

- Іванкова В. С.,**
д-р мед. наук, професор, завідувач
науково-дослідного відділення радіаційної онкології
Національного інституту раку, м. Київ, Україна
- Нестеренко Т. М.,**
лікар-променевий терапевт, аспірант
науково-дослідного відділення радіаційної онкології
Національного інституту раку, м. Київ, Україна
- Хруленко Т. В.,**
канд. мед. наук, лікар-радіолог вищої категорії,
завідувач блоку брахітерапії відділення клінічної радіоонкології
Національного інституту раку, м. Київ, Україна
- Барановська Л. М.,**
канд. мед. наук, старший науковий співробітник
відділення радіаційної онкології
Національного інституту раку, м. Київ, Україна
- Гореліна Г. Л.,**
лікар-радіолог вищої категорії відділення
клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії
Національного інституту раку, м. Київ, Україна
- Отроценко І. П.,**
лікар-радіолог вищої категорії, завідувач відділення
клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії
Національного інституту раку, м. Київ, Україна
- Шевченко Г. М.,**
лікар-радіолог вищої категорії, завідувач консультативною
поліклінікою Національного інституту раку, м. Київ, Україна
- Перепечкіна В. Т.,**
лікар-променевий терапевт вищої категорії
відділення дистанційної променевої терапії
Національного інституту раку, м. Київ, Україна
- Галяс Г. В.,**
інженер-радіолог I категорії відділу дозиметрії
іонізуючого випромінювання та радіаційної безпеки
Національного інституту раку, м. Київ, Україна
-

ВПЛИВ МІСЦЕВОЇ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНВАЗИВНІ ФОРМИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Удосконалення хіміопроменевої терапії за рахунок мультифакторного підходу до лікувального процесу хворих на місцево поширений рак шийки матки. Проведена хіміопроменева терапія 149 хворим на місцево поширений рак шийки матки ІІВ–ІІІВ стадією пухлинного процесу ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) за розробленими методами комплексної консервативної терапії з урахуванням індивідуального планування курсу променевої терапії за критерієм не перевищення рівня толерантності нормальних тканин. Була оцінена вираженість загальних та місцевих хіміопроменевих реакцій з боку «критичних» органів та систем. Токсичні ефекти лікування по кількості та ступеню вираженості у досліджених групах не відрізнялись від контрольної та не перевищували ІІ ступеня.

Ключові слова: рак шийки матки; хіміопроменева терапія; критичні органи та системи.

Вступ. За даними світової статистики, 1/3 всіх пухлин у жінок складають рак молочної залози та рак шийки матки (РШМ). Поширеність онкогінеколо-

гічних захворювань у нашій країні досить велика і досягає більше 16 тисяч нових випадків щорічно. Відзначається виражена тенденція до омолодження

багатьох локалізацій раку, особливо РШМ. В Україні у 2014 р. захворюваність на РШМ складала 22,5 випадки на 100 тис. населення і 55,3 % пацієнток на РШМ – це жінки у віці 30–54 років. За рахунок відсутності скринінгу ранньої діагностики РШМ з активним виявленням жінок з фоновими та передпухлинними процесами внаслідок цілого ряду соціальних і економічних причин, в Україні ця патологія в 70 % випадків виявляється на пізніх III–IV стадіях, що призводить до смертності протягом року з моменту встановлення діагнозу у майже 19 % українських жінок із вперше виявленим РШМ [8].

Отже, РШМ в Україні, як і у всьому світі, продовжує утримувати лідируючі позиції в структурі жіночої онкологічної захворюваності та смертності, що є важливою медичною, психологічною і соціальною проблемою в усіх економічно розвинених країнах. Поєднана променева терапія (ППТ) це єдино-можливий метод вибору для інвазивних, неоперабельних пухлин шийки матки ІІВ–ІІІВ стадії і в той же час це метод радикального лікування таких хворих. Ефективність променевої терапії (ПТ) карцином шийки матки за критерієм п'ятирічної виживаності при ІІВ стадії коливається у межах від 42 до 64,2 %. при ІІІ – від 23 до 44,4 %. Головною метою променевого лікування є вибір оптимальних умов, за яких первинна пухлина шийки матки та зони її регіонарного поширення (мішень опромінювання) підлягають максимальному деструктивному впливу, регресії зі збереженням функціональної анатомії малого тазу та мінімальним променевим навантаженням (критичні органи). Радикальна програма ППТ хворих на місцево поширені форми раку шийки матки (МП РШМ) передбачає опромінення великих об'ємів з підведенням високих терапевтичних доз на межі толерантності тканин, проте результати лікування нерідко лишаються невтішними. Оптимізація консервативного лікування хворих на МП РШМ у межах наявних стандартів, розробка нових методик дистанційної променевої терапії (ДПТ) та внутрішньопорожнинної брахітерапії (ВПБТ) з використанням висогоенергетичних апаратів та джерел високої потужності, які дозволяють концентрувати у пухлинному вогнищі терапевтичні дози опромінення з мінімально можливим променевим навантаженням на критичні органи (сечовий міхур та пряму кишку) у «зонах ризику», є особливо актуальною [1; 2].

Спроби створення систем аналізу та оцінки променевих реакцій та ушкоджень привели до появи ряду національних і міжнародних класифікацій, кожна з яких мала ряд переваг та недоліків. Найбільш клінічно прийнятною та поширеною є класифікація Радіотерапевтичної онкологічної групи разом із Європейською організацією із дослідження та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995), доповнена критеріями Кооперативної групи дослідників. На відміну від інших, ця класифікація передбачає реєстрацію усіх ранніх та пізніх проявів токсичності лікування [2; 4; 6; 10].

Токсичність ППТ РШМ за клінічними ознаками поділяють на загальну і місцеву. До показників загальної токсичності відносяться: ступінь мієлосупресії, вміст печінкових ферментів та показників згортання крові, динаміка рівня білірубину, креатиніну та сечовини у сироватці крові, а також виразність таких

симптомів, як нездужання, нудота, блювота. Локальна токсичність характеризується частотою та проявами дерматитів, циститів, ректитів, кольпітів [1–3].

За терміном виникнення місцеві токсичні прояви поділяють на ранні і пізні променеві реакції та ушкодження. Ранні променеві мукозити розвиваються у процесі променевої терапії та/або в найближчі 90–100 діб після її завершення. Згідно з радіобіологічними дослідженнями – це крайній термін відновлення сублетально ушкоджених клітин. Поділ місцевих променевих ушкоджень на ранні і пізні має клінічне значення, зважаючи на різний патогенез їх виникнення і підходи до лікування. Ранні променеві реакції є наслідком впливу іонізуючого випромінювання на генетичний апарат неушкоджених пухлинним процесом клітин, уповільнення репаративних процесів та функціональних розладів, насамперед, порушення кровообігу. Подібні реакції мають, зазвичай, тимчасовий і зворотній характер. Більш вразливими є радіочутливі активно регенеруючі тканини [2; 7].

У механізмі розвитку пізніх променевих ушкоджень лежать порушення кровоносних та лімфатичних судин. Внаслідок глибоких гістохімічних і гістологічних змін пізні місцеві променеві ускладнення мають тенденцію до прогресування. З часом зростає ймовірність розвитку променевих ушкоджень, для яких характерним є тривалий торпідний клінічний перебіг [1; 5; 6].

Згідно з рекомендаціями Міжнародної комісії з радіаційного захисту частота променевих ускладнень не має перевищувати 5 %. Недопустимими є токсичні прояви лікування IV–V ступеня [2; 5; 6].

З метою посилення канцероцидної дії ПТ сьогодні проводиться розробка індивідуальних програм цитотоксичної терапії з використанням хіміорадіомодуючих препаратів залежно від анатомо-морфологічних особливостей пухлини та її здатності реагувати на терапевтичні впливи. Якість життя онкологічних хворих є визначальним критерієм ефективності консервативної терапії та не менш важливим, ніж об'єктивна клінічна відповідь пухлини (регресія пухлинного вогнища). Тому, індивідуальне коректне планування променевого лікування, пошук засобів профілактики та лікування променевих реакцій та ускладнень хіміопротекторної терапії (ХПТ) для пацієнтів з МП РШМ є надзвичайно актуальною і, на жаль, не вирішеною проблемою [3, 7–9].

Мета нашого дослідження удосконалення ХПТ МП РШМ за рахунок мультифакторного підходу до лікувального процесу.

Матеріал та методи

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку упродовж 2011 – 2014 рр. проводили ППТ та ХПТ за попередньо розробленими методами 149 хворим на МП РШМ ІІВ–ІІІВ стадією пухлинного процесу ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$). Вік хворих становив від 25 до 75 років, в середньому – $(49,8 \pm 1,6)$ р.

Усім пацієнткам до початку лікування проводилось ретельне комплексне обстеження з метою визначення усіх можливих параметрів пухлини, стану «критичних органів» (сечовий міхур, пряма кишка, піхва), супутньої екстрагенітальної патології.

За морфологічною структурою у 96 хворих (64,4 %) діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня

диференціації (високо диференційований – 12 пацієнток (8,0 %), помірно диференційований – 59 (39,6 %), низько диференційований – 25 (16,8 %), у 38 хворих (25,5 %) – виявлені пухлини аденогенного походження; у 10 (6,7 %) – карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинні, дрібноклітинний і т. п.), у 5 пацієнток (3,4 %) – недиференційовані пухлини.

Щодо характеру росту, спостерігались лише змішані форми МП РШМ. Екзо-ендофітні карциноми з вираженим екзофітним компонентом епідермоїдного походження різного ступеня диференціації виявлено у 75 хворих (50,3 %), переважно помірнодиференційовані 52 (34,9 %), а високодиференційовані у 11 (7,4 %) і низькодиференційовані у 12 хворих (2,0 %). Пухлини шийки матки змішаного характеру з більш вираженим ендоефітним компонентом – у 74 пацієнток (49,7 %), з яких у 21 (14,1 %) мав місце епідермоїдний рак у 13 (8,7 %) – низького ступеню диференціації, у 7 (4,7 %) помірно, у 1 хворій (0,7 %) – високодиференційовані форми, карциноми аденогенного походження – у 38 (25,5 %), у 5 (3,4 %) хворих виявлені недиференційовані пухлини, у решти – пухлини інших гістологічних форм.

Масивна інфільтрація параметральної клітковини до стінок тазу з одного боку (з протилежного – інфільтрація була менш вираженою або взагалі не спостерігалась) встановлена у 34 пацієнток (22,8 %). Масивні інфільтрати з обох боків виявлені у 73 хворих (48,9 %). У 28 пацієнток (18,8 %) діагностовано залучення до канцероматозного процесу тіла матки. У 53 хворих (35,6 %) масивні інфільтрати в малому тазі поєднувались з поширенням процесу на склепіння піхви, у 21 (14,1 %) – виявлено ураження стінок піхви до середньої третини, у 11 (7,4 %) – до нижньої третини. Деформація пухлиною задньої стінки сечового міхура спостерігалась у 20 (13,4 %) хворих. Зі 149 обстежених пацієнток ураження здухвинних лімфатичних вузлів з одного боку діагностовано у 43 хворих (28,9 %), з обох боків у 24 пацієнток (16,1 %).

Із загальносоматичних та супутніх гінекологічних захворювань в анамнезі у всіх 149 хворих відзначались патологія сечовидільної системи (пієлонефрит – у 28 (18,8 %) хворих, цистит – 45 (30,2 %)); хронічне запалення додатків матки у 31 (20,8 %) пацієнток; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту – у 43 (28,9 %); цукровий діабет у стадії компенсації та субкомпенсації – у 12 (8,1 %) хворих; хронічна патологія серцево-судинної системи – у 25 (16,7 %).

Тактику ППТ визначали індивідуально, виходячи з поширеності пухлинного процесу, його топографічних особливостей. Параметри обраних об'ємів опромінення визначали виходячи з клініко-рентгенологічної інформації та комп'ютерної томографії (КТ) зображень пухлинного вогнища. При створенні індивідуальних програм ППТ для хворих на МП РШМ виходили з необхідності підведення канцероцидних доз іонізуючого випромінювання до первинного пухлинного вогнища (т. А) – 80–85 Гр, на параметральну клітковину і регіонарні лімфатичні вузли (т. В) – 60 Гр, з оглядом на радіотолерантність оточуючих пухлину неушкоджених органів і тканин.

Дистанційне опромінювання здійснювали хворим основних груп з використанням конформного методу

опромінення на лінійному прискорювачі (ЛП) Clinac 2100 та впровадження його у клінічну практику. За технологією конформної променевої терапії (КПТ) дистанційного опромінення та високодозової брахітерапії (high dose rate – HDR БТ) проведено лікування у 110 хворих основних груп на МП РШМ. Пацієнткам контрольної групи проводили ДПТ методом конвенційного опромінення на кобальтовому апараті типу ТераТрон енергією 1,25 МеВ та БТ на апараті АГАТ-ВУ з джерелами випромінювання ^{60}Co з середньою активністю дози випромінювання (middle dose rate – MDR).

Хворим досліджуваних груп проводили КПТ на радіотерапевтичному комплексі – ЛП Clinac 2100, до складу якого входить плануюча система ECLIPSE.

Важливою перевагою комп'ютерного планування є можливість цифрової реконструкції зображень мішені опромінення і органів ризику для кожного із вибраних полів. Дякуючи цьому всі поля формуються відповідно до конфігурації мішені. Було використано систему вибору оптимального режиму проведення ДПТ за допомогою математичного моделювання, коректного, індивідуального планування, чіткої реалізації запланованої програми опромінення.

Візуалізацію пухлинного осередку здійснювали за допомогою КТ з вбудованим модулем віртуальної симуляції планів опромінювання – КТ симулятора Toshiba Activion 16.

Залежно від методу радіомодифікації хворі були розподілені на 4 групи: 3 основні (110 хворих) та 1 контрольну (39 пацієнток). Розподіл хворих на основні та контрольну групи здійснювали шляхом випадкових чисел. Усім хворим проводили ППТ сумарними осередковими дозами (СОД) 77-89 Гр в т. А, і 54-60 Гр в т. В.

До I основної групи (ППТ + тегафур) увійшли 35 хворих на РШМ $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$, яким проводили ППТ за радикальною програмою на тлі препаратів фторпіримідинового ряду (тегафур) по 400 мг кожні 12 годин, перорально.

II основну групу (ППТ + гідроксісечовина) склали 41 хворих на РШМ $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$, які упродовж ППТ отримували гідроксісечовину в радіомодифікуючій дозі 40 мг/м², перорально, 1 раз на 3 доби.

III основну групу (ППТ+ цисплатин) становили 34 хворих на МП РШМ ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) епідермоїдного походження екзофітного характеру або з вираженим екзофітним компонентом, поширенням процесу на піхву, що отримували ППТ у якості радіомодифікатора використовували цисплатин (40 мг/м² один раз на тиждень в/в крап.).

Пацієнти I основної групи були сформовані хворими на МП РШМ переважно з пухлинами аденогенного походження, ендоефітного характеру або змішаного з вираженим ендоефітним компонентом, з пухлинами великих розмірів та/або із залученням до пухлинного процесу тіла матки, з масивною інфільтрацією клітковини малого тазу. II і III основні групи були сформовані хворими на МП РШМ переважно з карциномами епідермоїдного походження екзофітного характеру або з вираженим екзофітним компонентом, поширенням процесу на піхву.

IV, контрольна група, представлена 39 хворими на МП РШМ ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$), яким проводили курс ППТ за

радикальною програмою у стандартному режимі без застосування радіомодельюючих засобів.

Хворим на регіонарно-метастатичні форми РШМ та пацієнткам з іншими ознаками негативного прогнозу захворювання, окрім посиленого радіомодифікаторами місцево деструктивного впливу після закінчення курсу ХПТ проводили системну ПХТ. Тактика системної ПХТ визначалась індивідуально, за узгодженням з хіміотерапевтами.

Проводився динамічний моніторинг лікувального процесу, який включав клінічні, лабораторні, сонографічні, рентгенологічні обстеження, магнітно-резонансна томографія (МРТ), цитологічні дослідження. Об'єктивний відгук пухлини оцінювали за ступенем її регресії згідно критеріїв RECIST, за динамікою найбільших розмірів зображення первинного пухлинного вогнища у співставленні з клінічними та морфологічними показниками [4].

Прояви загальної і місцевої токсичності лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, (1995 р.) і відстежували упродовж курсу ППТ і ХПТ, беручи до уваги клінічні ознаки та дані клініко-лабораторних досліджень, які проводили кожні 7–10 діб, а за наявності ускладнень – за необхідністю. Біохімічні показники крові вивчали тричі: до лікування, після I етапу лікування та по його завершенню (при відсутності суттєвих відхилень від норми) [2; 4].

Профілактика променевих uszkodжень полягала у раціональному просторовому дозиметричному плануванні, виборі обґрунтованих дозово-часових співвідношень, а також місцевої і системної терапевтичної профілактиці. Враховуючи велику вірогідність збільшення місцевої та загальної токсичності лікування хворих на МП РШМ за розробленими технологіями були визначені комплекси медикаментозної профілактики та лікування побічних ефектів інтенсивної цитостатичної терапії. Ми застосовували терапію супроводу, яка включала: антиеметичні засоби, дезінтоксикаційну, гемостимулюючу та симптоматичну терапію у процесі хіміопроменевого та променевого лікування.

Результати та їх обговорення

Оскільки променева терапія органів малого тазу досить часто супроводжується високим ризиком виникнення променевих uszkodжень, нами були оцінені можливі променеві реакції та uszkodження. В основному, це зумовлено опроміненням, так званих «критичних» органів і тканин, які мають обмежену толерантність.

За даними провідних світових онкологічних клінік частота ранніх променевих катаральних та пливчастих епітеліїтів піхви, прямої кишки та сечового міхура становить 10–80 %. Променеві uszkodження малого тазу і, насамперед, прямої кишки та сечового міхура, складають основу пізньої променевої патології у цього контингенту хворих і визначають якість їх подальшого життя. Частота пізніх променевих реакцій сечового міхура та прямої кишки за даними різних авторів коливається від 5–10 % до 45–50 %. Частота виразкових та фістульних uszkodжень в різних клініках складає від 0,4–5,5 % до 9–11 %. Інфільтративно-виразкові ректити спостерігаються в 1,5–5,9 %, виразкові цистити 0–2,8 %, кишково-піхвові нориці у 1,9 %,

некрози шийки матки та стінок піхви у 5,3–5,7 % хворих, залежно від СОД та режимів фракціонування доз опромінення. Пізні променеві uszkodження підшкірної клітковини та клітковини малого тазу, ускладнені обтурацією сечоводів і розвитком гідронефрозу, складають 26,8 % при I та II стадіях, при III – 50,8 %. Летальність хворих від променевих ускладнень становить від 0,4 до 4 % [3; 5; 6].

Доведено, що частота та прояви місцевих токсичних ускладнень у хворих на РШМ, спричинених проведенням поєднаної променевої терапії (ППТ), залежать від:

- поширеності пухлинного процесу;
- якості топографічної підготовки та планування;
- коректного відтворення курсу ПТ;
- віку пацієнток, наявності/відсутності супутньої патології, що позначається на чутливості до цитотоксичних впливів та репаративних можливостей організму;

– застосування комплексних медикаментозних профілактичних заходів [1; 5; 6].

Наведена вище класифікація видається нам більш прийнятною, оскільки дає змогу проаналізувати ранні токсичні ефекти, що спостерігались безпосередньо в процесі лікування та в найближчі 3 місяці.

У наших спостереженнях не відзначено токсичних проявів лікування, що перевищували II-й ступінь токсичності.

Суттєвих змін показників біохімічного аналізу крові, аналізах сечі та при рентгенологічних, сонографічних та ендоскопічних дослідженнях, що відображають функціональний стан печінки, нирок, кісткового мозку, не було відмічено. Але незначна нудота та поодинокі епізоди блювоти, ентероколіти, лейкопенія I–II ступеня, інтоксикаційний стан, випадки масивних маткових крововиливів, пов'язаних із відторгненням великих ділянок карциноматозно зміненої тканини шийки матки протягом всього курсу ХПТ, особливо під час проведення I етапу ДПТ – спостерігались у значної більшості (до 44,1 %) хворих всіх досліджуваних групи. Ці пацієнтки не потребували інтенсивної медикаментозної корекції їх стану і продовжували курс ППТ на фоні хіміорадіомодифікаторів згідно з планом.

З проявів загальної токсичності лікування найбільш виражена гематологічна токсичність була виявлена у хворих II досліджуваної групи (за рахунок більшої токсичної дії гідроксисечовини, ніж препарату фторпіримідинового ряду). Так, лейкопенія I ступеня відмічалась у 14,3 % хворих I групи, у 17,6 % – з II групи та у 14,6 % пацієнток III групи, порівняно з 10,3 % хворих з контрольної групи, а лейкопенія II ступеня токсичності не перевищувала 4,9 % – 5,9 % у хворих всіх груп. Незначний підвищений рівень шлунково-кишкових проявів I ступеня зафіксовано також у пацієнток з II досліджуваної групи (до 23,5 %), при 15,4 % контрольної групи та 17,1 % у хворих з I і III груп. Незначна нудота та поодинокі епізоди блювоти протягом хіміопроменевої терапії, які не потребували медикаментозної корекції, спостерігались у переважної більшості хворих усіх груп. Нудота та блювота II ступеня токсичності не перевищувала 5,9 % хворих всіх груп. Ентероколіти I ступеня токсичності

спостерігались у 11,4 % – 12,8 % хворих I, III досліджуваних та контрольної групи та у 17,6 % у хворих з II групи. Ентероколіти II ступеня токсичності були відмічені у 9,8 % хворих II групи, у 5,1 %–5,9 % у пацієнок з I і III досліджуваних та з контрольної групи. Після завершення лікування протягом місяця стан хворих нормалізувався. Проявів пізньої загальної токсичності при обстеженні через 6, 12 та 24 місяці після лікування не спостерігалось у жодної хворої.

Була оцінена вираженість місцевих променевих та хіміопроневих реакцій з боку «критичних» органів і систем (пряма та сигмовидна кишки, сечовий міхур, піхва). Під час проведення курсу ППТ хворим на МП РШМ спостерігали прояви ранньої місцевої токсичності у вигляді мукозитів I–II ступеня в «зонах ризику» (верхня 1/3 піхви, сечовий міхур, дистальні відділи сигмовидної кишки і пряма кишка). Найчастіше відзначали ранню місцеву токсичність піхви у вигляді гіперемії слизової (I ступінь токсичності), яка зареєстрована у 39,5 % хворих I групи, у 46 % хворих II, у 42,8 % III групи і у 40,7 % пацієнок контрольної групи. Помірну ранню місцеву токсичність слизової піхви (II ступеня) відзначено у 7,8 % хворих I групи, у 6,5 % хворих II, у 7,1 % хворих III групи і у 7,4 % пацієнок контрольної групи. З боку «критичних» органів місцеві токсичні променеві реакції, враховуючи якісну топографічну підготовку хворих, спостерігали з помірною частотою (до 10–12 %), що не перевищувало II ступінь токсичності.

Ранні променеві ректити спостерігались у 14,3 % хворих з I досліджуваної групи, у 23,5 % – з II, у 17,1 % з III та у 15,4 % – контрольної групи. При шестимісячному спостереженні лише у одній хворій (2,6 %) контрольної групи, у якої в анамнезі був хронічний проктосигмоїдит, виявлено ознаки променевого ерозивного проктосигмоїдиту. Ранні променеві цистити спостерігались у межах 23,5 % – 28,6 % у пацієнок досліджуваних груп та у 23,1 % з контрольної групи. За 6 місяців після лікування пізній ерозивний цистит було діагностовано у 1 хворої (2,9 %) II досліджуваної групи, яка страждала на хронічний сольовий діатез, та при дообстеженні до лікування виявлено бульозний набряк за рахунок місцевого поширення пухлини на

параміхурову клітковину (за даними МРТ та цистоскопії).

Усім пацієнткам під час проведення ППТ призначали адекватну терапію супроводу.

Загальний час спостереження за хворими складав від 12 до 36 місяців. За цей період не спостерігалось жодного випадку променевих ускладнень, таких, як: ректо-вагінальні чи везіко-вагінальні нориці, променеві виразки, дермато-фібрози.

Застосування цитостатичних препаратів у радіомодифікуючих дозах у процесі ППТ за розробленими нами технологіями, не призвело до збільшення токсичних проявів.

Підсумовуючи вищевказане, достовірної міжгрупової різниці у процесі аналізу даних дослідження постпроменевих реакцій ранніх та пізніх не відмічалось, а випадки пізньої променевої токсичності, що можуть розвинути у процесі динамічного моніторингового нагляду за хворими знаходять своє пояснення – їх розвиток набуває силу на фоні прогресування злоякісного пухлинного процесу чи на фоні місцевого розповсюдження пухлинного процесу або як наслідок супутньої патології, що проявляється при занедбаності РШМ.

Висновки

1. Отже, використання променевої терапії на тлі хіміорадіомодифікуючих засобів у хворих на МП РШМ вимагає індивідуального підходу до вибору технологій опромінення, ретельної топографічної підготовки, індивідуального комп'ютерного планування та правильного, коректного відтворення курсу ППТ, що дозволяє проводити опромінення великих пухлинних масивів, підводити максимальні терапевтичні дози з урахуванням толерантності тканин, не підсилюючи при цьому токсичність променевого лікування.

2. Отримані результати свідчать про те, що індивідуальний підхід до вибору тактики консервативної хіміопроневної терапії у хворих на МП РШМ з урахуванням усіх факторів ризику, динамічний моніторинг ефективності, медикаментозна профілактика, а також своєчасна корекція лікувальної програми дозволяє поліпшити прогноз захворювання без збільшення токсичності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Винокуров В. Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) / В. Л. Винокуров, И. В. Столярова // Практич. онкол. – 2002. – Т. 3. – № 3. – С. 220–226.
2. Гранов А. М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. / А. М. Гранов, В. Л. Винокуров. – Санкт-Петербург. – 2002. – 350 с.
3. Иванкова В. С. Терапия супроводу хіміопроневного лікування хворих на рак шийки матки / В. С. Иванкова // Онкологія. – 2007. – Т. 9. – № 3. – С. 204–207.
4. Иванкова В. С. Додаткові засоби моніторингу консервативного лікування поширених форм раку шийки матки / Иванкова В. С., Храновська Н. М., Шевченко Г. М. // Актуальні питання діагностики та лікування хворих на гормонозалежні злоякісні новоутворення: Матеріали науково-практ. конф. (м. Черкаси, 27–28 листопада 2008 р.). Опубл.: Здоровье женщины. – 2008. – № 3 (36). ч. 2. – С. 21–23.
5. Ставицкий Р. В. Характер радиационных повреждений организма при лучевой терапии рака шейки матки / Ставицкий Р. В., Паньшиш Г. А., Титова В. А. и соавт. // Вопросы онкологии. 2009. – Т. 55. – № 2. – С. 201–204.
6. Столярова И. В. Проблемы больных после лечения рака шейки матки / И. В. Столярова // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – С. 227.
7. Рак шейки матки / Л. И. Крикунова, Л. С. Мкртчян, Н. И. Шентерева, Н. И. Сыченкова // Терапевтическая радиология: руководство для врачей / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. – М. : ООО «МК», 2010. – С. 369–378.
8. Рак в Україні, 2012 – 2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / уклад.: З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – К., 2014. – № 15. – 124 с.

9. Шакирова Э. Ж. Местнораспространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения / Э. Ж. Шакирова, А. М. Муллагалиева, Р. Ш. Хасанов, Л. К. Сухорукова // Казанский медиц. журнал. – 2007. – Т. 88. – № 6. – С. 627–630.
10. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment / WHO. Geneva. 1997. Offset publication. – 48 p.

**В. С. Иванкова, Т. Н. Нестеренко, Т. В. Хруленко,
Л. М. Барановская, Г. Л. Горелина, И. П. Отрощенко,
Г. М. Шевченко, В. Т. Перепечкина, Г. В. Галяс,
Национальный институт рака, г. Киев, Украина**

ВЛИЯНИЕ МЕСТНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМИ ФОРМАМИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Совершенствование химиолучевой терапии за счет мультифакторного подхода к лечебному процессу больных местно распространенным раком шейки матки. Проведена химиолучевая терапия 149 больных местно распространенным раком шейки матки IIB – IIIB стадией опухолевого процесса (T2b-3bN0-1M0) по разработанному методу комплексной консервативной терапии с учетом индивидуальной планировки курса лучевой терапии по критерию не превышения уровня толерантности нормальных тканей. Была оценена выраженность общих и местных химиолучевых реакций со стороны «критических» органов и систем. Токсические эффекты лечения по количеству и степени выраженности в исследованных группах не отличались от контрольной и не превышали II степени.

Ключевые слова: рак шейки матки; химиолучевая терапия; критические органы и системы.

**V. S. Ivankova, T. N. Nesterenko, T. V. Hrulenko,
L. M. Baranovskaya, G. L. Horelyna, I. P. Otroshchenko,
G. M. Shevchenko, V. T. Perepechkyna, G. V. Galyas,
National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine**

INFLUENCE LOCAL TOXICITY OF CHEMORADIOTHERAPY TO EFFECTIVELY TREAT PATIENTS WITH INVASIVE CERVICAL CANCERS

Improvement of chemoradiotherapy due to multifactoring of the treatment's methods of patients with advance forms of cervical cancer. It was proved chemoradiotherapy of 149 patients with advance forms of cervical cancer IIB – IIIB (T_{2b-3b}N₀₋₁M₀) according to developed methods of complex conservative therapy taking into consideration an individual planning of radiotherapy by norms of not surpassing the level of normal tissue's tolerance. It was estimated the expression of common and local chemoradioreactions of critical organs and tissues. Toxic effects of treatment of researched and control groups did not differ from each other and did not exceed the second rate.

Key words: cervical cancer, chemoradiotherapy, critical organs and tissues.

Рецензенти: Мечев Д. С., д-р мед. наук, професор;
Солодянникова О. І., д-р мед. наук, професор.

© Иванкова В. С., Нестеренко Т. М., Хруленко Т. В.,
Барановська Л. М., Гореліна Г. Л., Отрощенко І. П.,
Шевченко Г. М., Перепечкіна В. Т., Галяс Г. В., 2015

Дата надходження статті до редколегії 26.05.2015