

## БЕЗПОСЕРЕДНІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РЕЗИСТЕНТНІ ФОРМИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

З метою підвищення ефективності хіміопроменевої терапії (ХПТ) 106 хворим на резистентні місцево поширені форми раку шийки матки (МП РШМ) проведено обстеження і ХПТ. Залежно від режиму високоенергетичної брахітерапії (HDR БТ) на установці Gyne Source пацієнтки розподілені на 2 основні групи. Хворим контрольної групи БТ проводили за стандартним методом джерелами Co60 середньої активності дози (MDR БТ) на установці АГАТ-ВУ. Усім хворим курс поєднаної променевої терапії проводили на тлі хіміотерапії – тегафур перорально в радіомодифікаційній дозі 800 мг на добу. Проведено аналіз ефективності й токсичності ХПТ за даними регресії пухлин шийки матки і ступеня ранньої місцевої токсичності лікування з боку критичних органів у хворих основних і контрольної груп. Встановлено, що використання HDR БТ при хіміопроменевому лікуванні хворих на МП РШМ сприяє прискоренню темпів і збільшенню ступеня регресії карцином шийки матки, підвищує показники загальної трирічної виживаності хворих порівняно зі стандартною методикою БТ джерелами 60Co середньої активності дози випромінювання і не призводить до збільшення частоти й проявів загальної і місцевої токсичності лікування.

**Ключові слова:** рак шийки матки, хіміопроменева терапія, поєднана променева терапія, брахітерапія, ранні променеві реакції.

С целью повышения эффективности химиолучевой терапии (ХЛТ) 106 больным резистентными местно распространенными формами рака шейки матки (MP РШМ) проведено обследование и ХЛТ. В зависимости от режима высокоэнергетической брахитерапии (HDR БТ) на установке Gyne Source больные распределены на 2 основные группы. Больным контрольной группы БТ проводили по стандартной методике, источниками 60Co средней активности дозы излучения (MDR БТ) на аппарате АГАТ-ВУ. Всем больным курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ) проводили на фоне химиотерапии – тегафур перорально в радиомодифицирующей дозе 800 мг в сутки. Проведен анализ эффективности и токсичности ХЛТ по регрессии опухолевого очага и выраженности местных лучевых реакций со стороны критических органов. Использование HDR БТ при ХЛТ больных МП РШМ способствует ускорению темпов и увеличения степени регрессии карцином шейки матки, увеличивает показатели общей 3-х летней выживаемости больных в сравнении со стандартной методикой БТ источниками 60Co средней активности дозы излучения и не приводит к увеличению частоты и выраженности общей и местной токсичности лечения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, химиолучевая терапия, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия, ранние лучевые реакции.

In order to improve chemoradiotherapy ( CRT ) 106 patients with refractory locally common forms of cervical cancer ( CC MT ) examined and CRT. Depending on the mode of high-energy brachytherapy (HDR BT) to install Gyne Source patients divided into 2 main groups. Patients in the control group BT was performed by the standard method Co60 source intermediate dose (MDR BT) to install AGAT- VU. All patients combined course of radiotherapy was performed against the backdrop of chemotherapy – Tegafurum radiomodifying oral dose of 800 mg per day. The analysis of the efficacy and toxicity of CRT according to regression of tumors of the cervix and the degree of toxicity of early local treatment by critical organs in patients with major and control groups. It was established that the use of HDR BT chemoradiotherapy in patients with cervical MP helps accelerate the pace and increase the degree of regression of cervical carcinomas, increases performance overall three-year survival of patients compared to the standard method 60Co source BT intermediate dose radiation does not increase the frequency and displays the total and local toxicity of treatment.

**Key words:** cervical cancer, chemoradiation therapy combined radiotherapy, brachytherapy, early radiation reactions.

**Вступ.** Підвищення ефективності лікування хворих на рак шийки матки (РШМ) і сьогодні лишається актуальною проблемою. Близько 45 % хворих гине протягом 5 років прогресування основного захворювання [1]. Серед основних методів впливу на інфільтративні місцево поширені форми РШМ (МП РШМ) поєднана променева терапія (ППТ) займає провідне місце. Проте застосування лише самостійної ППТ при МП РШМ, яким притаманна відносна радіорезистентність, є недостатньо ефективним. Прогресування пухлинного процесу супроводжується збільшенням об'єму первинного пухлинного вогнища, наявністю в ньому гіпоксичних і аноксичних зон, вираженою гетерогенністю клітинного складу, що сприяє резистентності утворімішені до дії іонізуючого випромінювання. Подолання радіостійкості злоякісних клітин – один зі шляхів підвищення ефективності ПТ при лікуванні онкологічних хворих [2; 3].

Можливість посилення локорегіонарного лікувального ефекту ПТ у хворих на МП РШМ останнім часом пов'язується з використанням радіомодуляційних властивостей цитостатичних препаратів, які дозволяють селективно підвищити радіочутливість злоякісних пухлин за рахунок порушення механізмів репарації ДНК, впливу на кінетичні процеси в пухлинах (синхронізація клітинних циклів), девіталізації резистентних до променевого впливу гіпоксичних клітин пухлини [3-5].

Досягнути максимальної резорбції пухлинного утвору без ризику тяжких ускладнень можливо лише при поєднанні дистанційного опромінення з контактною ПТ. Упровадження у світову клінічну практику сучасних багатофункціональних шлангових гама-терапевтичних установок, оснащених радіоактивними джерелами  $^{60}\text{Co}$  або  $^{192}\text{Ir}$ , які продукують енергію випромінювання високої активності – більше 12 Гр/год (high dose rate – HDR) – значно розширило терапевтичні можливості брахітерапії (БТ) [6; 7]. Використання HDR БТ дозволяє концентрувати за короткий термін високу потужність дози випромінювання безпосередньо в первинному пухлинному осередку, що збільшує вірогідність підвищення ефективності місцевого променевого лікування за рахунок значного деструктивного впливу на злоякісне новоутворення.

Мета роботи – підвищити ефективність хіміо-променевого лікування хворих на МП РШМ шляхом застосування високоенергетичної брахітерапії і хіміо-радіомодифікатора під час проведення курсу ППТ.

**Матеріали та методи дослідження.** У відділенні клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту протягом 2011-2013 рр. проведено хіміопроменево лікування 106 хворих на РШМ ІІВ–ІІІВ ( $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$ ) стадією поширеності пухлинного процесу. За морфологічною структурою у 47,2 % хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, у 28,3 % – пухлини аденогенного походження, у 5,7 % – карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинна, дрібноклітинна і т. п.), у 18,8 % хворих – недиференційовані пухлини.

Пацієнтки були розподілені на дві основні та контрольну групи. Середній вік хворих – від 29 до

74 років: в 1-й основній групі становив  $53,9 \pm 3,3$  роки, в 2-й основній групі –  $51,7 \pm 3,5$  роки, в контрольній –  $53,1 \pm 3,1$  роки. Групи хворих були однорідні між собою за основними характеристиками (вік, стадія захворювання, метод лікування, супутня патологія).

І основну групу склали 36 хворих на МП РШМ, яким упродовж курсу ХПТ проводили внутрішньопорожнинну БТ (ВП БТ) на апараті Gyne Source з джерелами  $^{60}\text{Co}$  високої активності дози випромінювання – 28,6 Гр/год (HDR) у режимі: разова осередкова доза (РОД) 5 Гр на т. А х 2 рази на тиждень, сумарна осередкова доза (СОД) 35-40 Гр за 7-8 фракцій. У ІІ основну групу увійшла 31 хвора на МП РШМ, яким HDR БТ проводили на апараті Gyne Source у режимі: РОД 7 Гр на т. А х 1 раз на тиждень, СОД 28-35 Гр за 4-5 фракцій. Контрольну групу становили 39 хворих на МП РШМ, яким БТ проводили на апараті Агат-ВУ з джерелами  $^{60}\text{Co}$  середньої активності випромінювання – 7,6 Гр/год (MDR – middle dose rate) згідно зі стандартами лікування онкологічних хворих у режимі: РОД 8 Гр на т. А х 1 раз на 6-7 діб, СОД 40-48 Гр за 5-6 фракцій. Дистанційну променево терапію усім хворим проводили на апараті ТераТрон, енергією 1,25 МеВ на ділянку малого тазу за стандартною методикою РОД 2 Гр 5 разів на тиждень до СОД 30 Гр за 15 фракцій. На ІІ етапі під час ДПТ первинне пухлинне вогнище екранували за допомогою свинцевих блоків і проводили методом чергування з ВП БТ до СОД 44-46 Гр на т. В. Враховуючи радіотолерантність органів, що оточують пухлину, від курсу ППТ на т. А СОД складала 77-89 Гр, на т. В – СОД 54-60 Гр.

З метою радіомодифікації хворі основних і контрольної груп під час проведення курсу ППТ приймали цитостатичний препарат – фторафур у дозі 800 мг/добу перорально за 2 прийоми.

Межі пухлинного вогнища визначали за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (УЗД) й магнітоядерної томографії (МРТ), співставляючи з даними клінічного огляду.

Визначення мішені опромінення й органів ризику проводили на комп'ютерному симуляторі з віртуальною симуляцією та винесенням референтних точок планування. Топометричну підготовку кожного сеансу HDR БТ проводили за допомогою мобільного рентгенівського апарату з С-дугою. Отриману інформацію передавали на систему дозиметричного планування Plus з подальшим встановленням референтної ізо дози, яка проходить через точку нормування – т. А. Референтну точку сечового міхура (т. В) визначали за рентгенограмами в центрі зображення балона катетера Фалея, а референтну точку прямої кишки (т. R) – на відстані 5 мм від місця контакту овоїдів із задньою стінкою піхви. Дозові навантаження розраховували у фронтальній та сагітальній площинах. При індивідуальному плануванні намагались досягнути рівномірного променевого навантаження з максимальними значеннями на референтний об'єм і мінімальними – на т. V і т. R.

Моніторинг ефективності ХПТ хворих на МП РШМ залежно від методики ВП БТ (HDR і MDR) проводили згідно з критеріями ВООЗ з урахуванням динаміки розміру найбільшого діаметру утвору-

мішені за даними клінічного обстеження, комплексного УЗД і МРТ зображень протягом курсу ХПТ, безпосередньо після його завершення та через 3 місяці.

Токсичність лікування оцінювали згідно з класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповнену критеріями Кооперативної групи дослідників на підставі клінічних спостережень, даних лабораторних досліджень, УЗД і, за необхідності, ендоскопічного обстеження. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням критерію Ст'юдента та електронно-обчислювальної техніки.

**Результати та обговорення.** Упродовж лікування і в найближчі 3 місяці після його завершення в жодній пацієнтки не відмічено тяжких (вище II ступеня) проявів токсичності з боку сечового міхура і прямої кишки. Ранні променеві цистити I і II ступеня були відзначені відповідно у 7 (19,4 %) і 3 (8,3 %) пацієнток I-ї групи, у 8 (25,8 %) і 3 (9,7 %) хворих II-ї основної групи та 5 (12,8 %) і 3 (7,7 %) хворих контрольної групи, які спостерігались у переважній більшості жінок похилого віку й у пацієнток із хронічною супутньою урологічною патологією незалежно від методу ВПБТ. Ранні променеві ректити та ентероколіти I ступеня спостерігали у 7 (19,4 %) і 3 (8,3 %) пацієнток I-ї групи, у 6 (19,4 %) і 6 (19,4 %) хворих II-ї основної групи та у 5 (12,8 %) і 5 (12,8 %) хворих контрольної групи. Ректити та ентероколіти II ступеня – у 3 (8,3 %) і 3 (8,3 %) пацієнток I-ї групи, у 3 (9,7 %) і 3 (9,7 %) хворих II-ї основної групи та у 3 (7,7 %) і 3 (7,7 %) хворих контрольної групи. Справжніх ранніх променевих ректитів II ступеню, спровокованих проведенням ВПБТ, у хворих основних і контрольної групи упродовж ХПТ не виявлено. Переважно відмічались загострення

хронічного геморою та/чи явища ентероколіту, які розвивались на тлі ДПТ. Через 3 місяці після лікування у пацієнток основних і контрольної групи були діагностовані променеві ректити I і II ступенів, що становили в середньому 9,2 % і 4,8 % відповідно.

Місцеві мукозити в/3 піхви I ступеня (гіперемія слизової оболонки) і II ступеня (плівчасті епітеліти піхви) були відзначені відповідно у 13 (36,1 %) і 3 (8,3 %) пацієнток I-ї групи, у 12 (38,7 %) і 3 (9,7 %) хворих II-ї основної групи та 14 (35,9 %) і 3 (7,7 %) хворих контрольної групи.

Збільшення кількості та проявів місцевої токсичності з боку критичних органів у хворих основних груп, яким проводили HDR БТ на тлі прийому фторафуру в радіомодифікаційній дозі, не відзначено.

Аналіз безпосередніх результатів ХПТ хворих на МП РШМ свідчить на користь використання високоенергетичної ВП БТ. Так, у пацієнток I-ї та II-ї основних груп, яким ВП БТ проводили на установці Gyne Source (HDR БТ), регресія пухлинних утворів була більш вираженою, порівняно з хворими контрольної групи (MDR БТ). Повна регресія первинного пухлинного утвору зареєстрована у 8 (22,2 %) пацієнток I-ї групи, у 9 (29,1 %) хворих II-ї основної групи та у 8 (20,5 %) хворих контрольної групи. Часткова регресія відзначена у 18 (50,0 %) хворих I-ї групи, у 17 (54,8 %) – II-ї основної групи та у 16 (41,0 %) пацієнток контрольної групи. Відзначено чітку тенденцію до збільшення регресії пухлин у хворих II-ї основної групи з відносно радіорезистентними формами МП РШМ, яким проводили HDR БТ у режимі РОД 7 Гр, СОД 35-40 Гр. Це може бути наслідком посиленого деструктивного впливу іонізуючого випромінювання високої активності на пухлинну мішень.

Таблиця 1

**Регресія пухлин шийки матки залежно від методики ВП БТ безпосередньо після ХПТ хворих на МП РШМ**

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та %)				P
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу	
I основна група ВПБТ (HDR) РОД = 5 Гр, n = 36	8 (22,2 %)	18 (50,0 %)	10 (27,8 %)	–	P > 0,05
II основна група ВПБТ (HDR) РОД = 7 Гр, n = 31	9 (29,1 %)	17 (54,8 %)	5 (16,1 %)	–	P > 0,05
Контрольна група ВПБТ (MDR), РОД = 8 Гр, n = 39	8 (20,5 %)	16 (41,0 %)	15 (38,5 %)	–	P > 0,05

Таблиця 2

**Регресія пухлин шийки матки залежно від методики ВП БТ через 3 місяці після ХПТ хворих на МП РШМ**

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та %)				P
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу	
I основна група ВПБТ (HDR) РОД = 5 Гр, n = 36	9 (25,0 %)	19 (52,8 %)	8 (22,2 %)	–	P > 0,05
II основна група ВПБТ (HDR) РОД = 7 Гр, n = 31	10 (32,2 %)	18 (58,1 %)	3 (9,7 %)	–	P > 0,05
Контрольна група ВПБТ (MDR), РОД = 8 Гр, n = 39	8 (20,5 %)	16 (41,0 %)	16 (38,5 %)	–	P > 0,05

Проведений аналіз віддалених результатів лікування 106 хворих на МП РШМ відповідно до прийнятого актуріального методу Каплана-Майера. Строк спостереження за пацієнтками становив від 6 до 36 місяців. Дані загальної виживаності хворих на МП РШМ протягом 36 міс. і безрецидивної трирічної виживаності цих пацієнток залежно від застосованої методики ВП БТ представлені в таблицях 3 і 4. Згідно з цими даними, ефективність ХПТ хворих на МП

РШМ за критерієм загальної трирічної виживаності вище у хворих II і I основних груп:  $(63,0 \pm 0,09) \%$  – при використанні режиму фракціонування РОД у т. А – 7 Гр х 1 раз на тиждень за 4-5 фракцій і  $(59,6 \pm 0,13) \%$  – при РОД 5 Гр двічі на тиждень за 7-8 фракцій порівняно з групою контролю  $(51,3 \pm 0,12) \%$ , де ВПБТ проводили за стандартним методом, джерелами  $Co^{60}$  середньої активності дози (MDR БТ) на установці АГАТ-ВУ.

Таблиця 3

**Показники загальної трирічної виживаності хворих на МП РШМ залежно від застосованої методики ВПБТ**

Часові інтервали	Групи хворих залежно від методики ВПБТ			P
	I основна група ВПБТ (HDR) РОД = 5 Гр, n = 36	II основна група ВПБТ (HDR) РОД = 7 Гр, n = 31	Контрольна група ВПБТ (MDR), РОД = 8 Гр, n = 39	
	Кількість хворих, n та (% виживаності)	Кількість хворих, n та (% виживаності)	Кількість хворих, n та (% виживаності)	
12 місяців	30 ( $82,9 \pm 0,06$ )	30 ( $96,8 \pm 0,03$ )	33 ( $84,2 \pm 0,06$ )	$P > 0,05$
24 місяців	26 ( $74,0 \pm 0,08$ )	25 ( $79,7 \pm 0,08$ )	25 ( $62,9 \pm 0,08$ )	$P > 0,05$
36 місяців	21 ( $59,6 \pm 0,13$ )	20 ( $63,0 \pm 0,09$ )	24 ( $51,3 \pm 0,12$ )	$P > 0,05$

Таблиця 4

**Показники безрецидивної трирічної виживаності хворих на МП РШМ залежно від застосованої методики ВПБТ**

Часові інтервали	Групи хворих залежно від методики ВПБТ			P
	I основна група ВПБТ (HDR) РОД = 5 Гр, n = 36	II основна група ВПБТ (HDR) РОД = 7 Гр, n = 31	Контрольна група ВПБТ (MDR), РОД = 8 Гр, n = 39	
	Кількість хворих, n та (% виживаності)	Кількість хворих, n та (% виживаності)	Кількість хворих, n та (% виживаності)	
12 місяців	21 ( $58,7 \pm 0,08$ )	26 ( $83,9 \pm 0,07$ )	15 ( $39,8 \pm 0,08$ )	$P > 0,05$
24 місяців	15 ( $42,9 \pm 0,09$ )	20 ( $64,4 \pm 0,09$ )	9 ( $25,4 \pm 0,08$ )	$P > 0,05$
36 місяців	11 ( $31,5 \pm 0,09$ )	18 ( $57,2 \pm 0,09$ )	7 ( $18,2 \pm 0,08$ )	$P > 0,05$

Таку саму тенденцію відзначено при вивченні показників безрецидивної трирічної виживаності хворих на МП РШМ після застосування різних методик ВПБТ:  $(57,2 \pm 0,09) \%$  в II основній групі,  $(31,5 \pm 0,09) \%$  – I основній групі та  $(18,2 \pm 0,08) \%$  в групі контролю.

Побудова кривих виживаності виконано з використанням програми MS Excel. Результати загальної виживаності хворих протягом 36 міс. і безрецидивної трирічної виживаності цих пацієнток залежно від застосованої методики ВПБТ представлені на рис. 1, 2.

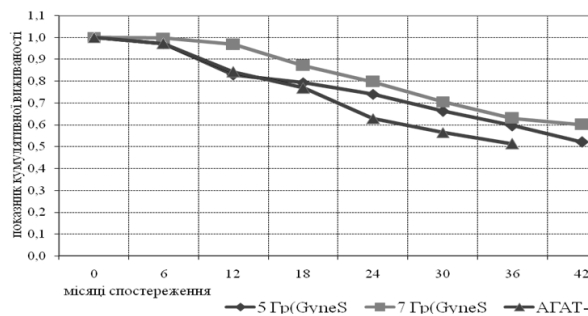


Рис. 1. Показники загальної трирічної виживаності хворих на МП РШМ після застосування різних методик ВПБТ

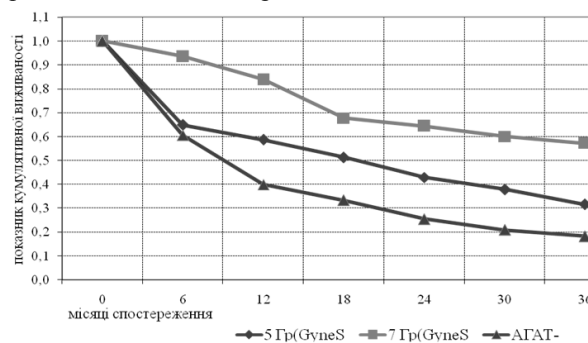


Рис. 2. Показники безрецидивної трирічної виживаності хворих на МП РШМ після застосування різних методик ВПБТ

**Висновки.** Застосування HDR БТ на апараті Gyne Source у процесі хіміопроменевого лікування хворих на резистентні, місцево поширені форми РШМ не призводить до надмірної токсичності і збільшення частоти й проявів загальної і місцевої токсичності лікування, сприяє прискоренню темпів і збільшенню ступеня регресії карцином шийки матки, а також

збільшує показники загальної трирічної виживаності хворих на 13,9 % (при застосуванні режиму фракціонування РОД 5 Гр) і на 18,6 % (при використанні режиму РОД 7 Гр) порівняно з використанням стандартного режиму MDR БТ на установці АГАТ-ВУ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / уклад.: З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. Нац. канцер-ресстру України. – К., 2013. – № 14. – 120 с.
2. Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки / О. А. Кравец, Ю. В. Андреева, О. В. Козлов, М. И. Нечушкин // Медицинская физика. – 2009. – № 2 (42). – С. 10–17.
3. Консервативне лікування місцевопоширених форм раку шийки матки та можливості його удосконалення / В. С. Іванкова, Т. В. Хруленко, Г. М. Шевченко [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. – 2008. – № 2. – С. 38–42.
4. Мечов Д. С. Радіомодифікація пухлин – реальна перспектива підвищення ефективності променевого лікування / Д. С. Мечов, В. П. Івчук // Променева діагностика, променева терапія. – 2005. – № 4. – С. 58–61.
5. Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy results of a phase-II study / Hans-Georg Strauss, T. Kuhnt, C. Laban [et al.] // Strahlentherapie und Onkologie – 2002. – Vol. 178. № 7. – P. 378–385.
6. Limbergen V. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки / V. Limbergen // Современные аспекты онкогинекологии : материалы Европейской школы онкологии. – М., 2009. – С. 11–27.
7. Evaluation of HDR brachytherapy fraction dose on local control and complications rate in patients with cervical cancer IB and IIA / Sylwia Kellas-Slecza, Brygida Biaias, Marek Fijaikowski [et al.] // J. Contemp. Brachyther. – 2009. – № 3. – P. 187.

**Рецензенти:** **Солодянникова О. І.**, професор;  
**Хворостенко М. І.**, професор.

© Іванкова В. С., Барановська Л. М.,  
Хруленко Т. В., Скоморохова Т. В.,  
Палій М. І., 2014

*Дата надходження статті до редколегії 19.05.2014 р.*

**ІВАНКОВА Валентина Степанівна** – доктор медичних наук, професор, завідувач науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ.

**Коло наукових інтересів:** радіаційна медицина.

**БАРАНОВСЬКА Лідія Михайлівна** – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії вищої категорії, старший науковий співробітник науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ.

**Коло наукових інтересів:** радіаційна медицина.

**ХРУЛЕНКО Тетяна Валеріївна** – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії вищої категорії, завідувач блоку брахітерапії відділення клінічної радіоонкології Національного інституту раку, м. Київ.

**Коло наукових інтересів:** радіаційна медицина.

**СКОМОРОХОВА Тетяна Володимирівна** – лікар з променевої терапії вищої категорії, науковий співробітник науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ.

**Коло наукових інтересів:** радіаційна медицина.

**ПАЛІЙ Максим Ігорович** – лікар з променевої терапії відділення клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку, м. Київ.

**Коло наукових інтересів:** радіаційна медицина.