптомы менопаузы, сексуальная активность, сексуальное беспокойство и сексуальное наслаждение). Как и в случае EORTC QLQ-C30, все шкалы и единичные показатели оцениваются от 0 до 100 баллов. Более высокие баллы по шкалам сексуальной активности и сексуального наслаждения указывают на лучшее функционирование, в то время как по другим шкалам и единичным пунктам более высокие баллы отражают более проблемные функции или состояния.

Выводы по разделу

Подводя итог всему вышеизложенному, следует сделать вывод, что РШМ является заболеванием, имеющим стабильно высокие показатели заболеваемости и смертности среди всех онкологических заболеваний. Несмотря на успехи, достигнутые в сфере его лечения, остается ряд перспективных направлений, не до конца изученных в ходе клинических исследований. Стандарты лечения РШМ в виде комбинированной химиолучевой терапии требует оптимизации ввиду наличия

неудовлетворительных цифр общей выживаемости. Одной из основных причин относительно низкой выживаемости является развитие метастазов, прежде всего в парааортальные лимфатические узлы. Вовлечение ПАЛУ является независимым предиктором выживаемости, а идентификация метастазов ПАЛУ непростая задача и зависит от методов визуализации и чувствительности. С целью предупреждения развития метастазов в ПАЛУ одним из эффективных методов лечения может быть профилактическое облучение ПАЛУ. С другой стороны, приемлемость каждого нового лечения оценивается в соответствии с критериями эффективности и токсичности. Одним из альтернативных и перспективных направлений является изучение роли профилактического облучения парааортальных лимфоузлов для повышения эффективности лечения, без ухудшения качества жизни, наряду с уменьшением связанных с ним токсических эффектов, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах. Дальнейшее изучение необходимо для определения влияния профилактического облучения ПАЛУ с одновременной химиолучевой терапией на клинические исходы с учетом важности таких прогностических факторов, как увеличение тазовых лимфатических узлов.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика материалов, методов и этапов выполнения исследования

Настоящее научное исследование выполнено в рамках «Грантового финансирования научных исследований» Медицинского Университета Семей, договор №26 от 23.05.2018 г., направление данного научного проекта является одним из фрагментов безвозмездного международного мультицентрового исследования Forum for Nuclear Cooperation in Asia (FNCA).

Данная научная работа выполнена по установленной программе диссертационного исследования поэтапно:

В рамках выполнения первого этапа диссертационной работы были исследованы современные представления об эпидемиологии, диагностике и методах лечения рака шейки матки, применяемых при РШМ, проанализированы методы диагностической визуализации для определения прогностического значения парааортальных лимфоузлов при раке шейки матки, изучена роль профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов в лечении рака шейки матки. В рамках написания литературного обзора был проведен углубленный обзор 182 литературных источников. При написании раздела «литературный обзор» для поиска применены такие информационные базы данных, как: Medline, Cochrane Library, Google Academy, Web of Science, Elsevier, e-library, cyberleninka, Trip Database, Research Gate, детально изучены нормативно-правовые документы, клинический протокол «Рак шейки матки» РЦРЗ МЗ РК.

При выполнении второго этапа научной работы был проведен анализ заболеваемости и смертности от РШМ в Республике Казахстан и ВКО за период 10 лет (с 2010 по 2019 гг.). Основными источниками информации послужили данные официальной статистики за период с 2010 по 2019 годы по случаям рака шейки матки, которые основаны на формах отчетности онкологических учреждений Республики Казахстан по факту установления онкологического заболевания. Были использованы данные Комитета по Статистике Министерства Национальной Экономики Республики Казахстан об общей численности населения страны за период 10 лет для расчета показателей заболеваемости и смертности. На основе рассчитанных данных проведено построение графиков по заболеваемости и смертности от РШМ. Статистические данные о численности населения ВКО за 2010-2019 гг. были получены путем осуществления запроса в Департамент статистики ВКО. Дизайн этапа определен как экологический. Для расчета стандартизированных показателей заболеваемости и смертности нами применялся прямой метод стандартизации.

Третий этап настоящего диссертационного исследования состоял из изучения возрастных, социально-демографических, клинико-морфологических данных 75 пациентов с раком шейки матки. В нашем исследовании медиана наблюдения составила 29,3 мес. Согласно критериям включения и исключения

была создана карта кодирования для выкопировки данных. Клинической базой для проведения Центр ядерной медицины и онкологии города Семей (ЦЯМиО г. Семей) (ранее Региональный онкологический диспансер, Постановление о переименовании №186 от 22 июня 2018 года; Справка о перерегистрации от 27 июля 2018 года). Имеется Акт внедрения карты кодирования для регистрации данных с раком шейки матки в ЦЯМ и О г. Семей (Приложение Б).

Источник информации: «Медицинская карта стационарного больного» (Форма 003/у), «Выписка из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием» (Форма 027-1/у), «Контрольная карта диспансерного наблюдения» (Форма 030-6/у), «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования» (Форма 090/у), «Медицинская карта амбулаторного пациента» (Форма 025/у). Методами исследования являлись аналитический, статистический методы.

Этические вопросы при проведении данного исследования были соблюдены согласно приказа МЗ РК №142 от 02.04.2018 г. Локальной Этической Комиссией НАО «Медицинский Университет Семей» вынесено положительное заключение по вопросам этики. Имеется выписка из протокола заседания №5 от 12.03.2014 г.

Дизайн исследования: контролируемое продольное клиническое исследование.

Критериями включения были:

- пациенты с верифицированным диагнозом «Плоскоклеточная карцинома шейки матки»;
- IIВ или IIIВ стадии распространенности опухолевого процесса согласно Международной классификации FIGO;
- отсутствовали увеличенные парааортальные лимфатические узлы;
- размер тазовых лимфатических узлов превышал 1 см;
- без предшествующей химиотерапии, лучевой терапии.

В соответствии с критериями исключения пациентки, у которых были выявлены следующие состояния не включались в данное исследование:

- сопутствующие заболевания, тяжелой степени тяжести;
- период беременности, вне зависимости от срока гестации;
- период грудного вскармливания;
- в случае отказа пациентки подписать информированное согласие на участие в научном исследовании.

Перед проведением исследования, всем пациентам были проведены следующие диагностические мероприятия согласно клиническому протоколу диагностики и лечения РШМ №56 от 01.03.2019 г. [45].

Для оценки эффективности лечения, диагностики рецидивирования и метастазирования, определения дальнейшей тактики ведения пациентов с РШМ было проведено исследование – позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).

На сегодняшний день данный метод диагностики в Казахстане является доступным исследованием для учетных пациентов со злокачественными новообразованиями, в частности больных РШМ и выполняется в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи.

По распределению пациентов на вид полученного лечения были изучены средний возраст пациентов, социально-демографические данные пациентов, семейное положение, национальность, клинико-морфологические данные больных РШМ, стадия, степень дифференцировки, характер роста, продолжительность лечения. По национальному признаку и виду лечения пациенты распределились на три группы: казашки, русские и другие национальности. В нашем исследовании приняли участие пациенты только с Ib либо IIIb стадиями по FIGO. По степени дифференцировки все пациенты распределились на три группы: низкая степень дифференцировки, умеренная степень, высокая степень дифференцировки. По характеру роста экзофитный, эндофитный, смешанный тип роста. Социально-демографические и клинические данные пациентов, включенные в исследование представлены в таблице 1. Клинические характеристики представлены в разделе 4.

Таблица 1 – Социально-демографические, клинические данные пациентов

Фактор		Основная (n=26)	Контрольная (n=49)
		абс. цифры/%	абс. цифры/ %
Средний возраст, лет		52,9 лет ±10,99 (25-69) медиана 50,5	53,8 лет±10,49 (36-70) медиана 50,1
Семейное положение (Наличие партнера)	Замужем (есть партнер)	14 (53,8)	26 (53,1)
	Вдова (нет партнера)	3 (11,5)	16(32,7)
	другое	9(34,6)	7 (14,3)
Национальность	казашки	16 (61,5)	34 (69,4)
	русские	6 (23,1)	12(24,5)
	другие	4 (15,4)	3 (6,1)

Следующим этапом согласно поставленной задаче диссертационного исследования в настоящее исследование вошли 75 пациентов, которые сформировали следующие группы (рисунок 1):

1. Контрольная группа - 49 пациенткам была проведена химиолучевая терапия в стандартном режиме, т.е. дистанционная лучевая терапия малого таза, зоны лимфооттока, внутриволокнистая лучевая терапия с введением центрального аппликатора и двух овоидных аппликаторов, химиотерапия цисплатином.

2. Основная группа - 26 пациенткам была проведена химиолучевая терапия, а также профилактическое облучение зоны парааортальных лимфатических узлов.

Всем пациентам была проведена сочетанная лучевая терапия, которая была реализована в режиме 2D и 3D. Дистанционная ЛТ в режиме 2D проведена на гамма-терапевтическом аппарате для дистанционного облучения «Terragam» (GIK-9-4, Чехия, 2006 г.в.), «Terabalt» (GK 60T03, Чехия, 2008 г.в.). Дистанционная ЛТ в режиме 3D проведена на аппарате - ускорителе электронов TrueBeam (Varian medical systems, США, 2013 год выпуска) с энергией фотонов 6-18 МэВ.

Проведению ДЛТ предшествовала предлучевая подготовка (разметка полей, определение изоцентра, верификация плана лечения) проводилось на рентген – симуляторе Terasix, на КТ-симуляторе GE OPTIMA CT 580, 16-ти срезовом компьютерном томографическом аппарате (компания General Electric «Optima», Германия, 2014 год). Топометрическое планирование было выполнено на планирующей системе Eclipse (Version 13.5, компания Varian Medical Systems, США, 2015 год). Сочетанная дистанционная лучевая терапия была проведена всем 75 пациентам основной и контрольной групп.

ДЛТ таза выполнено:

1. GTV включает в себя объем первичной опухоли.
2. CTV – клинический объем мишени, который состоит из объема первичной опухоли шейки матки, матка, верхней половины влагалища, параметрия с обеих сторон, тазовых лимфатических узлов - наружные, внутренние и общие подвздошные, пресакральные лимфатические узлы.

Способ проведения дистанционной лучевой терапии заключался в облучении органов малого таза, зон регионарного метастазирования с подведением дозы 30-40 Гр, затем устанавливалось центральное экранирование и подводилась доза облучения 20-10 Гр. до СОД 50 Гр. Фракционирование: 1,8-2,0 Гр за одну фракцию, 5 фракций в неделю.

Общие границы полей для дистанционной лучевой терапии малого таза были следующими:

- верхняя - промежуток между 4 и 5 поясничными позвонками (L4-L5);
- нижняя - нижняя граница запирающего отверстия или лобкового симфиза;
- боковые - 1,5-2,0 см снаружи от костей таза;
- передняя - 1-1,5 см снаружи от брюшной аорты (краниально), передняя граница лобкового симфиза (каудально);
- задняя - как минимум 1,5 см снаружи от переднего сакрального края (краниально), 1-1,5 см от видимой опухоли (каудально).

Дополнительно в исследуемой группе расширялись поля облучения для профилактического облучения ПАЛУ дистанционным методом. Начало проведения ЛТ ПАЛУ через 3-4 недели после начала ДЛТ органов малого таза, то есть после подведения на область малого таза 30-40 Гр и установлении центрального экранирования проводили профилактическое облучение ПАЛУ (рисунок 1).

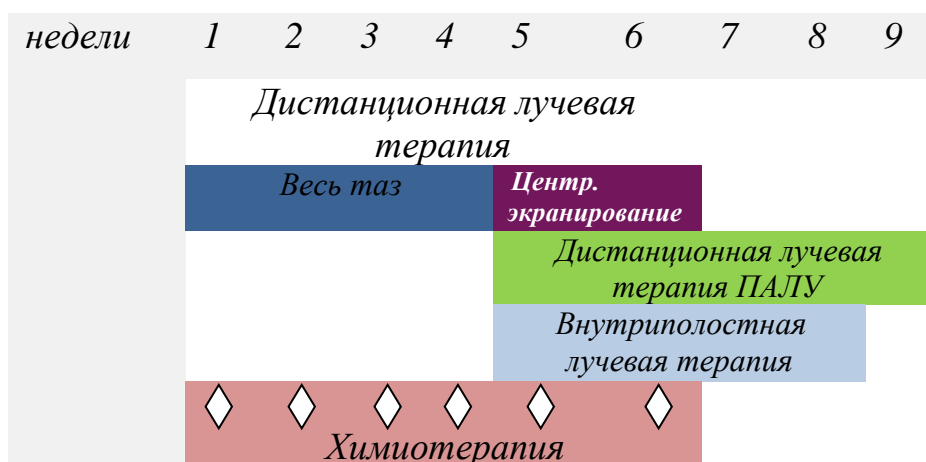


Рисунок 1 – Схема лечения

На рисунке 2 составлен следующий алгоритм ведения пациента основной группы, получившей профилактическое облучение лимфоузлов парааортальной зоны с ХЛТ цисплатином.

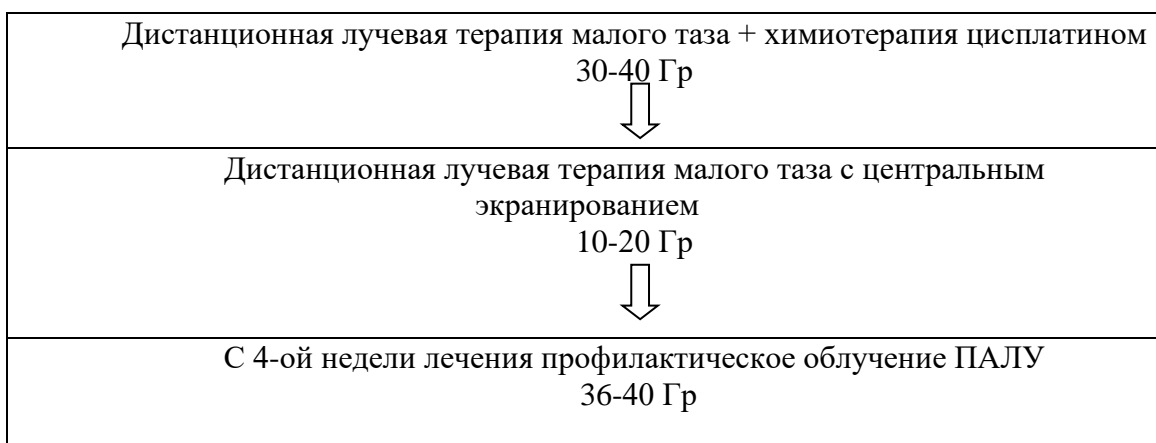


Рисунок 2 – Алгоритм ведения пациента с профилактическим облучением лимфоузлов парааортальной зоны при сочетанной химиолучевой терапии цисплатином

Профилактическое облучение ПАЛУ, которое включает:

1. СТВ: брюшные парааортальные лимфоузлы (брюшная аорта и нижняя полая вена + 1-1,5 см с обеих сторон).
2. Общие границы полей были следующими:
 - верхняя-промежуток между 12 грудным и 1 поясничным позвонками или промежуток между 1 и 2 поясничными позвонками;
 - нижняя - верхний край поля облучения малого таза;
 - боковые - 1,5-2,0 см латерально от тел позвонков (общая ширина поля 7-8 см);
 - передняя - 1-1,5 см вперед от брюшной аорты;
 - задняя – ½ тела позвонка (почки - менее ¼ объема почек может быть охвачена в латеральных краях).

На рисунке 3 изображена круговая диаграмма распределения пациентов в зависимости от вида полученного лечения. В группе пациентов обозначенной цифрой 1 на диаграмме проведена профилактическое облучение ПАЛУ с ХЛТ. В процентном соотношении составила 34,7%. В группе пациентов обозначенной цифрой 2 пациенты получившие ХЛТ в стандартном режиме, что составило 65,3% от общего количества пациентов.



Рисунок 3 – Группы пациентов с раком шейки матки в зависимости от проведенного лечения

Качество плана лучевого лечения было оценено с помощью важной составляющей – гистограммы Доза-Объем (DVH). Распределение подводимой дозы облучения в планируемом объеме и органах риска (рисунок 4).

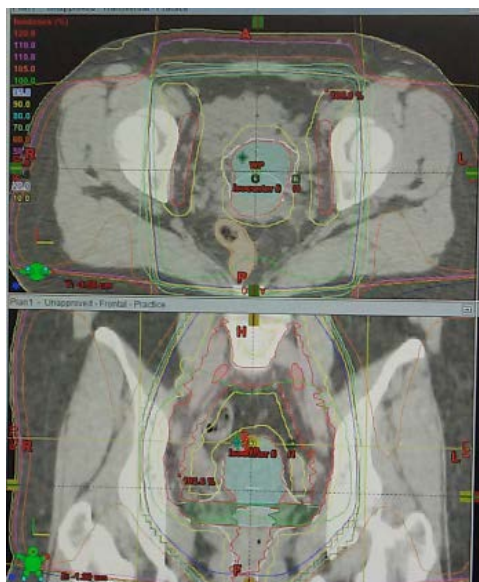


Рисунок 4 – Распределение дозы облучения при проведении конформной лучевой терапии у пациентки с раком шейки матки

Далее следующим этапом всем пациентам проведена внутриволостная брахитерапия (ВПБ) с подведением разовой предписанной дозы 6-7 Гр,

суммарной очаговой дозы 24-28 Гр. ВПБ проведена на гамма-терапевтическом аппарате для внутрисполостной, гинекологической, внутрисветной, внутритканевой терапии GammaMed plus iX, источник излучения Иридий¹⁹² (компания Varian Medical Systems, США, 2013 г.). Режим облучения 1 укладка в неделю. В отделении радиологии Центра Ядерной Медицины и Онкологии г. Семей, для проведения брахитерапевтического лечения пациентов используют 24-ти канальный аппарат GammaMed plus iX, с источником излучения Иридий¹⁹² высокой мощности дозы (HDR) (рисунок 5).



Рисунок 5 – Аппарат GammaMed plus iX, с источником излучения Иридий¹⁹² высокой мощности дозы

Для проведения внутрисполостного облучения шейки матки были применены аппликаторы типа Манчестер с гибкой геометрической конфигурацией. Использовалось сочетание введения центрального аппликатора (маточного эндостата) и овоидных аппликаторов (влагалищные аппликаторы). Внешний вид аппликаторов, примененных при проведении внутрисполостной ЛТ изображен на рисунке 6.



Рисунок 6 – Центральный и овоидные аппликаторы, фиксированные между собой замком

Распределение доз, состояния иррадиации, расположение источника производилось согласно Манчестерской системе. Предписано на точку А-СОД 24-28 Гр/4 фракции (6-7 Гр за фракцию).

Программа облучения в системе планирования Eclipse выбрана индивидуально для каждой пациентки с раком шейки матки, в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, анатомических особенностей расположения органов малого таза и органов риска. Контуринг проведен по совмещенным КТ и МРТ изображениям, благодаря функции слияния, доступной в планирующей системе. В результате контуринга были определены объем HR - CTV (CTV высокого риска), в соответствии с рекомендациями GEC-ESTRO [149].

Пациентам обеих групп была проведена химиотерапия. Цисплатин в дозировке 40 мг/м² вводился еженедельно 1 раз в неделю, перед проведением лучевой терапии в течение 2 часов.

Препарат цисплатин не вводился в день сеанса внутрисполостной ЛТ. Также проводилась гидратационная нагрузка в объеме 2000 мл 0,9% физиологического раствора.

Токсичность в результате проведения химиотерапии была оценена по международной шкале – Общие критерии токсичности Национального Института Рака США (NCI/CTCAE, версия 3) [150]. Был исследован профиль безопасности химиолучевого лечения, который включал определение гематологических показателей токсичности (лейкоциты, нейтрофилы, гемоглобин, тромбоциты) и нефрологических показателей токсичности. В зависимости от уровня указанных показателей в соответствии с NCI/CTCAE определена степень токсичности каждого пациента контрольной и основной групп научного исследования.

Лучевые осложнения были оценены согласно международной классификации RTOG/EORTC [151].

Прием цисплатина возобновлялся, когда гематологические и не гематологические показатели токсичности восстанавливались до 2-й степени.

Следующим разделом работы было проведено исследование качества жизни, ассоциированного со здоровьем у пациентов с раком шейки матки. Все пациенты в рамках исследования прошли анкетирование с помощью опросника Европейской организации изучения и лечения рака - EORTC QLQ-C30, version 3.0 с добавлением адаптированного опросника для больных раком шейки матки - EORTC QLQ-CX24 на государственном языке. (Приложение Б).

Шкалы общего качества жизни, 5 функциональных шкал, 3 симптоматических шкал (слабость, тошнота/рвота и боль), 6 одиночных пунктов составляют 30 вопросов анкеты EORTC QLQ-C30. Каждый пункт был оценен пациентом по шкале от 1 до 4. Исключение составили два вопроса о статусе общего здоровья, которые были оценены по шкале от 1 до 7. Модуль QLQ-CX24 включает 24 вопроса, 4 функциональные шкалы и 5 симптоматических шкал (симптомы, лимфостаз, периферическая нейропатия, менопаузальные симптомы, сексуальное расстройство) (таблица 2).

Таблица 2 – Шкалы модуля EORTC QLQ-CX24

Шкалы модуля	Количество вопросов в шкале	Номера вопросов QLQ-CX24
<i>Функциональные шкалы</i>		
Образ тела	3	15-17
Сексуальная активность	1	19
Сексуальное удовольствие	1	24
Сексуальное/вагинальное функционирование	4	20-23
<i>Симптоматические шкалы</i>		
Симптомы	11	1-7, 9, 11-13
Лимфостаз	1	8
Периферическая нейропатия	1	10
Менопаузальные симптомы	1	14
сексуальное расстройство	1	18

Каждый пункт оценивался пациентом по шкале от 1 до 4, каждый ответ пациента заносился в созданную таблицу программы Excel, где по специальной формуле производился подсчет баллов по каждому пункту шкалы от 1 до 100. Высокие значения симптоматических шкал показывают выраженность симптоматики/проблем. Высокие значения функциональных шкал отражают высокий/здоровый уровень функционирования.

Изучение качества жизни пациентов, ассоциированного со здоровьем было проведено на клинической базе ЦЯМиО г. Семей. Исследование проводилось с информированного согласия респондентов.

Пациентов просили заполнить EORTC QLQ-C30 и модуль QLQ-CX24.

2.2 Статистическая обработка полученных данных

Формирование базы данных исследования и расчет статистических показателей был проведен в лицензионной программе SPSS 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland). Размер выборки был определен исходя из генеральной совокупности заболевших РШМ при условии доверительного интервала 95% и составил 75 пациентов. Расчет выборки был произведен с помощью онлайн-калькулятора. С помощью метода Каплана-Мейера и теста log-rank был произведен расчет выживаемости, то есть оценки времени до наступления события. Различия считали статистически достоверными при точном значении $p \leq 0,05$.

Был проведен расчет в абсолютных цифрах и процентном выражении. Для анализа данных в зависимости от нормальности распределения количественных данных были применены параметрические и непараметрические критерии анализа. Критерий Стьюдента применен для определения сравнения количественных признаков, для проверки гипотез о наличии статистической значимости различий в группах.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ заболеваемости раком шейки матки в ВКО и в РК за 10 лет (с 2010 по 2019 гг.)

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности в развитых странах мира и второй по частоте причиной смерти в развивающихся странах [152].

Последние несколько десятилетий увеличилось количество клинических исследований, направленных на диагностику и лечение рака, в то время как эпидемиологические исследования рака стали менее распространенными. Между тем, лучшее понимание тенденций и закономерностей болезней важно для разработки адекватных программ профилактики, способствующих повышению уровня удовлетворенности пациентов [153].

Как и в случае с другими видами рака, заболеваемость раком шейки матки соответствует уровню развития человека. В регионах с высоким уровнем доходов, таких как Северная Америка, Западная Европа, Австралия и Новая Зеландия, самые низкие показатели заболеваемости. На Китай, самую густонаселенную страну мира и сосед Казахстана, приходится почти 12% общемировой заболеваемости раком шейки матки. Общий уровень заболеваемости раком шейки матки в Кыргызстане и Узбекистане - других соседях Казахстана с южными странами и странами бывшего СССР - равен 14,2 и 9,9 на 100 000 человек соответственно. Заболеваемость раком шейки матки за последние 30 лет снизилась, что связано с переходом многих стран мира на более высокие уровни человеческого развития [154].

Как правило, рак шейки матки чаще встречается у женщин среднего возраста (35-55 лет) и встречается у женщин в возрасте 65 лет и старше только в 20% случаев [155]. В некоторых бывших советских республиках, таких как Российская Федерация, наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки среди женщин репродуктивного возраста, особенно в возрастной группе <30 лет, что можно объяснить изменениями в сексуальном поведении, поскольку рак шейки матки имеет хорошо установленный вирус папилломы человека (ВПЧ) этиология. В тех странах мира, которые внедрили программы вакцинации против ВПЧ, наблюдается снижение, как заболеваемости, так и смертности от рака шейки матки [155, p. 897-900].

Хотя эпидемиология рака шейки матки относительно хорошо изучена в европейских странах, о государствах Центральной Азии известно немного. Наблюдаются большие различия в заболеваемости и смертности от рака шейки матки между разными странами и провинциями внутри страны, что отражает изменение социальных и экономических факторов и осуществление программ первичной и вторичной профилактики [26, p. 92-97]. В начале 2011 года Правительство Казахстана инициировало национальную программу здравоохранения, направленную на улучшение первичной и специализированной медицинской помощи в стране. Воздействие этой программы на профилактику и раннее выявление рака шейки матки еще

полностью не изучено. Это исследование было направлено на анализ изменяющихся моделей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Казахстан за период 10 лет (с 2010 по 2019 год) после реализации национальных программ здравоохранения [156].

Всего за период с 2010 по 2019 год в Республике Казахстан было диагностировано 16761 новых случаев рака шейки матки и зарегистрировано 6323 случаев смерти от рака шейки матки.

Нами был проведен анализ заболеваемости и смертности от РШМ в Республике Казахстан и ВКО за период 10 лет (с 2010 по 2019 гг.).

Основной целью данного исследования было определение: позиции РШМ в структуре отдельных видов рака у женщин (на 100 000 женского населения) ВКО и РК; сравнительный анализ стандартизированных показателей заболеваемости раком шейки матки в РК и ВКО (на 100 000 женского населения); показателей заболеваемости и смертности от отдельных онкологических заболеваний у женщин в РК и ВКО; показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в разрезе регионов РК, в том числе определение данных по ВКО; распределение РШМ по стадиям в РК и ВКО, являющаяся одним из крупнейших регионов РК. Особый интерес представлял удельный вес местнораспространенных форм в структуре РШМ, так как при данных стадиях показано проведение лучевой терапии, что является объектом нашего исследования. Для этого были использованы данные официальной статистики за период с 2010 по 2019 годы по случаям РШМ, также данные Комитета по Статистике Министерства Национальной Экономики Республики Казахстан об общей численности населения страны за период 10 лет с построением графиков динамики и трендов заболеваемости и смертности от РШМ.

Таблица 3 – Показатели заболеваемости отдельными видами рака у женщин (на 100 000 женского населения) Республика Казахстан

Локализация рака	Годы									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Рак молочной железы	41,4	41,1	45,5	43,8	46,3	48,5	50,6	37,5	39,1	41,6
Рак шейки матки	16,2	16,9	18,7	18,5	19,9	20,1	18,8	13,7	14,4	14,9
Рак эндометрия	10,8	10,6	11,5	12,4	12,2	13,2	12,8	11,2	11,5	11,8
Рак яичников	10,3	10,9	11,6	10,9	11,6	12,4	11,1	6,6	6,9	7,3

В таблице 3 показаны показатели заболеваемости для отдельных видов рака у женщин по РК. Как видно из таблицы РШМ занимал второе место после рака молочной железы, за ним следуют рак эндометрия и яичников. Если в 2010 году показатель РШМ составлял 16,2 на 100 000 женского населения, то наибольший пик заболеваемости отмечался в 2014-15 годы, когда данные показатели составили 19,9 и 20,1 на 100 000 женского населения

соответственно. Данные результаты мы связываем с широким охватом женского населения скрининговыми программами по ранней диагностике РШМ [153, p. 1120-1127].

Сравнительный анализ показателей заболеваемости отдельными видами рака у женщин (на 100 000 женского населения) в ВКО наглядно демонстрирует, что РШМ также занимал второе место среди отдельных видов рака у женщин, что составило 16,1 на 100 000 женского населения в 2010 году с наибольшим пиком в 2015-2019 годы, что составило 22,0 на 100 000 женского населения (таблица 4). Среднее значение за 10-летний период имело показатель 18,75 на 100 000 женского населения.

Таблице 4 – Показатели заболеваемости отдельными видами рака у женщин (на 100 000 женского населения) ВКО

Локализация рака	Годы									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Рак молочной железы	41,9	43,4	44,2	44,5	45,3	47,3	43,2	53,6	51,2	53,5
Рак шейки матки	16,1	16,6	16,8	17,2	18,6	18,8	19,4	20,7	21,3	22,0
Рак эндометрия	12,3	12,5	13,1	12,8	13,1	13,3	13,6	14,9	14,0	13,5
Рак яичников	6,9	7,2	7,5	7,6	7,7	7,9	8,1	8,8	8,3	8,2

При анализе показателей заболеваемости отдельными видами рака у женщин (на 100 000 женского населения) за 10-летний период (2010-2019) в ВКО было зарегистрировано 1786 новых случаев рака шейки матки и зарегистрировано 116 случаев смерти от РШМ.

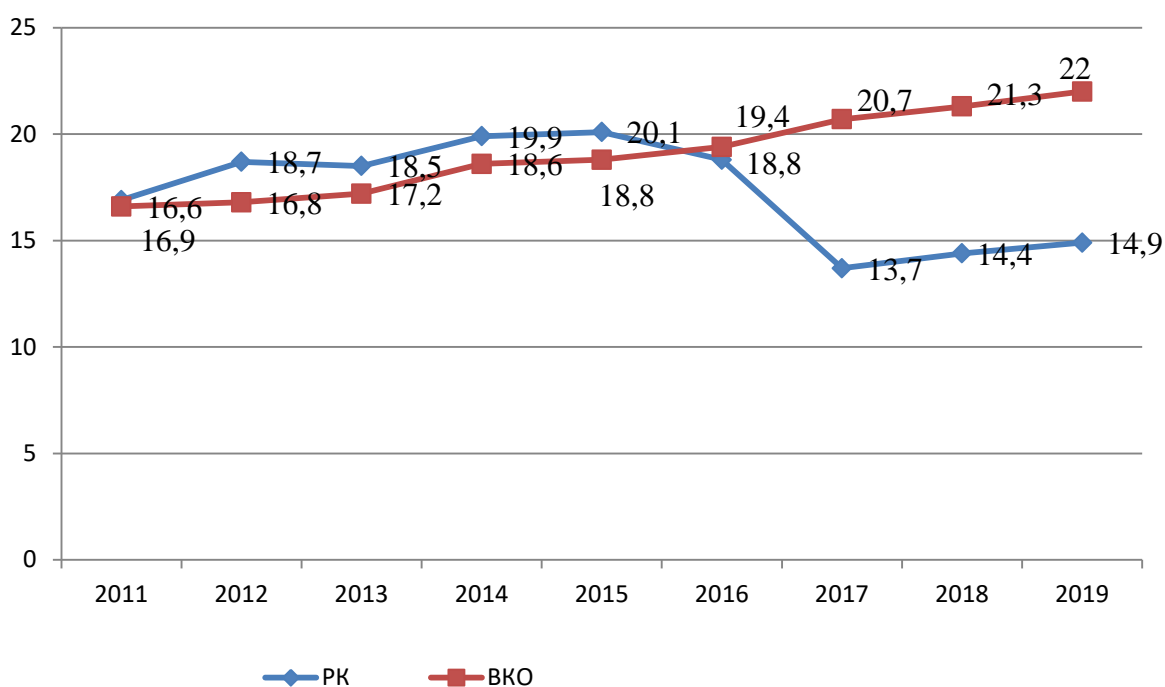


Рисунок 7 – Стандартизированные показатели заболеваемости раком шейки матки в РК и ВКО на 100 000 женского населения

Результаты сравнительного анализа стандартизированных показателей заболеваемости вследствие РШМ в РК в сравнении с ВКО представлены на рисунке 7. Как видно из рисунка 7, стандартизированные показатели заболеваемости от рака шейки матки стабильно растут, наибольший пик приходится на 2019 год, что составило 22,0 (95% ДИ: 20,90-23,1).

3.2 Анализ смертности от рака шейки матки в ВКО и РК за 10 лет (с 2010 по 2019 гг.)

При анализе показателей смертности от РШМ в РК в период 2010-2019 годы наибольший показатель наблюдался в 2012-2014 годы, что составило 7,8 и 7,7 на 100 000 женского населения, соответственно. В целом необходимо отметить тенденцию к снижению показателей смертности в период с 2017 по 2019 годы от РШМ, что составило 6,4 и 5,9 на 100 000 женского населения соответственно. Такие же тренды показал рак эндометрия (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели смертности от отдельных онкологических заболеваний у женщин (на 100 000 женского населения) Республики Казахстан

Локализация рака	Годы									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Рак молочной железы	16.8	16.1	16.2	15.6	15.1	15.3	14.0	13,3	13,3	11,8
Рак шейки матки	7.3	7.7	7.8	7.0	7.7	7.2	7.0	6,4	6,4	5,9
Рак эндометрия	3.4	3.4	3.4	3.8	3.1	2.8	2.8	2,6	2,4	2,6
Рак яичников	5.9	5.9	6.2	5.9	5.8	5.7	5.6	5,4	4,7	5,1

Сравнительный анализ показателей смертности отдельными видами рака у женщин (на 100 000 женского населения) в ВКО показал, что наибольший пик смертности от РШМ в ВКО отмечался в 2012 году, что составило 11,2 на 100 000 женского населения с последующим снижением показателей смертности от РШМ в 2017 году, что составило 5,9 на 100 000 женского населения (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели смертности от отдельных онкологических заболеваний у женщин (на 100 000 женского населения) ВКО

Локализация рака	Годы									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Рак молочной железы	26,5	22,5	25,4	24,2	18,3	19,5	14,3	16,5	15,3	14,8
Рак шейки матки	8,6	9,9	11,2	6,3	9,8	6,4	7,3	5,9	7,5	8,2
Рак эндометрия	6,1	5,6	7,4	5,9	6,3	5,2	4,2	4,5	4,3	4,1
Рак яичников	7,6	7,4	7,8	7,2	7,1	6,0	7,1	7,8	7,3	7,5

В таблице 7 приведены показатели заболеваемости и смертности, а также соотношение смертности к заболеваемости в различных регионах Казахстана за 2019 год. Национальные показатели заболеваемости и смертности составили

18,8 (95% ДИ: 17,9-19,7) на 100000 женского населения и 7,0 (95%). % ДИ:6,5-7,6) на 100 000 женского населения соответственно. Таблица 7 наглядно демонстрирует позицию ВКО среди всех областей имеет третье место по показателям заболеваемости РШМ, что составило 22,0 на 100 000 женского населения, а по показателям смертности стоит на четвертом месте, 8,2 на 100 000 женского населения.

Таблица 7 – Заболеваемость и смертность от рака шейки матки по регионам Казахстана, 2019 г. (на 100 000 женского населения)

Регион (города)		Заболеваемость	Смертность	М/Г
Восток	Восточно-Казахстанская	22.0	8.2	0.36
	Павлодарская	27.3	9.8	0.36
Центр	Акмолинская	18.9	9.2	0.49
	Карагандинская	18.1	7.8	0.43
Север	Костанайская	28.2	6.5	0.23
	Северный	16.5	7.1	0.43
Запад	Актюбинская	21.9	6.9	0.32
	Атырауская	20.3	12.1	0.60
	Мангыстауская	12.2	6.6	0.54
	Западно-Казахстанская	17.3	6.1	0.35
Юг	Алматинская	19.1	7.5	0.39
	Жамбылская	12.7	7.8	0.61
	Кызылординская	10.4	7.0	0.68
	Южно-Казахстанская	13.6	5.4	0.40
Cities	Алматы	27.6	5.9	0.21
	Нур-Султан	15.5	5.7	0.36
Республика Казахстан		14.9	5.9	0.37

Результаты этого исследования показывают, что заболеваемость раком шейки матки в РК и ВКО увеличилась в течение периода исследования, в отличие от того, что наблюдалось в большинстве развитых стран мира. Тем не менее, уровень смертности в ВКО стабильно растет, что согласуется с данными из развитых стран с развитой экономикой. Заболеваемость раком шейки матки и смертность от него в Республике Казахстан сопоставимы с показателями, зарегистрированными в соседней Российской Федерации в 2010 году (18,82 и 8,11 на 100 000 человек соответственно) [152, p. 2675-2680].

Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Казахстане в 2010–2019 годах сопоставимы с таковыми в соседних странах бывшего Советского Союза. Уровень заболеваемости раком шейки матки в РК увеличился в течение периода исследования, в то время как уровень смертности постепенно снижался, что может быть связано с проведением общенационального скрининга населения. Между регионами страны наблюдались значительные различия в показателях заболеваемости и смертности, а также в однолетней выживаемости. Существует необходимость в дальнейшем изучении факторов, которые помогут лучше понять эпидемиологию рака в Казахстане.

3.3 Распределение пациентов РШМ по стадиям

Также был проведен анализ распределения стадий РШМ в РК и ВКО. Наибольшая доля случаев в 2010-2019 годах приходилась на рак шейки матки I-II стадии, а наименьшая доля случаев была зарегистрирована на стадии IV. Доля стадий I и II неуклонно увеличивалась с 80,0 до 87,0%, в то время как соответствующая доля стадии IV увеличилась с 2,0 до 3,0% в течение периода исследования (рисунок 8).

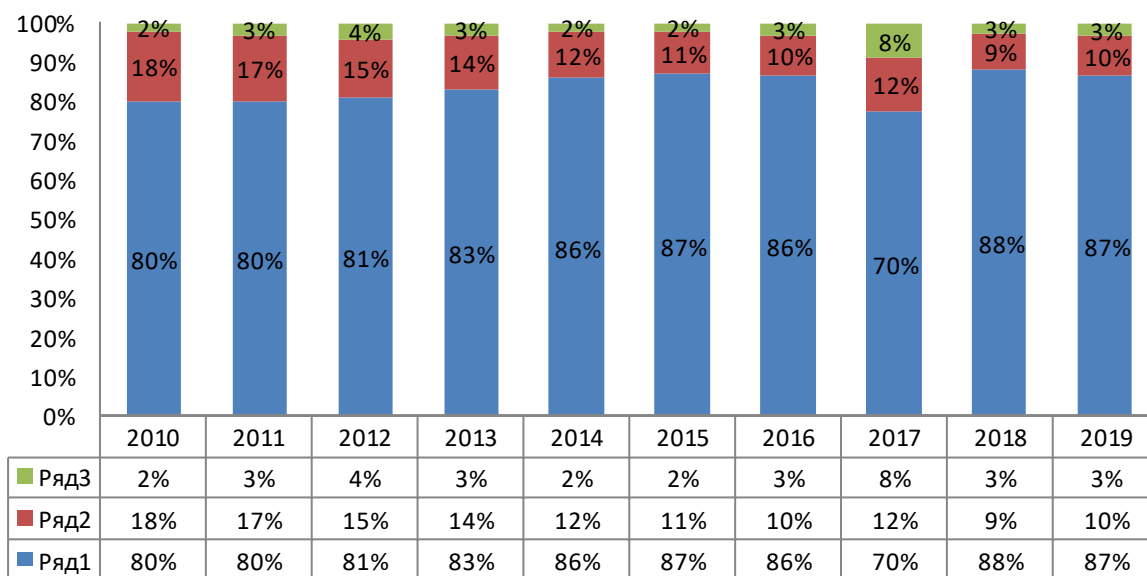


Рисунок 8 – Распределение стадий рака шейки матки в Республике Казахстан с 2010 по 2019 гг.

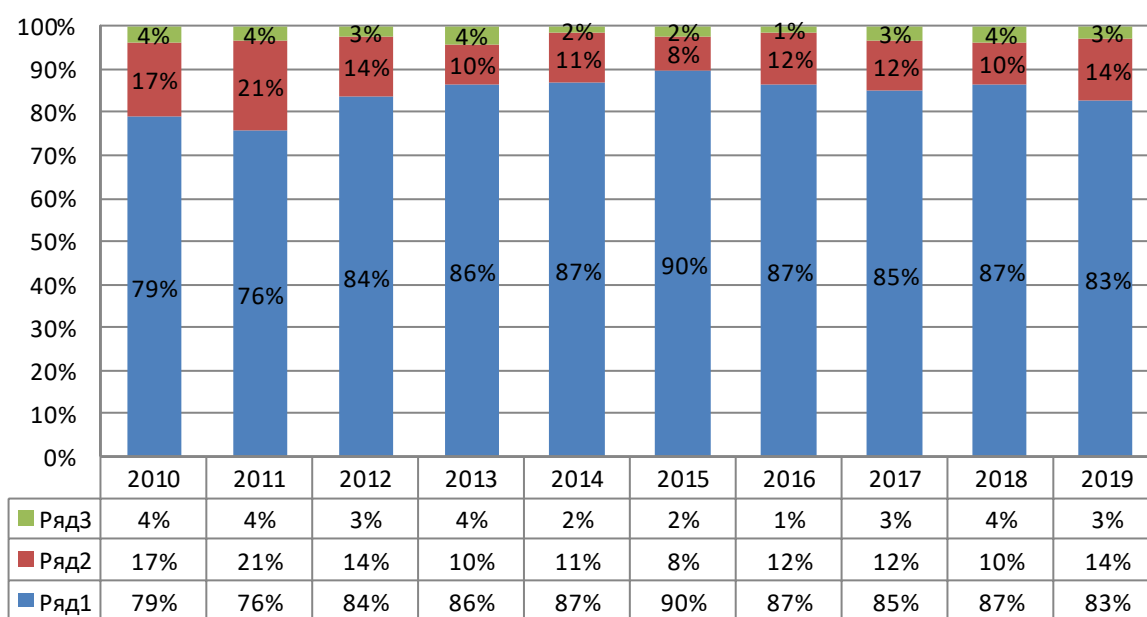


Рисунок 9 – Распределение рака шейки матки в ВКО с 2010 по 2019 гг.

Как видно из рисунка 9, с 2010 года по 2019 год данные по распределению рака шейки матки в ВКО сопоставимы с республиканскими данными. В 2019 году наибольшее распределение приходится на I-II стадию, что составило 83, 14% приходится на III стадию и IV стадия составила 3%.

Анализ распределения стадий РШМ в РК показал что, в 2017 году I стадия - 36,1%, II-III стадий составили - 61,5%, IV стадия - 2,4%; в 2018 году I стадия составила - 41,2%, II-III стадий - 56,1 - IV стадия - 2,7%; в 2019 году - I стадию 39,5%, II-III стадий - 57,2%, IV стадию - 3,3%.

Распределение РШМ по стадиям в РК показал, что удельный вес пациентов II-III-стадиями РШМ, потенциально нуждающиеся в лучевой терапии в 2019 году, превалирует и составил 57,2%. Так, например, в ВКО по Семейскому региону количество пациентов 2 б и 3 б стадиями в 2017 году составило 20 человек, в 2018 году 12, в 2019 году 19 пациентов.

Таким образом, изучение заболеваемости раком шейки матки ВКО и в РК за 10 лет (с 2010 по 2019 гг.) показал что, как и в случае с другими видами рака, наблюдаются большие различия в заболеваемости и смертности от рака шейки матки между разными странами и регионами внутри страны, что отражает изменение социальных и экономических факторов и осуществление программ первичной и вторичной профилактики.

Всего за исследуемый период в ВКО было зарегистрировано 1786 новых случаев рака шейки матки и зарегистрировано 116 случаев смерти от РШМ.

РШМ занимает по РК второе место после рака молочной железы в структуре рака у женщин и составил 14,9 на 100 000 женского населения, при этом наибольший пик заболеваемости 19,9 и 20,1 на 100 000 женского населения был зарегистрирован в 2014-15 годы. По ВКО РШМ также занимал второе место среди отдельных видов рака у женщин, что составило 16,1 на 100 000 женского населения в 2010 году с наибольшим пиком в 2015-2019 годы, что составило 22,0 на 100 000 женского населения со средним значением за 10-летний период 18,75 на 100 000 женского населения.

Стандартизированные показатели РШМ в ВКО в сравнении с РК демонстрировали стабильный рост, где пик заболеваемости зарегистрирован в 2019 год, что составило 22,0 (95% ДИ: 20,90–23,1).

Особый интерес представлял удельный вес местнораспространенных форм в структуре РШМ, нуждающихся в лучевой терапии, что также отражается на показателях выживаемости, являющееся объектом нашего исследования. Так, удельный вес пациентов II-III-стадиями РШМ в РК в 2017 году составил 61,5%, в 2019 году 57,2%. Так, например, в ВКО по Семейскому региону количество пациентов 2 б и 3 б стадиями в 2017 году составило 20 человек, в 2018 году 12, в 2019 году 19 пациентов.

При анализе показателей смертности от РШМ в РК в период 2010-2019 годы установлено что, наибольший показатель наблюдался в 2012-2014 годы - 7,8 и 7,7 на 100 000 женского населения, по ВКО наибольший пик смертности от РШМ в ВКО отмечался в 2012 году, что составило 11,2 на 100 000 женского населения.

Национальные показатели заболеваемости и смертности составили 18,8 (95% ДИ: 17,9-19,7) на 100000 женского населения и 7,0 (95% ДИ:6,5-7,6) на 100 000 женского населения, соответственно. ВКО среди всех областей занимал третье место по показателям заболеваемости РШМ, что составило 22,0 на 100 000 женского населения, а по показателям смертности на четвертом месте, 8,2 на 100 000 женского населения.

4 ОБОСНОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Метастазирование в лимфатические узлы занимает ключевое место при РШМ. Путь лимфатического распространения злокачественных клеток при РШМ является прогнозируемым и осуществляется в определенной последовательности, начиная от нижних до верхних отделов малого таза, распространение опухоли в обход лимфатических узлов встречается крайне редко [157]. В механизме метастазирования при РШМ парааортальные лимфатические узлы играют важнейшую роль. Согласно данным исследований, приблизительно у 15% пациентов с РШМ определяются метастазы в ПАЛУ [158-160]. В большинстве случаев состояние ПАЛУ определяется с помощью инструментально методов, которые имеют невысокую чувствительность, от 54 до 73% [161, 162]. В такой ситуации, значительная часть скрытых метастазов в ПАЛУ может остаться не выявленной, что значительно ухудшает прогноз и выживаемость больных от РШМ. Профилактическое облучение клинически и радиологически отрицательных ПАЛУ в сочетании с ХЛТ таза представляет собой альтернативное лечение скрытых метастазов в лимфатических узлах парааортальной области, направленное на снижение риска метастазирования и улучшения выживаемости пациентов с РШМ [163]. Однако приемлемость каждого метода лечения должна быть оценена по критериям эффективности и токсичности. Поэтому в данном разделе будет изучена клиническая эффективность лечения и определен профиль безопасности предлагаемого метода в сравнении с ХЛТ в стандартном режиме [164-167].

4.1 Характеристика групп научного исследования

Для выполнения задач данного раздела научного исследования всего было включено в исследование 75 пациентов, из них 49 пациентов включены в контрольную группу, 26 пациентов в основную группу. 26 больных с РШМ, получившие профилактическое облучение ПАЛУ, которая включала дистанционную лучевую терапию органов малого таза и зон регионарного лимфооттока, облучение ПАЛУ, внутриволостная лучевая терапия. Пациентам, у которых отсутствовали метастазы в ПАЛУ, но имелись другие агрессивные признаки опухоли, такие как увеличенные подвздошные лимфатические узлы, размер первичной опухоли более 4 см, двустороннее поражение параметрия было проведено профилактическое облучение ПАЛУ. СОД предписанная на парааортальные лимфатические узлы составила 36-40 Гр., РОД 1,8-2,0 Гр. Остальные пациенты получили ХЛТ в стандартном режиме

При анализе полученных результатов среднее значение возраста больных в контрольной группе составило 53,8 лет, при значении медианы 50,1 лет, тогда как в основной группе среднее значение возраста пациентов составило 52,9 лет, при значении медианы 50,5 лет.

Таблица 8 демонстрирует количество пациентов в разрезе стадий заболевания, в контрольной группе у 18 (69,2%) пациентов установлена II b

стадия, у 8 (30,8%) больных IIIb стадия плоскоклеточного рака шейки матки. У 15 (57,7%) пациентов основной группы установлена II b стадия, у 11 (42,3%) больных III b стадия плоскоклеточного рака шейки матки. По степени дифференцировки пациенты рассматриваемых групп распределились следующим образом: в контрольной группе пациенты с низкодифференцированным и умеренно дифференцированным РШМ, 17 (34,7%) и 29 (59,2%) соответственно, пациенты с высокодифференцированными формами составили 3 больных (6,1%). В основной группе наибольший процент составили пациенты с низкодифференцированным и умеренно дифференцированным РШМ, 9 (34,6%) и 14 (53,8%) соответственно сопоставимы. По характеру роста опухоли у 51% – 25 пациентов контрольной группы установлен экзофитный рост, эндофитный у 20,4,5% – 10 пациентов, смешанный характер роста у 28,6% – 14 больных. По характеру роста опухоли у 50% – 13 пациентов основной группы установлен экзофитный рост, эндофитный у 38,5% – 10 пациентов, смешанный характер роста у 11,5% – 3 больных.

Таблица 8 – Клинические данные пациентов основной и контрольной групп, включенных в данное исследование

Фактор		Основная (n=26)	Контрольная (n=49)
		абс.цифры/%	абс.цифры/ %
Стадия согласно классификации TNM	Стадия IIb	18 (69,2)	27(55,1)
	Стадия IIIb	8 (30,8)	22(44,9)
Степень дифференцировки	Низкая	9 (34,6)	17 (34,7)
	Умеренная	14 (53,8)	29(59,2)
	Высокая	3 (11,5)	3 (6,1)
Характер роста	Экзофитный	13(50,0)	25 (51,0)
	Эндофитный	10(38,5)	10(24,5)
	Смешанный	3 (11,5)	14(28,6)
Продолжительность лечения		63,4 дня	60,0 дней

Также нами был исследован профиль сравнительной безопасности, который включал изучение показателей гематологической и не гематологической токсичности, которые подробно описаны во 2-м разделе «Материалы и методы исследования» данного исследования.

49 пациентов контрольной группы получили дистанционную лучевую терапию: 22 пациента в двухмерном режиме, 27 пациентов в трехмерном режиме.

Как видно из рисунка 10 – пациентам контрольной группы верхней границей является промежуток между 4 и 5 поясничными позвонками, нижней границей уровень запирающее отверстие или лобковый симфиз, боковые на уровне 1,5-2,0 см кнаружи от костей таза, передняя граница – 1-1,5 см кнаружи от брюшной аорты, а задняя - как минимум 1,5 см кнаружи от переднего

сакрального края, 1-1,5 см от видимой опухоли. Более подробное описание дано в разделе «Материалы и методы».

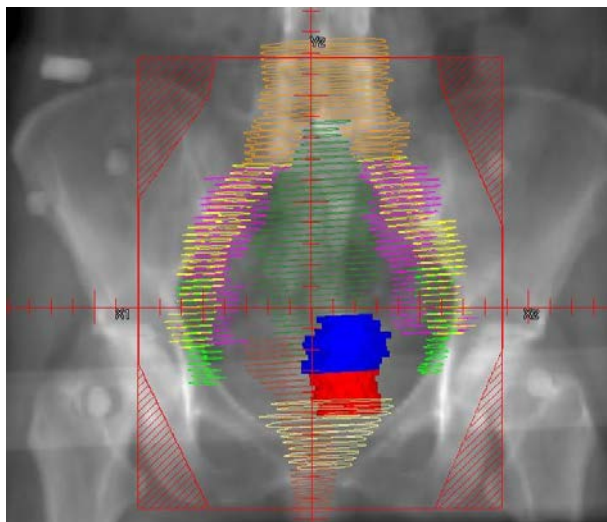


Рисунок 10 – Лучевая терапия в стандартном режиме (верхняя границе на уровне 4 поясничного позвонка)

Учитывая актуальность проблемы, для оптимизации лучевой терапии при местнораспространенных стадиях РШМ с целью повышения эффективности комбинированного лечения нами был разработан «Метод профилактической лучевой терапии парааортальных лимфатических узлов при раке шейки матки». Получено свидетельство о государственной регистрации авторских прав на данное произведение науки №2846, которое зарегистрировано и выдано в МЮ РК (Приложение В). Поля облучения по данному методу представлены на рисунок 11.

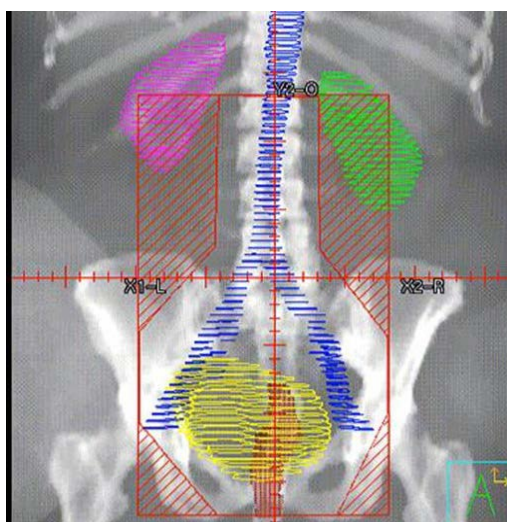


Рисунок 11 – Расширенное и покрывающее парааортальные ЛУ поле облучения

Как видно из рисунка 11 пациентам основной группы верхняя граница-промежуток между 12 грудным и 1поясничным позвонками, нижняя - верхний

край поля облучения малого таза, боковые – 1,5-2,0 см латерально от тел позвонков (общая ширина поля 7-8 см), передняя - 1-1,5 см вперед от брюшной аорты, задняя – ½ тела позвонка (почки - менее ¼ объема почек может быть охвачена в латеральных краях).

Таким образом, при сравнительном анализе двух рассматриваемых групп по вышеуказанным клинико-морфологическим критериям было выполнено одно из главных условий обеспечения качества и достоверности научного исследования, данные двух сравниваемых групп являются сопоставимыми.

Учитывая то, что пациенты с увеличенными тазовыми лимфоузлами, имеют высокий риск метастазирования в парааортальные лимфатические узлы, что явилось основанием для оптимизации режима лучевой терапии при местнораспространенных стадиях РШМ с разработкой метода профилактической лучевой терапии парааортальных лимфоузлов при раке шейки матки.

4.2 Изучение показателей негематологической токсичности в контрольной группе химиолучевой терапии в стандартном режиме

Анализ показателей острой негематологической токсичности, который охватывает исследование внутренних органов и систем показал, что IV степень лучевых осложнений не зафиксирована.

Рвота как признак токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта при двухмерном режиме 0-I степени была у 15 (68,2%), II-III степени наблюдалась у 7(31,8%), в трехмерном режиме рвота 0-I степени была у 22 (81,5%), II-III степени наблюдалась у 5(18,5%), IV степени не отмечалось.

В ходе данного исследования был определен уровень общего белка. Протеинурия II-III степени отмечена у 1 пациента при двухмерном режиме облучения, что составило 4,5% от общего числа больных и соответствовала уровню белка больше 1,0 г/24 час. При трехмерном режиме лучевой терапии протеинурия II-III степени также у 1(3,7%) пациента (таблица 9).

Таблица 9 – Острая негематологическая токсичность по шкале NCI/CTCAE

Токсичность	2 Д			3 Д		
	степень					
	0-I	II-III	IV	0-I	II-III	IV
	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)
Рвота	15 (68,2)	7 (31,8)	0	22 (81,5)	5 (18,5)	0
Протеинурия	21 (95,5)	1 (4,5)	0	26 (96,3)	1 (3,7)	0
Креатинин	21 (95,5)	1 (4,5)	0	27(100)	0	0

Показатели креатинина также были определены с целью наблюдения за токсическими реакциями. Большинство пациентов при двухмерном режиме облучения имели показатель креатинина в пределах 0-I степени токсичности (95,5%). Повышение креатинина II степени было отмечено у 1(4,5%) пациента при двухмерном режиме облучения. Лучевая терапия, проведенная в

трехмерном режиме, демонстрирует меньший процент токсических реакций, а именно протеинемии II- III степени не зафиксировано.

Более того, в ходе настоящего научного исследования была изучена поздняя токсичность, показатели которой были оценены по шкале RTOG/EORTC. Признаки поздней токсичности 0-I со стороны желудочно-кишечного тракта при двухмерном режиме выявлены у 13(59,1%) пациентов (таблица 10). II-III степень ректита наблюдалась у 7 (31,8%) больных. Признаки IV степени, то есть токсическое осложнение прямой кишки в виде формирования ректовагинального свища были у 2 (9,1%) больных. При трехмерном изображении признаки токсичности в виде ректита 0-I степени отмечены у 24 пациентов, что составило 88,8%. Ректит II-III степени наблюдался у 3 (11,2%), IV степени ректита не зафиксировано.

Таблица 10 – Поздняя токсичность по шкале RTOG/EORTC

Токсичность	2 Д			3 Д		
	степень					
	0- I	II- III	IV	0- I	II- III	IV
	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)
Ректит	13(59,1)	7(31,8)	2 (9,1)	24(88,8)	3(11,2)	0
Радиоэпителиит влагалища	20 (90,9)	2 (9,1)	0	26 (96,3)	1(3,7)	0
Цистит	13(59,1)	9 (40,9)	0	22 (81,5)	5 (18,5)	0

Радиоэпителиит влагалища II-III степени при двухмерном режиме отмечен у 2 пациентов, в трехмерном режиме у 1 пациента, 9,1 и 3,7% соответственно. IV степень (образование язв) не зафиксирована у пациентов обеих групп.

Также проведено исследование токсических реакций со стороны мочевого пузыря в ответ на проведенное лечение. У большинства пациентов при двухмерном и трехмерном режимах отмечается преобладание 0-I степени признаков хронического цистита, 13(59,1) и 22 (81,5) соответственно. Токсическое осложнение слизистой мочевого пузыря II-III степени поздней токсичности мочевого пузыря наблюдались в 40,9% случаев у 9 пациентов с РШМ при двухмерном режиме облучения. При трехмерном режиме в 18,5% случаев у 5 пациентов. IV степень токсичности не была выявлена.

В целом, при анализе показателей острой негематологической токсичности в контрольной группе химиолучевой терапии в двухмерном режиме было выявлено: рвота при двухмерном режиме II-III степени наблюдалась у 7(31,8%), в трехмерном режиме рвота II-III степени наблюдалась у 5(18,5%), IV степени не отмечалось. Протеинурия II-III степени отмечена у 1пациента при двухмерном режиме облучения, что составило 4,5% от общего числа больных. При трехмерном режиме лучевой терапии протеинурия II-III степени также у 1(3,7%) пациента.

При изучении поздней токсичности, со стороны желудочно-кишечного тракта при двухмерном режиме II- III степень ректита наблюдалась у 7 (31,8%) больных. Токсическое осложнение прямой кишки в виде формирования ректовагинального свища были у 2 (9,1%) больных. При трехмерном изображении признаки токсичности в виде ректита II-III степени наблюдались у 3 (11,2%), IV степени ректита не зафиксировано. Радиоэпителиит влагалища II- III степени при двухмерном режиме отмечен у 2 пациентов, в трехмерном режиме у 1 пациента, 9,1 и 3,7% соответственно. IV степень (образование язв) не зафиксирована у пациентов обеих групп. Изучение токсических реакций со стороны мочевого пузыря в ответ на проведенное лечение. Токсическое осложнение слизистой мочевого пузыря II-III степени поздней токсичности мочевого пузыря наблюдались в 40,9% случаев у 9 пациентов с РШМ при двухмерном режиме облучения. При трехмерном режиме в 18,5% случаев у 5 пациентов. IV степень токсичности не была выявлена.

4.3 Изучение показателей негематологической токсичности в основной группе профилактического облучения ПАЛУ при химиолучевой терапии

В зависимости от режима облучения двухмерного или трехмерного была проведена оценка показателей негематологической токсичности, со стороны желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, лабораторных показателей. В таблице 11 показано, что при облучении в двухмерном режиме рвота 0, I степени наблюдалась у 7 (63,6%) больных. Рвота II-III степени наблюдалась у 4 (36,4%) больных. При облучении в трехмерном режиме рвота II-III степени наблюдалась у 3 (20,0%) больных.

Протеинурия II-III степени при двухмерном облучении наблюдалась у 2 пациентов исследуемой группы, что составило 18,2% от общего числа больных. Протеинурия II-III степени при трехмерном облучении наблюдалась у 1 пациента исследуемой группы, что составило 6,7% от общего числа больных. Более тяжелых токсических реакций в виде протеинурии IV степени выраженности в ответ на химиолучевое лечение зарегистрировано не было. Показатели уровня креатинина II-III степени в двухмерном и трехмерном режимах соответственно составили 9,1 и 6,1%.

Таблица 11 – Острая негематологическая токсичность по NCI/CTCAE

Токсичность	2 Д			3 Д		
	степень					
	0-I	II-III	IV	0- I	II-III	IV
	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)
Рвота	7 (63,6)	4 (36,4)	0	12 (80,0)	3 (20,0)	0
Протеинурия	9 (81,8)	2 (18,2)	0	14 (93,3)	1 (6,7)	0
Креатинин	10 (90,9)	1(9,1)	0	14 (93,3)	1(6,7)	0

Показатели поздней токсичности со стороны желудочно-кишечного и мочеполового трактов показаны в таблице 12. Случай ректита II-III степени при облучении в двухмерном режиме наблюдался у 3 пациентов, что составило 27,2%. Ректит при трехмерном облучении отмечен у меньшего числа пациентов, а именно II-III у 1 пациента 6,7%. Ректита IV степени не было зафиксировано. Поздние повреждения мочевого пузыря II-III степени при двухмерном и трехмерном режимах выявлены у 3 (27,2%) и 2 (13,3%) пациентов, соответственно (таблица 12).

Таблица 12 – Поздняя токсичность по шкале RTOG/EORTC

Токсичность	2 Д			3 Д		
	степень					
	0-I	II-III	IV	0- I	II-III	IV
	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)	абс.цифры (%)
Ректит	8 (72,8)	3 (27,2)	0	14 (93,3)	1 (6,7)	0
Радио эпителиит шейки матки	9 (81,8)	2 (18,2)	0	15 (100)	0	0
Цистит	8 (72,8)	3 (27,2)	0	13 (86,7)	2 (13,3)	0

При анализе показателей острой негематологической токсичности в основной группе профилактического облучения ПАЛУ при химиолучевой терапии было выявлено: протеинурия II-III степени при двухмерном облучении наблюдалась у 2 (18,2%) пациентов, протеинурия II-III степени при трехмерном облучении наблюдалась у 1(6,7%) пациента. Более тяжелых токсических реакций в виде протеинурии IV степени выраженности в ответ на химиолучевое лечение зарегистрировано не было. Показатели уровня креатинина II-III степени в двухмерном и трехмерном режимах соответственно составили 9,1 и 6,1%.

Показатели поздней токсичности со стороны желудочно-кишечного и мочеполового трактов: ректит II-III степени при облучении в двухмерном режиме наблюдался у 3 (27,2%), при трехмерном облучении отмечен у меньшего числа пациентов, а именно ректит II-III степени зафиксирован у 1 (6,7%) пациентов. Ректита IV степени не наблюдалось. Поздние повреждения мочевого пузыря II-III степени при двухмерном и трехмерном режимах выявлены у 3 (27,2%) и 2 (13,3%) пациентов, соответственно.

4.4 Сравнительный анализ показателей токсичности в основной и контрольной группах

В настоящее время влияние профилактического облучения ПАЛУ на выживаемость, а также аспекты приемлемости метода в плане токсичности подвергается широкой дискуссии в рамках мультицентровых наблюдательных научных исследований.

В рамках выполнения задач данного научного исследования проведен сравнительный анализ показателей токсичности двух методов, профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ и химиолучевого лечения в стандартном режиме, который продемонстрирован в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели гематологической токсичности у больных РШМ в сравниваемых группах

Вид токсичности	Основная группа			Контрольная группа			p
	степень			степень			
	II	III	IV	II	III	IV	
<i>Острая токсичность NCI/CTCAE</i>							
Лейкопения	5(19,2)	2(7,7)	0	9(18,4)	3(6,1)	0	0.003*
Нейтропения	4(15,4)	1(3,8)	0	8(16,3)	3(6,1)	0	0.45**
Анемия	5(19,2)	2(7,7)	0	8(16,3)	3(6,1)	0	0.12
Тромбоцитопения	4(15,4)	3(11,5)	0	5(10,2)	4(8,2)	0	0.150
* – $p \leq 0,01$ - различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости; ** – $p \leq 0,05$ - обнаружены статистически достоверные (значимые различия)							

По результатам проведенного сравнительного анализа гематологической токсичности – лейкопении в двух исследуемых группах пациентов с РШМ установлено, что наиболее часто у больных отмечалась лейкопения 1,2 степени с получением статистически достоверной разницы (0,003). Тяжелое проявление гематологической токсичности 4 степени не было зафиксировано ни у одного пациента исследуемых групп. Лейкопения 1, 2 степени при применении профилактического облучения ПАЛУ составила 34,6, 19,2% соответственно. В группе ХЛТ в стандартном режиме частота встречаемости лейкопении 1,2 степеней составила 28,6 и 18,4%, соответственно (рисунок 12).

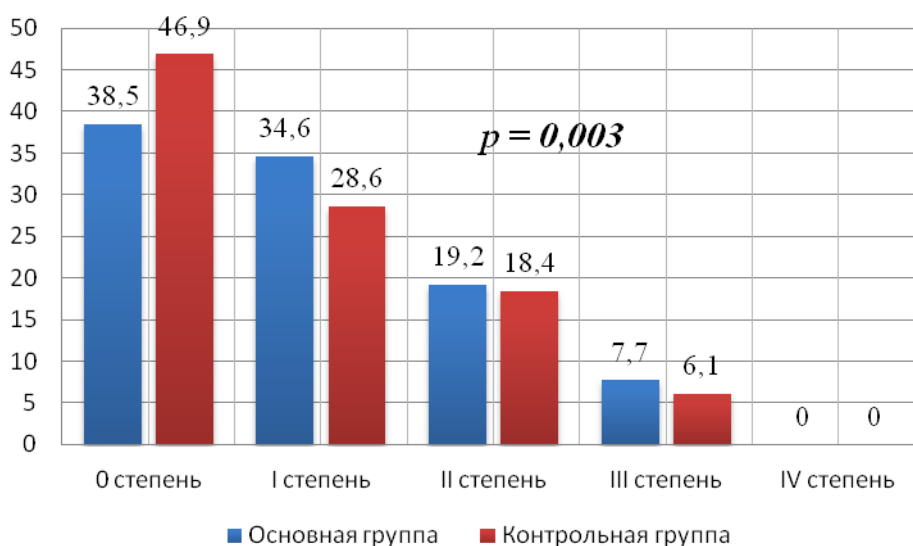


Рисунок 12 – Сравнение гематологической токсичности – лейкопении в зависимости от метода лечения

При анализе данных частоты регистрации нейтропении, анемии и тромбоцитопении не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$), тем не менее ни в одной из групп не было зафиксировано 4 степени гематологической токсичности указанных клеток костного мозга (рисунок 13).

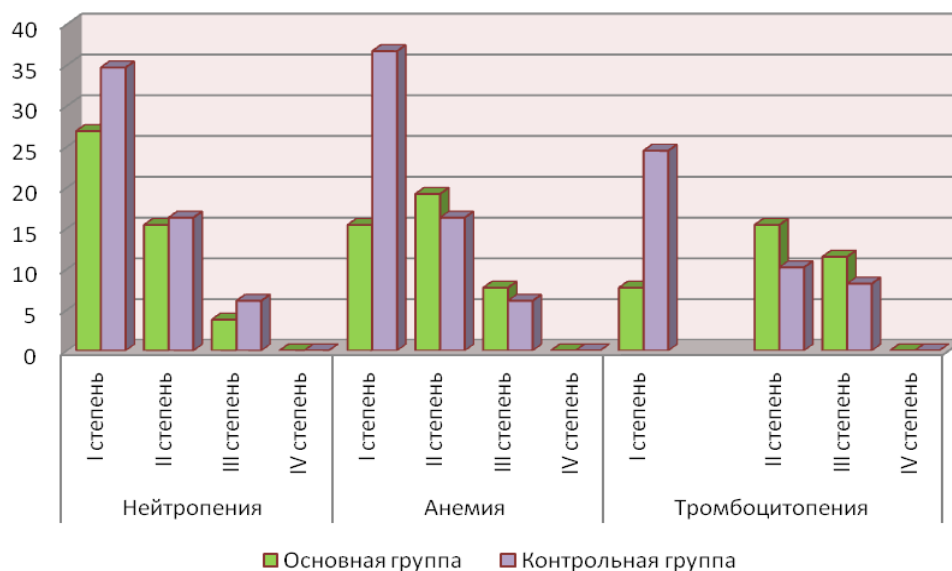


Рисунок 13 – Сравнение гематологической токсичности – нейтропении, анемии, тромбоцитопении в зависимости от метода лечения

Кроме того, проведенный детальный сравнительный анализ токсических реакций в 2-х группах больных, позволил установить, что при применении профилактического облучения, вследствие возможного включения латеральных краев почек в поле облучения выявлено увеличение ранней токсичности со стороны мочеполовой системы. Так, частота протеинурии II, III степени в основной группе была выше, чем в контрольной, 11,5 и 4,0%, соответственно ($p=0,047$).

Частота негематологической токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта в виде рвоты III степени была выше в группе профилактического облучения ПАЛУ, в сравнении с контрольной группой (таблица 14).

Таблица 14 – Показатели ранней негематологической токсичности у больных РШМ в сравниваемых группах

Вид токсичности	Основная группа			Контрольная группа			p
	степень			степень			
	II	III	IV	II	III	IV	
<i>Острая токсичность NCI/CTCAE</i>							
Рвота	4 (15,4)	3(11,5)	0	9(18,4)	3(6,1)	0	0.2*
Протеинурия	2(7,7)	1(3,8)	0	1(2,0)	1(2,0)	0	0,047**
* – $p \leq 0,05$ - обнаружены статистически достоверные (значимые различия);							
** – $p \leq 0,01$ - различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости							

Частота проявления поздней токсичности в виде хронического цистита и ректита в контрольной группе оказалась выше, чем в группе профилактического облучения ПАЛУ. Так, цистит II, III степени наблюдались у 19,2% пациентов основной группы, 28,5% в контрольной группе ($p=0,013$). Аналогично, поздняя токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта в виде ректита II, III, IV степени чаще выявлены в контрольной группе, чем в основной, 15,3 и 24,5% ($p=0,02$). Кроме того, зафиксирована IV степень гастроинтестинальной токсичности в виде формирования ректовагинального свища у 2 пациентов контрольной группы при двухмерном режиме облучения, что составило 4,1%, в отличие от основной группы, где пациентов с IV степенью токсичности не наблюдалось ($p=0,02$) (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели поздней негематологической токсичности у больных РШМ в сравниваемых группах

Вид токсичности	Основная группа			Контрольная группа			p
	степень			степень			
	II	III	IV	II	III	IV	
<i>Поздняя токсичность (RTOG/EORTC)</i>							
Ректит	3(11,5)	1(3,8)	0	7(14,3)	3(6,1)	2(4,1)	0,02*
Цистит	4(15,4)	1 (3,8)	0	13(26,5)	1(2,0)	0	0,013**
* – $p \leq 0,05$ -обнаружены статистически достоверные (значимые различия);							
** – $p \leq 0,01$ -различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости							

В рамках выполнения задач данного научного исследования проведен сравнительный анализ показателей токсичности двух методов, профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ и химиолучевого лечения в стандартном режиме.

По результатам проведенного сравнительного анализа гематологической токсичности – лейкопении в двух исследуемых группах пациентов с РШМ установлено, что наиболее часто у больных отмечалась лейкопения 1,2 степени с получением статистически достоверной разницы (0,003). Тяжелое проявление гематологической токсичности 4 степени не было зафиксировано ни у одного пациента исследуемых групп. Лейкопения 1, 2 степени при применении профилактического облучения ПАЛУ составила 34,6, 19,2% соответственно. В группе ХЛТ в стандартном режиме частота встречаемости лейкопении 1,2 степеней составила 28,6 и 18,4%, соответственно.

При анализе данных частоты регистрации нейтропении, анемии и тромбоцитопении не было выявлено статистически значимых различий (p больше 0,05), тем не менее ни в одной из групп не было зафиксировано 4 степени гематологической токсичности указанных клеток костного мозга

Частота протеинурии II, III степени в основной группе была выше, чем в контрольной, 11,5 и 4,0%, соответственно ($p=0,047$).

При долгосрочном наблюдении всех пациентов и оценке проявлений поздней токсичности, в особенности со стороны мочеполовой и желудочно-кишечной системы, выявлено купирование симптомов протеинурии в основной группе.

Частота проявления поздней токсичности в виде хронического цистита и ректита в контрольной группе оказалась выше, чем в группе профилактического облучения ПАЛУ. Так, цистит II, III степени наблюдались у 19,2% пациентов основной группы, 28,5% в контрольной группе ($p=0,013$). Аналогично, поздняя токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта в виде ректита II, III, IV степени чаще выявлены в контрольной группе, чем в основной, 15,3 и 24,5% ($p=0,02$). Кроме того, зафиксирована IV степень гастроинтестинальной токсичности в виде формирования ректовагинального свища у 2 пациентов контрольной группы, что составило 4,1%, в отличие от основной группы, где пациентов с IV степенью токсичности не наблюдалось ($p=0,02$)

Комбинация ХЛТ с облучением ПАЛУ имеет приемлемый профиль сравнительной безопасности. В нашем исследовании было выявлено два случая тяжелых токсических реакций (IV степени) в виде развития ректовагинального свища у пациентки контрольной группы при двухмерном режиме облучения.

Таким образом, в настоящее время для улучшения результатов терапии и увеличения продолжительности жизни пациентов с РШМ методика химиолучевого лечения при местнораспространенных стадиях РШМ требует усовершенствования. Учитывая актуальность проблемы, для оптимизации лучевой терапии при местнораспространенных стадиях РШМ с целью повышения эффективности комбинированного лечения нами был разработан «Метод профилактической лучевой терапии парааортальных лимфатических узлов при раке шейки матки».

При сравнительном анализе показателей ранней гематологической токсичности в двух исследуемых группах пациентов с РШМ установлено, что наиболее часто у больных отмечалась лейкопения 1,2 степени с получением статистически достоверной разницы ($0,003$). Частота ранней негематологической токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта была выше в группе профилактического облучения ПАЛУ, в сравнении с контрольной группой. При долгосрочном наблюдении всех пациентов и оценке проявлений поздней токсичности, в особенности со стороны мочеполовой и желудочно-кишечной системы, выявлено купирование симптомов протеинурии и диареи в основной группе. Частота проявления поздней токсичности в виде хронического цистита в контрольной группе оказалась выше, чем в группе профилактического облучения ПАЛУ ($p=0,013$). Аналогично, ректит II, III, IV степени чаще выявлены в контрольной группе, чем в основной ($p=0,02$). IV степень гастроинтестинальной токсичности выявлена в контрольной группе ($p=0,02$). Комбинация ХЛТ с облучением ПАЛУ имеет приемлемый профиль сравнительной безопасности.

5 ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ РШМ

Стандарты лечения РШМ в виде комбинированной химиолучевой терапии требует оптимизации ввиду наличия неудовлетворительных цифр общей выживаемости. Одним из альтернативных и перспективных направлений является роль профилактического облучения парааортальных лимфоузлов в повышении эффективности лечения, без ухудшения качества жизни, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах. Исследования ученых продемонстрировали, что параметры качества жизни обладают прогностическим значением для частоты выживаемости и эффективности лечения, проводимого против злокачественных новообразований. Кроме того, нежелательные эффекты, возникающие при проведении комбинированной противоопухолевой терапии, а также возможности корригирующего лечения во многом зависят от показателей КЖ [142, р. 306]. В Республике Казахстан вопрос изучения качества жизни, ассоциированного со здоровьем у онкологических больных, в частности больных с РШМ остается весьма малоизученным. В Казахстане не существует версии опросника на государственном языке, с помощью которого можно было бы оценить качество жизни у больных РШМ, кроме того, никто из ученых не проводил его лингвистическую адаптацию в Республике Казахстан. Между тем осуществив его адаптацию ученые Казахстана, получают качественный, признанный во всем мире инструмент для оценки качества жизни пациентов с таким весьма распространенным видом рака. Полученная в результате проведения настоящего диссертационного исследования казахоязычная версия опросника EORTC-QLQ-CX23 позволит широко применять ее в повседневной клинической практике врача, а также в клинических исследованиях по оценке качества жизни, что в целом послужит основой для разработки программ лечения и реабилитации больных РШМ (Приложение Б).

5.1 Изучение показателей выживаемости у пациентов с РШМ

5.1.1 Изучение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в контрольной группе

Нужно отметить, что рак шейки матки во всем мире представляет собой серьезную проблему для женщин [164, р. 1795-1800]. Это связано с тем, что показатели выживаемости больных в течение времени не улучшаются. Gadducci и другие, проанализировав 61 больных РШМ III стадии и сообщили о 5-летней общей выживаемости на уровне 60% [165, р. 3731-3732].

В нашем исследовании медиана наблюдения составила 29,3 мес. Показатели общей однолетней, двухлетней выживаемости в данной группе пациентов в процентном соотношении составили 89,8 и 83,7%, соответственно (рисунок 14).

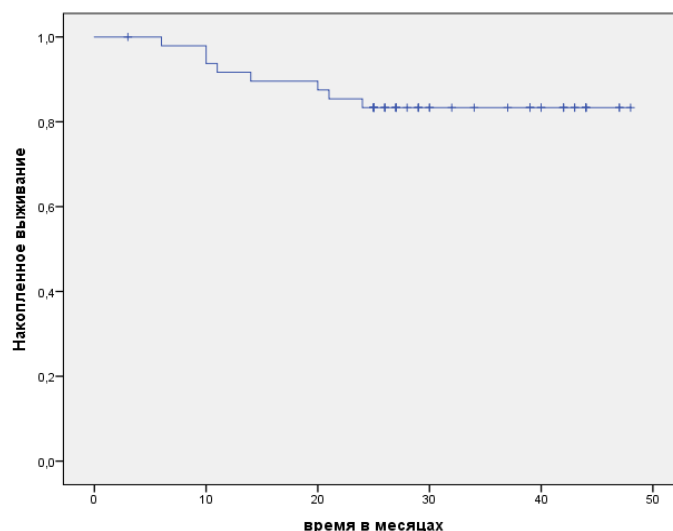


Рисунок 14 – Кривая общей выживаемости в группе химиолучевой терапии в стандартном режиме (Kaplan-Meier)

Показатели безрецидивной выживаемости составили 83,7 и 71,4%, в течение первого и второго года соответственно (рисунок 15).

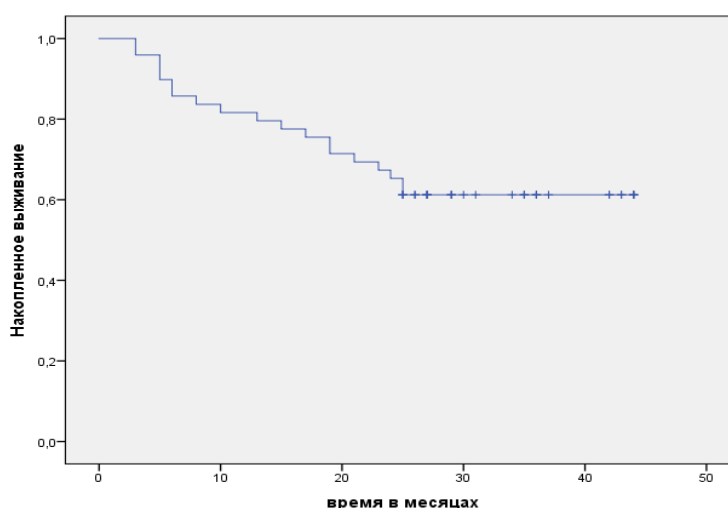


Рисунок 15 – Кривая выживаемости без прогрессирования в группе химиолучевой терапии в стандартном режиме (Kaplan-Meier)

Показатели однолетней и двухлетней выживаемости у пациентов с II в стадией составили 90,9 и 86,4%, соответственно. У пациентов с с III в стадией показатели однолетней и двухлетней выживаемости у пациентов стадией составили 88,9 и 81,5%, соответственно (рисунок 16).

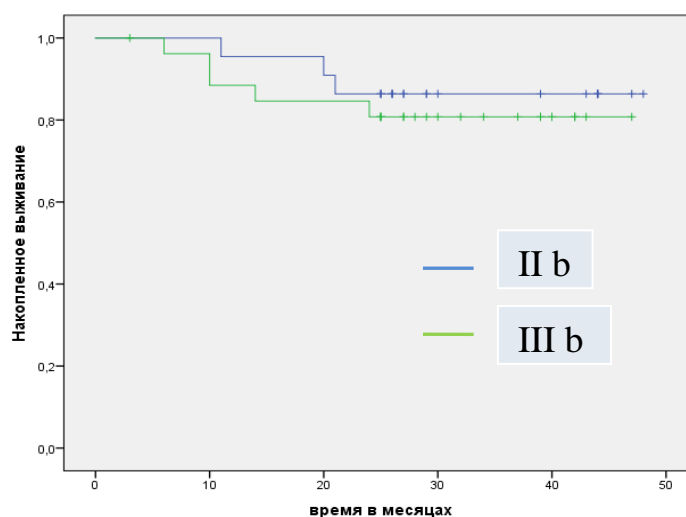


Рисунок 16 – Кривые общей выживаемости в контрольной группе в разрезе стадий(Карпан-Meier)

Показатели однолетней и двухлетней выживаемости без прогрессирования у пациентов с II b стадией составили 81,8 и 72,7%, соответственно.

Показатели однолетней и двухлетней выживаемости без прогрессирования у пациентов с III b стадией составили 85,2 и 70,4%, соответственно (рисунок 17).

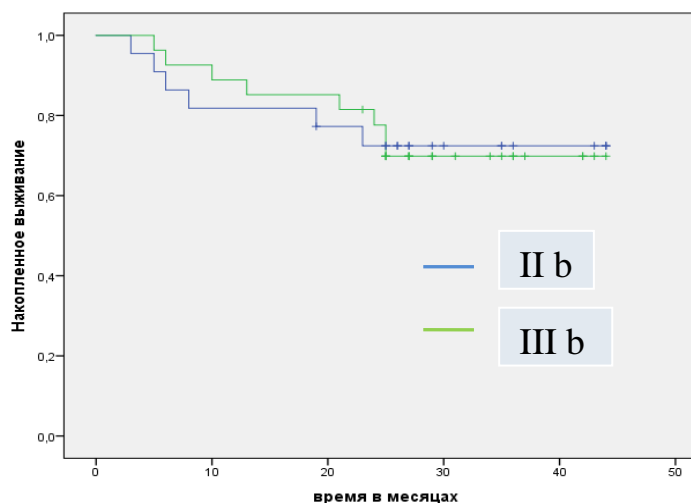


Рисунок 17 – Показатели выживаемости без прогрессирования в контрольной группе в разрезе стадий(Карпан-Meier)

Для демонстрации этапов проведенного химиолучевого лечения в стандартном режиме, а также для представления полученных результатов терапии ниже представлены клинические случаи пациентов с местнораспространенными стадиями РШМ. Как было подробно изложено в разделе 1 «Литературный обзор» прогноз заболевания РШМ в плане выживаемости, частоты развития метастазирования зависит от стадии РШМ,

поэтому приведены 2 случая из практики, II b и III b стадий местнораспространенного РШМ.

Клинический случай №1

Пациентка М., 1964 г. р., диагноз: РШМ, II b (T2bN0M0). Анамнез заболевания: со слов пациентки с жалобами на кровянистые выделения обратилась к участковому гинекологу. Далее по направлению обследована в ГЦ «Жамиля» с 09.02.18 г по 16.02.2018 г. Перенесла инструментальное удаление внутриматочной спирали, диагностическое выскабливание полости матки. Была выписана с результатом мазка на онкоцитологию от 15.02.2018 г. - злокачественный процесс, плоскоклеточный рак. Гистология от 22.02.2018 г. №918-923 плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки. Рекомендовано дообследование и лечение в РОД г. Семей. Status localis: наружные половые органы без патологии. На зеркалах слизистые влагиалища розового цвета. Шейка матки деформирована бугристой опухолью. Выделения кровянистые, умеренные. Матка увеличена до 7 недель, плотная, безболезненная. Параметрий инфильтрирован не доходя до костей таза с обеих сторон. Была взята на диспансерный учёт с диагнозом РШМ, II b(T2bN0M0). Консультирована радиологом, госпитализирована для проведения химиолучевой терапии. Проведено лечение: после предлучевой подготовки на КТ симуляторе Optima-580 и индивидуального дозиметрического планирования на планирующей системе Eclipse, проведен полный курс сочетанной химиолучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия на аппарате «TrueBeam», РОД-2Гр. на область верхней трети влагиалища, шейки матки, тела матки с охватом зон регионарного лимфооттока подведена СОД-50Гр. Дистанционный метод облучения проведен по методу четырехпольной методики облучения, т.е. облучение по четырем полям: передне-заднее, задне-переднее, два латеральных поля в виде 3D реконструкции (рисунок 18).

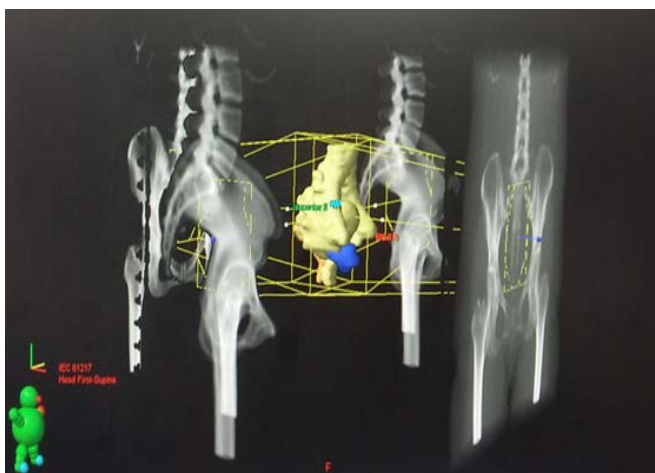


Рисунок 18 – Пациент М., 3D реконструкция РТВ и органов риска, подвергающихся облучению по отношению к костным структурам и изображение четырехпольной методики дистанционной лучевой терапии

Согласно результатам топометрического планирования доза на планируемый объем составила 95% и выше от предписанной величины дозы. В качестве органов риска включены: мочевой пузырь и прямая кишка. Изодозное распределение для 3D конформного облучения в аксиальной проекции представлено на рисунке 19.

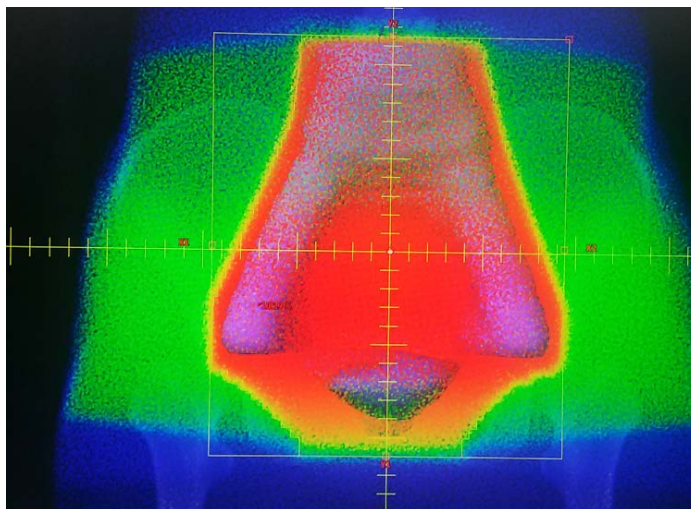


Рисунок 19 – Пациент М., изодозное распределение при 3D конформной лучевой терапии в аксиальной проекции

Изодозное распределение для 3D конформного облучения в сагиттальной плоскости представлено на рисунке 20.

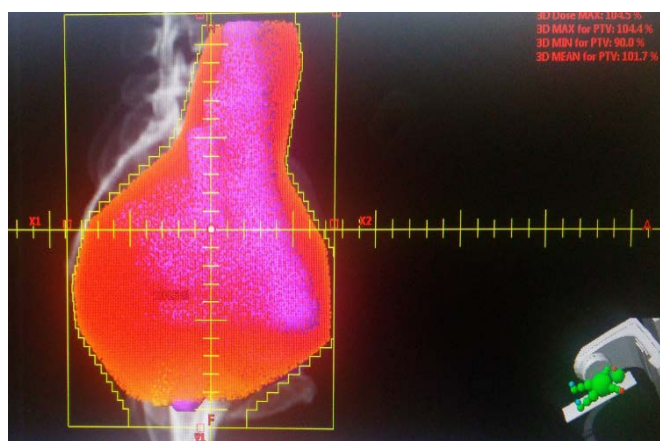


Рисунок 20 – Пациент М., изодозное распределение при 3D конформной лучевой терапии в сагиттальной проекции

Внутриполостная лучевая терапия на аппарате «GammaMedplus», РОД - 7Гр. подведено СОД - 35Гр. Химиотерапия получила цисплатин из расчёта 40 мг на 1 м² площади поверхности тела, по 6 0мг в/в капельно 1 раз в неделю на фоне сопроводительной терапии. За пять введений ОД-300 мг. Лечение перенесла удовлетворительно. 21.04.18 г. отмечалась лейкопения $1,4 \cdot 10^9$ /л., проводилась гемостимулирующая терапия. Локально отмечается уменьшение

образования шейки матки, уменьшение размеров матки. В параметрии с обеих сторон определяется тяжесть.

При контрольном исследовании с помощью ультразвукового метода диагностики через 15 месяцев проведено обследование органов брюшной полости и лимфатических узлов, выявлено образование в печени, а также гиперплазия ПАЛУ. КТ органов брюшной полости с контрастированием от 20.05.2019 г. контуры печени неровные, в 3 сегменте определяется образование 15*25*12 мм, накапливающее контрастное вещество. Выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии оказалось технически сложно. Проведено ПЭТ/КТ, по результатам которого было выявлено наличие патологического очага накопления в ПАЛУ и печени (рисунки 21, 22).

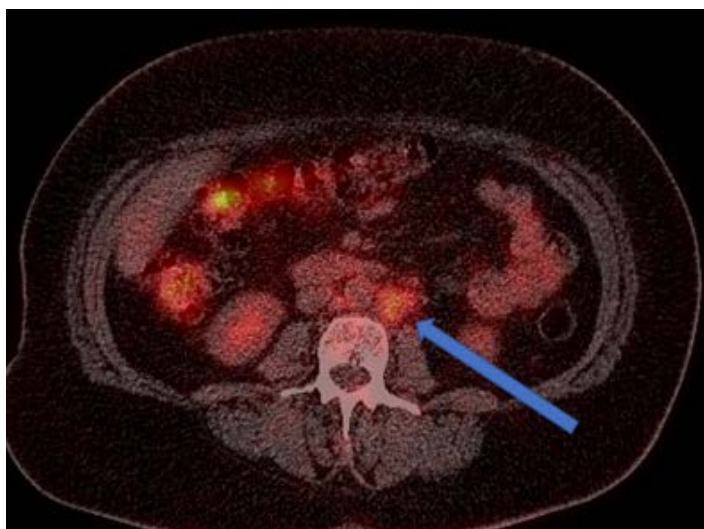


Рисунок 21 – Пациент М., обследование ПЭТ/КТ после проведенной ХЛТ

Примечание – Стрелкой указан патологический очаг накопления в ПАЛУ, метастатического характера

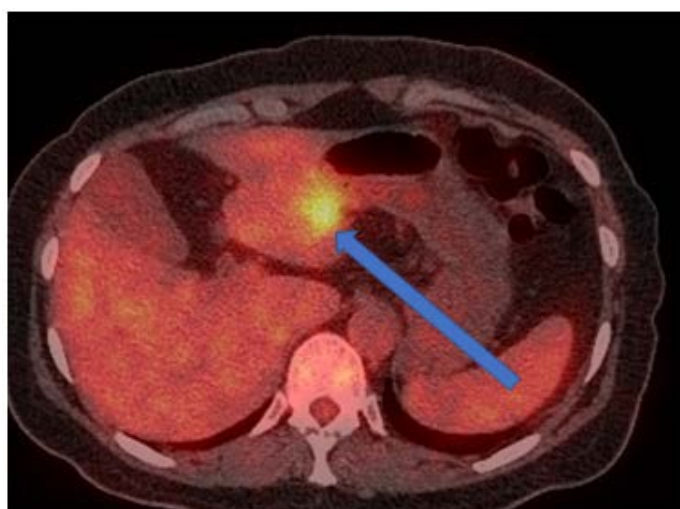


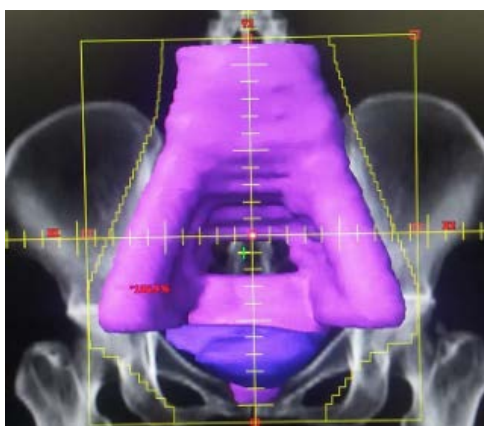
Рисунок 22 – Пациент М., обследование ПЭТ/КТ после проведенной ХЛТ

Примечание – Стрелкой указан патологический очаг накопления в III сегменте печени

Демонстрация клинического случая IIb степени РШМ показывает, что проведение химиолучевого лечения в стандартном режиме, но без облучения ПАЛУ привело к развитию отдаленных метастазов в печени и ПАЛУ. Что в целом серьезно влияет на продолжительность жизни и прогноз данного больного.

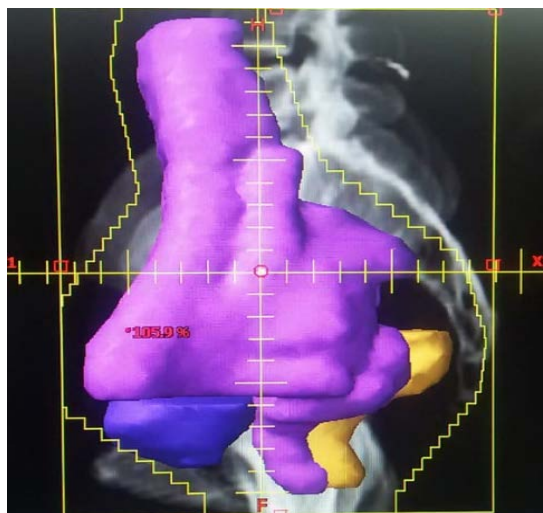
Клинический случай №2

Пациентка Б., 1962 г.р., с диагнозом РШМ, III б (T3N0M0). Жалобы на кровянистые выделения из половых путей. Анамнез заболевания: со слов пациентки с данными жалобами обратилась в ЦРБ, гинекологу. При осмотре из образования шейки матки была взята биопсия. Результат гистологического исследования биоптата от 23.11.18 г. №25157-25158 плоскоклеточный рак шейки матки с тенденцией к ороговению. По направлению обратилась в ЦЯМиО г. Семей. В плане дообследования были проведены УЗИ ОБП, рентгенография ОГК и МРТ ОБП. По УЗИ от 21.11.18 г. - Признаки объемного образования шейки матки размером 32*35*35 мм. По рентгенографии ОГК без патологии. По данным МРТ от 11.12.18 г. признаки объёмного образования шейки матки с центральным некрозом размером 66*48*36 мм., интрамурального миоматозного узла в передней стенке тела матки. Status localis: Наружные половые органы без патологии. На зеркалах: слизистые влагалища гиперемированы. Шейка матки деформирована опухолью с изъязвлением. Выделения кровянистые, умеренные. Шейка рыхлая, при исследовании кровоточит. РВ.: матка чуть больше нормы, плотная, бугристая (мирома). параметрии инфильтрированы с обеих сторон не доходя костей таза. Решением мультидисциплинарной группы пациентке был назначен курс сочетанной химиолучевой терапии Лечение: После предлучевой подготовки на КТ-симуляторе и системе индивидуального дозиметрического планирования «Eclipse» проведен контуринг GTV, CTV, PTV, а также органов риска, к которым как было указано более подробно в главе «Материалы и методы исследования» относятся головки бедренных костей, почки, мочевого пузыря, прямая кишка, сигмовидная кишка (рисунки 23, 24).



– фиолетовым цветом обозначен PTV; – синим цветом орган риска – мочевого пузыря

Рисунок 23 – Пациентка Б., передне - заднее поле облучения малого таза при дистанционной лучевой терапии в трехмерном изображении



– фиолетовым цветом обозначен РТV; – оранжевым цветом орган риска – прямая кишка; – синим цветом орган риска – мочевой пузырь

Рисунок 24 – Пациентка Б., боковое поле облучения малого таза при дистанционной лучевой терапии в трехмерном изображении

Был проведен курс 3 DCRT с контролем по изображениям на линейном ускорителе «TrueBeam» на область образования шейки матки с охватом верхней и средней трети влагалища, параметров с обеих сторон, тела матки и зон регионарного лимфооттока, РОД 2 Гр. После подведения СОД 40Гр продолжили ДЛТ на область параметрия с обеих сторон до достижения СОД 50 Гр., параллельно проведена внутриволостная лучевая терапия на область шейки и тела матки. В результате контуринга были определены объем HR - CTV (CTV высокого риска), в соответствии с рекомендациями GEC-ESTRO.

Кроме того, проведено оконтуривание органов риска: мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки (рисунок 25).

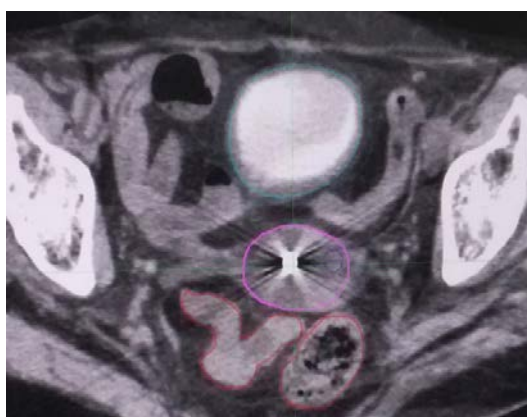


Рисунок 25 – Пациентка Б., оконтуривание HR-CTV, органов риска с помощью КТ изображений

На рисунке 26 изображено оконтуривание органов риска, что позволяет подвести достаточную дозу к опухоли и максимально защитить окружающие здоровые органы от лучевой нагрузки.

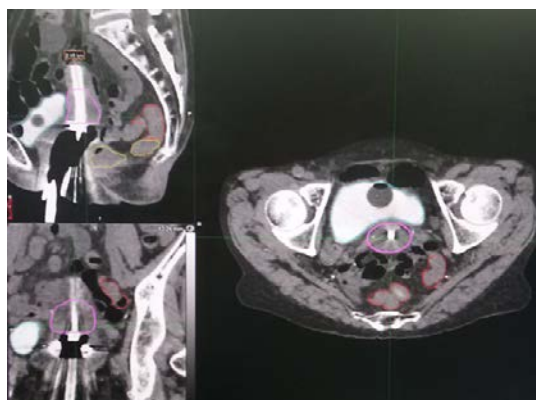


Рисунок 26 – Пациентка Б., контуринг при внутриволостной ЛТ у пациентки с раком шейки матки

Примечание – На рисунке КТ-изображения в трех плоскостях: HR-CTV-лиловый, прямая кишка - желтый, сигмовидная кишка -красный

Проведено 5 сеансов внутриволостной брахитерапии СОД составила 35 Гр. Химиотерапия: цисплатин из расчёта 40 мг на 1 м² площади поверхности тела, по 50мг в/в капельно 1 раз в неделю на фоне сопроводительной терапии, проведено 4 курса, ОД составила 200 мг.

В динамике при контрольном обследовании, через 10 месяцев проведено ПЭТ/КТ. На рисунке 27 определяется патологический очаг накопления в ПАЛУ, метастатического характера

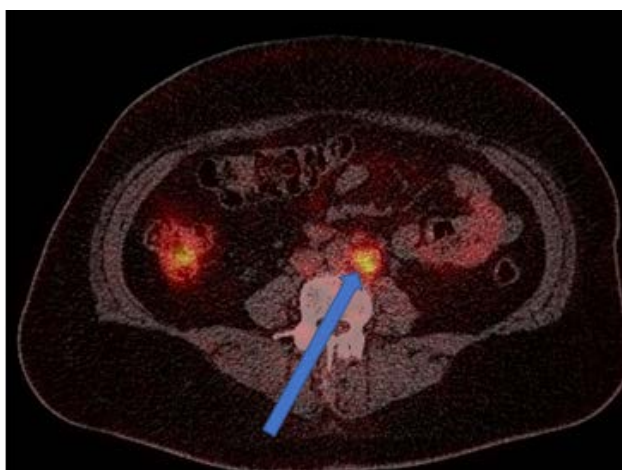


Рисунок 27 – Пациентка Б., проведено ХЛТ в стандартном режиме

Примечание – Стрелкой указан патологический очаг накопления в парааортальных лимфоузлах, метастатического характера

Выше приведены два клинических примера IIb, IIIb стадий. По сравнению с клиническим случаем №1, в клиническом случае №2 наблюдается более короткий период времени между лечением и возникновением метастазов, ввиду наличия более распространенного онкологического процесса.

Таким образом, иллюстрация вышеописанных клинических случаев подтверждает нашу гипотезу о необходимости применения расширенного поля

облучения ПАЛУ профилактически при местнораспространенных стадиях РШМ для повышения эффективности комбинированного лечения.

5.1.2 Изучение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в основной группе

Также нами были изучены показатели общей выживаемости в основной группе. Медиана наблюдения составила 32,1 мес. Показатели общей однолетней, двухлетней выживаемости в данной группе пациентов в процентном соотношении составили 92,3 и 84,6%, соответственно (рисунок 28). Полученные показатели общей выживаемости коррелируют с международными данными, при которых однолетняя выживаемость составляет 83,1% [168]. В научном исследовании Muhamad с соавторами всего было включено 5859 пациентов с РШМ. Среднее время наблюдения в этом исследовании - 65,8 месяцев, 5-летняя выживаемость составила 71,1%. Общая выживаемость через 1, 3 и 5 лет составила 94,1, 79,3 и 71,1% соответственно [169].

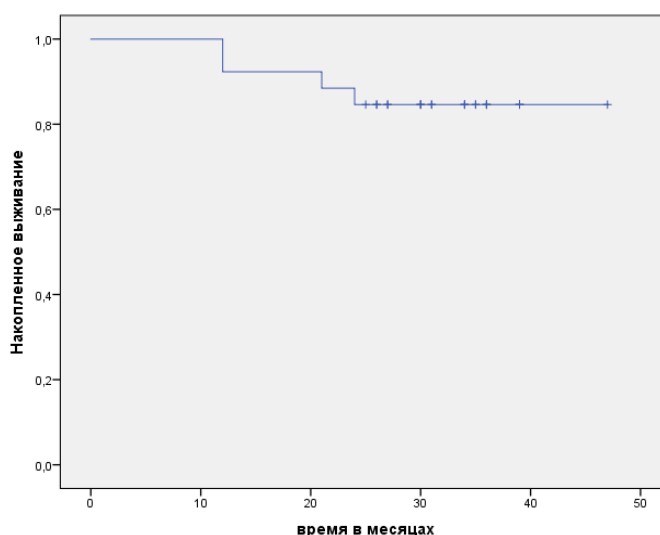


Рисунок 28 – Показатели общей однолетней, двухлетней выживаемости в группе профилактического облучения ПАЛУ (Kaplan-Meier)

Показатели безрецидивной выживаемости составили 88,5 и 76,9%, в течение первого и второго года соответственно (рисунок 29). Полученные результаты данного научного исследования вполне сопоставимы с данными других авторов научных исследований по изучению выживаемости, при которых показатель двухлетней выживаемости составил 69,0% [170].

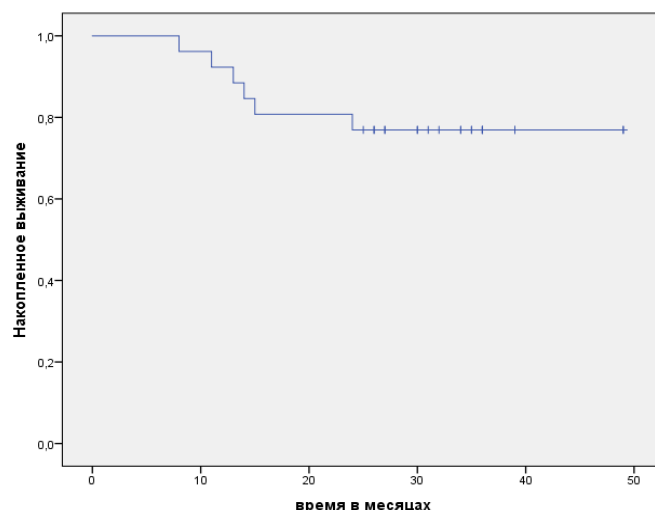


Рисунок 29 – Показатели безрецидивной выживаемости в группе профилактического облучения ПАЛУ (Kaplan-Meier)

При рассмотрении показателей выживаемости в зависимости от стадии заболевания были получены следующие результаты. Подгруппу пациентов со II b стадией составили 15 пациентов, с III b 11 пациентов. Всем больным данной подгруппы проведена дистанционная лучевая терапия органов малого таза и зон регионарного лимфооттока, облучение ПАЛУ, внутриволостная лучевая терапия, химиотерапия препаратом цисплатин. Показатели однолетней и двухлетней выживаемости у пациентов с II b стадией составили 93,3 и 86,7%, соответственно. Показатели однолетней и двухлетней выживаемости у пациентов с III b стадией составили 90,9 и 81,8%, соответственно (рисунок 30).

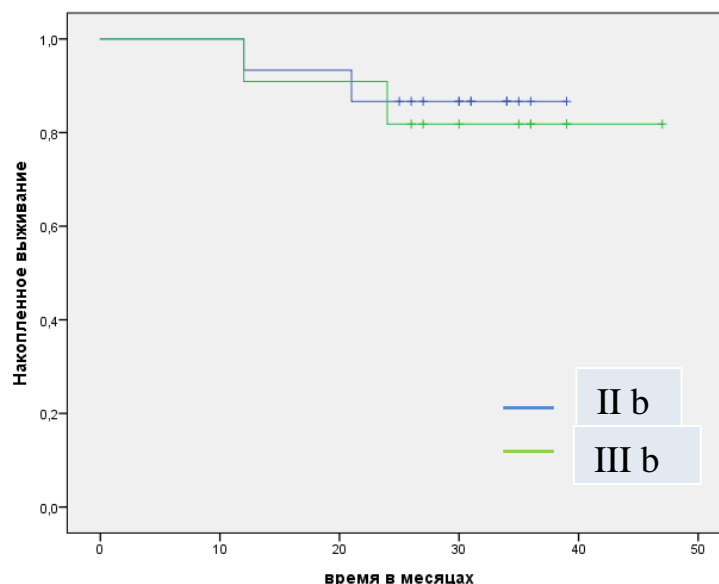


Рисунок 30 – Показатели выживаемости в группе профилактического облучения ПАЛУ в разрезе стадий (Kaplan-Meier)

Показатели однолетней и двухлетней выживаемости без прогрессирования у пациентов с II b стадией составили 86,7 и 80,0%, соответственно. Показатели однолетней и двухлетней выживаемости у пациентов с III b стадией составили 90,9 и 72,7%, соответственно (рисунок 31).

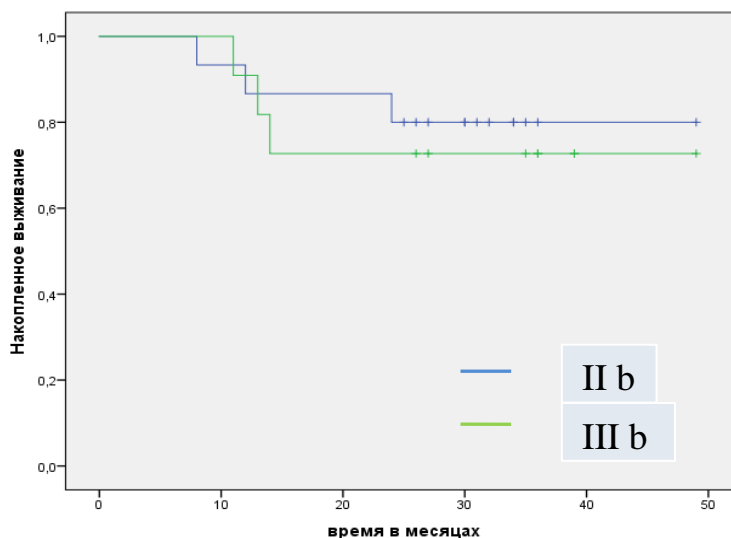


Рисунок 31 – Показатели выживаемости без прогрессирования в группе профилактического облучения ПАЛУ в разрезе стадий(Карпан-Meier)

Результаты, полученные при расчете общей выживаемости сопоставимы с данными международных обсервационных исследований по изучению профилактической лучевой терапии расширенным полем с применением препарата цисплатин, при которых двухлетняя выживаемость при РШМ составила 90,0% [171].

Для демонстрации метода профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ, а также для представления полученных данных об успешно проведенном лечении ниже представлены клинические случаи из практики пациентов с местнораспространенными стадиями РШМ.

Клинический случай №3

Пациентка А., 1975 г.р., с диагнозом: С-г colli uteri St-IIb (T2bN0M0). Анамнез заболевания: Обратилась к гинекологу по месту жительства с жалобами на умеренные кровянистые выделения из половых путей. Гинекологический осмотр: оволосение по женскому типу. Половые губы: не изменены. Стенки влагалища не опущены. Слизистая вульвы розовая. Осмотр на зеркалах: Шейка матки короткая, деформирована за счет эндофитной опухоли, кровоточит при контакте. Выделения сукровичные, умеренные. P.V: Надвлагалищная часть шейки матки коротка, плотная, деформирована за счет эндофитной опухоли. Матка увеличена до 12 недель ограничена в подвижности за счет инфильтратов в малом тазу справа и слева - ограниченный. Своды укорочены. Произведен соскоб из цервикального канала. Результат гистологии №237-42к: плоскоклеточная неороговевающая карцинома. По данным МРТ

ОМТ от 30.05.16 г. признаки объемного образования шейки матки с участками деструкции размером 49*35*38 мм. Параметрии не изменены.

Решением МДГ был рекомендован курс сочетанной химио-лучевой терапии, после проведения оконтуривания, индивидуального дозиметрического планирования госпитализирована в радиологическое отделение по круглосуточному стационару. Перед проведением ДЛТ была проведена предлучевая компьютерная томография в режиме компьютерного томографического планирования и компьютерного контроля, т.е. КТ-симуляция. КТ симуляция проведена на 16 срезном аппарате Optima-580 СТ (рисунок 32). Далее проведено индивидуальное дозиметрическое планирование на планирующей системе Eclipse. После чего проведен курс сочетанной химиолучевой терапии. Подробное изложение роли компьютерной томографии в программе мониторинга эффективности лучевой терапии при новообразованиях шейки матки представлено в виде нашей публикации [171].

Рисунок 32 – Компьютерная томограмма пациентки А., фронтальная проекция на этапе проведения контуривания

От дистанционного компонента на аппарате «TrueBeam» на область шейки матки с охватом верхней трети влагалища и тела матки, РОД-2Гр., с контролем по изображению подведена СОД-40-Гр. После СОД 40Гр было установлено центральное экранирование и подведение до СОД 50 Гр. На рисунках 33 и 34 продемонстрирована центральная защита на область критических структур - прямой кишки и мочевого пузыря и характер изодозного распределения при установке центральной защиты.

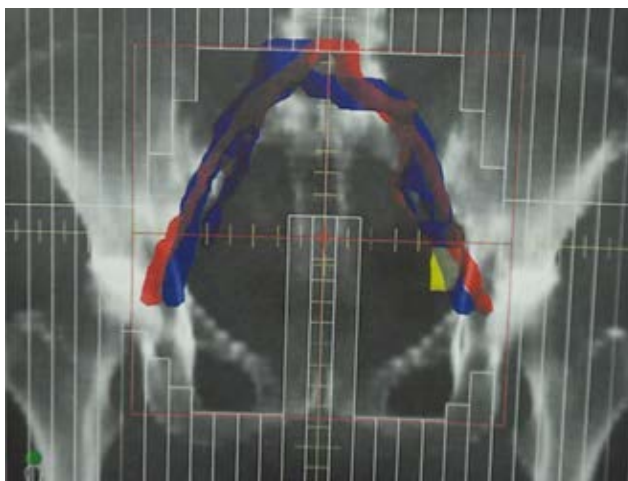


Рисунок 33 – Центральная защита с проекцией на область критических структур при проведении ДЛТ пациентке А

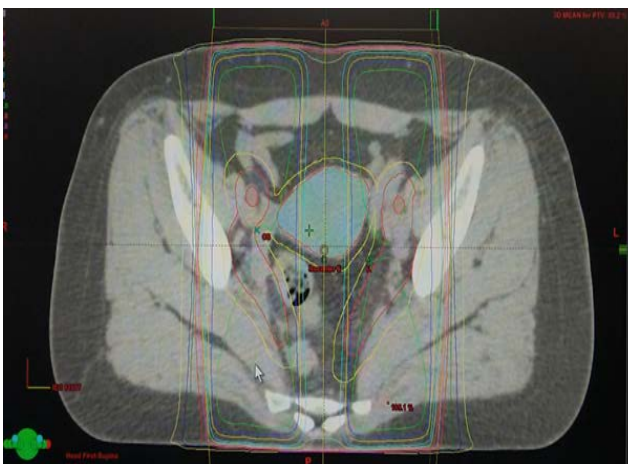


Рисунок 34 – Пациентка А., изодозное распределение при установке центральной защиты на область прямой кишки, мочевого пузыря

Далее проведена внутриволостная лучевая терапия на аппарате «GammaMedplus», РОД -7Гр. На рисунке 35 изображена компьютерная томограмма в сагиттальной плоскости на этапе введения аппликаторов в ходе проведения внутриволостной ЛТ. За 4 сеанса от брахитерапии на область шейки матки с охватом субклинических зон была подведена СОД-28Гр.



Рисунок 35 – Компьютерная томограмма пациентки А., сагиттальный срез на этапе введения аппликаторов

Далее с 4 недели от начала лечения пациентке проведена профилактическая дистанционная лучевая терапия на область парааортальных лимфоузлов, РОД-2Гр. На область парааортальных лимфоузлов подведена СОД-36Гр. Химиотерапии получила цисплатин из расчёта 40 мг на 1 м² площади поверхности тела, по 60мг в/в капельно 1 раз в неделю на фоне сопроводительной терапии. За пять введений ОД-300мг.

На контрольном МРТ обследовании отмечена полная регрессия опухоли и отсутствие метастазирования в органы и лимфатические узлы. При контрольном ультразвуковом исследовании, направленном на поиск и выявление метастазов в парааортальные лимфатические узлы также отмечено отсутствие патологических изменений в ПАЛУ.

Более того, для подтверждения клинической эффективности метода профилактической лучевой терапии ПАЛУ пациентке было назначено контрольное обследование ПЭТ/КТ. По результатам прохождения ПЭТ/КТ отмечена полная регрессия опухолевого процесса и отсутствие метаболической активности в лимфатических узлах и внутренних органах (рисунок 36).



Рисунок 36 – Пациентка А., контрольное обследование ПЭТ/КТ проведенного профилактического облучения с ХЛТ

Примечание – Патологических очагов накопления не определяется

Фаза ремиссии. Прогрессирования процесса не наблюдается до настоящего времени.

Клинический случай №4

Пациентка Ш., 1982 г.р., с диагнозом: С-г colli uteri St-IIIb (T3NxM0). Анамнез заболевания: со слов пациентки болеет с октября 2017 года, когда появились кровянистые выделения. Направлена в ЦЯМиО г.Семей на дообследование. Гистология от 03.04.2018г: Плоскоклеточная неороговевающая карцинома шейки матки. МРТ ОМТ от 16.04.2018 г. закл.: МР-признаки образования в области шейки матки размером 59*42*39 мм с участками деструкции. Параметрии инфильтрированы. Была проконсультирована врачом радиологом назначен курс химиолучевой терапии по круглосуточному стационару.

Пациентке была проведена предлучевая КТ симуляции на 16 срезном аппарате Optima-580 СТ. На рисунках 37, 38 изображены томограммы с СТВ области параортальных лимфоузлов и органов риска.

Рисунок 37 – Пациентка Ш., контуринг области ПАЛУ обозначено красным цветом, органы риска – левая и правая почки обозначены фиолетовым и бирюзовым цветом соответственно, аксиальная проекция



Рисунок 38 – Пациентка Ш., контуринг области ПАЛУ обозначен красной линией, сагиттальная проекция

Далее было проведено индивидуальное дозиметрическое планирование на планирующей системе Eclipse проведен курс IMRT на аппарате «TrueBeam» на область малого таза РИТМ-5, РОД – 2 Гр подведено СОД-50-Гр с контролем по изображению /IGRT/. На парааортальные лимфоузлы курс IMRT на аппарате «TrueBeam» /для профилактики мтс/ РИТМ-5, РОД – 2 Гр подведено СОД – 36 Гр с контролем по изображению /IGRT/. На рисунке 39 изображена реконструкция PTV и органов риска-правой и левой почки.



Рисунок 39 – 3D реконструкция PTV и органов риска - правая и левая почки при проведении ДЛТ пациентки Ш

СОД предписанная на парааортальные лимфатические узлы составила 36-40 Гр. На рисунках 40, 41 представлены примеры изодозного распределения с помощью методики конформного облучения IMRT в аксиальной и сагиттальной проекциях соответственно.

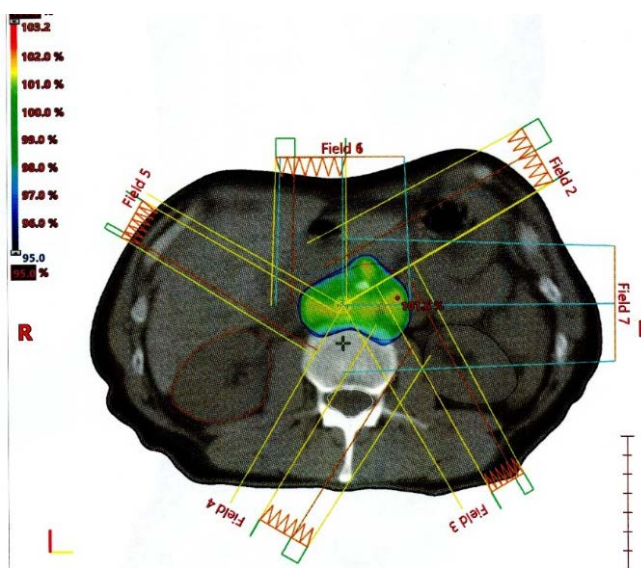


Рисунок 40 – Изодозное распределение при облучении парааортальных лимфатических узлов с помощью технологии конформного облучения IMRT в аксиальной проекции пациентки Ш

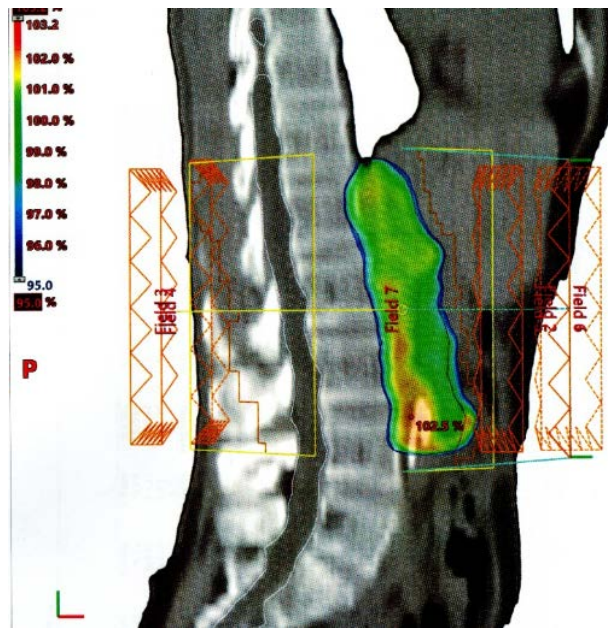


Рисунок 41 – Изодозное распределение при облучении парааортальных лимфатических узлов с помощью технологии конформного облучения IMRT в сагиттальной плоскости пациентки Ш

Внутриполостная лучевая терапия на аппарате «GammaMedplus», РОД-7Гр. подведено СОД -28Гр. Химиотерапия получила цисплатин из расчёта 40 мг на 1 м² площади поверхности тела, по 50 мг в/в капельно 1 раз в неделю на фоне сопроводительной терапии. За пять введений ОД-250мг. Лучевое лечение перенесла относительно удовлетворительно, лечение прерывалось, в связи с лейкопенией, лейкоциты составили больше $2 \cdot 10^9/\text{л}$, получала гормонотерапию, витаминотерапию.

При контрольном ультразвуковом исследовании, направленном на поиск и выявление метастазов в парааортальные лимфатические узлы также отмечено отсутствие патологических изменений в ПАЛУ.

По результатам прохождения позитронно-эмиссионной томографии отмечена полная регрессия опухолевого процесса и отсутствие метаболической активности в лимфатических узлах.

Изображение позитронно-эмиссионной томографии пациентки Б., через 36 месяцев после лечения от рака шейки матки (рисунок 42). Фаза ремиссии. Прогрессирования процесса не наблюдается до настоящего времени.

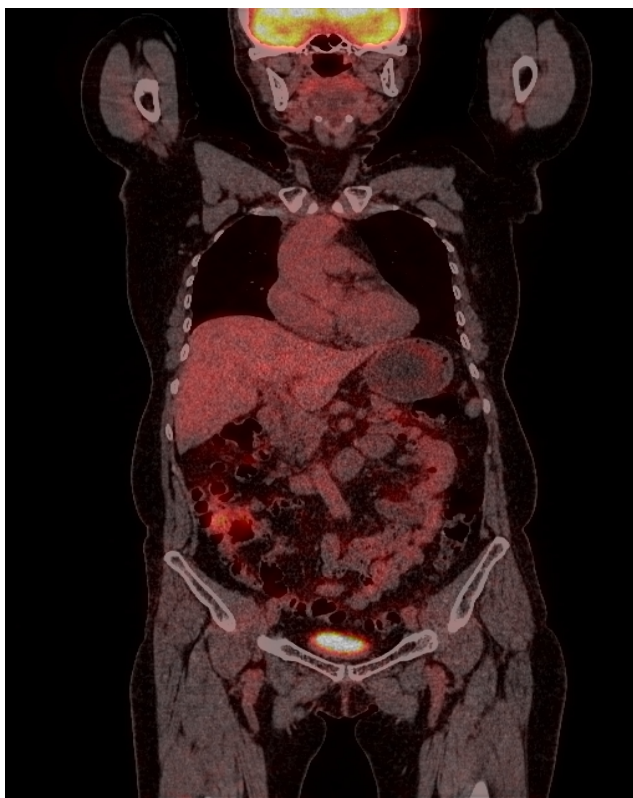


Рисунок 42 – Пациентка Ш., контрольное обследование ПЭТ/КТ после проведенного профилактического облучения с ХЛТ

Примечание – Патологических очагов накопления не определяется

Данный клинический пример подтверждает тот факт, что расширение поля облучения в комбинации с ХЛТ имеет выраженный профилактический эффект при РШМ.

Таким образом, проведенное ХЛТ с превентивным облучением ПАЛУ оказывает системное действие, предупреждая развитие метастазирования и рецидивирования, способствует длительной ремиссии РШМ, без увеличения токсических реакций.

5.1.3 Сравнительный анализ показателей выживаемости в основной и контрольной группах

Проведенный анализ сравнения показателей общей и без рецидивной выживаемости в основной группе профилактического облучения ПАЛУ и контрольной группе ХЛТ. Так, при сравнении общей однолетней и двухлетней выживаемости в двух группах (рисунок 43) статистически значимые результаты были получены в группе сравнения двухлетней выживаемости ($p=0,000$).

При сравнении однолетней выживаемости между двумя группами не было получено статистически значимых результатов ($p=0,722$).

При рассмотрении сравнения общей выживаемости обеих групп по стадиям заболевания статистически значимые результаты были получены при изучении двухлетней выживаемости при IIIb стадии ($p=0,000$).

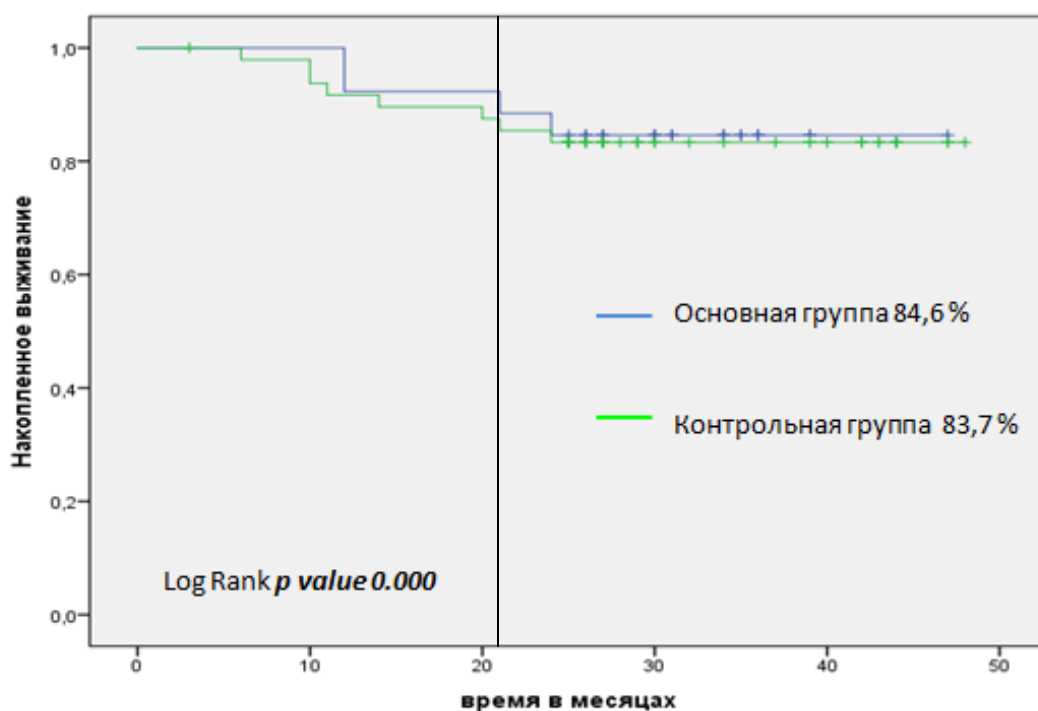


Рисунок 43 – Кривые общей выживаемости Каплан-Майера при двух методах лечения

Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от метода лечения составили в основной группе 88,5%, в контрольной группе 83,7%. Данные результаты статистически значимо различались между двумя группами ($p=0,046$). При сравнении двухлетней выживаемости без прогрессирования в основной группе профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ данный показатель составил 76,9%, а в контрольной группе показатель ниже и составил 71,4%, при статистически значимых различиях между группами ($p=0,05$) (рисунок 44).

При сравнительном анализе выживаемости без прогрессирования при II в стадии однолетняя выживаемость составила на первом году в основной группе 86,7%, в контрольной 81,8%; на втором году в основной группе 80,0%, в контрольной группе 72,7%. Вычисление достоверности методом Log Rank в двух сравниваемых группах в зависимости от стадии не дало статистически достоверных результатов ($p=0,6$).

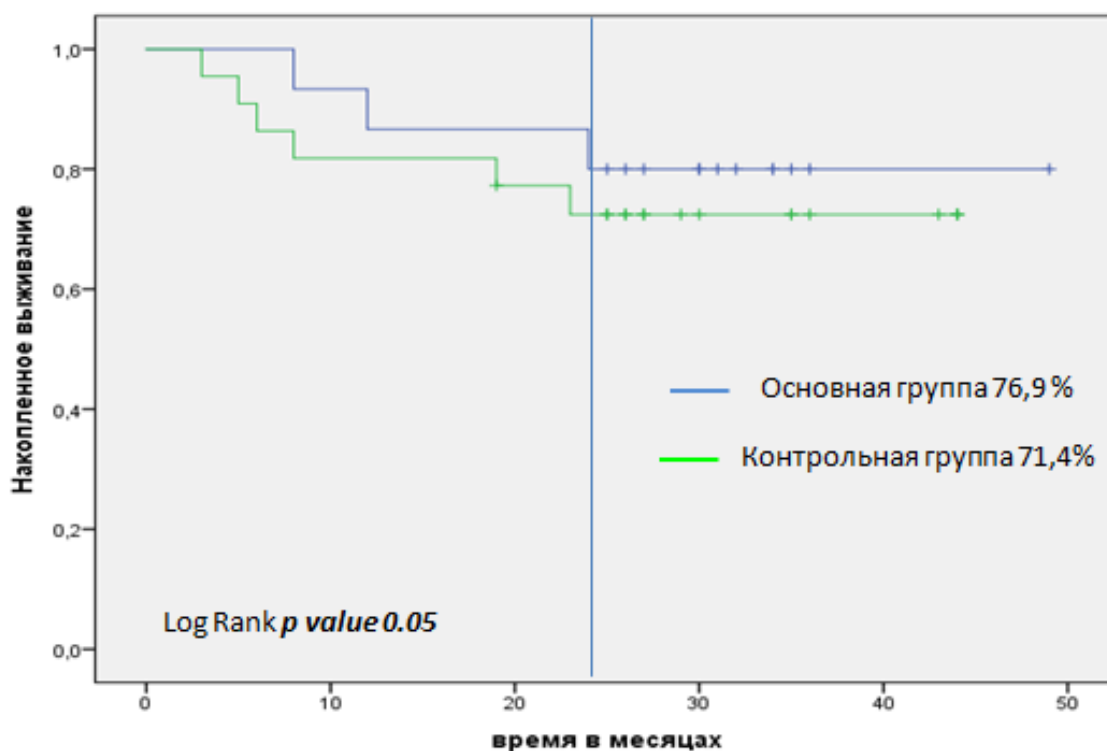


Рисунок 44 – Кривые выживаемости без прогрессирования Каплан-Майера при двух методах лечения

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показателей выживаемости в основной и контрольной группах показал статистически значимые результаты при сравнении общей выживаемости 84,6 и 83,7%, соответственно ($p=0,000$). При рассмотрении сравнения общей выживаемости обеих групп по стадиям заболевания статистически значимые результаты были получены при изучении двухлетней выживаемости при IIIb стадии ($p=0,000$). Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от метода лечения составили в основной группе 88,5%, в контрольной группе 83,7%. Данные результаты статистически значимо различались между двумя группами ($p=0,046$). При сравнении двухлетней выживаемости без прогрессирования в основной группе профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ данный показатель составил 76,9%, а в контрольной группе показатель ниже и составил 71,4%, при статистически значимых различиях между группами ($p=0,05$). Вычисление достоверности методом Log Rank в двух сравниваемых группах в зависимости от стадии не дало статистически достоверных результатов ($p=0,6$).

5.2 Изучение показателей качества жизни в исследуемых группах с помощью адаптированного модуль-опросника для рака шейки матки EORTC QLQ CX-24

Помимо клинических показателей, при планировании и мониторинге терапевтического процесса у больных раком шейки матки следует учитывать качество жизни. Хотя широко известно, что этот параметр может иметь значительное влияние на терапевтический результат, он обычно не проверяется

у онкологических пациентов. В борьбе с раком шейки матки вопросы качества жизни становятся жизненно важными для женщин, страдающих этим заболеванием. Это было документально подтверждено рядом предыдущих исследований, посвященных рассматриваемой проблеме [172, 173]. Для того чтобы справиться со стрессом, связанным с диагнозом, этапами лечения, прогнозом заболевания пациенту необходимо применять ряд психологических механизмов выживания. Таким образом, нужна соответствующая психологическая и моральная поддержка, чтобы помочь пациенту продолжать свою жизнь, несмотря на дискомфорт и инвалидность, связанных с болезнью. По мере того, как все больше женщин заболевают данным типом рака, качество их жизни становится областью огромного научного и социального значения. Различные виды терапии, применяемые при лечении РШМ могут по-разному влиять на качество жизни пациентов. Традиционная химиолучевая терапия является золотым стандартом в лечении местно-распространенных стадий заболевания Ib-IVa и позволяет выжить в течение 5 лет частота 65% для стадии Ib. Однако, в некоторых работах при терапии РШМ применяются альтернативные методы лечения позволяющие добиться улучшения выживаемости при местнораспространенных стадиях РШМ, такие как профилактическое облучение ПАЛУ или ЛТ расширенным полем. Нужно отметить что, в подобных исследованиях очень редко проводят оценивание качества жизни, ассоциированное со здоровьем [139, р. 228-1-228-9], несмотря на то что, уровень качества жизни, связанного со здоровьем, в последнее время становится центральным элементом терапевтических стандартов в клинической практике. Принимая во внимание эти аспекты, в некоторых исследованиях оценивалась степень ухудшения в зависимости от типа лечения [174]. Однако небольшой размер исследуемой популяции, неоднородность характеристик пациентов и использование разных вопросников в исследованиях затрудняют выводы из результатов.

Учитывая вышеизложенное, в этом разделе нашего исследования было проведено сравнение влияния ХЛТ в стандартном режиме и профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ на качество жизни пациентов с РШМ. То есть целью проведенного исследования была сравнительная оценка качества жизни женщин, страдающих раком шейки матки, в зависимости от метода лечения [175, 176]. В нашу выборку вошли 75 женщин, страдающих РШМ Ib, Ib3 стадий, 49 женщин, получивших химиолучевую терапию стандартно и 26 женщин, получивших химиолучевое лечение с профилактическим облучением ПАЛУ.

Для оценки КЖ пациентов РШМ были использованы опросник EORTC QLQ-C30 и адаптированный модуль, специфичный для РШМ EORTC CX-24. Впервые в Казахстане опросник EORTC QLQ-C30 был адаптирован и валидирован на казахский язык [177].

Ранее нами был адаптирован и валидирован модуль-опросник EORTC CX-24 на государственном языке, так был получен качественный инструмент для оценки КЖ у больных РШМ [178]. На данный опросник было

зарегистрировано авторское право в МЮ РК №2968. EORTC QLQ-CX24 – это опросник, специально разработанный для оценки КЖ у пациентов с раком шейки матки, состоящий из 24 пунктов. Он включает три шкалы с несколькими пунктами (симптомы, образ тела и половые/вагинальные функции) и шесть шкал с одним пунктом (лимфедема, периферическая нейропатия, симптомы менопаузы, сексуальная активность, сексуальное беспокойство и сексуальное удовольствие). Шкалы и индивидуальные измерения также оцениваются от 0 до 100.

Для изучения качества жизни у пациентов с раком шейки матки с помощью адаптированного модуль-опросник для рака шейки матки EORTC-CX24 было проведено анкетирование пациентов. Опрос проведен трижды: 1 этап – до лечения, при поступлении, 2 этап – после лечения, при выписке и 3 этап – через пять-шесть месяцев после лечения. Это позволило выявить изменения, которые почувствовали обследованные пациенты в отношении общего качества жизни, общей оценки своего здоровья, а также их когнитивного и социокультурного функционирования. Аналогичные методологические стандарты использовались в исследовании качества жизни, проведенном Greimel и Freidl при обследовании женщин с хирургическим лечением гинекологических новообразований. Женщины были обследованы до начала лечения, а также через три месяца и один год после него [172, p. 25-28]. Lutgendorf и другие обследовали женщин с опухолями репродуктивного тракта до и через год после лечения [179]. Klee et al. изучали качество жизни женщин, страдающих раком шейки матки, сразу после лечения и через 1, 3, 6, 12, 18 и 25 месяцев [180].

В результате проведенного анкетирования пациенты обеих групп оценили свой статус глобального здоровья как среднее. Эти данные согласуются с данными, опубликованными Galuszka, а также Klee и другие в которых продемонстрировано, что пациенты положительно оценивают состояние своего здоровья, но с улучшением через шесть месяцев после лечения по сравнению с тем, что было сразу после терапии [181].

5.2.1 Сравнительная оценка качества жизни основной и контрольной групп научного исследования

При анализе появления клинических симптомов в данном исследовании было замечено, что такой показатель как общие показатели качества жизни, отражающие общее состояние здоровья и качество жизни пациентов, были статистически значимо лучше после химиолучевой терапии с профилактическим облучением ПАЛУ, чем до него (52,7 против 42,7 $p < 0,006$). Оценка функциональной шкалы как физическое функционирование в обеих группах сравнения был самым низким до лучевой терапии, после лечения увеличился; все различия оказались статистически значимыми (таблица 16). Miller с соавторами в своем исследовании женщин с гинекологическим раком обнаружили, чем дольше период после лечения, тем ниже мнение пациентов о своем физическом состоянии [173, p. 178-182]. Следующий показатель

функциональной шкалы – эмоциональное функционирование был самым высоким до начала лечения и самым низким после проведения терапии (сразу после облучения), разница, которая оказалась значимой. Данный показатель оказался несколько выше в группе профилактического облучения ПАЛУ. Результаты данного исследования о том, что пациенты оценили свое эмоциональное состояние (беспокойство, напряжение, тревожность, депрессия) непосредственно и через пять-шесть месяцев после лечения согласуются с выводами исследования проведенного Клее и другие. Кроме того, наши пациенты обнаружили, что их состояние здоровья нарушает их семейную и социальную жизнь чаще, чем женщины, исследованные Клее [181, р. 5-10]. Исследование Miller показало, что наиболее распространенными эмоциями, которые испытывают женщины с гинекологическими новообразованиями через шесть месяцев после лечения, являются раздражение (40%), беспокойство (34%), страх (25%), необходимость разговора с кем-то (24%), печаль (21%) и отсутствие контроля над собственной жизнью (17%) [173, р. 177-181].

Существенных различий между последовательными этапами исследования в отношении когнитивного и социального функционирования в группах сравнения не наблюдалось.

Обобщая результаты нашего исследования, отмечается ухудшение эмоционального функционирования сразу после и через пять-шесть месяцев после лечения по сравнению с таковыми до лечения. Данная тенденция зафиксирована в обеих изучаемых группах и не зависит от метода лечения. Таким образом, требуется особое внимание со стороны профессиональных медицинских работников, а также простых людей, таких как семья и друзья, люди из близкого окружения.

Пациенты оценивали боль как самую сильную до лечения в обеих сравниваемых группах (таблицы 16, 17), в то время как другие опубликованные исследования показали, что боль была самой сильной сразу после лечения.

Таблица 16 – Сравнение качества жизни по показателям глобального здоровья и шкал функционирования на отдельных этапах исследования с помощью EORTC QLQ-C30

Параметр	Этап	Основная группа	Контрольная группа	p
		среднее значение, стандартное отклонение		
1	2	3		4
Глобальное здоровье	1	48.1±19.8	52.2±15.5	0.006
	2	50.6±25.7	56.3±20.3	0.9
	3	52.7±19.6	58.9±18.2	0.25
Физическое функционирование	1	68.8±23.2	67.8±12.3	0.02
	2	65.4±12.9	68.3±15.1	0.009
	3	79.6±18.9	75.8±23.5	0.01
Ролевое функционирование	1	63.1±21.3	72.1±19.2	0.9
	2	55.8±17.6	62.4±17.8	0.12
	3	75.6±21.5		69.2±14.0

Продолжение таблицы 16

1	2	3		4
Эмоциональное функционирование	1	70.7±15.0	75.9±19.2	0.002
	2	49.8±21.9	56.1±22.8	0.05
	3	63.3±14.4	66.9±24.2	0.05
Когнитивное функционирование	1	69.7±22.1	71.7±22.5	0.65
	2	50.2±15.3	65.8±26.9	0.9
	3	70.3±18.9	69.9±24.5	0.23
Социальное функционирование	1	69.7±11.9	73.7±14.7	0.36
	2	70.9±15.7	68.7±18.9	0.8
	3	66.2±26.7	75.6±21.8	0.45

Таблица 17 – Сравнение качества жизни по появлению симптомов на отдельных этапах исследования с помощью EORTC QLQ-C30

Симптомы	Этап	ТЛТ	ПАЛУ	p
		среднее значение, стандартное отклонение		
Тошнота, рвота	1	5.2±12.3	3.2±12.6	0.23
	2	22.1±14.2	30.0±15.1	0.6
	3	9.9±21.5	12.3±22.4	0.9
Боль	1	32.1±12.9	44.0±13.9	0.89
	2	27.5±15.2	39.0±15.2	0.21
	3	23.2±26.9	30.3±18.3	0.9
Потеря аппетита	1	22.8±15.6	33.3±15.9	0.12
	2	48.0±12.3	51.4±14.7	0.15
	3	20.3±13.8	11.1±13.9	0.7
Запор	1	11.1±15.7	5.2±13.5	0.56
	2	24.5±13.4	10.9±15.8	0.4
	3	15.3±13.8	3.2±11.0	0.6
Диарея	1	11.1±25.7	6.9±11.2	0.05
	2	49.3±22.9	56.1±21.4	0.01
	3	11.7±14.7	9.0±12.6	0.009

Также было проведено исследование такого параметра как, диарея. Как отмечают пациенты данный симптом чаще всего возникал непосредственно в конце лечения и редко через пять-шесть месяцев в обеих сравниваемых группах, с незначительной разницей. Тем не менее, несмотря на то, что данный показатель сразу после лечения был выше в группе профилактического облучения ПАЛУ, по результатам оценки через 5 месяцев частота диареи не превышала показатели контрольной группы. До лечения диареи практически не было. Это подтверждает выводы Клее с соавторами, которые также отметили, что диарея чаще всего встречается в течение первых трех месяцев после лечения. Иногда сразу после лучевой терапии возникали тошнота и рвота, в то время как о запорах редко сообщалось на всех этапах нашего исследования, а отсутствие аппетита было особенно сильным сразу после окончания лечения. Эти наблюдения совпадают с выводами Клее с соавторами [180, p. 5-11; 181, p. 14-22].

Кроме того, сравнительное изучение симптомов лимфедемы демонстрирует усиление данного параметра КЖ у пациентов после лечения рака шейки матки в обеих группах, поскольку лечение рака шейки матки включает дистанционную лучевую терапию зон регионарного лимфоттока в области таза и профилактическое облучение лимфатических ПАЛУ (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение качества жизни по показателям функциональных шкал и появлению симптомов на отдельных этапах исследования с помощью EORTC QLQ-CX-24

Симптомы	Этап	ТЛТ	ПАЛУ	p
		среднее значение, стандартное отклонение		
Образ тела	1	76.1±15.5	80.1±28.9	0.4
	2	65.9±11.4	52±12.5	0.9
	3	80.9±23.9	85±13.6	0.012
Симптомы	1	55.2±12.0	60.1±16.3	0.02
	2	42.1±12.3	50.3±18.9	0.0005
	3	12.8±23.5	20.9±19.5	0.321
Лимфедема	1	5.1±10.2	3.5±10.1	0.23
	2	12.3±12.9	15.2±12.6	0.12
	3	22.3±14.5	30.2±14.9	0.5
Сексуальная активность	1	21.1±12.5	15.0±17.9	0.12
	2	20.9±22.9	12.3±13.9	0.08
	3	31.6±16.5	42.2±17.8	0.33
Сексуальное удовлетворение	1	29.2±12.3	30.3±18.7	0.09
	2	20.3±15.9	28.8±18.9	0.007
	3	47.8±12.5	42.8±16.3	0.21
Вагинальное функционирование	1	35.9±12.3	25.7±19.8	0.23
	2	24.8±13.9	22.3±18.2	0.96
	3	49.8±4.6	52.3±16.3	0.22
Сексуальное беспокойство	1	66.1±16.1	52.3±14.5	0.7
	2	70.9±12.3	69.1±12.7	0.018
	3	56.9±18.1	40.9±14.6	0.095

После лучевой терапии поврежденная лимфатическая система сразу полностью не восстанавливается. В группе профилактического облучения с ХЛТ показатель по лимфедеме выше, однако, различия оказались статистически незначимы. Также известно, что длительные или стойкие симптомы, связанные с лимфедемой, вызывают ухудшение качества жизни пациентов.

Таким образом, значимые результаты были получены при сравнении общей двухлетней выживаемости ($p=0,000$) в группе предложенного метода профилактического облучения ПАЛУ. Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от метода лечения составили в основной группе 88,5%, в контрольной группе 83,7%. Данные результаты статистически значимо различались между двумя группами ($p=0,046$). При сравнении

двухлетней выживаемости без прогрессирования в основной группе профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ данный показатель составил 76,9%, тогда как в контрольной группе показатель ниже и составил 71,4%, при статистически значимых различиях между группами ($p=0,05$)

Проблемы изучения качества жизни пациентов с РШМ являются актуальными, поскольку дают нам полную субъективную информацию о них с возможностью планирования и коррекции лечебно-профилактических мероприятий. Анализ КЖ при планировании ведения пациентов с РШМ представляется важным с позиций необходимости индивидуального подхода к каждому больному. Несомненно, что особенности клинического проявления РШМ, проводимое лечение и его побочные эффекты приводят к значительному снижению качества жизни пациентов. Впервые изучено качество жизни, ассоциированное со здоровьем у пациентов, получивших профилактическое облучение ПАЛУ при ХЛТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболееваемость и смертность от РШМ в Республике Казахстан демонстрируют стабильно высокие показатели, занимая 4 место среди всех злокачественных новообразований у женщин. Несмотря на совершенствование диагностических мероприятий, модернизацию терапевтического оборудования одногодичная летальность от РШМ имеет высокие показатели, составив в 2018 году 12,7%. На сегодня стандартным лечением местнораспространенного рака шейки матки является комбинированная химиотерапия и облучение органов малого таза. Известно, что пациенты с местнораспространенным раком шейки матки в 17-37% случаев имеют микрометастазы парааортальных узлов во время установления диагноза, которые являются важнейшим прогностическим признаком выживаемости. Кроме того, после получения комбинированной химиолучевой терапии таза при долгосрочном наблюдении пациентов у 15-25% больных развивается метастазирование в парааортальные лимфатические узлы (ПАЛУ). Альтернативным методом лечения является лучевая терапия с расширенным полем облучения или профилактическое облучение ПАЛУ, позволяющая расширить стандартное поле облучения и захватить область ПАЛУ, не выявленных при визуализации до лечения [16, р. 2893-2895; 17, р. 2918-2920]. Однако до сих пор исследований использования профилактического облучения ПАЛУ в Республике Казахстан в настоящее время нет, что делает данную проблему актуальной. Поэтому целью исследования явилось повышение эффективности комбинированного лечения местнораспространенных стадий рака шейки матки путем профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов.

Настоящее научное исследование выполнено в рамках «Грантового финансирования научных исследований» Медицинского Университета Семей, договор №26 от 23.05.2018 г., направление данного научного проекта является одним из фрагментов безвозмездного международного мультицентрового исследования Forum for Nuclear Cooperation in Asia (FNCA). Этические вопросы при проведении данного исследования были соблюдены согласно приказа МЗ РК №142 от 02.04.2018 г. Локальной Этической Комиссией НАО «Медицинский Университет Семей» вынесено положительное заключение по вопросам этики. Имеется выписка из протокола заседания №5 от 12.03.2014 г.

Дизайном исследования явилось контролируемое продольное клиническое исследование. Задачей данного этапа выполнения диссертационного исследования было изучить и сравнить безопасность и эффективность двух методов лечения ХЛТ в стандартном режиме и профилактического облучения ПАЛУ при ХЛТ на основании показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, результатов ранней и поздней токсичности, с обязательным расчетом статистической достоверности.

Для этого на первоначальном этапе нашего исследования мы провели изучение эпидемиологических показателей РШМ в ВКО и РК. Наше

исследование показало, что всего за период с 2010 по 2019 год в Республике Казахстан было диагностировано 16761 новых случаев рака шейки матки и зарегистрировано 6323 случаев смерти от рака шейки матки. В Восточно-Казахстанской области было зарегистрировано 1786 новых случаев рака шейки матки и зарегистрировано 116 случаев смерти от рака шейки матки. Было установлено преобладание пациентов с 2,3 стадиями заболевания, которые нуждаются в проведении комбинированной ХЛТ. За последние 10 лет выявлена высокая заболеваемость и смертность местнораспространенными стадиями рака шейки матки, которые сопровождаются поражением парааортальных лимфатических узлов ввиду этого необходимо оптимизировать подходы к лучевой терапии данных стадий и внедрить профилактическое облучение ПАЛУ.

Кроме того, для выполнения задач данного раздела научного исследования следуя критериям включения в настоящее исследование вошли 75 пациентов, которые сформировали следующие группы. Контрольная группа - 49 пациентам была проведена химиолучевая терапия в стандартном режиме, т.е. дистанционная лучевая терапия малого таза, зон лимфооттока, внутриволостная лучевая терапия, химиотерапия цисплатином. Основная группа - 26 пациентам была проведена химиолучевая терапия, а также профилактическое облучение зоны парааортальных лимфатических узлов по предложенному нами методу. В двух исследуемых группах был исследован профиль сравнительной безопасности, который включал изучение показателей гематологической и не гематологической токсичности.

По результатам данного проведенного сравнительного анализа гематологической токсичности – лейкопении в двух исследуемых группах пациентов с РШМ установлено, что наиболее часто у больных отмечалась лейкопения с получением статистически достоверной разницы (0,003). Тяжелое проявление гематологической токсичности 4 степени не было зафиксировано ни у одного пациента исследуемых групп. Лейкопения 1, 2 степени при применении профилактического облучения ПАЛУ составила 34,6, 19,2% соответственно. В группе ХЛТ в стандартном режиме частота встречаемости лейкопении 1,2 степеней составила 28,6 и 18,4%, соответственно. При анализе данных частоты регистрации нейтропении, анемии и тромбоцитопении не было выявлено статистически значимых различий, тем не менее ни в одной из групп не было зафиксировано 4 степени гематологической токсичности указанных клеток костного мозга. Кроме того, проведенный детальный сравнительный анализ токсических реакций в 2-х группах больных, позволил установить, что при применении профилактического облучения у пациентов основной группы, вследствие возможного включения латеральных краев почек в поле облучения выявлено увеличение ранней токсичности со стороны мочеполовой системы. Так, частота протеинурии II, III степени в основной группе была выше, чем в контрольной, 11,5 и 4,0%, соответственно ($p=0,047$). Аналогичным образом частота негематологической токсичности со стороны желудочно-кишечного

тракта в виде рвоты III степени была выше в группе профилактического облучения ПАЛУ, в сравнении с контрольной группой.

При долгосрочном наблюдении всех пациентов и оценке проявлений поздней токсичности, в особенности со стороны мочеполовой и желудочно-кишечной системы, симптомов протеинурии в основной группе не наблюдалось. В то же время, частота проявления поздней токсичности в виде хронического цистита и ректита в контрольной группе оказалась выше, чем в группе профилактического облучения ПАЛУ. Так, цистит II, III степени наблюдались у 19,2% пациентов основной группы, 28,5% в контрольной группе ($p=0,013$). Аналогично, поздняя токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта в виде ректита II, III, IV степени чаще выявлены в контрольной группе, чем в основной, 15,3 и 24,5% ($p=0,02$). Кроме того, зафиксирована IV степень гастроинтестинальной токсичности в виде формирования ректовагинального свища у 2 пациентов контрольной группы при двухмерном режиме облучения, что составило 4,1%, в отличие от основной группы, где пациентов с IV степенью токсичности не наблюдалось ($p=0,02$).

Таким образом, комбинация ХЛТ с облучением ПАЛУ имела приемлемый профиль безопасности в сравнении с контрольной группой.

Кроме того, проведен сравнительный анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости в основной группе профилактического облучения ПАЛУ и контрольной группе ХЛТ. Так, при сравнении общей однолетней и двухлетней выживаемости в двух группах статистически значимые результаты были получены в группе сравнения двухлетней выживаемости ($p=0,000$). При рассмотрении сравнения общей выживаемости двух групп в зависимости от стадии заболевания статистически значимые результаты были получены при изучении двухлетней выживаемости при IIIb стадии ($p=0,000$).

Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от метода лечения составили в основной группе 88,5%, в контрольной группе 83,7%. Данные результаты статистически значимо различались между двумя группами ($p=0,046$). При сравнении двухлетней выживаемости без прогрессирования в основной группе профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ данный показатель составил 76,9%, тогда как в контрольной группе показатель ниже и 71,4%, при статистически значимых различиях между группами ($p=0,05$). При сравнительном анализе выживаемости без прогрессирования при II b стадии однолетняя выживаемость составила на первом году в основной группе 86,7%, в контрольной 81,8%; на втором году в основной группе 80,0%, в контрольной группе 72,7% ($p=0,6$).

Помимо клинических показателей, нами было изучено качество жизни у пациентов с раком шейки матки с помощью адаптированного нами модуль-опросника для рака шейки матки EORTC-CX24. При анализе появления клинических симптомов в данном исследовании установлено, что общие показатели качества жизни, отражающие общее состояние здоровья и качество жизни пациентов, были статистически значимо лучше после химиолучевой

терапии с профилактически облучением ПАЛУ, чем до него (52,7 против 42,7 $p < 0,006$). Оценка функциональной шкалы физическое функционирование в обеих группах сравнения был самым низким до лучевой терапии, после лечения увеличился; все различия оказались статистически значимыми. Следующий показатель функциональной шкалы - эмоциональное функционирование был самым высоким до начала лечения и самым низким после проведения терапии (сразу после облучения), разница, которая оказалась значимой. Данный показатель оказался несколько выше в группе профилактического облучения ПАЛУ. Существенных различий в отношении когнитивного и социального функционирования в группах сравнения не наблюдалось. Пациенты оценивали боль как самую сильную до лечения в обеих сравниваемых группах, в то время как другие опубликованные исследования показали, что боль была самой сильной сразу после лечения.

Таким образом, анализ КЖ с использованием адаптированного опросника представляется важным с позиций одного из критериев эффективности проведенного лечения пациентов с РШМ с профилактическим облучением ПАЛУ. В целом можно заключить, что разработанный и внедренный метод профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов при проведении химиолучевой терапии позволяет оптимизировать лучевую терапию и проводить более эффективное и безопасное лечение пациентов с раком шейки матки местнораспространенных стадий.

Полученные результаты исследования позволили сделать следующие **выводы:**

1. РШМ в РК и ВКО по заболеваемости занимает второе место после рака молочной железы в структуре злокачественных новообразований женщин. За 10-летний период (2010-2019) стандартизированные показатели заболеваемости и смертности от РШМ в РК составили 18,8‰ (95% ДИ: 17,9-19,7) и 7,0‰ (95% ДИ: 6,5-7,6), соответственно, ВКО по показателям заболеваемости РШМ среди всех регионов занимает третье место, что составило 22,0‰ (95% ДИ: 20,90–23,1), а по показателям смертности на четвертом месте, что составило 8,2‰ (95% ДИ: 6,20-10,6).

Распределение пациентов с раком шейки матки по стадиям демонстрирует превалирование стадий, которые наиболее часто нуждаются в комбинированной терапии, в РК – II-III стадии – 57,2%.

2. По результатам проведенного сравнительного анализа гематологической и негематологической токсичности установлено, что гематологическая токсичность в двух исследуемых группах пациентов с РШМ по профилю сравнительной безопасности была сопоставима ($p=0,003$). По результатам негематологической токсичности показатели в основной группе оказались ниже, чем в группе контроля. Так, циститы II, III степени наблюдались у 19,2% пациентов основной группы, 28,5% в контрольной группе ($p=0,013$). Хронический ректит II, III степени реже выявлен в основной группе, чем в контрольной, 15,3 и 24,5% и ($p=0,02$). Кроме того, ректит IV степени в виде ректовагинального свища в основной группе не был выявлен, в отличие от

группы контроля – 4,1% ($p=0,02$). Таким образом, комбинация ХЛТ с облучением ПАЛУ имел более высокий профиль сравнительной безопасности.

3. При сравнительном анализе показателей выживаемости выявлено улучшение общей двухлетней выживаемости в основной группе профилактического облучения ПАЛУ ($p=0,000$). По результатам однолетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от метода лечения также выявлено преимущество в основной группе 88,5% по сравнению с контрольной группой 83,7% ($p=0,046$). При сравнении двухлетней выживаемости без прогрессирования в основной группе профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ данный показатель составил 76,9%, тогда как в контрольной группе показатель ниже и составил 71,4%, ($p=0,05$). Данные результаты сравнительной оценки эффективности двух видов терапии подтверждают преимущество разработанного и внедренного метода профилактической лучевой терапии парааортальных лимфатических узлов при раке шейки матки.

4. В результате сравнительного анализа качества жизни у пациентов с РШМ общие показатели качества жизни, отражающие общее состояние здоровья и качество жизни пациентов, были выше в группе химиолучевой терапии с профилактически облучением ПАЛУ (52,7 против 42,7 $p<0,006$). Существенных различий при оценке функциональной шкал, как физическое когнитивное, эмоциональное, социальное функционирование, а также показатели по отдельным шкалам симптомов в обеих группах сравнения не наблюдалось, все различия оказались статистически значимыми ($p<0,05$). Использование адаптированного опросника EORTC QLQ CX-24, для исследования КЖ пациентов эффективно в разработке индивидуальной стратегии лечения, коррекции нарушений в психологической сфере у пациентов с РШМ.

На основании вышеизложенных фактов, были сформулированы следующие *практические рекомендации*:

1. Необходимо рекомендовать метод профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов при местнораспространенных стадиях рака шейки матки для внедрения в клиническую практику в соответствии с существующими регламентами и процедурами.

2. Внедрение в клиническую практику метода профилактического облучения ПАЛУ при химиолучевой терапии рака шейки матки, позволило улучшить показатели общей и без прогрессирования выживаемости, что является обоснованием для более широкого применения данной методики в Республике Казахстан.

3. Необходимо оценивать качество жизни, ассоциированное со здоровьем для разработки программ реабилитации и психологической помощи пациентов с раком шейки матки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Vol. 68, Issue 6. – P. 394-424.
- 2 Кайдарова Д., Кайрбаев М., Болатбекова Р. Эпидемиология рака шейки матки в республике Казахстан за 10 лет (2007-2016 гг.) // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, №4. – С. 572-579.
- 3 Стратегический план Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 годы // https://www.amu.kz/MZ_RK/. 15.02.2021.
- 4 Постановление Правительства Республики Казахстан. Комплексный план по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018-2022 годы: утв. 29 июня 2018 года, №395 // <https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo-respubliki-kazahstan-premer-ministr-rk/zdravoohranenie>. 15.02.2021.
- 5 Шалгумбаева Г.М. и др. Анализ выживаемости при раке шейки матки в Восточно-Казахстанской области // Наука и здравоохранение. – 2018. – Т. 20, №5. – С. 68-73.
- 6 Vale C., Tierney J.F., Stewart L.A. et al. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, Issue 35. – P. 5802-5812.
- 7 Rose P.G., Ali S., Watkins E. et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: A gynecologic oncology group study // Journal of clinical oncology. – 2007. – Vol. 25, Issue 19. – P. 2804-2810.
- 8 Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A gynecologic oncology group and southwest oncology group study // Journal of Clinical Oncology. – 1999. – Vol. 17, Issue 5. – P. 1339-1348.
- 9 Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340, Issue 15. – P. 1144-1153.
- 10 Morris M., Eifel P.J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340, Issue 15. – P. 1137-1143.
- 11 Wakatsuki M. et al. Multi-institutional observational study of prophylactic extended-field concurrent chemoradiation therapy using weekly cisplatin for patients with pelvic node-positive cervical cancer in east and Southeast Asia // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2019. – Vol. 105, Issue 1. – P. 183-189.

12 Chantalat E., Vidal F., Leguevaque P. et al. Cervical cancer with paraaortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemoradiation therapy? A retrospective study on 8 French centers // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2015. – Vol. 193. – P. 118-122.

13 Указ Президента Республики Казахстан. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулык» на 2016-2019 годы: утв. 15 января 2016 года, №176 // <https://adilet.zan.kz/rus>. 15.02.2021.

14 *World Cancer Report 2014* / ed. by B.W. Stewart, Ch.P. Wild. – Geneva, 2014. – 632 p.

15 Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012 // *Int J Cancer*. – 2015. – Vol. 136, Issue 5. – P. E359-E386.

16 Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008 // *International Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 127, Issue 12. – P. 2893-2917.

17 Parkin D.M., Ferlay J. et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I–IX // *International Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 127, Issue 12. – P. 2918-2927.

18 Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000 // *Int J Cancer*. – 2001. – Vol. 94, Issue 2. – P. 153-156.

19 Biological agents. Volume 100B. A review of Human carcinogens / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans // *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. – 2012. – Vol. 100, Pt B. – P. 1-441.

20 Mboumba Bouassa R.S., Prazuck T., Lethu T. et al. Cervical cancer in sub-Saharan Africa: a preventable noncommunicable disease // *Expert review of anti-infective therapy*. – 2017. – Vol. 15, Issue 6. – P. 613-627.

21 Bray F., Jemal A., Grey N. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study // *The lancet oncology*. – 2012. – Vol. 13, Issue 8. – P. 790-801.

22 Hillemanns P., Soergel P., Hertel H. et al. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer // *Oncol Res Treat*. – 2016. – Vol. 39. – P. 501-506.

23 Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – P. h2372.

24 Bray F., Lortet-Tieulent J., Znaor A. et al. Patterns and Trends in Human Papillomavirus-Related Diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31. – P. H32-H45.

25 Igissinov N., Nuralina I., Igissinova G. et al. Epidemiological aspects of morbidity and mortality from cervical cancer in Kazakhstan // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2012. – Vol. 13, Issue 5. – P. 2345-2348.

26 Grjibovski A.M., Dubovichenko D. et al. Incidence, mortality and determinants of survival from cervical cancer in Northwest Russia: a registry-based cohort study // *International health*. – 2018. – Vol. 10, Issue 2. – P. 92-99.

27 Clemmens D.A., Knafel K., Lev E.L. et al. Cervical Cancer: Patterns of Long-Term Survival // *Oncology Nursing Forum*. – 2008. – Vol. 35, Issue 6. – P. 897-903.

28 Igissinov N., Nuralina I., Igissinova G. et al. Epidemiological aspects of morbidity and mortality from cervical cancer in Kazakhstan // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13, Issue 5. – P. 2345-2348.

29 Морозова Т.А. Социальная работа в системе здравоохранения Республики Казахстан // *Вестник КазНУ.* – 2016. – Т. 3, №58. – С. 193-197.

30 Kausova G., Eleubaeva J., Shibanova A. et al. The problem of early detection cervical cancer in republic of Kazakhstan // *Georgian Medical News.* – 2013. – Vol. 217. – P. 11-15.

31 Амиреев С., Нажмеденова А.Г., Бимурзаева Ф.А. и др. Образовательно-информационная работа – как компонент прививочной кампании против папилломавирусной инфекции в Казахстане // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: тр. 8-й всерос. науч.-практ. конф. с междунар. уч.* – СПб., 2013. – С. 543-549.

32 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения: стат. сб. / сост. Б.А. Каргабаева, Ж.К. Алдажарова, А.А. Кенесова и др. – Астана, 2016. – 358 с.

33 Shim S.H., Kim D.Y., Lee S.J. et al. Prediction model for para-aortic lymph node metastasis in patients with locally advanced cervical cancer // *Gynecologic oncology.* – 2017. – Vol. 144, Issue 1. – P. 40-45.

34 Delgado G., Bundy B.N. et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecologic oncology.* – 1989. – Vol. 35, Issue 3. – P. 314-320.

35 Stehman F.B., Bundy B.N., DiSaia P.J. et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the gynecologic oncology group // *Cancer.* – 1991. – Vol. 67, Issue 11. – P. 2776-2785.

36 Atahan I.L., Onal C., Ozyar E. et al. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study // *International Journal of Gynecologic Cancer.* – 2007. – Vol. 17, Issue 4. – P. 833-842.

37 Kose M.F., Kiseli M., Kimyon G. et al. Extraperitoneal lymph node dissection in locally advanced cervical cancer; the prognostic factors associated with survival // *Journal of the Turkish German Gynecological Association.* – 2017. – Vol. 18, Issue 2. – P. 77-84.

38 Tsuruga T., Fujimoto A., Kawana K. et al. Radical hysterectomy with or without para-aortic lymphadenectomy for patients with stage IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: outcomes for a series of 308 patients // *International Journal of clinical oncology.* – 2016. – Vol. 21, Issue 2. – P. 359-366.

39 Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* – 2009. – Vol. 105, Issue 2. – P. 103-104.

40 Cibula D., Potter R., Planchamp F. et al. 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 // *Int J Gynecol Cancer.* – 2018. – Vol. 28, Issue 4. – P. 641-655.

41 Elliott P., Coppleson M., Russell P. et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases // International Journal of Gynecological Cancer. – 2000. – Vol. 10, Issue 1. – P. 42-52.

42 Eifel P.J., Morris M., Wharton J.T. et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 1994. – Vol. 29, Issue 1. – P. 9-16.

43 Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years // Fertility and sterility. – 2011. – Vol. 95, Issue 7. – P. 2204-2208.

44 Querleu D., Morrow C.P. Classification of radical hysterectomy // The lancet oncology. – 2008. – Vol. 9, Issue 3. – P. 297-303.

45 Рак шейки матки: клинический протокол диагностики и лечения: утв. объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства Здравоохранения Республики Казахстан от 1 марта 2019 года, №56 // http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2015.02.04.2021.

46 Hwang L., Bailey A., Lea J. et al. Para-aortic nodal metastases in cervical cancer: a blind spot in the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system: current diagnosis and management // Future oncology. – 2015. – Vol. 11, Issue 2. – P. 309-322.

47 Testa A.C., Di Legge A., De Blasis I. et al. Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer // Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. – 2014. – Vol. 28, Issue 5. – P. 741-768.

48 Pretreatment planning of invasive cancer of the cervix // <https://acsearch.acr.org/docs/69461/Narrative>. 02.04.2021.

49 Vandepierre A., Van Limbergen E., Leunen K. et al. Para-aortic lymph node metastases in locally advanced cervical cancer: comparison between surgical staging and imaging // Gynecol Oncol. – 2015. – Vol. 138. – P. 299-303.

50 Fields E.C., Weiss E. A practical review of magnetic resonance imaging for the evaluation and management of cervical cancer // Radiation Oncology. – 2016. – Vol. 11, Issue 1. – P. 15-1-15-16.

51 Laifer-Narin S.L., Genestine W.F., Okechukwu N.C. et al. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in gynecologic oncology //PET clinics. – 2018. – Vol. 13, Issue 2. – P. 127-141.

52 Cervical cancer / NCCN // <https://www.nccn.org/professionals>. 04.05.2021.

53 Gouy S., Morice P., Narducci F. et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET // The lancet oncology. – 2012. – Vol. 13, Issue 5. – P. e212-e220.

54 Atri M., Zhang Z., Dehdashti F. et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: results of ACRIN6671/GOG0233 trial // Gynecol Oncol. – 2016. – Vol. 142. – P. 413-419.

55 Hansen H.V., Loft A., Berthelsen A.K. et al. Survival outcomes in patients with cervical cancer after inclusion of PET/CT in staging procedures // European

Journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2015. – Vol. 42, Issue 12. – P. 1833-1839.

56 Narayan K., Lin M.Y. Staging for cervix cancer: role of radiology, surgery and clinical assessment // Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. – 2015. – Vol. 29, Issue 6. – P. 833-844.

57 Chantalat E., Vidal F., Leguevaque P. et al. Para-aortic workup in locally advanced cervical cancer: heterogeneity is still the rule. Results from a retrospective multicenter study // Arch Gynecol Obstet. – 2016. – Vol. 293. – P. 1081-1086.

58 National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses // JAMA. – 1989. – Vol. 262, Issue 7. – P. 931-934.

59 Delgado G., Bundy B., Zaino R. et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study // Gynecologic oncology. – 1990. – Vol. 38, Issue 3. – P. 352-357.

60 Zaino R.J., Ward S. et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix a gynecologic oncology group study // Cancer. – 1992. – Vol. 69, Issue 7. – P. 1750-1758.

61 Burghardt E., Baltzer J., Tulusan A.H. et al. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry // Cancer. – 1992. – Vol. 70, Issue 3. – P. 648-655.

62 Stehman F.B., Bundy B.N., DiSaia P.J. et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the gynecologic oncology group // Cancer. – 1991. – Vol. 67, Issue 11. – P. 2776-2785.

63 Steren A., Nguyen H.N., Averette H.E. et al. Radical hysterectomy for stage IB adenocarcinoma of the cervix: the University of Miami experience // Gynecologic oncology. – 1993. – Vol. 48, Issue 3. – P. 355-359.

64 Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H. et al. Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix // British Journal of cancer. – 2010. – Vol. 102, Issue 12. – P. 1692-1698.

65 Eifel P.J., Burke T.W., Morris M. et al. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma // Gynecologic oncology. – 1995. – Vol. 59, Issue 1. – P. 38-44.

66 Lee Y.Y., Choi C.H., Kim T.J. et al. A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB–IIA // Gynecologic oncology. – 2011. – Vol. 120, Issue 3. – P. 439-443.

67 Galic V., Herzog T.J., Lewin S.N. et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer // Gynecologic oncology. – 2012. – Vol. 125, Issue 2. – P. 287-291.

68 Bethwaite P., Yeong M.L., Holloway L. et al. The prognosis of adenosquamous carcinomas of the uterine cervix // An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 1992. – Vol. 99, Issue 9. – P. 745-750.

69 Fagundes H., Perez C.A., Grigsby P.W. et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 1992. – Vol. 24, Issue 2. – P. 197-204.

70 Monk B.J., Tian C., Rose P.G. et al. Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma?: Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials // *Gynecologic oncology*. – 2007. – Vol. 105, Issue. 2. – P. 427-433.

71 Maiman M., Fruchter R.G., Guy L. et al. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma // *Cancer*. – 1993. – Vol. 71, Issue 2. – P. 402-406.

72 Bourhis J., Le M.G., Barrois M. et al. Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix // *Journal of clinical oncology*. – 1990. – Vol. 8, Issue 11. – P. 1789-1796.

73 Strang P., Eklund G., Stendahl U. et al. S-phase rate as a predictor of early recurrences in carcinoma of the uterine cervix // *Anticancer Research*. – 1987. – Vol. 7, Issue 4B. – P. 807-810.

74 Burger R.A., Monk B.J., Kurosaki T. et al. Human papillomavirus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1996. – Vol. 88, Issue 19. – P. 1361-1368.

75 Lai C.H., Chang C.J., Huang H.J. et al.: Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, Issue 24. – P. 3628-3634.

76 Silva I.H., Nogueira-Silva C., Figueiredo T. et al. The impact of GGH-401C> T polymorphism on cisplatin-based chemoradiotherapy response and survival in cervical cancer // *Gene*. – 2013. – Vol. 512, Issue. 2. – P. 247-250.

77 Ansink A., de Barros Lopes A., Naik R. et al. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance // *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 1996. – Vol. 103, Issue 11. – P. 1156-1158.

78 Duyn A., Van Eijkeren M., Kenter G. et al. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2002. – Vol. 81, Issue 4. – P. 351-355.

79 Morice P., Deyrolle C., Rey A. et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery–radiation therapy // *Annals of Oncology*. – 2004. – Vol. 15, Issue 2. – P. 218-223.

80 Cervix uteri // In book: *AJCC Cancer Staging Manual* / ed. S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton. – Ed. 7th. – NY: Springer, 2010. – P. 395-402.

81 Epstein E., Testa A., Gaurilcikas A. et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial // *Gynecol Oncol*. – 2013. – Vol. 128. – P. 449-453.

82 Mould R.F. The historical roots of modern brachytherapy for cervical and endometrial cancer // In book: *Radiation oncology of gynecological cancers*. – Berlin: Springer, 1997. – P. 1-9.

- 83 Tod M.C., Meredith W.J. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix // *Br J Radiol.* – 1938. – Vol. 11. – P. 809-824.
- 84 Cade S. Radium treatment of cancer. – London: Churchill, 1929. – 158 p.
- 85 Henschke U.K., Hilaris B.S., Mahan D.G. Afterloading in interstitial and intracavitary radiation therapy // *American Journal of Roentgenology.* – 1963. – Vol. 90 Issue. 1. – P. 386-395.
- 86 Lanciano R. Radiotherapy for the Treatment of Locally Recurrent Cervical Cancer // *J Natl Cancer Inst Monogr.* – 1996. – Vol. 21. – P. 113-115.
- 87 Gill B.S., Lin J.F., Krivak T.C. et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol. 1. – P. 1083-1090.
- 88 Small W.Jr., Bacon M.A., Bajaj A. et al. Cervical cancer: A global health crisis // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123. – P. 2404-2412.
- 89 Denny L. Cervical cancer: prevention and treatment // *Discov Med.* – 2012. – Vol. 14, Issue 75. – P. 125-131.
- 90 Perez C.A., Grigsby P.W., Nene S.M. et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone // *Cancer.* – 1992. – Vol. 69, Issue 11. – P. 2796-2806.
- 91 Lanciano R.M., Won M., Hanks G.E. A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. A study of patterns of care // *Cancer.* – 1992. – Vol. 69, Issue 2. – P. 482-487.
- 92 Lanciano R.M., Martz K., Coia L.R. et al. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* – 1991. – Vol. 20, Issue 1. – P. 95-100.
- 93 Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma // *New England Journal of Medicine.* – 1999. – Vol. 340, Issue 15. – P. 1154-1161.
- 94 Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // *J Clin Oncol.* – 2000. – Vol. 18, Issue 8. – P. 1606-1613.
- 95 Thomas G.M. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340, Issue 15. – P. 1198-1200.
- 96 Rose P.G., Bundy B.N. Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? // *J Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 20, Issue 4. – P. 891-893.
- 97 Patel F.D., Sharma S.C., Negi P.S. et al. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* – 1994. – Vol. 28, Issue 2. – P. 335-341.

98 Hareyama M., Sakata K., Oouchi A. et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94, Issue 1. – P. 117-124.

99 Lertsanguansinchai P., Lertbutsayanukul C., Shotelersuk K. et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2004. – Vol. 59, Issue. 5. – P. 1424-1431.

100 Dueñas-González A., Zarbá J.J., Patel F. et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29, Issue 13. – P. 1678-1685.

101 Cunningham M.J., Dunton C.J., Corn B. et al. Extended-field radiation therapy in early-stage cervical carcinoma: survival and complications // *Gynecologic oncology*. – 1991. – Vol. 43, Issue 1. – P. 51-54.

102 Vigliotti A.P., Wen B.C., Hussey D.H. et al. Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive periaortic nodes // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 1992. – Vol. 23, Issue 3. – P. 501-509.

103 Rotman M., Pajak T.F., Choi K. et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas: ten-year treatment results of RTOG 79-20 // *Jama*. – 1995. – Vol. 274, Issue 5. – P. 387-393.

104 Weiser E.B., Bundy B.N., Hoskins W.J. et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study) // *Gynecologic oncology*. – 1989. – Vol. 33, Issue 3. – P. 283-289.

105 Fine B.A., Hempling R.E., Piver M.S. et al. Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 1995. – Vol. 31, Issue 4. – P. 717-723.

106 Downey G.O., Potish R.A., Adcock L.L. et al. Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 1989. – Vol. 160, Issue 5. – P. 1055-1061.

107 Gouy S., Morice P. et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31. – P. 3026-33.

108 Pinn-Bingham M., Puthawala A.A., Syed A.M. et al. Outcomes of high-dose-rate interstitial brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: long-term results // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2013. – Vol. 85, Issue 3. – P. 714-720.

109 Ferrandina G., Margariti P.A., Smaniotto D. et al. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients

administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery // *Gynecologic oncology*. – 2010. – Vol. 119, Issue 3. – P. 404-410.

110 Ferrandina G., Distefano M.G., De Vincenzo R. et al. Paclitaxel, epirubicin, and cisplatin (TEP) regimen as neoadjuvant treatment in locally advanced cervical cancer: long-term results // *Gynecologic Oncology*. – 2013. – Vol. 128, Issue 3. – P. 518-523.

111 Zanaboni F., Grijuela B., Giudici S. et al. Weekly topotecan and cisplatin (TOPOCIS) as neo-adjuvant chemotherapy for locally-advanced squamous cervical carcinoma: Results of a phase II multicentric study // *European Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 49, Issue 5. – P. 1065-1072.

112 Mancini N., Marchetti C., Di Tucci C. et al. A prospective phase II study of topotecan (Hycamtin®) and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer // *Gynecologic Oncology*. – 2011. – Vol. 122, Issue 2. – P. 285-290.

113 Gong L., Lou J.Y., Wang P. et al. Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2–IIB cervical cancer // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2012. – Vol. 117, Issue 1. – P. 23-26.

114 Benedetti-Panici P., Greggi S., Colombo A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study // *J Clin Oncol*. – 2002. – Vol. 20, Issue 1. – P. 179-188.

115 Alberts D.S., Kronmal R., Baker L.H. et al. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study // *Journal of Clinical Oncology*. – 1987. – Vol. 5, Issue 11. – P. 1791-1795.

116 Thigpen J.T., Blessing J.A., DiSaia P.J. et al. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol Oncol*. – 1989. – Vol. 32. – P. 198-202.

117 Kudelka A.P., Winn R., Edwards C.L. et al. Activity of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix // *Clinical cancer research*. – 1996. – Vol. 2, Issue 8. – P. 1285-1288.

118 Thigpen T., Vance R.B., Khansur T. The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix // *Seminars in oncology*. – 1995. – Vol. 22, Issue 5, Suppl 12. – P. 67-75.

119 McGuire W.P., Blessing J.A., Moore D. et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study // *Journal of clinical oncology*. – 1996. – Vol. 14, Issue 3. – P. 792-795.

120 Buxton E.J., Meanwell C.A., Hilton C. et al. Combination bleomycin, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy in cervical cancer // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 1989. – Vol. 81, Issue 5. – P. 359-361.

121 Omura G.A., Blessing J.A., Vaccarello L. et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced

squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study //Journal of Clinical Oncology. – 1997. – Vol. 15, Issue 1. – P. 165-171.

122 Verschraegen C.F., Levy T., Kudelka A.P. et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix //Journal of clinical oncology. – 1997. – Vol. 15, Issue 2. – P. 625-631.

123 Rose P.G., Blessing J.A., Gershenson D.M. et al. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study // Journal of clinical oncology. – 1999. – Vol. 17, Issue 9. – P. 2676-2676.

124 Burnett A.F., Roman L.D., Garcia A.A. et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix // Gynecologic oncology. – 2000. – Vol. 76, Issue. 1. – P. 63-66.

125 Long H.J., Bundy B.N., Grendys E.C.Jr. et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23, Issue 21. – P. 4626-4633.

126 Stryker J.A., Mortel R. Survival following extended field irradiation in carcinoma of cervix metastatic to para-aortic lymph nodes // Gynecologic oncology. – 2000. – Vol. 79, Issue 3. – P. 399-405.

127 Lee J., Lin J.B., Chang C.L. et al. Prophylactic lower para-aortic irradiation using intensity-modulated radiotherapy mitigates the risk of para-aortic recurrence in locally advanced cervical cancer: a 10-year institutional experience // Gynecologic oncology. – 2017. – Vol. 146, Issue 1. – P. 20-26.

128 Sangkittipaiboon S., Sukhaboon J. Extended-field versus Whole-pelvis Concurrent Chemoradiation for Locally-advanced Cervical Cancer Patients with Radiologic Negative Para-aortic Lymph Node: A Systematic Review // Journal of the Department of Medical Services– 2018. – Vol. 43, Issue 4. – P. 154-161.

129 Asiri M.A., Tunio M.A., Mohamed R. et al. Is extended-field concurrent chemoradiation an option for radiologic negative paraaortic lymph node, locally advanced cervical cancer? // Cancer management and research. – 2014. – Vol. 6. – P. 339-348.

130 Liang J.A., Chen S.W., Hung Y.C. et al. Low-dose, prophylactic, extended-field, intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin for patients with stage IB2-IIIB cervical cancer, positive pelvic lymph nodes, and negative para-aortic lymph nodes // International Journal of Gynecologic Cancer. – 2014. – Vol. 24, Issue 5. – P. 901-907.

131 Oh J., Seol K.H., Lee H.J. et al. Prophylactic extended-field irradiation with concurrent chemotherapy for pelvic lymph node-positive cervical cancer // Radiation oncology Journal. – 2017. – Vol. 35, Issue 4. – P. 349-358.

132 Yap M.L., Cuartero J., Yan J. et al. The role of elective para-aortic lymph node irradiation in patients with locally advanced cervical cancer // Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 26, Issue 12. – P. 797-803.

133 Park S.G., Kim J.H., Oh Y.K. et al. Is prophylactic irradiation to para-aortic lymph nodes in locally advanced cervical cancer necessary? // *Cancer research and treatment: official Journal of Korean Cancer Association*. – 2014. – Vol. 46, Issue 4. – P. 374-382.

134 Benito V., Carballo S., Silva P. et al. Should the presence of metastatic para-aortic lymph nodes in locally advanced cervical cancer lead to more aggressive treatment strategies? // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2017. – Vol. 24, Issue 4. – P. 609-616.

135 Sapienza L.G., Gomes M.JL, Calsavara V.F. et al. Does para-aortic irradiation reduce the risk of distant metastasis in advanced cervical cancer? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Gynecologic oncology*. – 2017. – Vol. 144, Issue 2. – P. 312-317.

136 Thamronganantasakul K., Supakalin N., Kietpeerakool C. et al. Extended-field radiotherapy for locally advanced cervical cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 10. – CD012301-1-CD012301-32.

137 Grigsby P.W., Lu J.D., Mutch D.G. et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10 // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 1998. – Vol. 41, Issue. 4. – P. 817-822.

138 Grigsby P.W., Heydon K. et al. Long-term follow-up of RTOG 92-10: cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2001. – Vol. 51, Issue 4. – P. 982-987.

139 Meng Q., Liu X., Wang W. et al. Evaluation of the efficacy of prophylactic extended field irradiation in the concomitant chemoradiotherapy treatment of locally advanced cervical cancer, stage IIIB in the 2018 FIGO classification // *Radiation Oncology*. – 2019. – Vol. 14, Issue 1. – P. 228-1-228-10.

140 Xu K.M., Rajagopalan M.S., Kim H. et al. Extended field intensity modulated radiation therapy for gynecologic cancers: Is the risk of duodenal toxicity high? // *Practical radiation oncology*. – 2015. – Vol. 5, Issue 4. – P. e291-e297.

141 Sood B.M., Gorla G.R., Garg M. et al. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: Clinical experience with and without concomitant chemotherapy // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 2003. – Vol. 97, Issue 7. – P. 1781-1788.

142 *Quality of life pharmacoeconomics in clinical trials* / ed. B. Spilker. – Ed. 2th. – NY.: Lippincott: Raven, 1996. – 1259 p.

143 Park S.Y., Bae D.S., Nam J.H. et al. Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population // *Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 2007. – Vol. 110, Issue 12. – P. 2716-2725.

144 Kim S.I., Lee Y., Lim M.C. et al. Quality of life and sexuality comparison between sexually active ovarian cancer survivors and healthy women // *Journal of gynecologic oncology*. – 2015. – Vol. 26, Issue 2. – P. 148-154.

- 145 Vistad I., Fossa S.D., Dahl A.A. A critical review of patient-rated quality of life studies of long-term survivors of cervical cancer // *Gynecologic oncology*. – 2006. – Vol. 102, Issue 3. – P. 563-572.
- 146 Lee Y., Lim M.C., Joo J. et al. Development and validation of the Korean version of the Female Sexual Function Index-6 (FSFI-6K) // *Yonsei Medical Journal*. – 2014. – Vol. 55, Issue. 5. – P. 1442-1446.
- 147 Yun Y.H., Park Y.S., Lee E.S. et al. Validation of the Korean version of the EORTC QLQ-C30 // *Quality of Life Research*. – 2004. – Vol. 13, Issue 4. – P. 863-868.
- 148 Kim H.Y., So H.S., Park K.S. et al. Development of the Korean-version of female sexual function index (FSFI) // *Korean Journal of Andrology*. – 2002. – Vol. 20, Issue 1. – P. 50-56.
- 149 Haie-Meder C., Potter R. et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV // *Radiother Oncol*. – 2005. – Vol. 74. –P. 235-245.
- 150 Common toxicity criteria (CTC) // https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf. 04.03.2021.
- 151 Herrmann T., Knorr A., Dörner K. The RTOG/EORTC classification criteria for early and late radiation reactions // *Radiobiologia, radiotherapia*. – 1987. – Vol. 28, Issue 4. – P. 519-528.
- 152 Arbyn M. et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008 // *Ann. Oncol*. – 2011. – Vol. 22, Issue 12. – P. 2675-2686.
- 153 Shalgumbayeva G., Zhabagina A., Kuanysheva A. et al. Incidence and Mortality of Cervical Cancer in the Republic of Kazakhstan: 2007-2016 // *Iranian Journal of Public Health*. – 2020. – Vol. 49, Issue 6. – P. 1120-1128.
- 154 Jemal A., Bray F., Ferlay J. Global Cancer Statistics // *Cancer J Clin*. – 2011. – Vol. 61, Issue 2. – P. 69-90.
- 155 Clemmens D.A., Knafl K. et al. Cervical Cancer: Patterns of Long-Term Survival // *Oncology Nursing Forum*. – 2008. – Vol. 35, Issue 6. – P. 897-903.
- 156 Zhabagina A.S. 240P Morbidity and mortality of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan // <https://www.annalsofoncology.org>. 02.11.2021.
- 157 Liu Z., Hu K. et al. Patterns of lymph node metastasis in locally advanced cervical cancer // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, Issue 39. – P. e4814-1-e4814-8.
- 158 Han X. et al. Predictive factors of para-aortic lymph nodes metastasis in cervical cancer patients: a retrospective analysis based on 723 para-aortic lymphadenectomy cases // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, Issue 31. – P. 51840-51847.
- 159 Berman M.L., Keys H., Creasman W. et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes: a gynecologic oncology group study // *Gynecologic oncology*. – 1984. – Vol. 19, Issue 1. – P. 8-16.
- 160 Shim S.H., Kim D.Y., Lee S.J. et al. Prediction model for para-aortic lymph node metastasis in patients with locally advanced cervical cancer // *Gynecologic oncology*. – 2017. – Vol. 144, Issue 1. – P. 40-45.
- 161 Liu B., Gao S., Li S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron

emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis based on 67 studies // *Gynecologic and obstetric investigation.* – 2017. – Vol. 82, Issue 3. – P. 209-222.

162 Kang S., Kim S.K., Chung D.C. et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis // *Journal of Nuclear Medicine.* – 2010. – Vol. 51, Issue 3. – P. 360-367.

163 Zhabagina A.S., Adylkhanov T.A. et al. Modern approaches of cervical cancer radiation treatment. Literature review // *Science & Healthcare.* – 2019. – Vol. 21, Issue 6. – P. 24-29.

164 Momenimovahed Z., Salehiniya H. Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world // *Biomedical Research and Therapy.* – 2017. – Vol. 4, Issue 12. – P. 1795-1811.

165 Gadducci A. Fabrini M.G., Perrone F. et al. Pattern of failures and clinical outcome of patients with locally advanced cervical cancer treated with a tailored integrated therapeutic approach // *Anticancer research.* – 2010. – Vol. 30, Issue 9. – P. 3731-3735.

166 Омарбаева А.С., Жабагина А.С., Адылханов Т.А. и др. Частота развития ранней токсичности у пациентов, получивших химиолучевую терапию с профилактическим облучением парааортальных лимфатических узлов // *Матер. 11-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии.* – Казань. 2020. – С. 76.

167 Омарбаева А.С., Жабагина А.С., Адылханов Т.А. и др. Методологические особенности проведения химиолучевой терапии с профилактическим облучением у больных раком шейки матки // *Матер. 11-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии.* – Казань. 2020. – С. 74.

168 Profile of cervical cancer in England: Incidence, mortality and survival / Trent Cancer Registry. – Sheffield, 2011. – 52 p.

169 Muhamad N.A. et al. Survival rates of cervical cancer patients in Malaysia // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* – 2015. – Vol. 16, Issue 7. – P. 3067-3072.

170 Marita A. et al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and concomitant radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer: results of the Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chiricuta" experience // *Journal of medicine and life.* – 2018. – Vol. 11, Issue 1. – P. 42-50.

171 Adylkhanov T.A., Rakhimbekov A.V., Zhabagina A.S. et al. The role of computed tomography imaging in the training program and monitoring the effectiveness of radiation therapy for cervical neoplasms // *Science & Healthcare.* – 2020. – Vol. 22, Issue 1. – P. 72-79.

172 Greimel E.R., Freidl W. Functioning in daily living and psychological well-being of female cancer patients // *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology.* – 2000. – Vol. 21, Issue 1. – P. 25-30.

173 Miller B.E., Pittman B., Case D. et al. Quality of life after treatment for gynecologic malignancies: a pilot study in an outpatient clinic // *Gynecologic*

oncology. – 2002. – Vol. 87, Issue 2. – P. 178-184.

174 Pasek M., Suchocka L., Urbański K. Quality of life in cervical cancer patients treated with radiation therapy // Journal of clinical nursing. – 2013. – Vol. 22, Issue 5-6. – P. 690-697.

175 Жабагина А.С. Сравнительная оценка качества жизни при традиционной и профилактической лучевой терапии при раке шейки матки. Предварительные клинические результаты // <https://cyberleninka.ru>. 06.08.2021.

176 Омарбаева А.С., Жабагина А.С., Адылханов Т.А. и др. Качество жизни пациентов с раком шейки матки после химиолучевой терапии // Матер. 11-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Казань, 2020. – С. 73.

177 Алдиярова Н.Т. и др. Исследование качества жизни пациентов со злокачественными опухолями центральной нервной системы // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2015. – №4(41). – С. 3-7.

178 Жабагина А.С. и др. Language and cultural adaptation of the questionnaire module eortc QLQ-cx24 (cervical cancer) // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – №3. – С. 273-275.

179 Lutgendorf S.K., Anderson B., Ullrich P. et al. Quality of life and mood in women with gynecologic cancer: a one year prospective study // Cancer. – 2002. – Vol. 94, Issue 1. – P. 131-140.

180 Klee M., Thranov I., Machin D. Life after radiotherapy: the psychological and social effects experienced by women treated for advanced stages of cervical cancer // Gynecologic oncology. – 2000. – Vol. 76, Issue 1. – P. 5-13.

181 Klee M., Thranov I., Machin D. The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer // Gynecologic oncology. – 2000. – Vol. 76, Issue 1. – P. 14-23.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Cervix-IV			
Registration Sheet – 3/3 (Diagnostic Record)			
1).Morphology in ICD-O(2) (See Filling Guide)		(Fill '1' in appropriate box)	
	<input type="checkbox"/>	Squamous Cell Carcinoma, NOS (8070/3)	
	<input type="checkbox"/>	Squamous Cell Ca., Keratinizing,	
	<input type="checkbox"/>	Squamous Cell Ca., Non-keratinizing	
2).UICC-TNM Classification		T: <input style="width: 30px;" type="text"/>	N: <input style="width: 30px;" type="text"/>
		M: <input style="width: 30px;" type="text"/>	
3).FIGO Stage	<input style="width: 30px;" type="text"/>		
4).Growth Type	<input type="checkbox"/>	Exophytic	<input type="checkbox"/>
			Endophytic
			<input type="checkbox"/>
		Ulcerative	
	<input type="checkbox"/>	Other Type : <input style="width: 250px;" type="text"/>	
5).Cervical Tumor Size	<input type="checkbox"/>	Medium (40mm to 60mm in diameter)	
	<input type="checkbox"/>	Large (larger than 60mm in diameter)	

Рисунок А.1 – Лист регистрации пациентов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акты внедрения

G-041.07.08.28-2015

АКТ внедрения результатов
научно-исследовательской работы

Ред. 1. Страница 1 из 1

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Региональный Онкологический диспансер города Семей
наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: "Метод профилактической лучевой терапии парааортальных лимфоузлов при раке шейки матки"

Работа включена из внедрена в инициативном порядке
союзного, республиканского, областного планов внедрения;

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций;
журнальных статей, диссертацией, монографий - указать

Форма внедрения внедрение в лечебно-профилактическом учреждении
внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении
лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Ответственный за внедрение и исполнители: д.м.н., профессор Адылханов, доктор PhD
Байсалбаева А.С., PhD докторант Жабагина А.С.

Эффективность внедрения Лечебно-диагностическая
лечебно-диагностическая, экономическая,
социальная - указать конкретно

Профилактическая лучевая терапия парааортальных лимфатических узлов в сочетании с химиолучевым лечением у пациентов с местно-распространенными стадиями рака шейки матки позволит улучшить результаты лечения и местный контроль, снизить частоту возникновения рецидивов, не увеличивая частоту проявления острой и поздней токсичности.

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение _____
Внедрение рекомендуется к применению.

Срок внедрения май 2018 года

Председатель комиссии,
директор РОД г.Семей, д. м. н.



Сандыбаев М.Н.

Заведующий кафедрой
онкологии и визуальной диагностики
д.м.н., профессор

Адылханов Т.А.

Член комиссии, зам.директора
по радиологической службе РОД г. Семей,
к.м.н., врач высшей категории

Атантаева Б.Ж.

Член комиссии, заведующая отделением
лучевой терапии, врач радиолог
высшей категории

Закирова Р.Т.

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы
Региональный Онкологический диспансер города Семей
наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения "Карта кодирования по раку шейки матки"

Работа включена из внедрена в инновационном порядке
союзного, республиканского, областного планов внедрения;

внедрена в инновационном порядке; заимствована из методических рекомендаций;

журнальных статей, диссертацией, монографий - указать

Форма внедрения внедрение в лечебно-профилактическом учреждении
внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении
лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Ответственный за внедрение и исполнитель: д.м.н., профессор Адылханов, PhD докторант
Жабалина А.С., PhD докторант Андреева О.Б.

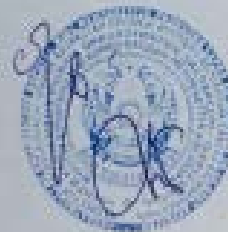
Эффективность внедрения Лечебно-диагностическая
лечебно-диагностическая, экономическая,

социальная - указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение
Внедрение рекомендуется к применению.

Срок внедрения конец 2018 года

Председатель комиссии,
директор РОД, д. м. н.



Саидыбаев М.Н.

Заведующий кафедрой
онкологии и визуальной диагностики
д.м.н., профессор

Адылханов Т.А.

Члены комиссии, заведующая диспансерным
отделением, врач онколог высшей категории

Абылчинова А.Р.

PhD доктор

Байсалбаева А.С.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы
Региональный Онкологический диспансер города Семей
наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: *"Модуль-опросник, специфичный для исследования качества жизни у пациентов с раком шейки матки EORTC QLQ CX-24 на государственном языке"*

Работа включена из внедрена в инициативном порядке
союзного, республиканского, областного планов внедрения;

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций;
журнальных статей, диссертаций, монографий - указать

Форма внедрения внедрение в лечебно-профилактическом учреждении
внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении
лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Ответственный за внедрение и исполнители: д.м.н., профессор Адылханов, докторант
Жабагина А.С.

Эффективность внедрения Лечебно-диагностическая
лечебно-диагностическая, экономическая,
социальная - указать конкретно

Адаптированный на казахский язык модуль- опросник EORTC QLQ CX-24, разработанный Европейской организацией исследования и лечения рака позволит изучать качество жизни у пациентов с раком шейки матки, которое является важным критерием для оценки противоопухолевой терапии, доступен для широкого применения в повседневной клинической практике врача, а также в клинических исследованиях по оценке качества жизни, что в целом послужит основой для разработки программ лечения и реабилитации больных раком шейки матки.

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение _____
Внедрение рекомендуется к применению.

Срок внедрения июль 2018 года

Председатель комиссии,
директор РОД г.Семей, д. м. н.

Сандыбаев М.Н.

Заведующий кафедрой
онкологии и визуальной диагностики
д.м.н., профессор

Адылханов Т.А.

Член комиссии, заведующая диспансерным
отделением, врач онколог высшей категории

Абылченова А.Р.

Член комиссии, заведующая отделением
лучевой терапии, врач радиолог
высшей категории

Закирова Р.Т.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

Кафедра клинической и радиационной онкологии
Медицинского Университета Семей
наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: Учебное пособие «Передовые интервенционные технологии в лечении рака шейки матки»

Внедрение учебного пособия в инициативном порядке

Форма внедрения: в учебном процессе для детального и подробного изучения темы обучающимися.

Ответственные за внедрение и исполнители:

Адылханов Т.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической и радиационной онкологии, НАО «МУС».

Жабагина А.С., ассистент кафедры клинической и радиационной онкологии НАО «МУС».

Андреева О.Б., ассистент кафедры клинической и радиационной онкологии НАО «МУС».

Краткая аннотация: В учебном пособии описаны современные представления об этиологии факторах риска развития рака шейки матки, а также представлены классификация и принципы диагностики. Подробно описаны методы лечения, в том числе оперативное лечение, лучевая терапия и применении химиопрепаратов в программе комплексного лечения рака шейки матки. Использование учебного пособия на всех уровнях обучения позволит развить онконастороженность будущих врачей различных специальностей в отношении рака шейки матки, а также повысит информированность в вопросах модернизированного лечения данной онкологической патологии. Учебное пособие написано на английском, казахском, русском языках, 251 страниц. Утверждено и разрешено к печати решением Ученого совета НАО «Медицинский университет Семей». Протокол № 02-21817 от 04.07.2019 г.

Эффективность внедрения:

Учебно-методическая.

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение:

Внедрение рекомендуется к применению.

Срок внедрения 2019 год

Заведующий кафедрой
клинической и радиационной онкологии
д.м.н., профессор

Адылханов Т.А.

Ответственный за внедрение,
исполнитель, ассистент кафедры
клинической и радиационной онкологии

Жабагина А.С.

Ответственный за внедрение,
исполнитель, ассистент кафедры
клинической и радиационной онкологии



Андреева О.Б.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы

Кафедра клинической и радиационной онкологии
Медицинского Университета Семей
наименование учреждения, где внедряется работа

Наименование предложения: Видеолекция «Химиолучевая терапия с профилактическим облучением парааортальных лимфоузлов при раке шейки матки»

Внедрение видеолекции в инициативном порядке

Форма внедрения: в учебном процессе для детального и подробного изучения темы обучающимися.

Ответственный за внедрение и исполнитель:

Адылханов Т.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической и радиационной онкологии, НАО «МУС».

Жабагина А.С., ассистент кафедры клинической и радиационной онкологии НАО «МУС».

Рахманкулова А.М., ассистент кафедры клинической и радиационной онкологии НАО «МУС».

Краткая аннотация: В видеолекции описаны последние данные об актуальности рака шейки матки среди других онкологических заболеваний по всему миру и в Казахстане, современное видение роли профилактического облучения наряду с другими методами лечения при раке шейки матки, техника химиолучевой терапии с профилактическим облучением парааортальных лимфатических узлов при раке шейки матки. Методом выбора в лечении местнораспространенных форм рака шейки матки является профилактическое облучение парааортальных лимфатических узлов при проведении химиолучевой терапии. Данная методика облучения пациентов является обоснованной для пациентов с раком шейки матки с положительными лимфатическими узлами таза и отсутствием метастазов в парааортальные лимфатические узлы при условии неукоснительного соблюдения методологии проведения данного лечения. Видеолекция создана на государственном и русском языках, доступна для всех желающих и обучающихся НАО «Медицинский Университет Семей» по активной ссылке <https://youtu.be/lp6HrtAuibk>.

Эффективность внедрения:

Учебно-методическая.

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение:

Внедрение рекомендуется к применению.

Срок внедрения 2020 год

Заведующий кафедрой
клинической и радиационной онкологии
д.м.н., профессор

Адылханов Т.А.

Ответственный за внедрение,
исполнитель, ассистент кафедры
клинической и радиационной онкологии



Жабагина А.С.

Ответственный за внедрение,
исполнитель, ассистент кафедры
клинической и радиационной онкологии

Рахманкулова А.М.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Авторские свидетельства

СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 2846 10 сентября 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Метод профилактической лучевой терапии парааортальных лимфатических узлов при раке шейки матки» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Адылханов Тасболат Алпысбесович, Жабагина Алмагуль Серикказыевна, Байсалбаева Айнур Сакеновна.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 4 сентября 2017 года принадлежат Адылханову Т.А., Жабагиной А.С., Байсалбаевой А. С. и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 2846 от 10 сентября 2018 года имеется.


Вице-министр Н. Пан

ИС 4155

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 2968

27 сентября 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «EORTC QLQ-CX24» (производное произведение), авторами которого по заявлению авторов являются **Жабагина Алмагуль Серикказыевна, Адылханов Тасболат Адлысбесович, Жабагин Куанткан Талгатович, Кумарова Гулназ Кудайбергеновна.**

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный **5 июня 2018 года**, принадлежат **Жабагиной А.С., Адылханову Т.А., Жабагину К.Т., Кумаровой Г.К.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 2968 от 27 сентября 2018 года имеется.

Вице-министр



Н. Пан

ИС 4289

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2019 жылғы «2» шілде № 4409

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):

АДЫЛХАНОВ ТАСБОЛАТ АППЫСБЕСОВИЧ, АНДРЕЕВА ОЛЫГА БОРИСОВНА, ЖАБАГИНА
АДМАГУЛЬ СЕРИККАЗЫЕВНА, ЖАБАГИН ҚУАНТҚАН ТАПАТОВИЧ

Авторлық құқық объектісі: ғылыми туынды

Объектінің атауы: Учебное пособие "ПЕРЕДОВЫЕ ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ"

Объектіні жасаған күні: 27.06.2019



Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

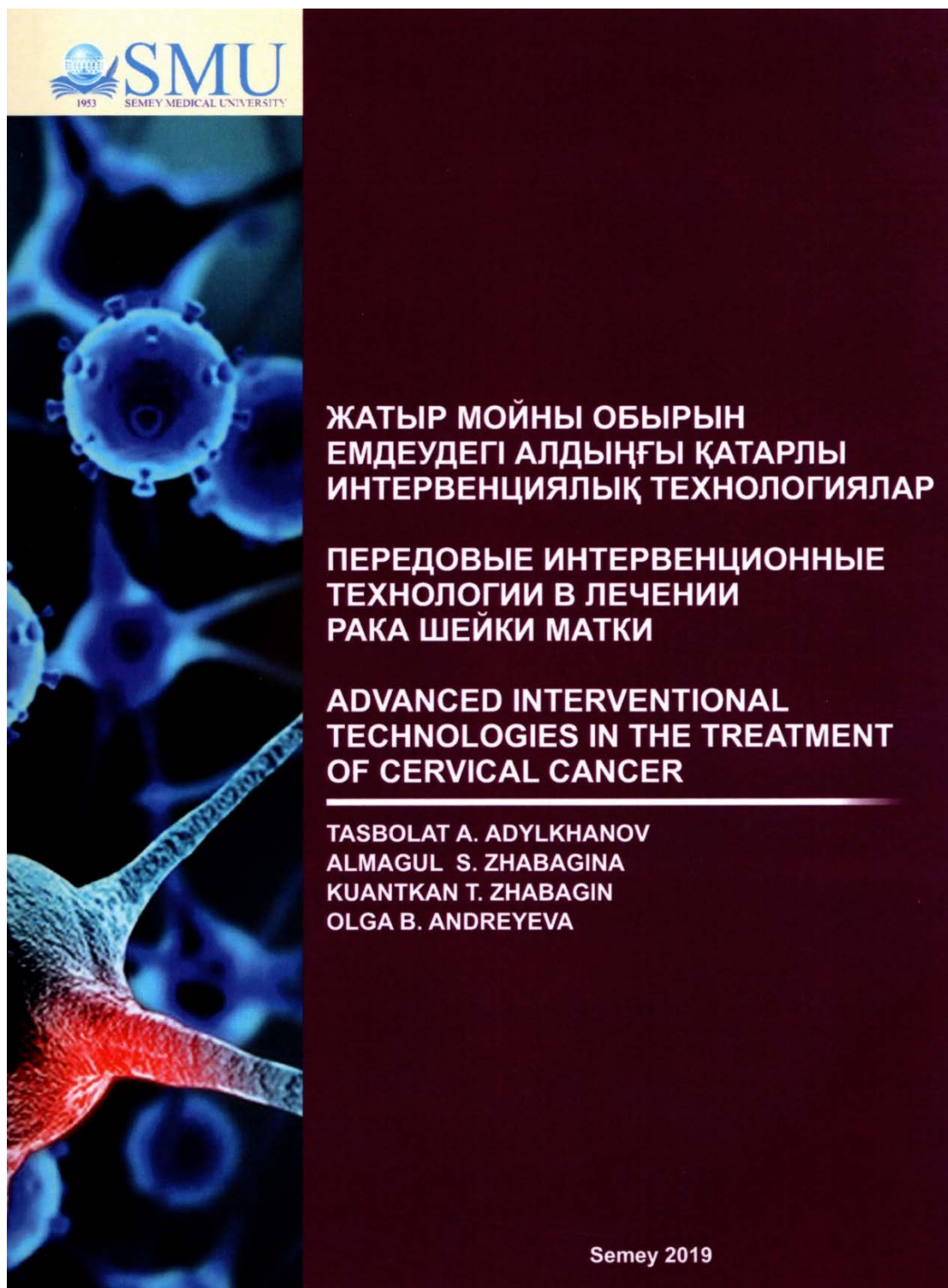
Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е.К.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Учебное пособие



ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Сертификат

Certificate of Completion

This Certificate is hereby presented to

Ms ZHABAGINA Almagul

For the completion of

**MEXT
THE NUCLEAR RESEARCHERS EXCHANGE PROGRAM
– FNCA Research Course –**

Theme:

3D image-guided brachytherapy for uterine cervical cancer

Host Institute:

Saitama Medical University

Term:

From September 2nd to November 22nd, 2019

Date: November 22nd, 2019



Chairman, Steering Committee of NREP
Nuclear Safety Research Association

Kenkichi ISHIGURE