

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

В.А. Сулова, Т.М. Литвинова, И.А. Косенко, И.С. Прудывус

РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, г. Минск

Ключевые слова: рак шейки матки, брахитерапия, импульсная мощность дозы.

В работе представлен анализ эффективности лечения 81 больной РШМ I–III стадии, лечение которым проводилось на аппарате МикроСелектрон –PDR низкой мощности дозы в импульсном режиме, РОД 1 Гр в 1 пульс/час. Суточная доза 10 Гр, 1 раз в неделю, СОД 30–50 Гр. Пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 44 женщин, сочетанная лучевая терапия которым проводилась без дополнительного назначения химиопрепаратов. Во 2-ю группу вошли 37 пациенток с неблагоприятными факторами прогноза, которым с радиосенсибилизирующей целью перед каждым сеансом брахитерапии вводили внутривенно капельно по 50 мг карбоплатина. Показатель 5-летней общей наблюдаемой выживаемости (ОНВ) больных РШМ, имеющих неблагоприятный прогноз, при лечении по разработанному методу равен 0,753 (95 % ДИ [0,614; 0,923]) и идентичен аналогичному показателю больных контрольной группы 0,754 (95 % ДИ [0,619; 0,919]).

NEW APPROACHES TO BRACHYTHERAPY OF CERVICAL UTERI CARCINOMA WITH UNFAVOURABLE PROGNOSIS

V.A. Suslova, T.M. Litvinova, I.A. Kosenko, I.S. Prudivus

Key words: cervix uteri, brachytherapy, pulse dose rate.

The efficacy of treatment of 81 cervical carcinoma patients (stage I–III) is presented. They were treated with MicroSelectron-PDR low pulse dose rate brachytherapy, 1 pulse/hour, with a daily dose 10 Gy, once a week, a total dose 30–50 Gy. The patients were divided into 2 groups: the first group consisted of 44 women, treated with brachytherapy, but without chemotherapy. The second group included 37 patients with unfavourable prognosis, who were treated with supplementation of chemotherapy carboplatin 50 mg aimed as radiosensibilisation before each treatment with brachytherapy. The 5-year overall survival in the group of patients with unfavourable prognosis was 0,753 (95 % ДИ [0,614; 0,923]); it was 0,754 (95 % ДИ [0,619; 0,919]) in the group without chemotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости женских половых органов рак шейки матки (РШМ) в Беларуси занимает 2-е место и составляет 5% [1]. Ежегодно в стране выявляется 800–900 больных, из которых каждая третья умирает [2]. В 2008 г. по данным Белорусского канцер-регистра грубый интенсивный показатель заболеваемости РШМ составил 18,5 ‰, а смертности — 7,3 ‰. Благодаря успехам диагностики в течение последних 10 лет, удельный вес запущенности снизился с 28,3 % до 21,7 %, что способствует в целом повышению эффективности лечения этого заболевания [1].

Ранние стадии РШМ выявляются в стране в 78,3 % случаев, но наличие факторов неблагоприятного прогноза у части из этих больных приводит к прогрессированию злокачественного процесса в ближайшие сроки после проведения противоопухолевой терапии [3, 4, 5].

В последние годы к неблагоприятным факторам прогноза РШМ относят IIВ–IV стадии заболевания, низкую степень дифференцировки опухоли, билатеральное поражение параметральной клетчатки, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и инвазии рака в лимфоваскулярное пространство [5, 6].

Основным методом лечения данной группы пациенток является сочетанная лучевая терапия (СЛТ), эффективность которой составляет не более 50 %, что связано с возникновением рецидивов и метастазов [7].

Для усиления повреждающего действия лучевого лечения в последние годы стали использовать цитостатики, способные нарушать процессы репарации ДНК, синхронизировать вступление опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, уменьшать количество опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя [8]. В настоящее время известно около 20 химиопрепаратов, обладающих различной активностью, не превышающей 25 %,

по отношению к клеткам плоскоклеточного рака. Наиболее эффективными из них являются цисплатин (23 %), карбоплатин (15%), ифосфамид (22 %), циклофосфамид (15 %), фторурацил (20 %), блеомицин (10%), доксорубин (17 %), митомицин (14 %), метотрексат (18 %) и винкристин (18 %) [9]. В качестве радиосенсибилизатора при дистанционной лучевой терапии больных РШМ чаще всего в последние годы используются препараты платины [10, 11].

Совместное применение лучевой терапии и химиотерапии приводит к увеличению трехлетней выживаемости на 10 % в группах химиолучевого лечения (ХЛЛ) по сравнению с одной только лучевой терапией, что доказано рядом рандомизированных исследований, проведенных зарубежными авторами [12].

Анализ данных 18 исследований, включающих 2074 больных РШМ, леченных с помощью неоадьювантной химиотерапии (ХТ), показал, что при кратковременных циклах (не более 14 дней) и дозе цисплатина выше 25 мг/м²/неделю можно добиться увеличения показателей выживаемости, по сравнению с таковой при более длительных и менее интенсивных курсах [13]. В результате метаанализа, включающего 4580 пациенток, было установлено, что дополнение химиопрепаратами СЛТ также способствует статистически значимому увеличению выживаемости больных РШМ за счет снижения числа рецидивов и метастазов [14]. Вместе с тем, авторы ряда работ обнаружили, что цитостатики могут увеличивать число пациенток с лучевыми реакциями, хотя количество поздних радиационных осложнений при этом не возрастает [14].

Во всех проводимых ранее исследованиях химиопрепараты использовались в качестве радиосенсибилизаторов во время проведения дистанционного облучения. Вопрос о применении цитостатиков перед сеансом брахитерапии низкой мощности дозы, когда аппарат работает в импульсном режиме, до настоящего времени в литературе не обсуждался.

Учитывая все вышеизложенное, определенный интерес представляет разработка метода сочетанного лучевого лечения больных РШМ с неблагоприятным прогнозом, включающего стандартную ДЛТ и брахитерапию низкой мощностью дозы в импульсном режиме на аппарате «МикроСелектрон-РDR» с введением перед каждым сеансом внутриволостного облучения химиопрепарата карбоплатины.

Цель работы. Повысить эффективность сочетанной лучевой терапии больных РШМ с неблагоприятным прогнозом за счет использования нового метода брахитерапии, включающего облучение радионуклидом ¹⁹²Ir низкой мощности дозы в импульсном режиме и радиосенсибилизацию карбоплатиной перед каждым сеансом контактной лучевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включена 81 больная РШМ I–III стадий (T1N0M0–T3N0–1M0) в возрасте 20–79 лет. В зависимости от наличия неблагоприятных факторов прогноза, пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю (контрольную), состоящую из 44 женщин, и 2-ю (исследуемую), в которую вошло 37 человек (табл. 1). Больные исследуемой группы имели неблагоприятный прогноз по гистотипу опухоли и стадии злокачественного процесса.

По возрастному составу женщины контрольной и исследуемой групп были сопоставимы. Средний возраст женщин 1-й группы был равен 50,5 лет, 2-й — 47,0 лет. Максимальное число пациенток были в возрасте от 40 до 69 лет. Их число в контрольной и исследуемой группах соответственно было равно 67,4 и 81,0 %.

Как видно из табл. 2, в исследуемой группе преобладали больные с местно-распространенным РШМ IIВ–IIIВ стадии (56,7 %), в то время как пациенток, имеющих I стадию злокачественного процесса, было несколько больше (на 10,5 %).

Гистотип опухоли в обеих группах был представлен плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки (табл. 3).

Таблица 1
Распределение больных РШМ по возрасту

Возрастная группа	Контрольная группа (n = 44)		Исследуемая группа (n = 37)	
	количество	%	количество	%
20–29	4	9,1	2	5,4
30–39	4	9,1	5	13,5
40–49	12	27,3	14	37,8
50–59	9	19,6	11	29,7
60–69	13	20,5	5	13,5
70–79	2	4,5	0	0,0
Итого	44	100,0	37	100,0

Таблица 2
Распределение больных РШМ по стадиям

Стадия	Контрольная группа (n = 44)		Исследуемая группа (n = 37)	
	количество	%	количество	%
IB	13	29,5	7	18,9
IIA	8	18,2	9	24,3
IIIB	13	29,5	15	40,5
IIIB	10	22,7	6	16,2
Всего	44	100,0	37	100

Таблица 3
Распределение больных РШМ по морфологической структуре опухоли

Гистотип	Контрольная группа (n = 44)		Исследуемая группа (n = 37)	
	количество	%	количество	%
Плоскоклеточный рак	44	100,0	37	100,0
В том числе:				
G1	17	38,7	3	8,1
G2	14	31,8	13	35,1
G3	13	29,5	21	56,8

В 1-й группе преобладала высокая (G1) и средняя (G2) степень дифференцировки опухоли (80,5 %). Во 2-й — низкая (G3) степень дифференцировки (56,8 %). Опухолей с неблагоприятным прогнозом по морфологической структуре в исследуемой группе было в 1,9 раза больше (p 2-стор. Фишера = 0,0031). Остальные 16 больных 2-й группы имели неблагоприятный прогноз в связи с наличием местно-распространенного опухолевого процесса (IIВ–IIIВ стадии).

Методика СЛТ зависела от стадии РШМ. При I–IIA стадиях лечение начинали с ДЛТ на область малого таза с двух противоположных полей размером 14–16×15–18 см на гамма-терапевтическом аппарате Рокус (60Co) или линейном ускорителе Меватрон (15 МэВ) по 2 Гр/сутки до суммарной дозы 10 Гр, затем переходили на облучение малого таза с центральным расщепляющим блоком размером 4×8 см до СОД 40 Гр на параметральные отделы и брахитерапию на аппарате «МикроСелектрон-PDR» радионуклидом ^{192}Ir низкой мощности дозы (1 Гр/час) в импульсном режиме РОД в т. А 1 Гр за 1 пульс, 1 пульс в 1 час. Суточная доза — 10 Гр один раз в неделю до СОД в т. А 50 Гр.

Больных местно-распространенным РШМ лечили по расщепленному курсу. На I этапе малый таз облучали с 2-х противоположных полей размерами 14–16×15–18 см на аппарате Рокус (60Co) или линейном ускорителе Меватрон (15 МэВ), РОД — 2 Гр/сутки, до СОД — 30 Гр. После перерыва в 21 день начинали курс СЛТ:

ДЛТ с блоком до СОД 50 Гр и брахитерапию на аппарате «МикроСелектрон-PDR» по 1 Гр за 1 пульс, 1 пульс в 1 час. Суточная доза — 10 Гр, один раз в неделю, до СОД в т. А 30 Гр.

В исследуемой группе больные перед каждым сеансом контактной лучевой терапии независимо от стадии злокачественного процесса получали 50 г карбоплатина внутривенно в суммарных дозах 150–250 мг.

В работе для сравнения частот в группах использовали тест Кохрейна-Ханцель-Мантеля. Рассчитывали также общую наблюдаемую выживаемость (ОНВ), выживаемость, свободную от рецидивов (ВСР), и выживаемость, свободную от событий (ВСС). При расчете ВСС за событие принимали наиболее ранний факт выявления верифицированного локо-регионарного рецидива или отдаленного метастаза или смерти больной вне зависимости от ее причины. При расчете времени до события за начало наблюдения принимали дату окончания специального лечения. Длительность наблюдения рассчитывали в полных месяцах. Выживаемость оценивали методом Каплан-Майера. Доверительный интервал рассчитывали по формуле Гринвуда. Для сравнения выживаемости в группах использовали лог-ранговый тест.

При статистической обработке полученных данных использовали статистический пакет R 2.9.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полная резорбция злокачественного процесса отмечена у 42 (95,5 %) больных РШМ 1-й группы

и у 35 (94,6 %) — 2-й группы. Частичная регрессия опухоли имела место у 2 больных с местнораспространенным злокачественным процессом в каждой группе 4,5 % и 5,4 % соответственно. В обеих группах опухолевый процесс не был излечен при РШМ IIIВ стадии. Таким образом, по непосредственному эффекту эти 2 метода лечения пациенток с благоприятным и неблагоприятным течением РШМ оказались сопоставимыми, что можно связать с использованием при брахитерапии карбоплатины у больных исследуемой группы.

В процессе проведения лучевой терапии у 2 (4,5 %) больных контрольной группы был диагностирован катаральный цистит (G1). В исследуемой группе ранних лучевых реакций не было.

Через 7–40 мес. после завершения специального лечения появились лучевые осложнения. В 1-й группе они были диагностированы у 1 (2,3 %) женщины, во 2-й — у 4 (10,8 %), различия не являются статистически значимыми ($p_{\text{Фиспер}} = 0.173$). В исследуемой группе осложнения были представлены лучевыми ректитами G1–2 степени тяжести в 2 (5,4 %) случаях, G3–4 — у 2 (5,4 %), причем язвенные ректиты появились у больных, которым вводили карбоплатину, что косвенно свидетельствует о повышении повреждающего действия совместного ХЛЛ. Лучевой цистит G2 степени тяжести был диагностирован у одной пациентки контрольной группы. Следует подчеркнуть, что лучевые осложнения со стороны прямой кишки появились у пациенток, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, наличие которых могло также способствовать развитию лучевых повреждений.

В течение 5-летнего срока наблюдения рецидивы и метастазы были диагностированы у 9 (20,5 %) человек 1-й группы и у 6 (16,2 %) — 2-й. Различия статистически не значимы, $p_{\text{Фиспер}} = 1,000$.

Местный рецидив возник у одной (2,3 %) женщины контрольной группы через 13 месяцев после окончания лечения и у одной (2,7 %) — исследуемой группы в параметральной клетчатке малого таза в сроке 20 месяцев. Наличие одинакового количества рецидивов в обеих группах подтверждает эффективность использования нового метода лечения больных РШМ с неблагоприятным прогнозом.

У восьми (18,1 %) женщин 1-й группы и пяти (13,5 %) 2-й возникли отдаленные метастазы. У больных контрольной группы они диагностированы в сроки от 8 до 47 месяцев и локализовались в лимфатических узлах, влагалище, костях скелета. У пациенток исследуемой группы через 11–51 месяц после специального лечения были обнаружены метастазы в лимфоузлах, костях скелета, легких и печени. Наличие одинакового числа

больных с метастазами (11,4 % и 13,5 %) служит подтверждением возможности повышения эффективности СЛТ за счет использования карбоплатины перед сеансами брахитерапии у больных РШМ с неблагоприятным прогнозом.

За время наблюдения (60 месяцев) умерло 8 (18,8 %) пациенток 1-й группы и 8 (21,6 %) — 2-й. Общая наблюдаемая выживаемость (ОНВ) больных обеих групп представлена на рис. 1.

Показатель 5-летней ОНВ для пациенток 1-й группы был равен 0,754 (95 % ДИ [0,619; 0,919]), 2-й — 0,753 (95 % ДИ [0,614; 0,923]), различия не являются статистически значимы ($p > 0,05$).

Как видно из графиков на рис. 2, годовая безрецидивная выживаемость практически не различаются у больных 1-й и 2-й групп и составляют 0,904 (95 % ДИ [0,806; 1,00]), 2-й — 0,944 (95 % ДИ [0,873; 1,00]), ($p > 0,05$).

Показатель ВСС на рис. 3, как и предыдущие, статистически значимо не отличается в контрольной и исследуемой группах женщин и составляет соответственно 0,707 (95 % ДИ [0,567; 0,881]), 2-й — 0,768 (95 % ДИ [0,638; 0,925]), ($p > 0,05$).

В работе был определен риск смерти больных РШМ 1-й и 2-й группы, что графически представлено на рис. 4. Установлено, что риск смерти в обеих группах одинаков. Он достигает пика на 30 месяцах, оставаясь высоким в течение первых 3-х лет наблюдения. Подъем в конце срока наблюдения обусловлен уменьшением количества наблюдений к окончанию 5-летнего периода.

Оценка эффективности нового метода СЛТ с использованием карбоплатины перед сеансом брахитерапии низкой мощностью дозы в импульсном режиме по сравнению его с результатами стандартного режима позволила установить, что:

1. Предлагаемый метод для лечения РШМ с неблагоприятным прогнозом позволяет добиться излечения опухолевого процесса у 94,6 % больных.
2. Число возникших рецидивов и метастазов при использовании нового метода у больных РШМ с неблагоприятным прогнозом статистически значимо не отличается от количества рецидивов и метастазов у больных РШМ, имеющих благоприятный прогноз и составляет 2,3 % и 2,7 % и 20,5 % и 13,5 % соответственно.
3. Показатель 5-летней ОНВ больных РШМ, имеющих неблагоприятный прогноз, при лечении по разработанному методу равен 0,753 (95 % ДИ [0,614; 0,923]) и идентичен аналогичному показателю больных контрольной группы 0,754 (95 % ДИ [0,619; 0,919]).
4. Эффективность метода лечения РШМ с неблагоприятным прогнозом по показателям 5-летней ВСР и ВСС не отличается от аналогичных величин у пациенток, имеющих благоприятный

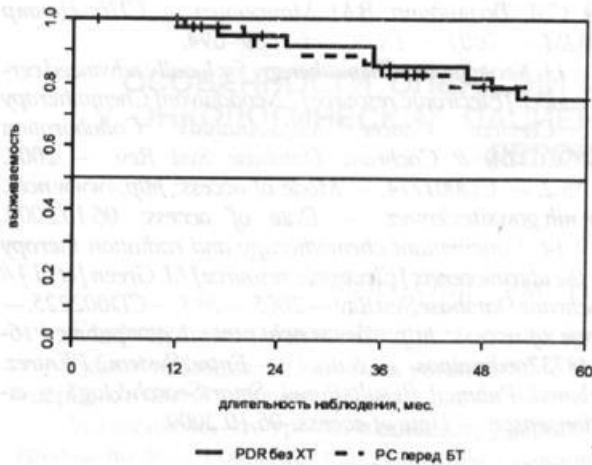


Рисунок 1 – ОНВ больных контрольной и исследуемой групп

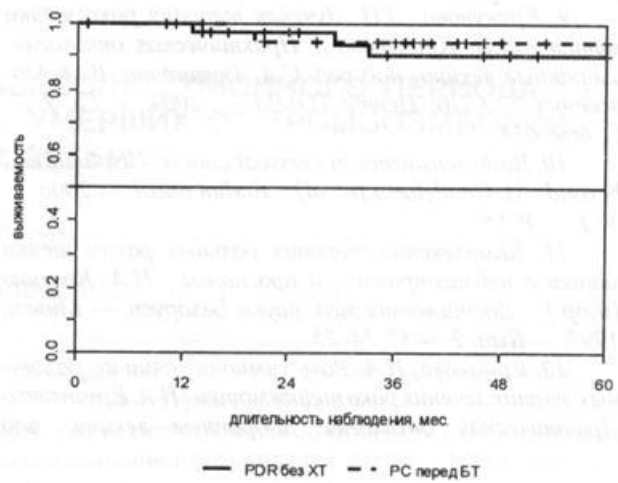


Рисунок 2 – ВСР больных контрольной и исследуемой групп

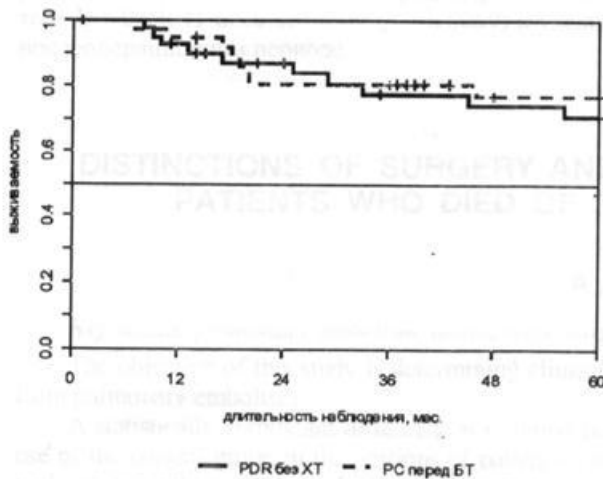


Рисунок 3 – ВСС больных РШМ контрольной и исследуемой групп

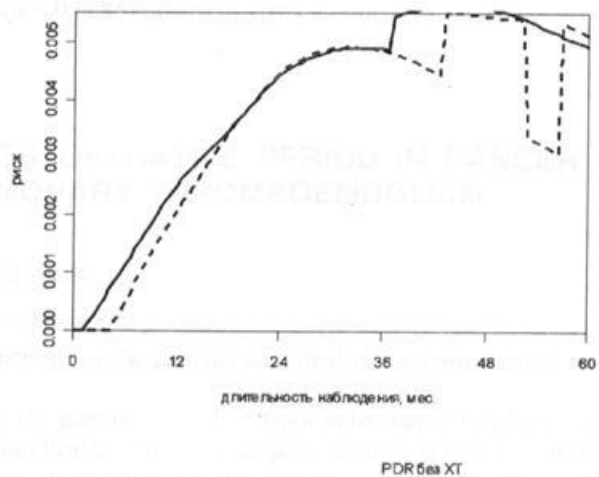


Рисунок 4 – Риск смерти

прогноз, и соответственно равна 0.904 (95 % ДИ [0.806; 1.00]), 2-й — 0.944 (95 % ДИ [0.873; 1.00]) и 0.707 (95 % ДИ [0.567; 0.881]), 2-й — 0.768 (95 % ДИ [0.638; 0.925]).

Таким образом, предложенный новый метод контактной лучевой терапии в сочетании со стандартной ДЛТ может быть использован для лечения РШМ с неблагоприятным прогнозом с целью повышения эффективности лечения этой группы больных.

Список использованных источников

1. Злокачественные новообразования в Беларуси 1997–2006 / С.М. Поляков [и др.]; под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. — Минск: БелЦМТ, 2007. — 198 с.
2. Косенко, И.А. Рак шейки матки с неблагоприятным прогнозом: монография / И.А. Косенко. — Гомель: УО «Гомельский гос. мед. ун-т», 2007. — 192 с.
3. Косенко, И.А. Анализ неблагоприятных результатов сочетанной лучевой терапии больных мест-

но-распространенным раком шейки матки // Актуал. пробл. онкол. и мед. радиол.: сб. науч. работ. — Минск: НИИ ОМР, 1993. — С. 218–222.

4. Косенко, И.А. Клинико-морфологическая характеристика больных местно-распространенным раком шейки матки с учетом возраста // Актуал. пробл. онкол. и мед. радиол.: сб. науч. работ. — Минск: НИИ ОМР, 1996. — С. 155–160.

5. Косенко, И.А. Факторы прогноза рака шейки матки и их значение при современных методах лечения // Медицинская панорама. — 2002. — № 7. — С. 4–7.

6. Кайрбаев, М.Р. Факторы прогноза местно-распространенного рака шейки матки // Сибирский онкол. журн. — 2009. — № 4. — С. 32–35.

7. Recurrences and metastases after combined intracavitary and external radiotherapy of II–IV stage cervix uteri cancer / I. Kosenko [et al.] // Radiother oncol. — 1996. — Vol. 40, Suppl. 1. — P. S18.

8. Виноградов, В.М. Основные принципы химиолучевой терапии / В.М. Виноградов // III съезд онкол. и радиол. СНГ: материалы съезда. — Минск, 2004. — Ч. II. — С. 329–330.

9. Крикунова, Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки / Л.И. Крикунова // Практическая онкология: избранные лекции; под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. — СПб: Центр ТОММ. — 2004. — Гл. 9. — С. 669–674.

10. Radiosensitizers in cervical cancer. Cisplatin and beyond / M. Candelaria [et. al] // Radiat oncol. — 2006. — № 1. — P. 15.

11. Комплексная терапия больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом / И.А. Косенко [и др.] // Достижения мед. науки Беларуси. — Минск, 1997. — Вып. 2. — С. 24–25.

12. Ермакова, Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки / Н.А. Ермакова // Практическая онкология: избранные лекции; под

ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. — СПб: Центр ТОММ. — 2004. — Гл. 9. — С. 689–694.

13. Neoadjuvant Chemotherapy for locally advanced cervical cancer [Electronic resource] / Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) // Cochrane Database Syst Rev. — 2004. — № 2. — CD001774. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. — Date of access: 06.10.2009.

14. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for the uterine cervix [Electronic resource] / J. Green [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. — 2005. — № 3. — CD002225. — Mode of access: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034873?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.PubmedResultsPanel.SmartSearch&log\\$=citationsensor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034873?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.PubmedResultsPanel.SmartSearch&log$=citationsensor). — Date of access: 06.10.2009.

мой группе радиационно-химиотерапевтический эффект был достоверно выше, чем в контрольной группе.

Всего в исследовании участвовало 100 женщин, из них 50 в экспериментальной и 50 в контрольной группах.

В 1-й группе они были диагностированы у 1 (2,0%) женщины, во 2-й — у 4 (8,0%), в третьей — у 10 (20,0%), в четвертой — у 15 (30,0%), в пятой — у 10 (20,0%), в шестой — у 10 (20,0%) женщин. В исследуемой группе осложнения были представлены лучевыми ректитом (G1-2 степени тяжести в 2 (4,0%) случаях, G3-4 — у 1 (2,0%), причем единичные ректиты появились у больных, которым вводили карбоплатину, что косвенно свидетельствует о повышении повреждающего действия совместного ЛПХ. Лучевой цистит G1-2 степени тяжести был диагностирован у одной пациентки контрольной группы. Случаев поликистоза яичников, лучевых осложнений со стороны прямой кишки, появившихся у пациенток, получавших гербициды, не было. Побочные эффекты, наличие которых могло так же повлиять на выживаемость, различались между группами.

Рис. 4 — Риск смерти

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

В исследовании были выявлены различия в выживаемости между группами.

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Т.М. Литвинова, И.А. Косенко, М.В. Хорошун
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, г. Минск

Ключевые слова: внутривенное лазерное облучение крови, рак тела матки.

В работе дана характеристика низкоинтенсивного лазерного излучения, используемого для внутривенного облучения крови. Описано влияние последнего на организм человека и применение этого метода в клинической практике. В статье представлен первый опыт РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова по использованию лазерной гемотерапии в лечении больных раком тела матки. Предварительно полученные экспериментальные данные на саркоме-45 крыс и карциноме РЛ-67 мышей доказали способность внутривенного облучения крови лазерным излучением длиной волны 0,67 мкм и мощностью на выходе 1,5–2,0 мВт угнетать рост опухоли и тормозить процесс метастазирования. Дополнение 10 процедурами лазерной гемотерапии комбинированного метода лечения больных раком тела матки I стадии позволяет добиться 100 % общей и безрецидивной выживаемости и снизить на 19,3 % число послеоперационных осложнений. Авторы считают, что внутривенное лазерное облучение крови обладает патогенетическим действием и может быть рекомендовано к использованию в клинической онкологии.

ON THE ISSUE OF INTRAVENOUS LASER IRRADIATION OF BLOOD IN CLINICAL ONCOLOGY

I.A. Kosenko, T.M. Litvinova, M.V. Khoroshun

Key words: intravenous laser irradiation of blood, corpus uteri cancer.

The study gives characterization of low-intensity laser radiation used for intravenous irradiation of blood. Its effect on the human body and the use of this method in clinical practice are described. The paper presents early experience of N.N. Alexandrov National Cancer Centre in employing laser hemotherapy in the management of corpus uteri cancer patients. Previous experimental findings concerning rat sarcoma-45 and murine LC-67 carcinoma proved the potential of intravenous laser blood irradiation with 0.67 μm wavelength and 1.5–2.0 mW output power to inhibit tumour growth and to impede metastatic disease. The addition of ten laser hemotherapy treatments to combination therapy for stage I corpus uteri cancer patients makes it possible to achieve 100 % overall and recurrence-free survival and to reduce the number of postoperative complications by 19.3 %. The authors believe that intravenous laser irradiation of blood produces a pathogenetic effect and may be recommended for use in clinical oncology.

В последние годы в литературе появились данные о широком применении для лечения терапевтических, хирургических, гинекологических, неврологических, эндокринно-патологических и многих других заболеваний лазерной гемотерапии низкоинтенсивным излучением, так как оно нормализует функционально показатели практически всех органов и систем человеческого организма, обладает анальгезирующим, противовоспалительным и антикоагулянтным эффектами, улучшая процессы регенерации и микроциркуляции, а также увеличивая скорость заживления ран [1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 13, 14].

Лазерные технологии относятся к физиотерапевтическим методам лечения, при которых используется низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), имеющее мощность светового потока от 1 до 100 мВт. НИЛИ — искусственный вид

излучения, образующийся за счет эмиссии кванта энергии при переходе электрона из возбужденного состояния в невозбужденное. Основными физическими свойствами его являются когерентность, монохроматичность, поляризованность и изотропность. Наличие когерентности, которая отсутствует у природного света, повышает эффективность действия лазерного излучения на биоткань. Методы низкоинтенсивной лазеротерапии делятся на наружные, полостные, внутритканевые, лазерную пунктуру и лазерную гемотерапию. К последней относится внутривенное (внутри-сосудистое) лазерное облучение крови, которое представляет облучение венозной крови с использованием НИЛИ длиной волны 0,235–1,060 мкм. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) — инвазивный метод, при котором наиболее часто используется красный свет длиной волны 0,63 мкм.

Данный вид лазерной гемотерапии более эффективен, чем надвенное лазерное облучение крови, так как при прохождении света через кожу происходит потеря таких свойств НИЛИ, как когерентность и поляризованность. Более того, при ВЛОК излучение непосредственно воздействует на кровь, что обеспечивает максимальное поглощение света плазмой и форменными элементами. При чрезкожном методе лазерной гемотерапии теряются некоторые лечебные отдельные свойства НИЛИ за счет неконтрольного рассеивания света в близлежащих тканях. Процедура ВЛОК характеризуется 3 параметрами: длиной волны излучения, мощностью на конце световода и временем воздействия [4]. Время проведения лазерного облучения крови не зависит от массы тела, объема крови в организме, пола и возраста больной. Установлено, что при длине волны 0,63 мкм и мощности 1 мВт длительность лечения должна составлять 20 мин., мощности 2 мВт — 10 мин. Во время процедуры ВЛОК необходимо с профилактической целью назначать антиоксидантный комплекс витаминов, поскольку под влиянием НИЛИ происходит активизация кальцийзависимых метаболических процессов, в связи с чем образуется избыточное количество продуктов перекисного окисления липидов [4, 14].

Современные лазерные аппараты, в том числе «Магрикс-ВЛОК» и «ЛЮЗАР-МП», пришедшие на смену гелий-неоновым лазерам, успешно применяются в медицине. Приборы на основе светодиодных лазеров имеют лучшие технические параметры по сравнению с гелий-неоновыми установками. Они более эффективны, поскольку в них используется прямой ввод лазерного излучения от излучающей системы в световод, что позволяет сохранить поляризацию и когерентность НИЛИ. Для проведения ВЛОК созданы специальные одноразовые световоды с иглами КИВЛ-01, имеющими оптимальную длину. В аппарате «Магрикс-ВЛОК» (Россия) — большой диапазон света (красный, синий, зеленый, инфракрасный, ультрафиолетовый), а в аппарате «ЛЮЗАР-МП» (Беларусь) — только два (красный и инфракрасный). Небольшие размеры, разнообразие приборов, отсутствие заземления позволяют при необходимости применять их непосредственно в больничных палатах и даже дома у больных. Для ВЛОК до настоящего времени в большинстве случаев использовали НИЛИ в красной области спектра с длиной волны 0,63 мкм и мощностью 1,5–2,0 мВт на выходе световода. С появлением аппарата «ЛЮЗАР-МП» в РБ стали применять иную длину волны красного света — 0,67 мкм, которая оказалась эффективной при лечении различных неонкологических заболеваний, поскольку разница между длиной волны с гелий-неоновым лазером невелика.

В литературе приводятся следующие противопоказания для использования ВЛОК в клинической практике: пеллагра, фотодерматозы, повышенная чувствительность к солнечным лучам, гипогликемия, гемолитическая анемия, геморрагический инсульт, почечная недостаточность, гемобластозы в терминальной стадии, крайне тяжелые септические состояния, выраженная артериальная гипотония, гипокоагуляционный синдром и застойная кардиомиопатия [6].

Механизм действия низкоинтенсивного лазерного излучения на живой организм весьма сложен и полностью не изучен, хотя некоторые важнейшие эффекты уже установлены. Наиболее значимыми физико-химическими механизмами являются следующие: изменение редокс-состояния и ускорение передачи электронов в митохондриях, освобождение оксида азота из каталитического центра цитохромоксидазы, генерация супероксидного аниона и синглетного кислорода, локальный нагрев фоторецепторов, возникновение градиентных сил, изменение состояния и свойств воды, возникновение температурного градиента и перестройка жидкокристаллических комплексов. Под влиянием лазерного излучения увеличивается концентрация супероксидного аниона, что вызывает в клетках ряд существенных изменений: увеличение содержания Ca^{2+} , повышение активности АТФ-аз, освобождение арахидоновой кислоты. В результате поглощения фоторецепторами тканей организма кванта лазерного света происходит усиленное образование синглетного кислорода, который запускает каскад биохимических реакций в организме. Под влиянием НИЛИ, обладающего уникальным свойством когерентности, возникают градиентные силы, действующие на клетки, в результате чего изменяется концентрация различных веществ, повышается температура микрочастиц, происходят изменения в ферментах и мембранах, возникает «клеточный массаж», способный влиять на процессы пролиферации и апоптоза. Градиентные силы изменяют свойства мембран эритроцитов, влияют на капилляры, улучшая кровоток и повышая кислородный обмен эритроцитов со стенками сосудов, способствуют формированию мультиферментных комплексов, которые изменяют структуру целого ряда ферментов [4, 6, 14].

В связи с наличием триггерных механизмов, точкой приложения которых при внутривенном воздействии является кровь, НИЛИ способно вызвать каскадный ответ на свое действие всех систем организма, что подтверждает множество изменений в гомеостазе. Речь идет о таких, как коррекция клеточного и гуморального иммунитета, повышение фагоцитарной активности макрофагов,

усиление бактерицидной активности сыворотки крови и системы комплемента, снижение уровня С-реактивного белка, уровня средних молекул и токсичности плазмы, возрастание в сыворотке крови содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, изменение уровня циркулирующих иммунных комплексов, увеличение количества лимфоцитов и изменение их функциональной активности, увеличение способности Т-лимфоцитов к розеткообразованию, рост ДНК-синтетической активности лимфоцитов, стабилизация соотношения субпопуляции Т-хелперов/Т-супрессоров, повышение неспецифической резистентности организма. Наряду с этим происходит улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции, регуляция гемостатического потенциала крови, сосудорасширяющее, противовоспалительное, анальгезирующее действие, нормализация ионного состава крови, повышение кислородно-транспортной функции крови, уменьшение парциального напряжения углекислого газа, увеличение артериовенозной разницы по кислороду, нормализация протеолитической активности крови, повышение антиоксидантной активности крови, стимуляция эритропоэза и внутриклеточных систем репарации ДНК при радиационных поражениях, нормализация обменных (белкового, липидного, углеводного) и регенераторных процессов [6, 7, 9, 14].

Эффективность ВЛОК в настоящее время доказана для целого ряда заболеваний. В акушерстве и гинекологии лазерная гемотерапия широко применяется в лечении гнойно-септических осложнений, которые занимают одно из первых мест в структуре материнской и неонатальной смертности. В этих случаях используют такие свойства ВЛОК, как противовоспалительное, бактерицидное, вирусолитическое и иммуномоделирующее [10].

В кардиологии ВЛОК применяют при гипертонической и ишемической болезнях сердца, в том числе и при инфаркте миокарда, при пороках сердца, инфекционно-аллергическом миокардите, острой коронарной недостаточности и наличии синдрома синусового узла. После двух сеансов ВЛОК при остром инфаркте миокарда исчезают болевой синдром и нарушение сердечного ритма, снижается количество экстрасистол и нормализуются некоторые биохимические показатели. При тромбозах нижних конечностей под влиянием ВЛОК происходит нормализация тромбоцитарного компонента гемостаза, улучшается микроциркуляция, расширяются сосуды и уменьшается гипоксия тканей [1, 2, 6, 7, 14].

Применение лазерной гемотерапии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта показало ее эффективность при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, дисплазиях

слизистой желудка, вирусном гепатите, механической желтухе, остром и хроническом холециститах и панкреатитах, циррозе печени, острой кишечной непроходимости. Поскольку лазерная гемотерапия действует на все звенья патогенеза язвенной болезни, язвы желудка заживают после в 91 % случаев 10–12 процедур ВЛОК. [6, 14].

Широко применяется ВЛОК в лечении неврологических заболеваний, в том числе при рассеянном склерозе, эпилепсии и церебральном инсульте. В случае ишемического поражения головного мозга лазерная гемотерапия эффективна в 86 % наблюдений и снижает смертность в 1,5–2 раза. [6, 14].

Применение ВЛОК в пульмонологии основано на его способности нормализовать функцию дыхания. При комплексном лечении в сочетании с лазерной гемотерапией больных бронхиальной астмой отмечена ремиссия в 92,1 % случаев с исчезновением приступов удушья на 5–6-й день [6, 14].

В лечении болезней урологического профиля отмечена эффективность лазеротерапии при гломерулонефрите, пиелонефрите, вторичном амилоидозе почек, ургентальной инфекции, простатитах и хронической почечной недостаточности [6, 14].

Лечебное действие лазерной гемотерапии в хирургической практике — многогранно. Этот метод используется для более быстрого заживления ран, лечение перитонита, нормализации состава красной крови после кровопотери и для восстановления деятельности сердечно-сосудистой системы после оперативного вмешательства [4, 13].

В литературе имеются работы, авторы которых подтверждают наличие у низкоинтенсивного лазерного излучения антикоагулянтных свойств. Под влиянием лазерной гемотерапии в крови уменьшается общее число тромбоцитов, снижается содержание фиброгена, повышается уровень гепарина и увеличивается фибринолитическая активность крови [1, 6, 7].

Широко используется лазерная гемотерапия в анестезиологии, поскольку ВЛОК защищает пациента от стресса, связанного с предстоящей операцией, и способствует гладкому течению наркоза, операционного и ближайшего послеоперационного периодов [6, 14].

В эндокринологии лазерная гемотерапия применяется при гипотиреозе и сахарном диабете. В последнем случае удается снизить суточную потребность в инсулине в 2 раза, поскольку ВЛОК обладает гипогликемическим, гиполипидемическим, иммунокорректирующими действиями, а также стимулирует остаточную инсулин-секреторную функцию поджелудочной железы и повышает способность организма утилизировать глюкозу [6, 14].

Способность низкоинтенсивного лазерного излучения стимулировать процессы регенерации и

пролиферации в человеческом организме заставляет онкологов с осторожностью относиться к его использованию при лечении злокачественных опухолей.

Экспериментальные исследования, выполненные *in vitro* и *in vivo*, не позволяют однозначно решить вопрос о влиянии низкоинтенсивного лазерного излучения на процессы прогрессии опухоли. При облучении культуры злокачественных клеток (асцитный рак Эрлиха, Hela, лимфома P-388, культуры L) установлено, что их жизнедеятельность зависит от дозы, длины волны, экспозиции и величины энергии лазерного излучения. При этом может наблюдаться как стимуляция, так и торможение роста опухолевых клеток. При воздействии лазерным излучением определенных физических характеристик непосредственно на опухоль животного возможно снижение ее роста с одновременной стимуляцией кроветворения. Внутривенное лазерное облучение крови НИЛИ длиной волны 0,63 мкм мышей с карциномой легкого Льюис, меланомой В-16, асцитным раком Эрлиха тормозит рост опухоли [6, 14].

Использование ВЛОК при отдельных заболеваниях в клинической онкологии не подтвердило его стимулирующего действия на злокачественный процесс. Более того, Б.П. Зырянов и др. обнаружили достоверное снижение числа больных с рецидивами и метастазами, получавших в послеоперационном периоде ВЛОК, по сравнению с контрольной группой. Отдаленные результаты специального лечения больных раком желудка на фоне ВЛОК до и после операции также свидетельствуют об отсутствии опухолевого роста под влиянием НИЛИ [5, 6, 14].

В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2000 по 2007 гг. впервые была проведена экспериментальная и клиническая работа по изучению свойств ВЛОК длиной волны не 0,633 мкм, которая традиционно применяется в клинической практике, а 0,67 мкм и мощностью на выходе световода 1,5–2,0 мВт. Исследовали влияние НИЛИ при внутривенном воздействии на рост саркомы-45 у крыс и метастазирование карциномы РЛ-67 у мышей, а также эффективность комбинированного лечения больных раком тела матки I стадии с использованием данного метода. В результате экспериментального исследования было установлено, что торможение роста опухоли под влиянием пяти процедур ВЛОК носит на всем протяжении исследования статистически значимый характер по сравнению с увеличением объема Са-45 у крыс контрольной группы. Изучение коэффициента торможения показало, что после процедур лазерной гемотерапии изучаемый показатель был выше минимального критерия его активной величины (≥ 50 –70 %) и находился в пределах 67,5–78,9 %. Это еще раз под-

твердило тормозящее влияние НИЛИ опосредованно через кровь на рост Са-45. Под воздействием ВЛОК удлинялась продолжительность жизни крыс в среднем на 12,2 дня. После проведения пяти сеансов лазерной гемотерапии у 20 % крыс Са-45 исчезла и в течение 90 дней после перевивки возобновления ее роста отмечено не было. Причины противоопухолевого действия ВЛОК до настоящего времени неизвестны, но И.Г. Клебановым и соавт. установлено, что под влиянием НИЛИ формируется прайминг лейкоцитов и увеличивается продукция различных прооксидантов, в том числе и оксида азота, который в больших дозах оказывает антипролиферативное действие и способен индуцировать процессы апоптоза [16]. Под влиянием пяти процедур лазерной гемотерапии происходило статистически значимое торможение процессов метастазирования у экспериментальных животных, при этом среднее количество метастазов в легких снижалось по сравнению с контролем в 4,2 раза. Данные, полученные в эксперименте, показали, что ВЛОК лазерным излучением длиной волны 0,67 мкм и мощностью 1,5–2,0 мВт препятствует росту опухоли и угнетает процессы метастазирования, что позволило в дальнейшем использовать лазерную гемотерапию для лечения больных раком тела матки [12, 15, 17].

Комбинированное лечение 297 больных раком тела матки, включающее сеанс предоперационной контактно-лучевой терапии в дозе 13,5 Гр на аппарате «MicroSelectron-HDR», операцию в объеме экстирпации матки с придатками и курс дистанционной лучевой терапии в дозе 40 Гр, проведенное с использованием 5, 8 и 10 процедур ВЛОК (5 процедур до начала специального лечения и 3 или 5 после операции) оказалось более эффективным, чем аналогичная, применяемая ранее этим больным специальная терапия без ВЛОК.

Дополнение комбинированного лечения лазерной гемотерапией позволило снизить число больных раком тела матки с послеоперационными осложнениями на 19,3 %, способствовало более быстрому заживлению операционных ран, нормализовало функцию кишечника и улучшало в послеоперационном периоде показатели красной крови.

Под влиянием 8 процедур ВЛОК происходила нормализация показателей иммунологического статуса, нарушенного в результате проведения комбинированной терапии, снижался уровень эстрадиола, повышалось содержание прогестерона и витамина Е в крови, что свидетельствовало о патогенетическом действии внутривенного лазерного облучения крови при карциноме эндометрия.

В результате большой клинической работы, проведенной в ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова было установлено, что дополнение

комбинированной терапии больных РТМ I стадии 10 процедурами ВЛОК лазерным излучением длиной волны 0,67 мкм и мощностью 1,5–2,0 мВт на выходе световода без использования дистанционной лучевой терапии приводит к угнетению процессов метастазирования и повышению до 100 % 5-летней общей наблюдаемой и безрецидивной выживаемости, увеличивая эти показатели на 15,9 и 14,3 % соответственно по сравнению с аналогичными величинами выживаемости пациенток, которым лазерную гемотерапию не проводили [8, 11, 17].

Таким образом, полученные в работе экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что ВЛОК НИЛИ длиной волны 0,67 мкм и мощностью на выходе световода 1,5–2,0 мВт может быть дополнительным методом специального лечения рака тела матки. Следует отметить, что внутривенное лазерное облучение крови с указанными выше параметрами в специальном лечении онкологических больных ранее не использовалось. В работе применяли лазерный свет красного диапазона длиной волны 0,67 мкм с мощностью на выходе световода 1,5–2,0 мВт, при этом длительность каждой процедуры была равна 30 мин, а их количество составляло 10.

Полученные в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова данные, свидетельствуют о возможности использования ВЛОК в клинической онкологии.

Список использованных источников

1. Азизов, Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови в комплексной коррекции микроциркуляторных нарушений у больных хроническими заболеваниями сосудов нижних конечностей в амбулаторно-поликлинических условиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.44 / Г.А. Азизов; Науч. центр хирургии. — М., 2005. — 36 с.
2. Безрукавишников, Ю.А. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения при нестабильной стенокардии / Ю.А. Безрукавишников // *Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении: материалы науч.-практ. конф.*, Москва, 5–6 окт. 2006 г. — М., 2006. — С. 110.
3. Бриль, Г.Е. Адаптогенные эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения / Г.Е. Бриль, Л.В. Гаспорян // *Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении: материалы науч.-практ. конф.*, Москва, 5–6 окт. 2006 г. — М., 2006. — С. 166.
4. Внутривенное лазерное облучение крови в комбинированном лечении больных раком тела матки / Т.М. Литвинова, В.С. Улащик, Л.А. Голубовская, И.С. Прудыус // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* — 2006. — № 1. — С. 24–28.
5. Ганцев, К.Ш. Возможности внутрисосудистого лазерного облучения крови при коррекции расстройств гомеостаза у больных раком желудка / К.Ш. Ганцев, И.И. Огий // *Лазерная медицина.* — 2005. — Т. 9, вып. 2. — С. 56–61.
6. Гейниц, А.В. Внутривенное лазерное облучение крови / А.В. Гейниц, С.В. Москвин, Г.А. Азизов. — М.; Тверь: Триада, 2006. — 144 с.
7. Залеская, Г.А. Механизмы взаимодействия низкоинтенсивного лазерного излучения с кровью / Г.А. Залеская, А.В. Кучинский // *Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении: материалы науч.-практ. конф.*, Москва, 5–6 окт. 2006 г. — М., 2006. — С. 171–172.
8. Использование противометастатического действия низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении больных раком тела матки / Т.М. Литвинова, И.А. Косенко, Ю.П. Истомин, Л.А. Фурманчук // *Сибир. онкол. журн.* — 2007. — № 1, прилож. — С. 51–54.
9. Каплан, М.А. Гистологические и морфологические эффекты и механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения / М.А. Каплан, А.М. Макела // *Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении: материалы науч.-практ. конф.*, Москва, 5–6 окт. 2006 г. — М., 2006. — С. 173–174.
10. Ковалев, М.И. Профилактика и лечение инфекционных осложнений после гинекологических операций с использованием НИЛП / М.И. Ковалев, С.Ю. Ветеркова // *Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении: материалы междунар. конф.*, Москва, 5–6 окт. 2006 г. — М., 2006. — С. 77.
11. Литвинова, Т.М. Квантовая гемотерапия как компонент лечения рака тела матки / Т.М. Литвинова // *Охрана материнства и детства.* — 2006. — № 1. — С. 10–15.
12. Литвинова, Т.М. О действии квантовой гемотерапии на процессы прогрессии опухоли в эксперименте / Т.М. Литвинова, Ю.П. Истомин, Г.И. Коробцова // *Эфферентная терапия.* — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 51–54.
13. Макаров, К.И. Возможности комбинированного использования лазеров при лечении гнойно-воспалительных осложнений в абдоминальной хирургии / К.И. Макаров, Г.В. Хан, А.Р. Шаюсов // *Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении: материалы междунар. конф.* — М., 2006. — С. 46–47.
14. Москвин, С.В. Основы лазерной терапии / С.В. Москвин, В.А. Буйлин. — Тверь: Триада, 2006. — 256 с.
15. О модифицирующем действии лазерного облучения крови при радиотерапии экспериментальных опухолей / Т.М. Литвинова, В.С. Улащик, Ю.П. Истомин, Л.А. Фурманчук // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.* — 2005. — № 6. — С. 7–10.
16. Роль оксида азота, цитокинов и активности супероксиддисмутазы в заживлении экспериментального рака у крыс / Г.И. Клебанов [и др.] // *Лазерная медицина.* — 2005. — Т. 9, вып. 1. — С. 23–31.
17. The role of laser hemotherapy in specialized treatment of corpus uteri cancer / I.V. Zalutsky, V.S. Ulashchik, E.A. Zhavrid, I.A. Kosenko, Yu.P. Istomin, T.M. Litvinova, L.A. Furmanchuk // *International Conference on Coherent and Nonlinear Optics, International Conference on Lasers, Applications, and technologies, Minsk, May 28 – June 1, 2007 г.* [Электронный документ]. — Minsk. — Режим доступа: <http://congress.phys.msu.ru/iconolat>.

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В СТАДИРОВАНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

С.А. Хоружик, И.А. Косенко, О.П. Матылевич, И.С. Дулинец, Т.М. Литвинова
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, г. Минск

Ключевые слова: рак шейки матки, магнитно-резонансная томография, стадирование, химиоэмболизация маточных артерий, регрессия опухоли.

Цель: изучить диагностические возможности магнитно-резонансной томографии в стадировании и оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии рака шейки матки с использованием результатов хирургического лечения в качестве патоморфологического стандарта.

Материалы и методы: Рассчитаны показатели диагностической эффективности магнитно-резонансной томографии для оценки инвазии опухоли в параметрии и выявления метастазов в лимфатических узлах таза у 40 больных раком шейки матки IIВ–IIIВ стадии, получивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2007–2009 гг. Оценены показатели регрессии опухоли после неoadьювантной химиотерапии с химиоэмболизацией маточных артерий.

Результаты: Чувствительность, специфичность и точность метода МРТ в диагностике инвазии рака шейки матки в параметрии составили 73 %, 77 % и 76 %, метастазов в лимфоузлах таза — 44 %, 90 % и 85 %, остаточной опухоли в шейке после неoadьювантной химиотерапии — 97 %, 100 % и 98 % соответственно.

Выводы: Магнитно-резонансная томография обладает высокой точностью в предоперационном стадировании и диагностике остаточной опухоли после неoadьювантной химиотерапии рака шейки матки.

THE USEFULNESS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN STAGING OF UTERINE CERVICAL CANCER AND EVALUATION OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY EFFECTIVENESS

S.A. Kharuzhyk, I.A. Kosenko, O.P. Matylevich, I.S. Dulinec, T.M. Litvinova

Key words: uterine cervix cancer, magnetic resonance imaging, staging, uterine arteries chemoembolization, tumor regression.

Objective: To investigate the diagnostic capabilities of magnetic resonance imaging in the staging of uterine cervix cancer and in the neoadjuvant chemotherapy effectiveness evaluation with use of surgical-pathologic verification.

Materials and Methods: Indices of diagnostic effectiveness of magnetic resonance imaging to assess parametrial invasion and metastases in the pelvic lymph nodes were calculated in 40 patients with stage IIВ–IIIВ uterine cervix cancer who received treatment at the National Cancer Center of Belarus between 2007 and 2009. Tumor regression parameters after neoadjuvant chemotherapy with uterine arteries chemoembolization were estimated.

Results: In the evaluation of parametrial invasion magnetic resonance imaging had a sensitivity, specificity and accuracy of 73 %, 77 % and 76 %, for pelvic lymph node metastases — 44 %, 90 % and 85 %, for residual tumor detection after neoadjuvant chemotherapy — 97 %, 100 % and 98 % respectively.

Conclusions: Magnetic resonance imaging has a high accuracy in the preoperative staging of the uterine cervix cancer and in the diagnosis of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь рак шейки матки (РШМ) занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости женщин и второе после рака тела матки среди злокачественных опухолей половых органов [1]. Стандартом лечения больных местно-распространенным РШМ является химиолучевая терапия. У ряда пациентов в случае сочетания РШМ с гинекологической

патологией проведение лучевой терапии противопоказано. При неполной регрессии опухоли после лучевой терапии возможности последующего хирургического лечения ограничены из-за развития постлучевого фиброза в клетчатке таза и увеличения частоты послеоперационных осложнений. В этой связи представляет интерес использование неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) для достижения максимальной регрессии опухоли и создания условий для радикальной операции [2].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает высокой контрастной разрешающей способностью, что делает ее одним из лучших методов для визуализации опухолей матки. При РШМ названный метод использовали для стадирования опухоли, оценки эффективности неoadъювантного лечения и диагностики рецидивов [3, 4, 5, 6, 7]. По данным разных авторов точность МРТ-стадирования РШМ достаточно высока и колеблется от 75 до 96 % [8, 9]. Вместе с тем, имеются разночтения в отношении МРТ-диагностики инвазии опухоли в параметрии (чувствительность от 38 до 76 %) и выявления метастазов в лимфатических узлах таза [3, 4, 10]. В ряде публикаций для верификации данных МРТ после неoadъювантного воздействия использовали либо динамическое наблюдение, либо результаты биопсии в качестве патоморфологического стандарта. Многие исследования имеют ретроспективный дизайн.

Цель данного исследования — изучить диагностические возможности метода МРТ в стадировании РШМ и оценке эффективности НАХТ с использованием результатов хирургического лечения в качестве патоморфологического стандарта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 40 больных РШМ, получивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2007–2009 гг. Возраст пациенток варьировал от 25 до 63 лет (в среднем 44,7 года). Гистологически у 36 женщин диагностирован плоскоклеточный рак, у 4 — аденокарцинома. РШМ ПВ стадии до начала специальной терапии имели 32 больные, ПШВ — 8.

Лечение включало два курса НАХТ с интервалом 3 недели и операцию. Особенностью данного исследования было проведение 2-го курса НАХТ в режиме химиоэмболизации маточных артерий (ХЭМА). Подробно методика ХЭМА описана в публикации Косенко И.А. и др. [11]. Два курса ХЭМА проведено 3 пациенткам, курс системной НАХТ и курс ХЭМА — 31 больной, два курса системной НАХТ — 6 женщинам. Спустя 3 недели после завершения второго курса НАХТ по клиническим данным и результатам МРТ проводили оценку противоопухолевого эффекта и решали вопрос о резектабельности опухоли. В случае недостаточной резорбции злокачественного процесса в параметральных отделах таза индивидуально в каждом случае принимали решение о проведении дополнительных курсов системной химиотерапии или лучевой терапии на область таза, после чего повторно рассматривали вопрос о хирургическом вмешательстве.

Всем больным выполнено МРТ таза до начала лечения и после окончания двух курсов НАХТ.

В большинстве случаев второе исследование являлось предоперационным. При проведении дополнительного лечения время до операции увеличивалось и МРТ повторяли. Всего 40 больным выполнено 103 МРТ-исследования органов таза. Время от окончания второго курса НАХТ до контрольного МРТ составляло в среднем 25,5 дня, от МРТ до операции — 14,7.

Исследование проводили на магнитно-резонансном томографе MAGNETOM Avanto фирмы Сименс (Эрланген, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Сканирование осуществляли с использованием следующих импульсных последовательностей: T2-взвешенные изображения (ВИ) в сагитальной плоскости (время повторения 4910 мсек., время эха 97 мсек., толщина среза 4,5 мм, время сканирования 4 мин.), трансверсальной (4000/97/4/3°12) и коронарной (3240/93/4/2°36) плоскостях, T1-ВИ в трансверсальной плоскости (598/11/5/4). T2-ВИ в коронарной плоскости включали нижний этаж брюшной полости, что позволяло оценивать состояние забрюшинных лимфатических узлов и выявить изменения со стороны почек.

Для суждения об эффективности неoadъювантного воздействия количественно рассчитывали степень регрессии опухоли. Для этого измеряли максимальный размер опухоли на МР-изображениях до и после НАХТ и использовали критерии RECIST: полная регрессия — полное исчезновение опухоли, частичная регрессия — уменьшение более чем на 30 %, стабилизация — уменьшение менее чем на 30 % или увеличение до 20 %, прогрессирование — увеличение более 20 % [12]. В динамике до и после НАХТ оценивали МР-признаки инвазии опухоли в параметрии (стадия сT2b), стенку таза (сT3b), мочевого пузыря и прямую кишку (сT4), а также состояние лимфатических узлов таза. В литературе четкие МР-критерии опухолевой инвазии параметриев отсутствуют. Нами изучена диагностическая эффективность следующих МР-симптомов: инвазия отсутствует — опухоль окружена кольцом гипоинтенсивной стромы со всех сторон; инвазия вероятна — разрыв кольца гипоинтенсивной стромы с четким наружным контуром; признаки инвазии — полное замещение кольца гипоинтенсивной стромы опухолью с узловатым или тяжистым наружным контуром. Признаками инвазии РШМ в стенку таза считали прямое распространение опухоли на мочеточники, внутренние подвздошные или obturatorные сосуды, obturatorные или грушевидные мышцы, в мочевой пузырь или прямую кишку — разрыв низко-интенсивного сигнала от их стенки. Лимфатические узлы таза считали увеличенными при размере по короткой оси более 1 см [13, 14].

Результаты предоперационного МРТ сравнивали с данными патоморфологического исследования удаленного органа, с учетом которых рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, прогностичности положительного результата (PPV), прогностичности отрицательного результата (NPV) и точности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При МРТ таза до начала лечения переход опухоли на влагалище отмечался у 8 (20 %) больных, тело матки — 12 (30 %), параметрии — 30 (75 %), стенку таза — 2 (5 %), мочевого пузыря — 1 (2,5 %). Случаев инвазии опухоли в сосуды и мышцы стенки таза, прямую кишку не было. Совпадение результатов клинического и МРТ-стадирования имело место в 62,5 % (25/40) случаев. Клинически была установлена более высокая стадия у 30 % (12/40 больных) и более низкая — у 7,5 % (3/40) (табл. 1).

После процедуры ХЭМА на КТ-изображениях четко определялось депонирование масляных эмболов в ткани опухоли как зона повышенной (около 150 единиц Хаунсфилда) плотности (рис. 1).

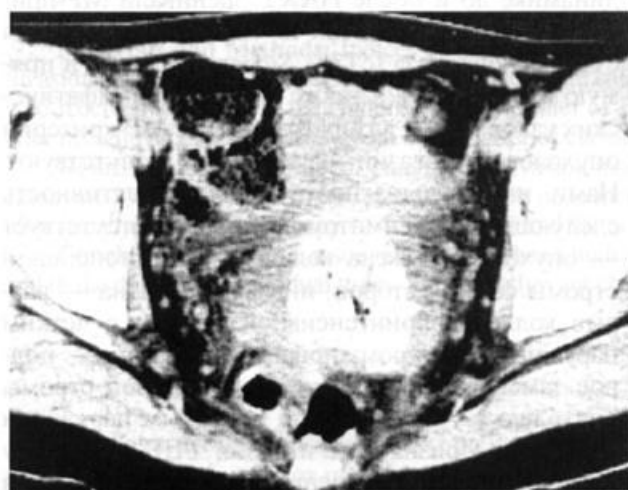
При МРТ химиоэмболы не визуализировались ни в одной из импульсных последовательностей, что объясняется физическими принципами формирования МР-сигнала (необходимы протоны водорода). В то же время, сама опухоль при КТ не отличалась по плотности от нормальных тканей матки и не визуализировалась, а при МРТ четко определяется на T2-ВИ как образование промежуточной интенсивности сигнала.

По данным МРТ-исследования максимальный размер опухоли до начала лечения варьировал от 2,8 до 7,6 см (в среднем $4,8 \pm 1,2$ см), после двух курсов НАХТ — от 0 до 7,3 см (в среднем $2,7 \pm 1,8$ см). Уменьшение опухоли в среднем составило $44,7 \pm 31,7$ %, в том числе после НАХТ с ХЭМА — $48,5 \pm 31,2$ %, после системной НАХТ — $13,8 \pm 25,9$ % ($p < 0,015$). Полная регрессия опухоли после двух курсов НАХТ по данным МРТ была достигнута у 17,5 % (7/40) больных, частичная регрессия — у 52,5 % (21/40), стабилизация — у 30 % (12/40), в том числе после НАХТ с ХЭМА — у 20,6 % (7/34), 55,9 % (19/34) и 23,5 % (8/34) соответственно.

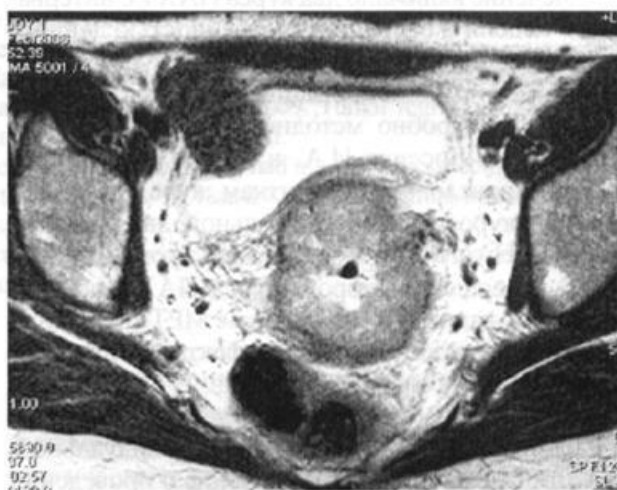
Таблица 1

Сравнительная характеристика местной распространенности РШМ до начала лечения по данным клинического стадирования и данных МРТ

Клиническая стадия	Стадия по данным МРТ							Всего
	cT1b1	cT1b2	cT2a	cT2b	cT3a	cT3b	cT4	
IIb	2	3	0	25	0	2	0	32
IIIb	0	1	1	5	0	0	1	8
Итого	2	4	1	30	0	2	1	40



а

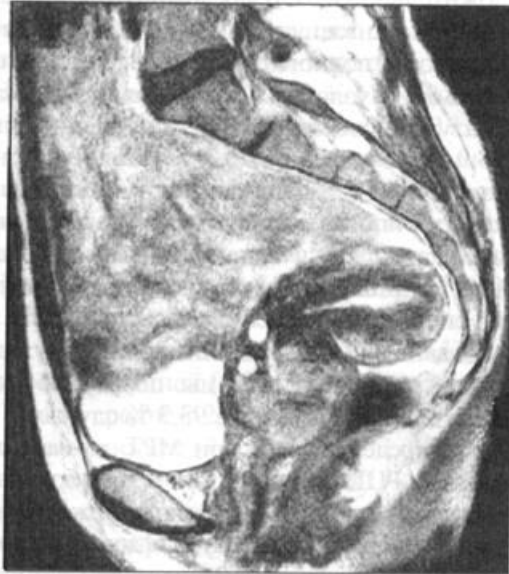


б

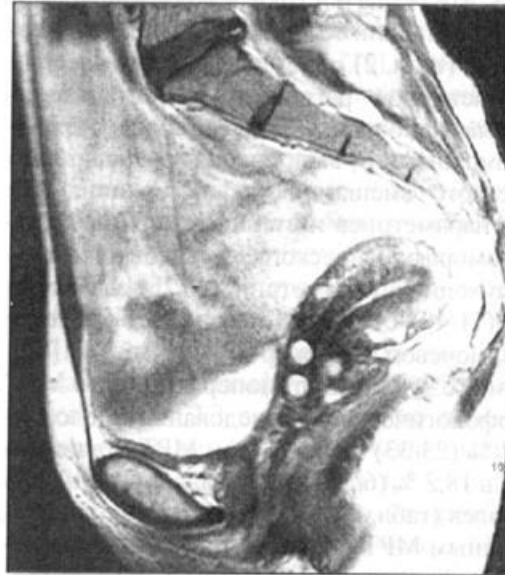
Рисунок 1 – КТ (а) и T2-ВИ таза в трансверсальной плоскости (б) больной РШМ стадии cT2b после проведения НАХТ с ХЭМА. Депонирование масляных эмболов в ткани опухоли четко определяется при КТ как зона повышенной плотности, что не представляется возможным визуализировать при МРТ

В случаях полной МР-регрессии опухоли в шейке матки переставал визуализироваться характерный очаг повышения сигнала на T2-ВИ, полностью (в 4 из 7 случаев) или частично (в 2 случаях) восстанавливалось кольцо гипоинтенсивной

цервикальной стромы (рис. 2). В 4 случаях при полной резорбции опухоли практически не отмечалось дефицита тканей шейки, в остальных трех — имели место частичное или полное отсутствие задней губы (рис. 3), а также выраженная атрофия всей матки.

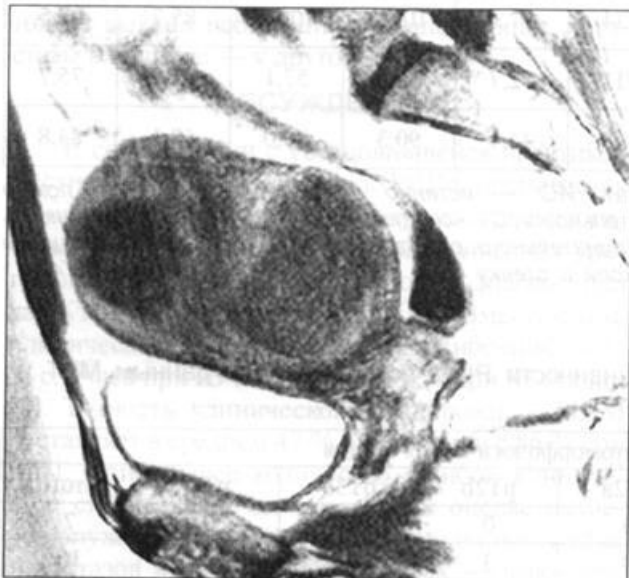


а



б

Рисунок 2 – Сагиттальные T2-ВИ таза больной РШМ стадии cT2b до (а) и после (б) двух курсов НАХТ (один с ХЭМА). Имеет место полная регрессия опухоли с восстановлением нормальной структуры шейки. Очаги повышения сигнала в шейке матки — Наботовы кисты



а



б

Рисунок 3 – Сагиттальные T2-ВИ таза больной РШМ стадии cT2b до (а) и после (б) двух курсов НАХТ (один с ХЭМА). Имеет место полная регрессия опухоли с восстановлением нормальной структуры передней губы шейки и полное отсутствие задней губы. Округлые образования сниженной интенсивности сигнала в теле матки — фибромиомы

При патоморфологическом исследовании в 5 из 7 случаев в шейке выявлены единичные резко дистрофичные клетки злокачественной опухоли, в одном — клеток рака не найдено и еще в одном случае выявлен очаг микроинвазивного рака (pT1a). Чувствительность, специфичность и точность МРТ-диагностики макроскопической остаточной составили 97,1 %, 100 % и 97,5 % соответственно (табл. 2).

При частичной регрессии или стабилизации опухоли наибольшее значение для определения возможностей выполнения радикального хирургического вмешательства имеет динамика состояния параметриев и стенки таза. По результатам патоморфологического исследования вращаение опухоли в параметрии (pT2b) выявлено у 27,5 % (11/40) больных, стенку таза (pT3b) у 5 % (2/40), мочевого пузыря (pT4) — у 2,5 % (1/40). Совпадение результатов предоперационного МРТ и патоморфологического исследования имело место в 69,7 % (23/33) случаев, при МРТ стадия завышалась в 18,2 % (6/33) и занижалась — в 12,1 % (4/33) случаев (табл. 3).

По данным МРТ опухолевые изменения в параметриях после двух этапов НАХТ регрессиро-

вали у 53,3 % (16/30) больных, причем у 5 из них имела место полная регрессия опухоли в шейке. После дополнительного лечения признаки параметриальной инвазии исчезли еще у 1 (2,5 %) пациентки. С учетом данных патоморфологического исследования при МРТ было 6 случаев ложно положительной и 3 случая ложно отрицательной диагностики инвазии параметриев. Чувствительность симптома полного замещения гипointенсивной стромы с узловатым или тяжистым наружным контуром составила 72,7 %, специфичность — 76,9 %, точность — 75,7 % (табл. 2). При использовании МР-симптома вероятной инвазии (разрыв кольца гипointенсивной стромы с четким наружным контуром) чувствительность повышалась до 90,9 % (лишь 1 из 11 случаев инвазии не выявлен), но специфичность снижалась до 53,8 %, точность составила 64,8 %. Наличие вокруг опухоли кольца гипointенсивной стромы позволило исключить инвазию параметриев в 93,3 % случаев.

Определявшаяся при МРТ до начала лечения инвазия РШМ в стенку таза у двух больных, сохранялась после НАХТ, что подтверждено на операции. В обоих случаях опухоль доходила до мочеточников, но еще не вызывала гидроуретеронефроза.

Таблица 2

Диагностические возможности МРТ в выявлении макроскопической остаточной опухоли, инвазии параметриев и метастазов в лимфатических узлах таза при РШМ после НАХТ

	ИП	ИО	ЛП	ЛО	Ч, %	С, %	PPV, %	NPV, %	Т, %
Остаточная опухоль	33/34	6/6	0/6	1/34	97,1	100,0	100,0	85,7	97,5
Инвазия параметриев	8/11	20/26	6/26	3/11	72,7	76,9	57,1	87,0	75,7
Метастазы в лимфатических узлах таза	4/9	28/31	3/31	5/9	44,4	90,3	80,0	57,1	84,8

Примечание: ИП — истинно положительный результат, ИО — истинно отрицательный, ЛП — ложно положительный, ЛО — ложно отрицательный, Ч — чувствительность, С — специфичность, PPV — прогностичность положительного результата, NPV — прогностичность отрицательного результата, Т — точность. При оценке инвазии параметриев исключены случаи вращаения опухоли в стенку таза (pT3b) и мочевого пузыря (pT4).

Таблица 3

Сравнительная характеристика местной распространенности РШМ после НАХТ по данным МРТ и патоморфологического исследования

Стадия по данным МРТ	Патоморфологическая стадия						Итого
	≤ pT1a	pT1b	pT2a	pT2b	pT3b	pT4	
Полная регрессия	7	0	0	0	0	0	7
cT1b	0	12	0	3	0	1	16
cT2a	0	0	1	0	0	0	1
cT2b	0	5	0	8	0	0	13
cT3b	0	0	0	0	2	0	2
cT4	0	1	0	0	0	0	1
Итого	7	18	1	11	2	1	40

У одной пациентки с гидроуретеронефрозом при МРТ и интраоперационно ложно диагностировано врастание опухоли в стенку таза (патоморфологически в параметриях — липогранулема) и мочевого пузырь. Еще у одной больной микроскопическая инвазия в мочевой пузырь при МРТ не была выявлена.

До начала лечения увеличение лимфатических узлов таза более 1 см по короткой оси по данным МРТ наблюдалось у 27,5 % (11/40) больных, после неoadъювантного лечения — у 17,5 % (7/40). В большинстве случаев увеличенные лимфоузлы локализовались вблизи бифуркации общих подвздошных сосудов и непосредственно под ней. Метастазы в тазовых лимфатических узлах патоморфологически установлены у 22,5 % (9/40) больных. Размер по короткой оси метастатически измененных лимфатических узлов, выявленных при МР перед операцией (4 больных), составил от 1,4 до 2,7 см (в среднем 2,2 см), при ложно положительной диагностике (3 больных) — 1,1–1,2 см, при ложно отрицательной (5 больных) — 5–8 мм. Лишь в 1 из 5 случаев ложно отрицательного заключения МРТ лимфатические узлы были оценены хирургом во время операции как подозрительные в отношении их метастатического поражения. Чувствительность МРТ-диагностики метастазов в лимфатических узлах таза составила 44,4 %, специфичность 90,3 %, точность 80 %, PPV 57,1 %, NPV 84,8 % (табл. 2).

С помощью МРТ был обнаружен метастаз в яичнике у одной больной, в тоже время, этот метод не выявил небольшие субкапсулярные метастазы в яичнике — у другой.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с установившейся практикой местная распространенность РШМ оценивается клинически, для чего используется гинекологический осмотр, цистоскопия, внутривенная урография. Результаты таких методов диагностики как КТ и МРТ не учитываются [15]. Вместе с тем, клиническая стадия оказывается ошибочной до 32 % случаев при IV стадии и до 65 % при III стадии [8]. Точность клинического стадирования РШМ составляет в среднем 47 % в сравнении с 86 % при МРТ. Наибольшее количество ошибок клиническое стадирование допускает при оценке размеров опухоли, инвазии в параметрии и стенку таза, метастазов в лимфатических узлах — факторов, имеющих существенное значение для выработки оптимальной тактики специального лечения [16].

По данным литературы точность МРТ в диагностике инвазии РШМ в параметрии составляет от 77 до 96 % [17]. В соответствии с полученными нами результатами, полный разрыв кольца

гипоинтенсивной стромы является очень чувствительным симптомом инвазии параметриев, но недостаточно специфичным (чувствительность 91 %, специфичность 54 %, точность 65 %). Разрыв стромы с узловатым или тяжистым наружным контуром более специфичен (77 %) и точен (76 %). Сохранение кольца стромы исключало инвазию параметриев в 93 % случаев, что согласуется с данными других авторов [16]. При большом размере опухоли сдавление гипоинтенсивной стромы и отек тканей могут привести к гипердиагностике инвазии опухоли в параметрии [16].

Одним из используемых критериев метастатического поражения лимфатических узлов таза является их увеличение более 1 см по короткой оси [13, 14]. Ряд авторов вводят дополнительный критерий для круглых лимфоузлов — более 8 мм [18]. В нашем исследовании средний размер метастатических лимфоузлов на МР-изображениях составлял 2,2 см, при ложно положительной диагностике лимфатические узлы были лишь незначительно увеличены (до 1,2 см), при ложно отрицательной — их размер не превышал 8 мм. Чувствительность и специфичность МРТ для выявления метастазов в лимфатических узлах таза при РШМ по данным литературы составляют 30–57 % и 73–93 % соответственно [13, 14], в нашем исследовании — 44 % и 90 %. Использование контрастных веществ на основе наночастиц оксида железа, избирательно накапливающихся в нормальных, но не метастатически измененных лимфоузлах, позволяет улучшить показатели до 100 % и 94 % соответственно [18].

Анализ литературных источников показывает, что МРТ является одним из ведущих методов объективной оценки регрессии РШМ после неoadъювантного воздействия. Так, в работе Vincens E. с соавт. [19] чувствительность и специфичность МРТ в выявлении остаточной опухоли при РШМ после химиолучевой терапии составили 80% и 55%. При этом результаты МРТ-исследований 36 % больных были расценены как неопределенные (невозможно дифференцировать остаточную опухоль и постлучевые изменения) и исключены из анализа [19]. В нашем исследовании МРТ показала высокую чувствительность (97 %), специфичность (100 %) и точность (98 %) при диагностике остаточной опухоли в шейке матки после НАХТ. После ХЭМА опухоль в среднем уменьшилась на 49 %, в то время как после системной химиотерапии — только на 14 %. Полная регрессия опухоли имела место только после НАХТ с ХЭМА.

ВЫВОДЫ

1. У больных РШМ после проведения НАХТ с ХЭМА КТ позволяет определить депонирование

масляных эмболов в ткани опухоли в виде зоны повышенной плотности (около 150 единиц Хаунсфилда), в то время как сама опухоль не отличается по плотности от нормальных тканей матки и не визуализируется.

2. На T2-взвешенных МР-изображениях опухоль имеет промежуточную интенсивность сигнала, что позволяет ее хорошо визуализировать, но выявить депонирование масляных эмболов не представляется возможным.

3. Признаками инвазии РШМ в параметрии при МРТ являются: полный разрыв кольца гипоинтенсивной стромы с четким наружным контуром (чувствительность 90,9 %, специфичность 53,8 %, точность 64,8 %), разрыв кольца стромы с узловатым или тяжистым наружным контуром (чувствительность 72,7 %, специфичность 76,9 %, точность 75,7 %); сохранение кольца гипоинтенсивной стромы исключает инвазию параметриев в 93 % случаев.

4. МРТ имеет относительно низкую чувствительность (44,4 %) при диагностике метастазов в лимфатических узлах таза; средний размер метастатически измененных лимфоузлов составляет 2,2 см, при ложно отрицательной диагностике — не превышает 8 мм.

5. МРТ-критериями резорбции опухоли шейки матки после НАХТ является исчезновение очага повышения сигнала на T2-ВИ, восстановление кольца гипоинтенсивной цервикальной стромы, восстановление тканей шейки матки или полное отсутствие ранее пораженных тканей, атрофия матки; чувствительность, специфичность и точность МРТ в выявлении макроскопической остаточной опухоли составляют 97,1 %, 100 % и 97,5 % соответственно.

6. Использование МРТ целесообразно для оценки эффективности НАХТ местно-распространенного РШМ и планирования хирургического вмешательства.

Список использованных источников

1. Злокачественные новообразования в Беларуси 1999–2008 / С.М. Поляков [и др.] / Под ред. И.В. Михайловой, И.В. Залуцкого. — Мн: РНПЦ МТ, 2009. — 205 с.
2. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer / P. Panici [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 24. — P. 467–470.
3. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study / S.H. Choi [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2004. — Vol. 28. — P. 620–627.
4. Carcinoma of the cervix: staging with MR imaging / K. Togashi [et al.] // *Radiology.* — 1989. — Vol. 171. — P. 245–251.
5. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (II–III стадия) / Л.А. Ашрафян [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2007. — № 4. — С. 63–71.
6. Возможности магнитно-резонансной томографии в клиническом стадировании рака шейки матки / С.А. Хоружик [и др.] // *Российская конференция по онкогинекологии: тез. докл., Москва, 8–9 апреля 2009 г.* — Москва, 2009. — С. 48.
7. Диагностические возможности МРТ при оценке остаточной опухоли у больных раком шейки матки после химиотерапии / С.А. Хоружик [и др.] // *Актуальные проблемы лучевой диагностики, лучевой терапии и радиационной безопасности: материалы науч.-практ. конф., Минск, 13 ноября 2009 / Под ред. Ю.Ф. Полойко.* — Минск: БелМАПО, 2009 — С. 156–158.
8. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix / E. Sala [et al.] // *Am. J. Radiol.* — 2007. — Vol. 188. — P. 1577–1587.
9. Magnetic resonance imaging of the cervix / K.R Zand [et al.] // *Cancer Imaging.* — 2007. — Vol. 7. — P. 69–76.
10. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? / H.H. Chung [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 37, № 5. — P. 370–375.
11. Непосредственные результаты хирургического вмешательства после неoadъювантной полихимиотерапии с селективной химиоэмболизацией маточных артерий у больных первично нерезектабельным раком шейки матки / И.А. Косенко [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2009. — № 3–4. — С. 121–124.
12. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors / P. Therasse [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92, № 3. — P. 205–216.
13. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study / H.J. Choi [et al.] // *Cancer.* — 2006. — Vol. 106, № 4. — P. 914–922.
14. The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer / W. Park [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 35, № 5. — P. 260–4.
15. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynecologic cancers // *Int. J. Gynecol. Obst.* — 2000. — Vol. 70. — P. 207–312.
16. Reznik, R.H. Imaging in cervical cancer: seeing is believing / R.H. Reznik // *Brit. J. Radiol.* — 2005. — Vol. 78. — P. S73–S85.
17. Diagnosis, staging, and surveillance of cervical carcinoma / H. Kaur [et al.] // *Am. J. Radiol.* — 2003. — Vol. 180. — P. 1621–1631.
18. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer / A.G. Rockall [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, № 12. — P. 2813–2821.
19. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results / E. Vincens [et al.] // *Cancer.* — 2008. — Vol. 113, № 8. — P. 2158–2165.