

ЛІТЕРАТУРА

1. *Абдуллаев Р. Я.* Ультразвуковая диагностика опухолей абдоминальных органов / Р. Я. Абдуллаев, Т. С. Головкин, Г. В. Лаврик [и др.]. — Х.: Нове слово, 2012. — 173 с.
2. *Абрамчик Р. Р.* Мониторинг состояния больных раком прямой кишки методом сонографии / Р. Р. Абрамчик, А. И. Кушнеров, Г. Е. Тур [и др.] // Военная медицина. — 2013. — № 1. — С. 37–39.
3. *Горшков А. Н.* Возможности КТ и УЗИ в диагностике рака толстой кишки / А. Н. Горшков // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2001. — № 1. — С. 30–35.
4. *Казакевич В. И.* Ультразвуковое исследование внутриполостным датчиком при местно-распространенном раке прямой кишки / В. И. Казакевич, Л. А. Митина, Л. А. Вашакмадзе [и др.] // Колопроктология. — 2004. — Т. 1. — № 7. — С. 11–14.
5. *Матвеев В. Е.* Комплексная лучевая диагностика рака прямой и ободочной кишки: автореф. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.19 / В. Е. Матвеев. — СПб, 2004. — 17 с.
6. *Орлова Л. П.* Предоперационная эндоректальная ультразвуковая оценка распространения рака прямой кишки / Л. П. Орлова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2004. — № 4. — С. 40–45.
7. *Портной Л. М.* Современная лучевая диагностика опухолей толстой кишки / Л. М. Портной, Г. А. Сташук // Променева диагностика, променева терапія. — 2001. — № 1. — С. 20–33.
8. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике: общая ультразвуковая диагностика / под ред. В. В. Митькова. — М.: Издательский дом «Видар-М», 2006. — 720 с.
9. *Проклов А. А.* Ультразвуковая диагностика заболеваний прямой и ободочной кишки / А. А. Проклов, А. В. Затачаев // Проблемы колопроктологии. — 2000. — Т. 17. — № 1. — С. 172–174.
10. *Торопов В. Ю.* Возможности эндоректальной ультразвуковой томографии в диагностике и оценке степени местного распространения рака прямой кишки: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / В. Ю. Торопов. — М., 2004. — 83 с.
11. *Торопов В. Ю.* Результаты эндоректальной ультразвуковой томографии в определении степени местного распространения опухолевого процесса у больных раком прямой кишки / В. Ю. Торопов, В. Н. Шолохов, В. Ф. Царюк // Актуальные вопросы онкогастроэнтерологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции — Т. 2. — Барнаул, 2003. — С. 100–101.
12. *Федоренко З. П.* Рак в Україні, 2011–2012: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюлетень нац. канцер-реєстру України. — 2013. — № 14. — К., 2013. — 120 с.
13. *Чорнобай А. В.* Ендолимфатична терапія в комплексному лікуванні хворих на злоякісні новоутворення малого таза: автореф. ... докт. мед. наук: 14.01.07 / А. В. Чорнобай. — К., 2006. — 36 с.
14. *Beer-Gabel M.* A new rectal ultrasonographic method for the staging of rectal cancer / M. Beer-Gabel, Y. Assouline, O. Zmora [et al.] // Diseases of the Colon and Rectum. — 2009. — Vol. 52. — P. 1475–1480.
15. *Goldman S.* Transrectal ultrasound and computed tomography in preoperative staging of lower rectal adenocarcinoma / S. Goldman [et al.] // Gastrointest. Radiology. — 1991. — Vol. 16. — P. 259–263.
16. *Halefoglu A.* Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer / A. Halefoglu, S. Yildirim, O. Avlanmis [et al.] // World Journal of Gastroenterology. — 2008. — № 14. — P. 3504–3510.

О. А. Міхановський, О. В. Слободянюк, Н. М. Щит

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ З РАДІОМОДИФІКАЦІЄЮ 5-FU ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО КУРСУ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Цель исследования — повысить эффективность комбинированного лечения больных раком тела матки путем радиомодификации 5-фторурацилом предоперационного курса лучевой терапии.

В работе оценено влияние проводимого предоперационного облучения больных раком тела матки (РТМ) с радиомодификацией 5-фторурацилом на частоту обнаружения опухолевых клеток в области операционного поля и на влагилицном рубце во время хирургических вмешательств, проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных раком тела матки с радиомодификацией 5-фторурацилом предоперационного курса лучевой терапии.

Объектом исследования являлись материалы, полученные при обследовании 133 больных с аденокарциномой эндометрия T 1b-2aNx-OM0 РТМ в возрасте от 42 до 74 лет, которым проводилось комбинированное лечение.

Установлено, что проведение предоперационного курса лучевой терапии СОД 30 Гр с радиомодификацией 5-Фу достоверно улучшает абластику хирургических вмешательств у больных РТМ. После проведения предоперационного курса ДГТ СОД 30 Гр с радиомодификацией 5-Фу ОК в области операционного поля и на влагилицном рубце выявлены не были.

Применение предоперационного курса ДГТ СОД 30 Гр с радиомодификацией 5-Фу приводит к увеличению длительности безрецидивного периода на 14,2 % и повышению показателя 5-летней выживаемости на 12,2 % по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: рак тела матки, радиомодификация, 5-фторурацил, лучевая терапия.

Мета дослідження — підвищити ефективність комбінованого лікування хворих на рак тіла матки (РТМ) шляхом радіомодифікації 5-фторурацилом (5-Фу) передопераційного курсу променевої терапії.

Оцінено вплив передопераційного опромінення хворих на РТМ, що проводиться з радіомодифікацією 5-фторурацилом, на частоту виявлення пухлинних клітин (ПК) в зоні операційного поля та на вагінальному рубці під час хірургічних утручань, проведений аналіз безпосередніх і віддалених результатів комбінованого лікування хворих на рак тіла матки з радіомодифікацією 5-фторурацилом передопераційного курсу променевої терапії.

Об'єктом дослідження стали матеріали, отримані при обстеженні 133 хворих на аденокарциному ендометрія Т 1b-2aNx-0M0 РТМ віком від 42 до 74 років, яким проводилося комбіноване лікування.

Установлено, що проведення передопераційного курсу променевої терапії СОД 30 Гр з радіомодифікацією 5-Fu вірогідно поліпшує абластику хірургічних утручань у хворих на РТМ. Після проведення передопераційного курсу дистанційної гамма-терапії (ДГТ) СОД 30 Гр з радіомодифікацією 5-Fu, ПК у зоні операційного поля й на вагінальному рубці виявлені не були.

Застосування передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр з радіомодифікацією 5-Fu сприяє збільшенню тривалості безрецидивного періоду на 14,2 % і підвищенню показника 5-річної виживаності на 12,2 % порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: рак тіла матки, радіомодифікація, 5-фторурацил, променева терапія.

Afterhistory of combined treatment of patients with hysterocarcinoma using 5-Fu radiomodification in preoperative course of radioactive therapy

The purpose of research is to improve efficiency of combined treatment of patients with hysterocarcinoma using 5-fluorouracil radiomodification in preoperative course of radioactive therapy.

Authors assessed influence of such procedure on a rate of tumor cells detection in operative field and on vaginal scar during surgical operation. Authors made analysis of immediate and distant data of combined treatment of patients with hysterocarcinoma using 5-fluorouracil radiomodification in preoperative course of radioactive therapy.

Object of research is materials obtained from examination of 133 patients with endometrium adenocarcinoma T 1b-2aNx-0M0 body of womb cancer in age of 42-74.

It is defined that application of proposed method significantly improves ablastics of surgical operation and leads to increasing of recurrence-free period on 12.2 % in comparison with control group.

Keywords: hysterocarcinoma, radiomodification, 5-fluorouracil, radiation therapy.

Останнім часом у світі спостерігається неухильне зростання захворюваності на РТМ, який посідає перше місце серед злоякісних пухлин геніталій. За даними 2005 року, захворюваність на РТМ в Україні становить 26,4 випадку на 100 тис. населення. Підвищення частоти захворюваності безпосередньо пов'язане з прогресуючим зростанням хвороб цивілізації (цукровий діабет, гіперестрогенія, гіперхолестеринемія) (Трапезников Н. Н., 2001; Федоренко З. П., 2007).

Незважаючи на широке застосування різних методів лікування хворих на РТМ, істотного поліпшення результатів терапії досягти не вдається (Гранов А. М., Винокуров В. Л., 2002). Нині понад 80 % хворих на РТМ отримують комбінований метод лікування, який включає хірургічне втручання і променеву терапію. Проте за останнє десятиріччя показник 5-річної виживаності хворих з цією патологією істотно не змінився. За даними різних авторів, для всіх стадій РТМ 5-річна виживаність складає 52,5 % (Гранов А. М., Винокуров В. Л., 2002).

Проведені раніше дослідження показали, що виникнення рецидивів і метастазів, як правило, зумовлені такими чинниками, як дисемінація пухлинних клітин (ПК) під час хірургічного лікування, а також відносна радіорезистентність аденокарциноми ендометрія (Залуцкий И. В., 2006; Воробьева Л. И., 2007). У зв'язку з цим виникає необхідність у розробці нових способів лікування, спрямованих як на поліпшення абластики хірургічних втручань, так і на підвищення радіочутливості аденокарциноми

ендометрія (Литвинова Т. М., 2007). Одним з таких є радіомодифікація 5-фторурацилом (5-Fu) передопераційного курсу променевої терапії (R. Maggi, 2006; Щепотін І. Б., 2006; Міхановський О. А., 2006).

Відомо, що хіміопрепарати підсилюють променеве ураження ПК за рахунок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу ПК до фази клітинного циклу, зменшення числа ПК, що перебувають у фазі спокою, а також здатності девіталізувати резистентні до опромінення ПК, які перебувають у гіпоксії. Використання передопераційного хіміопроменевого лікування знижує ризик інтраопераційної дисемінації ПК (Гранов А. М., Винокуров В. Л., 2002). Втім, у сучасній літературі недостатньо спеціальних робіт, присвячених фундаментальним дослідженням радіомодифікації променевої терапії РТМ.

Таким чином, вивчення зазначених актуальних питань є підставою для проведення дослідження, присвяченого комплексному розгляду ефективності використання 5-Fu як радіомодифікатора під час комбінованого лікування РТМ.

Мета дослідження — провести аналіз віддалених результатів комбінованого лікування хворих на рак тіла матки з радіомодифікацією 5-фторурацилом передопераційного курсу променевої терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі подано матеріали, отримані під час обстеження 133 хворих на РТМ Т 1b-2aNx-0M0 віком 42–74 роки, яким проводили комбіноване лікування.

Досліджувану групу склали 30 хворих на РТМ Т1b-2aN0M0, пролікованих комбінованим методом із радіомодифікацією 5-Fu (СД 3,75 г) передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр на ділянку таза.

Контрольну групу контролю склали 103 хворі на РТМ Т1b-2aNx-0M0, проліковані традиційним комбінованим методом (операція з подальшим курсом променевої терапії до СОД 40–46 Гр).

Розподіл хворих на РТМ залежно від стадії захворювання та гістологічної структури пухлини наведено в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Розподіл хворих на РТМ залежно від стадії захворювання

Стадія захворювання	Група хворих			
	досліджувана		контрольна	
	абс.	%	абс.	%
T1bNx-0M0	17	56,7	49	47,6
T1cNx-0M0	1	3,3	14	13,6
T2aNx-0M0	12	40,0	40	38,8
Разом	30	100,0	103	100,0

Таблиця 2

Розподіл хворих на РТМ залежно від гістологічної структури пухлини

Гістологічна структура пухлини	Група хворих			
	досліджувана		контрольна	
	абс.	%	абс.	%
Високодифер. аденокарцинома	5	16,6	13	12,6
Помірнодифер. аденокарцинома	15	50,0	64	62,1
Низькодифер. аденокарцинома	6	20,0	26	25,3
Аденоакантома	2	6,7	–	–
Недиференційов. аденокарцинома	2	6,7	–	–
Разом	30	100,0	103	100,0

З метою радіомодифікації передопераційного курсу ДГТ хворим на РТМ досліджуваної групи за 30 хвилин до початку кожного сеансу променевої терапії внутрішньовенно вводили розчин 5-Fu в разовій дозі 250 мг.

Пацієнткам досліджуваної групи передопераційний курс ДГТ проводили на апараті РОКУС-АМ у режимі класичного фракціонування на ділянку малого таза і шляхи регіонального метастазування СОД на точки А/В30 Гр. Опромінення проводили щодня (5 разів на тиждень), РОД становила 2 Гр. Післяопераційний курс ДГТ тривав за 10–12 діб після операції до досягнення СОД на точки А/В 40–45 Гр. (Патент на корисну модель № U 200508227–2006).

Хворим контрольної групи післяопераційний курс ДГТ також проводили на апараті РОКУС-АМ на зону малого таза і шляхи регіонального метастазування в режимі класичного дрібного фракціонування (РОД 2 Гр) щодня, СОД на точки А/В 40–46 Гр.

Хворим на РТМ Т2aNx-0M0 усіх груп додатково проводили опромінювання піхвового рубця на апараті АГАТ-В шляхом підведення системи овоїдів. РОД складала 3,5 Гр, СОД 21 Гр за 6 фракцій.

Пацієнток із Т1b-сNx-0M0 піддавали оперативному втручанню в об'ємі екстирпації матки з придатками. Розширену екстирпацію матки з придатками за методом Бохмана виконували хворим на РТМ з Т2aNx-0M0. Будь-яких технічних ускладнень під час виконання операцій, пов'язаних із проведенням передопераційного курсу ДГТ, не спостерігалось. У деяких пацієнток досліджуваної групи відзначали підвищену кровоточивість і набряк тканин.

Для морфологічних досліджень використовували стандартні методи обробки тканини.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою пакета програм «STATISTICA» (для визначення достовірності отриманих даних використовували точний метод Фішера, t-критерій Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз частоти виявлення ПК під час хірургічних втручань показав, що вони вірогідно рідше виявляються у хворих на РТМ з радіомодифікацією передопераційного курсу променевої терапії СОД 30 Гр порівняно з пацієнтками контрольної групи ($p = 0,04$ і $p < 0,01$, критерій ТМФ відповідно) (табл. 3).

Таким чином, цитологічне обстеження хворих на РТМ показало, що під час хірургічного втручання також відбувається дисемінація ПК. При цьому ПК виявляються на поверхні піхвового рубця частіше, ніж в ділянці операційного поля. Проведення передопераційного курсу променевої терапії у хворих на РТМ вірогідно поліпшує абластику хірургічних втручань.

Таблиця 3

Частота виявлення ПК у хворих на РТМ з передопераційним курсом променевої терапії та без неї

Хворі на РТМ	Група хворих			
	Досліджувана		Контрольна	
	абс.	%	абс.	%
З наявністю ПК	–	–	16	32,1
Без ПК	25	100*	40	67,9
Разом	25	100	56	100

Примітка. Відмінності вірогідні відносно:

* — контрольної групи і групи з радіомодифікацією передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр, $p < 0,01$; ТМФ.

У роботі проведена оцінка ефективності комбінованого лікування 133 хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ і без неї, яка включає вивчення частоти виникнення рецидивів і метастазів залежно від їх локалізації і термінів виникнення, стадії захворювання і ступеня диференціювання аденокарциноми ендометрія. Результати лікування наведені в табл. 4.

Аналіз ефективності традиційного комбінованого лікування хворих на РТМ (контрольна група) показав, що частота рецидивів і метастазів складає 17,5 %, безрецидивна 5-річна виживаність — 82,5 %, загальна 5-річна виживаність — 84,5 %. Рецидиви і метастази мали місце у 18 хворих (17,5 %). При цьому у більшості

з них — у 8 (44,4%), вони були виявлені на першому році і — у 7 пацієнток (38,9%) — після спеціального лікування.

Таблиця 4

Результати комбінованого лікування хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ і без неї

Група хворих	Кількість хворих	Рецидиви та метастази		Вживаність			
		абс.	%	безрецидивна		5-річна	
				абс.	%	абс.	%
Досліджувана	30	2	6,7*	28	93,3*	29	96,7*
Контрольна	103	18	17,5	85	82,5	87	84,5

Примітка. Відмінності вірогідні відносно:

* — контрольної групи і групи з радіомодифікацією передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр, $p = 0,05$; ТМФ.

У досліджуваній групі рецидиви та метастази були виявлені у 2 хворих (6,7%) з T2N0M0 РТМ на першому (на піхвовому рубці) та третьому (метастаз у легені) році після лікування.

Порівняльний аналіз ефективності комбінованого лікування РТМ залежно від стадії захворювання показав, що рецидиви та метастази вірогідно частіше виникають у хворих на РТМ T2aNx-0M0 ($p < 0,01$).

У пацієнтів з низькодиференційованою аденокарциномою ендометрія рецидиви та метастази (28,2%) виникають вірогідно частіше ($p < 0,01$, ТМФ), ніж у хворих на високо- (2,2%) і помірнодиференційовану аденокарциному (9,0%).

Аналіз частоти розвитку рецидивів і метастазів РТМ залежно від їх локалізації свідчить, що найчастіше рецидиви виникають на піхвовому рубці (6,9%), метастази у піхві (4,5%), у лімфатичних вузлах (5,0%).

Порівняння ефективності проведеного лікування РТМ показало, що у хворих досліджуваної групи частота рецидивів і метастазів вірогідно менше (6,7%), а безрецидивна виживаність вірогідно більше (96,7%) ($p = 0,05$; ТМФ) порівняно з пацієнтками контрольної групи (17,5% і 82,5% відповідно). Аналіз 5-річної загальної виживаності свідчить, що цей показник вірогідно вище ($p < 0,05$; ТМФ) у хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ порівняно з хворими контрольної групи (84,5%).

Дані відносно променевих реакцій у хворих на РТМ у процесі комбінованого лікування наведені в табл. 5.

Частота променевих реакцій, що мали місце у хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ 30 Гр, вірогідно не відрізнялася від даного показника у хворих контрольної групи. У всіх пацієнток спостерігався помірний ступінь їх ураження, що не впливало негативно на проведення спеціального лікування.

ВИСНОВКИ

1. Результати цитологічного дослідження свідчать, що проведення передопераційного курсу ДГТ з радіомодифікацією 5-Fu вірогідно поліпшує абластику хірургічних втручань у хворих на РТМ. Пухлинні клітини виявляються у хворих на РТМ з передопераційним опромінюванням удвічі рідше, ніж у пацієнток без нього.

2. Застосування радіомодифікації 5-Fu передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр вірогідно ($p < 0,05$) знижує кількість рецидивів і метастазів та підвищує безрецидивну виживаність хворих з РТМ T1b-2aNx-0M0 на 14,2% порівняно з контрольною групою.

Таблиця 5

Променеві реакції у хворих на РТМ, лікованих комбінованим методом з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ і без нього

Променева реакція	Група хворих			
	Досліджувана (n=30)		Контрольна (n=81)	
	абс.	%	абс.	%
Променевий цистит	7	23,3	19	23,5
Блювання	5	16,7	7	8,6
Променевий ентероколіт	11	36,7	28	34,6
Лейкопенія	4	13,3	8	9,9

ЛІТЕРАТУРА

1. Воробьева Л. И. Факторы прогноза и особенности рецидивирования начального рака эндометрия / Л. И. Воробьева, С. В. Неспрядько, М. П. Безнасенко // Онкология. — 2007. — Т. 9. — № 3. — С. 198–200.
2. Гранов А. М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А. М. Гранов, В. Л. Винокуров. — СПб: Фолиант, 2002. — С. 18–58.
3. Залуцкий И. В. Анализ неудач лечения рака тела матки / И. В. Залуцкий, Т. М. Литвинова // Вопросы онкологии. — 2006. — № 2. — С. 179–182.
4. Литвинова Т. М. Предоперационная брахитерапия рака тела матки радионуклидами ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir / Т. М. Литвинова, И. А. Косенко, Л. А. Фурманчук: материалы науч.-практ. конф. УТРО. — Харьков, 2007. — С. 169–171.
5. Михановский А. А., Слободянюк О. В. Современные аспекты комбинированного лечения больных раком тела матки / А. А. Михановский, О. В. Слободянюк // Международный медицинский журнал. — 2006. — Т. 12. — № 4. — С. 94–98.
6. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2006–2007: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко [та ін.] // Бюлетень нац. канцер-реєстру України. — К., 2007. — № 8. — 34 с.
7. Щепотін І. Б. Перспективні напрямки у лікуванні хворих на рак молочної залози та рак ендометрія / І. Б. Щепотін, І. М. Могузок, О. П. Манжура // Онкологія. — 2006. — № 4. — С. 53–56.
8. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial / R. Maggi, A. Lissoni, F. Spina [et al.] // Cancer. — 2006. — Vol. 95. — P. 266–271.