

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ ГИДРЕА

Представлены отдаленные результаты радиохемотерапии МРРШМ с использованием препарата гидреа в качестве радиосенсибилизатора.

Частота рецидивирования отмечена у 20,0 и 28,6 % больных при T2NxM0 и 58,6 и 66,7 % при стадии T2-3N1-xM0 соответственно основной и контрольной группам.

Применение радиохемотерапии с препаратом гидреа способствует увеличению выживания этих больных без признаков опухолевого процесса при наблюдении в течение 5-ти лет на 8-10 % за счет снижения частоты локорегионарного рецидивирования в 1,69 раз.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, радиохемотерапия, гидреа.

Представлено віддалені результати радіохемотерапії МРРШМ з використанням препарату гідреа як радіосенсибілізатора.

Частота рецидивування відмічена у 20,0 і 28,6 % хворих при T2NxM0 та 58,6 і 66,7 % при T2-3N1-xM0 стадії відповідно основної та контрольної груп.

Застосування радіохемотерапії з препаратом гідреа сприяє збільшенню виживаності цих хворих без ознак пухлинного процесу при спостереженні впродовж 5-ти років на 8-10 % за рахунок зниження частоти локорегіонарного рецидивування у 1,69 разів.

Ключові слова: місцевопоширений рак шийки матки, радіохемотерапія, гідреа.

We present the follow-ups of the radiochemotherapy of locally invasive cervical cancer using the Hydrea drug as a radiosensitizer.

The frequency of cancer recurrence was observed in 20.0 and 28.6 % of patients for stage T2NxM0 and 58.6 and 66.7 % for stage T2-3N1-xM0 in the main and control groups respectively.

The use of radiochemotherapy with the Hydrea drug increases the survival of the patients without the evidence of a tumor in the observation period of 5 years by 8-10 % by reducing the frequency of locoregional cancer recurrence of 1.69 times.

Key words: Locally invasive cervical cancer, radiochemotherapy, Hydrea.

Заболееваемость РШМ за последние годы остается стабильно высокой и не имеет тенденции к снижению. В 2010 году заболело 4 894 женщины, из них 60 % находились в трудоспособном возрасте. Показатели смертности от рака шейки матки в Украине в 2010 году составили 8,39 на 100 000 населения [9].

Актуальность проблемы лечения больных местнораспространенным раком шейки матки Ib–IIa-b (T2b–3bNx–1M0) стадии обусловлена значительной агрессивностью течения данного заболевания и его неблагоприятным прогнозом [1; 5; 11; 15; 16].

С помощью традиционных методик лучевой лечения, в частности дистанционной лучевой терапии в режиме обычного фракционирования, нельзя добиться

иррадикации болезни у большинства пациентов с МРРШМ [18; 19; 21]. Использование высоких доз облучения приводит к уменьшению частоты местного прогрессирования, однако лучевые повреждения нормальных тканей и органов малого таза лимитируют возможности последующего увеличения дозы [20; 22; 24; 25].

Перспективным научно-практическим направлением современной онкологии является комплексное применение лучевой и химиотерапии для повышения эффективности лечения [1; 2; 12; 15; 16]. Однако это вызывает неоднозначную реакцию среди клиницистов. Основным аргументом противников данной методики является тезис об отсутствии эффекта при комбинации

цитостатиков и облучения, в сравнении с последовательным использованием этих агентов, и сопровождается увеличением токсичности лечения [23].

Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизмов репарации поврежденной ДНК, синхронизации их вступления в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшение их количества в фазе покоя и способности убивать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии. Кроме того, сами противоопухолевые препараты не только обладают цитостатическим эффектом на первичную опухоль и регионарные метастазы, но и способны контролировать имеющиеся отдаленные метастазы [2; 4].

Таким образом, симультанное применение лучевой терапии и химиотерапии должно повысить противоопухолевый эффект лечения больных РШМ.

Одним из первых препаратов, использованных в клинической практике в качестве радиосенсибилизатора еще в 60-х годах, были препараты гидроксимочевины. Эти препараты подавляют продукцию рибонуклеотидной редуктазы и индуцируют блок клеточного цикла в фазе G1-S, когда особенно чувствительные к облучению клетки предотвращают восстановление сублетальных лучевых повреждений, и повышают уничтожения клеток в условиях гипоксии. Основным побочным эффектом является миелосупрессия. Ранние исследования, проведенные Roswell Park, подтвердили положительный эффект применения гидроксимочевины в качестве препарата, повышающего радиочувствительность рака шейки матки [3].

Проведенные исследования в ГУ «Институт медицинской радиологии НАМН Украины» свидетельствуют о повышении непосредственных и ближайших результатов лечения [4; 17].

Целью данной работы было изучение отдаленных результатов радиохемотерапии местнораспростра-

ненных форм рака шейки матки с использованием препарата гидреа в качестве радиосенсибилизатора.

Материалы и методы

Были изучены результаты лечения 109 больных раком шейки матки Ib-IV стадии, лечившихся в ИМР НАМН Украины с 2000 по 2005 г. Контрольную группу составила 51 пациентка, которым был применен традиционный метод лечения. Основную группу составили 58 больных раком шейки матки, получавших курс радиохимиотерапии: сочетано-лучевое лечение и препарат гидреа 1,5 г в сутки ежедневно в количестве от 45 до 72 г в зависимости от переносимости препарата.

Всем больным проведено сочетано-лучевое лечение по радикальной программе. Дистанционная гамма-терапия на аппарате РОКУС-М с разовой очаговой дозой 2 Гр – в СОД т.А/В 30/40-44 Гр при II стадии рака шейки матки и СОД т.А/В 30/46-48 Гр при III стадии. Внутриполостное облучение проводилось на аппарате АГАТ-В 2 раза в неделю с разовой очаговой дозой т.А/В 5/1,25 Гр, СОД т.А/В 50-55/12,5-13, 75 Гр.

Возраст 51 пациентки в контрольной группе колебался от 28 до 85 лет, медиана – 51,0 год, средний возраст – 54,35 ± 1,93 года. Возраст 58 пациенток основной группы колебался от 32 до 74 лет, медиана возраста составила 49,0 лет, средний возраст – 51,05 ± 1,39 года. Во всех случаях диагноз «злокачественная опухоль шейки матки» верифицирован морфологически.

Эффективность лечения оценена по 3- и 5-летней выживаемости без признаков опухолевого процесса, частоте рецидивирования и метастазирования.

Сроки наблюдения составили 60 месяцев, статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ STATISTICA.

Результаты и их обсуждения

По степени распространенности опухолевого процесса пациентки распределились следующим образом (рис. 1).

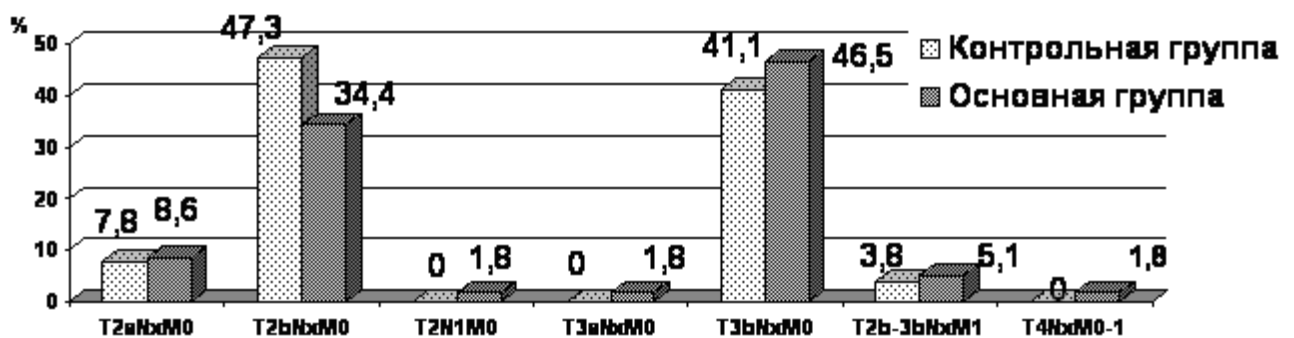


Рис. 1. Распределение больных раком шейки матки в зависимости от стадии опухолевого процесса

Из данных, приведенных на рис. 1, можно увидеть, что в основной группе преобладали больные III и IV стадии.

Распределение больных по гистологической структуре опухоли представлено в табл. 1.

Как видно из данной таблицы, пациентки с неблагоприятными гистологическими формами преобладали в основной группе.

Таким образом, больные с неблагоприятными факторами прогноза (гистоструктура, распространенность процесса) при раке шейки матки преобладали в группе, где использовалась радиосенсибилизация препаратом гидреа.

Для оценки эффективности использования радиосенсибилизатора гидреа проведенный анализ частоты и сроков появления рецидивов ракового процесса в группах сравнения.

Распределение больных по гистологической структуре опухоли

Гистологическая структура опухоли	Количество больных				
	Общее количество	Контрольная группа (n = 51)		Основная группа (n = 58)	
		Абс.	%	Абс.	%
Плоскоклеточный неороговевающий	74	37	72,5 ± 6,3	37	63,8 ± 6,4
Плоскоклеточный ороговевающий	23	9	17,6 ± 5,4	14	24,2 ± 5,7
Аденокарцинома	8	4	7,9 ± 3,8	4	6,9 ± 3,4
Мезонефроидный рак	3	1	2,0 ± 2,0	2	3,4 ± 2,4
Недифференцированные	1	–	–	1	1,7 ± 1,7

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что частота возникновения рецидивов в группах сравнения одинакова – 44,8 и 47,1 % соответственно основной и контрольной группам. Однако, поскольку при IV стадии в основной группе в основной группе в 2 раза больше больных, чем в контроле, решено проанализировать данный показатель без учета этих больных.

Частота рецидивов опухоли у больных IIb-IIIb составила 40,7 и 44,9 % соответственно. На рис. 2 представлена частота рецидивирования опухолевого процесса в зависимости от стадии по группам. Как видно из предоставленных на рисунке данных, применение гидреа снижает частоту возобновления опухолевого процесса на 8 % как при II, так и при III стадиях процесса.

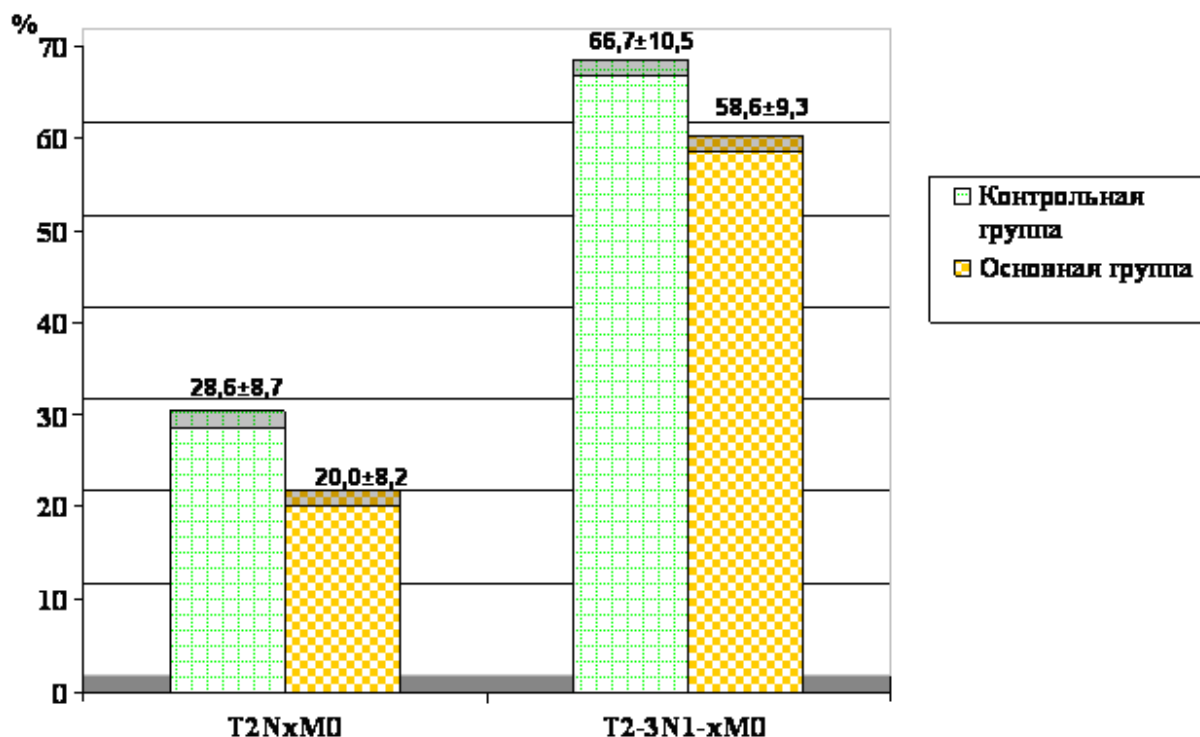


Рис. 2. Частота рецидивирования опухолевого процесса в зависимости от стадии в группах сравнения

Анализ частоты локорегионарных рецидивов свидетельствует о снижении данного показателя при радиохимиотерапии с препаратом гидреа: 30,6 и 18,5 %. Изучение сроков возникновения рецидивов (табл. 2) показало, что при T2NxM0 в основной группе рецидивы наблюдаются на 2 и 3 годах наблюдения с одинаковой частотой случаев, а в контроле – только на 3 году. Анализируя данный показатель в зависимости от стадии процесса, выявлено, что при T2NxM0 частота возникновения рецидивов одинакова в группах сравнения – 8,0 и 10,7 %.

При T2-3N1-xM0 использование радиосенсибилизатора гидреа снижает частоту рецидивов в 1,69 раз: 31,0 и 52,4 % соответственно. Однако если в основной группе все рецидивы возникают на протяжении 2 лет

с одинаковой частотой в 1 и 2 год наблюдения (44,4 и 55,6 %), то в контроле в 1 год возникают 54,5 % случаев, во 2 – 27,3 %, а в 3 год – 18,2 %.

Среднее время до появления рецидива составило 16,4 месяцев в контроле, и 13,0 месяцев у больных основной группы.

Анализируя частоту отдаленных метастазов, необходимо отметить, что данный показатель несколько выше при использовании гидреа – 20,4 и 16,7 %. Изучив частоту метастазирования в зависимости от стадии заболевания (рис. 3), выявлено, что при T2NxM0 использование гидреа снижает данный показатель: 12,0 против 17,9 % в контроле. При T2-3N1-xM0 наблюдается увеличение практически в 2 раза частоты отдаленного метастазирования.

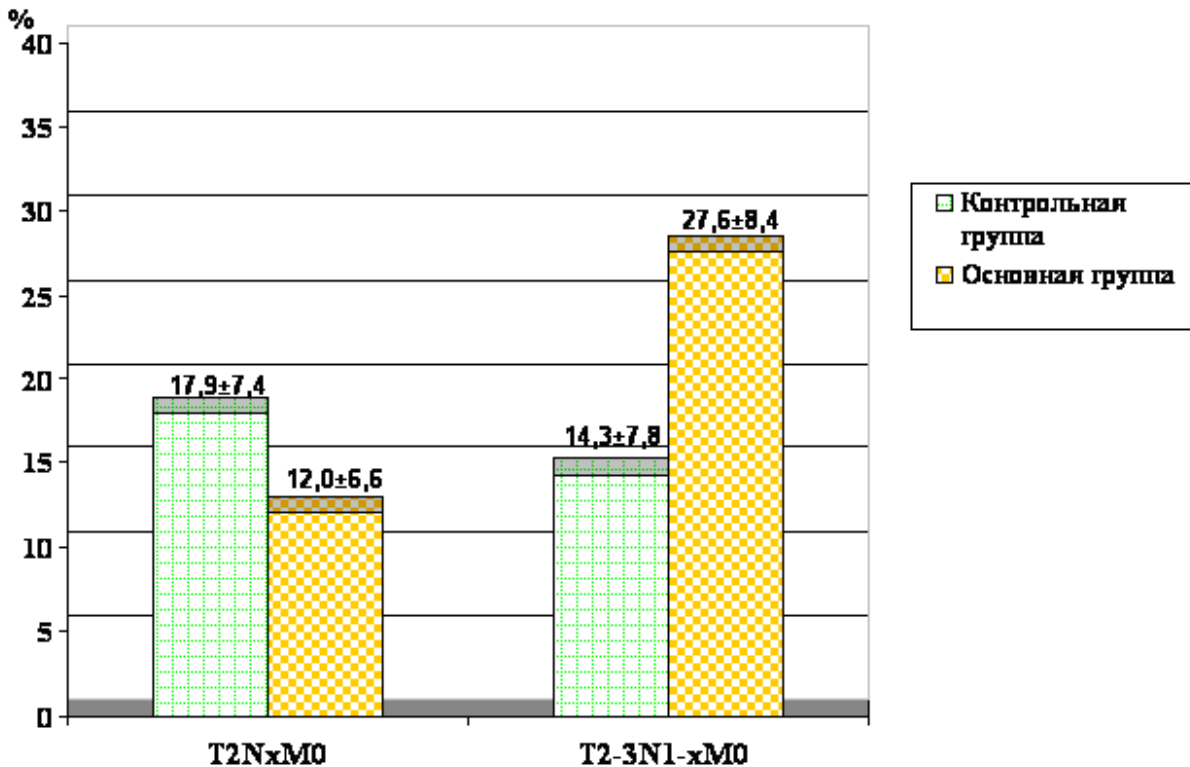


Рис. 3. Частота метастазирования в группах сравнения в зависимости от стадии

Таблица 2

Частота и сроки появления рецидивов в зависимости от вида лечения

Степень распространения опухолевого процесса (TNM)	Группы больных	Общее кол-во больных N = 103	Количество больных с локорегионарными рецидивами		Срок появления рецидива заболевания (мес.)						P
			N = 25	%	Количество больных с рецидивом						
					до 6 мес.	до 12 мес.	до 24 мес.	до 36 мес.	до 48 мес.	до 60 мес.	
T2NxM0	ЛТ	28	3	10,7	-	-	-	3	-	-	0,58
	ЛТ+Гидреа	25	2	8,0	-	-	1	1	-	-	
T2-3Nx-1M0	ЛТ	21	11	52,4	4	2	3	2	-	-	0,03
	ЛТ+Гидреа	29	9	31,0	36,3 %	18,2 %	27,3 %	18,2 %	-	-	
					11,1 %	33,3 %	55,6 %	-	-	-	

Метастатическое поражение наблюдалось у больных РШМ в контрольной группе от 14-ти до 48-ти месяцев, среднее время до появления метастазов составило 31,4 месяца, а в основной группе – от 5-ти до 36-ти месяцев, среднее время до появления метастазов – 17,6 месяцев.

Локализация поражения наблюдалась преимущественно в верхних этажах брюшной полости (сальник, печень). Характер метастазирования идентичен в обеих группах сравнения.

Результаты анализа погодовой выживаемости в исследуемых группах больных представлены в табл. 3.

Таблица 3

Выживаемость больных раком шейки матки без признаков опухолевого процесса в зависимости от стадии заболевания, %

Группа	Стадия опухолевого процесса	Срок наблюдения (год), %				
		1	2	3	4	5
Контрольная	T2NxM0 (n = 28)	100	92,9 ± 5,0	75,0 ± 8,3	71,4 ± 8,7	71,4 ± 8,7
	T2-3Nx-1M0 (n = 21)	71,4 ± 10,1	47,6 ± 11,2	38,1 ± 10,9	33,3 ± 10,5	33,3 ± 10,5
Основная	T2NxM0 (n = 25)	96,0 ± 4,0	84,0 ± 7,5	80,0 ± 8,2	80,0 ± 8,2	80,0 ± 8,2
	T2-3Nx-1M0 (n = 29)	75,9 ± 8,1	48,3 ± 9,4	41,4 ± 9,3	41,4 ± 9,3	41,4 ± 9,3

При анализе выживаемости больных без признаков опухолевого процесса выявлено, что при T2NxM0 стадии разница данного показателя наблюдается с 3-х летнего наблюдения: $80,0 \pm 8,2$ и $75,0 \pm 8,3$ % в основной и контрольной группах соответственно, увеличиваясь к 5-ти годам наблюдения до $80,0 \pm 8,2$ и $71,4 \pm 8,7$ % соответственно.

При T2-3Nx-1M0 стадии заболевания разница данного показателя увеличивается и составляет $41,4 \pm 9,3$ и $33,3 \pm 10,5$ % соответственно с 4 лет наблюдения.

Заключення

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение радиохемотерапии с препаратом гидреа в качестве радиосенсибилизатора способствует улучшению отдаленных результатов лечения местнораспространенных форм рака шейки матки – увеличивается выживаемость этих больных без признаков опухолевого процесса при наблюдении в течение 5-ти лет на 8-10 % за счет снижения частоты локорегионарного рецидивирования в 1,69 раза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доцільність хеморадіотерапії при лікуванні раку шийки матки (огляд літератури) / [О. М. Сухіна, В. П. Старенький, А. В. Свиначенко та ін.] // УРЖ. – 2011. – Т. XIX, вип. 1. – С. 73–76.
2. Хруленко Т. В. Роль хіміорадіомодифікаторів у променевому лікуванні хворих на інвазивні форми раку шийки матки (огляд літератури та власних досліджень) / Т. В. Хруленко // Пром. діагностика, пром. терапія. – 2005. – Т. 1. – С. 71–76.
3. Concomitant hydroxyurea plus radiotherapy versus radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix: a systematic review / R.P. Symonds, M. Collingwood, J. Kirwan [et al.] // Cancer treat rev. – 2004. – Vol. 30. – P. 405–414.
4. Сухіна О.М. Вплив різних радіомодифікаторів на безпосередні результати хемопроменевої терапії іноперабельних хворих на рак шийки матки / О. М. Сухіна, О. А. Немальцова, Т. П. Грищенко // Укр. радіол. журн. – 2005. – Т. XIII. Вип. 3. – С. 413–415.
5. Global cancer statistics, 2002 [Text] / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // CA Cancer J. Clin. – 2005. – Vol. 55. – P. 74–108.
6. Trends in cervical cancer survival in Europe, 1983–1994: A population-based study. / M. Bielska-Lasota, R. Inghelmann, L. van de Poll-Franse, R. Carocaccia (EUROCARE Working Group) // Gyn. Oncology 105. – 2007. – P. 609–619.
7. Противовирусное лечение в комплексной терапии эпителиальных дисплазий и преинвазивного рака шейки матки / [И. Н. Григорьева, А. Г. Кедрова, О. А. Глазкова и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – № 3. – С. 54–57.
8. Chemo-conization in early cervical cancer. / Fabio Landoni, Gabriella Parma, Michele Peiretti, Vanna Zanagnolo, Mario Sideri, Nicoletta Colombo, Angelo Maggioni // Gyn. Oncology 107. – 2007. – P. 125–126.
9. Бюлетень національного онкологічного реєстру України // Київ. – 2011. – №12. – С. 57-58.
10. Воробйова Л. І. Вакцинопрофілактика раку шийки матки: світовий досвід та перспективи в Україні // Л. І. Воробйова, Н. Я. Жилка // Здоровье женщины. – 2008. – № 3(36). – Ч. 2. – С. 7.
11. Давыдов М. И. Опухоли женской репродуктивной системы / М. И. Давыдов, В. П. Летагин, В. В. Кузнецов // МИА. – М., 2007. – Гл. 17. – С. 196–228.
12. The effect of addition of chemotherapy to radiotherapy in the treatment of women with cervical cancer: A survival analysis using propensity score. / Claudio C. Carmo, Ronir R. Luiz, Gustavo Silva // Gynecologic Oncology 111. – 2008. – P. 271–275.
13. Демидова Л. В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: автореферат на соискание ученой степени доктора мед. наук / Л. В. Демидова // Москва. – 2006. – С. 36.
14. Канаев С. В. Обоснование использования цитостатиков в качестве радиосенсибилизаторов при химиолучевом лечении злокачественных опухолей / С. В. Канаев // Сборн. статей (мат-лы) XII рос. онкол. конгресса. Москва – 2008. – С.125-129.
15. Іванкова В. С. Хіміопромене лікування хворих на рак шийки матки з урахуванням прогностичних факторів (Текст) / В. С. Іванкова, Т. В. Хруленко (та ін.) // Здоровье женщины. – 2005. – №2 (22). – Ч. 2. – С. 35-39.
16. Хіміопромене лікування пухлини шийки матки // Н. Г. Семікоз, А. В. Пономарьова, М. О. Лічман, Н. В. Нікуліна. // Мат-ли XII з'їзду онкологів України, Судак, АР Крим. 20–22 вересня 2011 р. – С. 209.
17. Отдаленные результаты консервативного лечения местнораспространенного рака шейки матки с радиосенсибилизацией гидреа / [Е. Н. Сухина, А. В. Свиначенко, В. С. Сухин и др.] // Укр. радіол. журн. – 2012. –Т. XXI. Вип. 2. – С. 31-36.
18. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: A systemic review and metaanalysis / Green J. A., Kirwan J. M., Tierney J. F. et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 781–786.
19. Павлов А. С. Рак шейки матки / А. С. Павлов, К. Н. Костромина. – М. : Медицина, 1983. – 160 с.
20. 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. – С. 669–675.
21. Кондратьева А. П. Основные направления современной лучевой терапии злокачественных опухолей / А. П. Кондратьева // Онкология. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 125–127.
22. Дарьялова С. Л. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей / С. Л. Дарьялова, А. В. Бойко, А. В. Черниченко // Рос. онкол. журн. – 2000. – № 1. – С. 48–55.
23. Виноградов В. М. Основные принципы химиолучевой терапии / В. М. Виноградов // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 329–330.
24. Винокуров В. Л. Рак шейки, тела матки и яичников. Итоги перспективы исследований в ЦНИРРИ Минздрава РФ / В. Л. Винокуров // Вопр. онкологии. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 656–663.
25. Patterns of radiotherapy practice for patients with squamous carcinoma of the uterine cervix: A Patterns of Care study / Eifel P.J., Moughan J., Owen J.V. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 43. – P. 351–358.

Рецензенти: **Хворостенко М. І.**, д.мед.н., професор;
Іванкова В. С., д.мед.н., професор.

© Сухіна О. М., Свиначенко А. В., Сухін В. С.,
Тарасова О. М., Грановська Г. І., 2012

Дата надходження статті до редколегії: 15.04.2012 р.

СУХІНА О. М. – Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна.
Коло наукових інтересів: радіомедицина.

СВИНАРЕНКО А. В. – Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна.

Коло наукових інтересів: радіомедицина.

СУХІН В. С. – Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна.

Коло наукових інтересів: радіомедицина.

ТАРАСОВА О. М. – Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна.

Коло наукових інтересів: радіомедицина.

ГРАНОВСЬКА Г. І. – Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, м. Харків, Україна.

Коло наукових інтересів: радіомедицина.