

6. Петрова В. Д. и соавт. Анализ гормонорецепторов и HER-2 NEU у пациенток с семейной формой BRCA1-ассоциированным раком молочной железы: Матер. XIII Рос. онкол. конгресса, 17–19 ноября 2009 г. / Рос. акад. мед. наук, Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН. – М.: Рос. акад. гос. службы при Президенте РФ, 2009. – С. 290–291.
7. Рассказова Е. А., Пак Д. Д. Использование ТРАМ-лоскута в реконструктивных операциях у больных раком молочной железы // Там же. – С. 292–293.
8. Тюлядин С. А. Выбор режима адъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы // Там же. – С. 166–171.
9. Шарбура Т.М. и соавт. // Там же. – С. 296–297.
10. Ragaz J., Jackson S.M., Le N., Plendleith I. et al. // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, № 4. – P. 956–962.
11. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. // Этюды химиотерапии: Юбилейный сборник. – М., 2000. – С. 90–98.
12. Гуров С. Н. Неoadъювантная лучевая и лекарственная терапия при местнораспространенном раке молочной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 151 с.
13. Иванов С.Д., Ямшанов В.А., Корытова Л.И. и др. // Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 601–607.
14. Голдобенко Г. В., Канаев С. В. // Там же. – 2000. – Т. 46, № 3. – С. 361–365.
15. Jameel J.K., Rao V.S., Sawkwell L., Drew P.J. // Breast. – 2004. – Vol. 13, № 6. – P. 452–460.
16. Peacock J., Ashton A., Bliss J. et al. // Radiother. Oncol. – 2000. – Vol. 55, № 3. – P. 173–178.
17. Гродзинський Д. М. Радіобіологія – К.: Либідь, 2000. – 447 с.
18. Мардынський Ю. С. Современные проблемы повышения эффективности лучевой терапии // Матер. V ежегод. Рос. онкол. конф. (Москва, 27–29 нояб. 2001 г.) – М., 2001. – С. 24–28.
19. Мечов Д.С., Івчук В.П. // Пром. діагност., пром. тер. – 2005. – № 4. – С. 58–61.
20. Дарьялова С. Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. – 2000. – № 1. – С. 48–55.
21. Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. // Совр. онкол. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 1–5.
22. Овчинникова Л.К. и соавт. Сравнительный анализ уровней фактора риска эндотелия сосудов в сыворотке крови больных раком молочной железы и у здоровых женщин // Матер. XIII Рос. онкол. конгресса (Москва, 17–19 нояб. 2009 г.) Рос. акад. мед. наук, Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН. – М.: Рос. акад. гос. службы при Президенте РФ, 2009. – С. 289–290.
23. Исмаилзаде Р.С. // Онкол. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 4–11.
24. Endo M., Shinbori N., Fukase Y. et al. // Int. J. Cancer. – 1999. – Vol. 83. – P. 127–134.

¹В.С. Іванкова, ²Н.В. Тюєва,

³М.А. Добровольський, ³Л.П. Антонова,

³В.Т. Стоян

¹ Національний інститут раку, Київ,

² Одеський національний медичний університет,

³ Одеський обласний онкологічний диспансер

Консервативне лікування місцево-поширеного раку шийки матки з використанням цитостатиків та інтерферонів на фоні поєднаної променевої терапії

Conservative treatment for local cervical cancer using cytostatics and interferons against a background of combination radiotherapy

Summary. Combination radiation therapy was performed using the radical protocol in 53 patients with stage IIB-IIIb cervical cancer, of them 23 were administered Phthorafur® in radiomodification mode: 1 mln/day during the treatment. Dynamic clinical laboratory, instrumental investigations during the treatment revealed significant increase of the frequency and degree of the tumor regression at inconsiderable increase of side-effects and positive dynamics of the immunological profile, which was considered a positive prognostic sign.

Key words: local cervical cancer, radiation therapy, Phthorafur, Laferobion.

Резюме. Проведена комбінатна лучева терапія по радикальній програмі 53 больним раком шийки матки ІІБ–ІІІб стадії, 23 із яких додатково отримували Фторафур® в режимі радіомодифікації: по 800 мг в сутки за 2 приєми і Лаферобіон® дозою 1 млн/сутки в процесі лікування. Динамічні клініко-лабораторні, інструментальні дослідження виявили достовірне підвищення частоти і ступеня регресії опухолей при незначительному зростанні побічних проявлень і позитивну динаміку імунологічного профіля, що расценено в качестве благоприятних прогностических признаков.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, лучевая терапия, фторафур, лаферобіон.

Ключові слова: місцево-поширений рак шийки матки, променева терапія, фторафур, лаферобіон.

Рак шийки матки (РШМ) посідає 6-те місце серед усіх злоякісних пухлин і 3-те — серед різних типів раку у жінок та є однією з найпоширеніших форм новоутворів у світі [1]. Як свідчать дані Міжнародної федерації гінекологів і акушерів, останніми роками намітилася тенденція до збільшення кількості хворих молодого віку із задованими формами захворювання і, відповідно, летальності протягом першого року з моменту встановлення діагнозу [1, 2].

Основним методом лікування РШМ є променева терапія (ПТ), в різних варіантах застосовувана у понад 82% хворих [3]. Поряд з цим у пацієнтів із місцево-поширеними пухлинами після поєднаної ПТ у 27–42% випадків спостерігається прогресування (рецидивування) злоякісного процесу [2].

Чутливість пухлини до цитотоксичного впливу залежить від її морфології, об'єму, особливостей васкуляризації та інших чинників. Масивні поширені пухлини є відносно радіорезистентними, разом з цим сумарні дози опромінення є лімітованими через ризик ускладнень.

Одним із шляхів вирішення даної проблеми є використання цитостатичних препаратів, які забезпечують безпосередній цитотоксичний вплив та посилюють променеву деструкцію пухлини за рахунок синхронізації клітинних циклів, порушення механізмів репарації ДНК та девіталізації гіпоксичних клонів [4].

Останніми роками накопичено досвід використання препаратів фторпіримідинового ряду, які забезпечують покращення терапевтичного впливу без суттєвого підвищення токсичності [4, 5]. Одним з таких препаратів є Фторафур® — транспортна форма 5-фторурацилу, що імітує його пролонговані інфузії, зручний для пацієнтів завдяки пероральному способу застосування та має поліпшений профіль безпеки за рахунок вибіркової дії, спрямованої безпосередньо на пухлинні новоутвори. При проникненні у клітини пухлин під впливом тимідин- і уридинфосфорилази цей препарат перетворюється на 5-фтордезоксисуридинмонофосфат — потенційний інгібітор тимідилатсинтази, що сприяє збільшенню терміну пригнічення синтезу ДНК [5].

Важливою проблемою є імунологічна недостатність, яка супроводжує розвиток злоякісних пухлин і знижує ефективність лікування. В більшості випадків існує пряма кореляція між ступенем вираженості імуносупресії і стадією процесу [6]. Серед інших імунокоректорів в онкології використовують інтерферони (ІФН), які традиційно розглядалися, як противірусні засоби, проте згодом була доведена їх протипухлинна та імуномодулювальна активність, що склало підстави до застосування в лікуванні злоякісних пухлин, зокрема, шийки матки [6, 7].

Метою даної роботи була комплексна оцінка ефективності багатокомпонентної схеми лікування хворих на РШМ, що містить поєднану променеву терапію (ППТ), цитостатичний препарат Фторафур® у радіомодифікувальних дозах та препарат інтерферонового ряду Лаферобіон® з метою імунокорекції.

До дослідження ввійшли 53 хворих на РШМ ІІБ–ІІІБ стадії, які отримували ППТ за радикальною програмою: телегамматерапія (ТГТ) на ділянку малого таза відкритим полем до сумарної осередкової дози (СОД) 16–30 Гр на

Таблиця 1

Регресія пухлин шийки матки в досліджуваних групах безпосередньо після лікування

| Група дослідження | Ступінь регресії пухлини, n (%) | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|
| | повна регресія | часткова регресія | стабілізація процесу | прогресування процесу |
| ППТ + фторафур + лаферобіон, n = 23 | 9 (39,1)* | 11 (47,8) | 3 (13,1)* | 0(0,0) |
| ППТ, n = 30 | 5 (16,7) | 9 (43,4) | 11 (36,6) | 1 (3,3) |

Примітка. * — Тут і далі: різниця вірогідна (p < 0,05).

Таблиця 2

Ранні ушкодження і токсичні реакції відповідно до критеріїв BOOЗ і RTOG/EORC у досліджуваних групах у процесі лікування

| Група хворих | Період спостереження | Лейкопенія, n (%) | Нудота, n (%) | Ректит, n (%) | Цистит, n (%) | Кольпіт, n (%) |
|-------------------|----------------------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Основна (n = 23) | Після 1-го етапу | 4 (17,3) | 4 (17,3) | 3 (13,0) | 2 (8,6) | 2 (8,6) |
| | Після закінчення лікування | 7 (30,3) | 5 (21,6) | 3 (13,0) | 3 (13,0) | 3 (13,0) |
| Контрольна (n=30) | Після 1-го етапу | 5 (16,7) | 4 (13,3) | 3 (10,0) | 4 (13,3) | 1 (3,3) |
| | Після закінчення лікування | 6 (20,0) | 4 (13,3) | 4 (13,3) | 6 (20,0) | 9 (30,0)* |

Таблиця 3

Стан клітинного імунітету у пацієнток досліджуваних груп

| Група хворих | Період спостереження | CD3+, % | CD4+, % | ФІ, % |
|---------------------|----------------------|---------------|---------------|--------------|
| Основна (n = 15) | До лікування | 59,02 ± 2,70 | 32,70 ± 2,60 | 24,00 ± 2,10 |
| | Після лікування | 73,33 ± 1,50* | 40,70 ± 2,10* | 34,00 ± 1,80 |
| Контрольна (n = 15) | До лікування | 58,10 ± 2,50 | 33,50 ± 2,30 | 22,00 ± 1,30 |
| | Після лікування | 40,2 ± 1,30* | 30,67 ± 1,30 | 21,00 ± 2,10 |
| Норма | | 60–75 | 35–46 | 20–90 |

Таблиця 4

Стан гуморального імунітету у хворих досліджуваних груп

| Група хворих | Період спостереження | IgG, мг/мл | IgA, мг/мл | IgM, мг/мл |
|---------------------|----------------------|---------------|-------------|-------------|
| Основна (n = 15) | До лікування | 24,30 ± 1,60 | 4,01 ± 2,50 | 3,25 ± 2,80 |
| | Після лікування | 13,64 ± 2,50* | 3,18 ± 1,80 | 3,16 ± 1,90 |
| Контрольна (n = 15) | До лікування | 22,60 ± 1,50 | 4,50 ± 1,50 | 3,18 ± 2,50 |
| | Після лікування | 37,60 ± 1,80* | 5,20 ± 2,00 | 3,21 ± 2,00 |
| Норма | | 6,00–21,90 | 0,50–4,50 | 0,35–3,15 |

т. ОАВ, залежно від стадії, потім опромінювання параметральної клітковини і заочеревинних лімфовузлів з 4 полів абляції в режимі ротації до СОД 40–50 Гр на т. В у поєднанні з процедурами брахітерапії, РОД 7–8 Гр, СОД 48–49 Гр на т. А. За показаннями призначали гемостатичні, гемостимулювальні препарати, дезінтоксикаційну терапію. Хворі основної групи (23 жінки) отримували Фторафур® у режимі радіомодифікації: по 800 мг на добу за 2 прийоми та додатково Лаферобіон® дозою 1 млн/добу протягом курсу лікування.

Середній вік пацієнток склав $45,2 \pm 2,2$ р. в основній групі і $48,4 \pm 2,6$ р. в контрольній ($p > 0,05$). Групи також вірогідно не відрізнялися за індексом маси тіла та наявністю супутньої патології. При морфологічному дослідженні у всіх випадках виявлено плоскоклітинний РШМ різного ступеня зрілості. За клінічними варіантами та ступенем поширення пухлини групи вірогідно не відрізнялися, переважно зустрічалися змішані типи зростання — в 16 випадках (69,5%) в основній і у 20 хворих (66,6%) в контрольній групі.

Оцінку ефективності запровадженої терапії здійснювали на підставі бімануального та ультразвукового обстеження хворих у динаміці з визначенням розмірів первинної пухлини, шийки матки та параметральних інфільтратів. Об'єм шийки матки визначався за формулою: довжина шийки матки (см) \times товщину (см) \times ширину (см) / 0,52.

Ефективність оцінювали за такою градацією:

повна регресія — зникнення всіх ознак пухлинного процесу;

часткова регресія — як 50% або більше зменшення об'єму шийки матки за відсутності прогресування інших осередків;

стабілізація — зменшення об'єму шийки матки менш ніж на 50% за відсутності нових уражень, чи збільшення не більше, ніж на 25%;

прогресування — збільшення розмірів шийки матки не менше, ніж 25%, або поява нових уражень.

Променеві реакції і загальнотоксичні прояви оцінювали згідно з класифікацією гострих радіаційних ушкоджень радіотерапевтичної онкологічної групи спільно з Європейською організацією з дослідження і лікування раку RTOG/EORC [8].

Об'єм первинної пухлини після першого етапу лікування зменшувався в середньому на 25,5% у контрольній групі і на 29,6% в основній. На момент завершення курсу ПТ повна ремісія за класифікацією ВООЗ зареєстрована в 16,7 і 39,1% відповідно ($p < 0,05$), часткова — в 30,0 і 47,8% випадків. Кількість хворих із зареєстрованою стабілізацією та прогресуванням процесу за рахунок комплексного лікування зменшилась утрічі (табл. 1).

В основній групі відмічено вищу частоту загальнотоксичних проявів, які, втім, не перевищували І–ІІ ступеня тяжкості. Відносно локальних променевих реакцій суттєвих відмінностей не виявлено, проте спостерігалось деяке зменшення частоти епітелітів, що, можливо, пов'язано зі зниженням ризику інфекційно-запальних ускладнень на фоні прийому Лаферобіону® (табл. 2).

Частині жінок з основної та контрольної груп (по 15 хворих з кожної) було виконано імунологічне дослідження крові до та після лікування з метою оцінки ефективності застосування інтерферону (Лаферобіону®) в комбінації з Фторафуром® на фоні ППТ.

Аналіз отриманих даних показав, що до початку лікування в обох групах спостерігалось помірне зменшення кількості CD3+, CD4+ та CD8+-лімфоцитів, що є законним проявом імунологічної недостатності на фоні ракової хвороби [6]. Після проведеної ППТ у контрольній

групі спостерігалось зростання лейкопенії. З боку гуморального імунітету простежувалась тенденція до підвищення концентрації IgA, IgM та значне збільшення рівня IgG у плазмі крові.

В основній групі, де поряд з ПТ та Фторафуром® пацієнтам призначався ІНФ, спостерігалась тенденція до нормалізації вищезгаданих імунологічних параметрів (табл. 3). Так, вміст CD3+-лімфоцитів підвищився до 73,33% ($p < 0,05$), CD4+-лімфоцитів — 13,33% ($p < 0,05$). Відзначено також тенденцію до підвищення показників фагоцитозу ($p > 0,05$).

Аналіз даних вмісту у крові імуноглобулінів основних класів виявив вірогідне зменшення до нормальних рівнів показників концентрації IgG (табл. 4).

Таким чином, наш досвід використання препарату Фторафур® у радіомодифікувальних дозах та препарату інтерферонового ряду Лаферобіон® з метою імунокорекції дозволяє рекомендувати названу схему як патогенетично обгрунтовану у пацієнток, які отримують ППТ з приводу РШМ.

Застосування розробленої комплексної схеми дозволяє вірогідно підвищити частоту регресії пухлини, при цьому не викликає суттєвого зростання загальнотоксичних проявів і навіть дещо знижує кількість місцевих променевих реакцій (що, ймовірно, пояснюється підвищенням імунологічної резистентності слизових оболонок та, відповідно, їх опору супутнім неспецифічним інфекціям). Імунологічні дослідження в досліджуваних групах продемонстрували позитивну динаміку як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету, що, на наш погляд, можна розцінювати як одну з передумов зниження частоти рецидивування пухлини.

Застосування Фторафур® як радіомодифікатора під час ППТ у хворих на місцево-поширений РШМ вірогідно збільшує темпи та обсяг регресії пухлин. Частота загальнотоксичних проявів за використання Фторафур® збільшується вірогідно, їх вираженість не перевищує І–ІІ ступеня і не призводить до погіршення якості життя хворих. Використання разом із Фторафуром® на фоні ППТ Лаферобіону® приводить до поліпшення імунологічного профілю хворих, що дозволяє сподіватися на поліпшення віддалених результатів лікування.

Література

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Клиническая онкогинекология: Рук-во для врачей / Под ред. В.П. Козаченко — М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. — 376 с.
2. Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. // Eur. J. Cancer. — 2000. — Vol. 36. — № 117. — P. 2266–2271.
3. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство // ВОЗ. — Медицина, 2000. — 338 с.
4. Ермакова Н.А. // Практ. онкол. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 211–219.
5. Використання хіміорадіомодифікаторів при променевій терапії поширених форм раку шийки матки: Методичні рекомендації / В.С.Іванкова, Л.І.Воробйова, Г.О.Курило та співавт. — К., 2009. — 18 с.
6. Castello G., Esposito G., Stellato G. et al. // Gynecol. Oncol. — 1986. — Vol. 25. — P. 61–64.
7. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. и др. // Практ. онкол. — 2003. — Т. 4, № 3. — 144 с.
8. Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of uniform classification // Radiother. Oncol. — 1999. — № 14. — P. 9–17.