

В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко,  
Л.М. Барановська, О.Ю. Столярова,  
Л.Т. Хруленко, Г.Л. Гореліна, Н.П. Доценко,  
В.Т. Перепечкіна

Національний інститут раку, Київ

## Токсичність консервативного лікування місцево-поширених форм раку шийки матки та її профілактика

### Toxicity of conservative treatment for local cervical cancer and its prevention

**Summary.** The authors analyze the toxic manifestations of chemoradiation therapy (CRT) against a background of chemoradiomodification and apoptosis inducers in 76 patients with local cervical cancer (LCC). The investigation performed at clinical radiooncology department of National Cancer Institute suggests that individual approach to the choice of CRT technique with the consideration of the findings of complex investigation as well as a thorough pre-radiation preparation, individual computer planning, accurate delivery of the planned radiation therapy and prevention of toxic complications and therapeutic programs promote impotent of efficacy of conservative treatment for LCC.

**Key words:** cervical cancer, chemoradiation therapy, radiation reactions, treatment toxicity.

**Резюме.** В статті представлений аналіз токсических проявлень після проведення курсу хіміолучевої терапії (ХЛТ) на фоні хіміорадіомодифікаторів і індукторів апоптозу у 76 больних місцево-розпространеними формами раку шийки матки (МР РШМ). Проведення в відділенні клінічної радіоонкології Національного інституту раку дослідження свідчать про те, що індивідуальний підхід до вибору технологій ХЛТ з урахуванням комплексного обстеження, ретельна підготовка, індивідуальне комп'ютерне планування, точне воспроизведення запланованого курсу комбінованої лучевої терапії, а також профілактика токсических ускладнень і своєчасна корекція лікувальних програм сприяють підвищенню ефективності консервативного лікування больних МР РШМ.

**Ключові слова:** рак шийки матки, хіміолучева терапія, лучеві реакції, токсичність лікування.

**Ключові слова:** рак шийки матки, хіміолучева терапія, променеві реакції, токсичність лікування.

Згідно із сучасними уявленнями наявність/відсутність токсичних проявів консервативної терапії онкологічних захворювань є одним з визначальних критеріїв ефективності лікування. Тому пошук засобів профілактики і лікування променевих ускладнень у хворих на місцево-поширені форми раку шийки матки (МР РШМ) при проведенні поєднаної променевої терапії (ППТ) є надзвичайно актуальною і, на жаль, остаточно не вирішеною проблемою [1].

За характером клінічних проявів токсичність лікування поділяють на загальну і місцеву. Інтоксикаційний синдром у хворих на МР РШМ, зумовлений цитотоксичною терапією, характеризується такими симптомами, як нездужання, нудота, блювання і може призводити до печінково-ниркової недостатності, мієлосупресії. Ознаками загальної токсичності, крім клінічних, є анемія, нейтропенія, підвищений вміст печінкових ферментів, білірубину, креатиніну та сечовини у сироватці крові [1, 2].

Місцеві токсичні ускладнення у хворих на РШМ, спричинені проведенням ППТ, досить докладно висвітлені у спеціальній літературі. Токсичні ураження

шкіри відзначаються у 9,4 % хворих, прояви токсичності з боку сечового міхура і прямої кишки — відповідно, у 2,8 і 5,0 %. Оцінюючи вплив значення разових і сумарних осередкових доз (РОД, СОД) на сечовий міхур і пряму кишку у 1456 хворих на РШМ, яким проводили ППТ, Perez С.А. et al. (1999) відзначили, що у пацієток з ІВ стадією процесу частота променевих токсичних ускладнень II ступеня складала 9 %, III — 5 %. При ІА, ІІВ, III та ІVА стадіях — 10–12 і 10 % відповідно. Частіше спостерігалися цистити і ректити II ступеня токсичності (від 0,7 до 3,0 %), міхурово-вагінальні нориці — 0,6–2,0 %, залежно від сумарної дози, ректо-вагінальні — 0,8–3,0 %, кишкова непрохідність — у 0,8–4,0 %. У випадках, коли СОД у тт. А не перевищувала 80 Гр, частота ускладнень з боку сечового міхура була меншою 3 %, при СОД понад 80 Гр — становила 5 % і більше. Коли СОД у тт. А була 75 Гр і менше, променеві ректити і ректосигмоїдити мали місце у 4 % хворих, при застосуванні більш високих СОД — 9 %. Згідно з результатами ретроспективних досліджень ряду зарубіжних авторів, місцеві радіаційно-індуковані побічні ефекти зустрічаються значно частіше. У 90 % пацієнтів, які отримували променеву терапію (ПТ) на зону малого таза, після лікування розвиваються стійкі зміни, клінічно подібні до кишкових отруень, у 50 % — негативні симптоми з боку кишково-травного тракту суттєво погіршують якість життя хворих. Проспективні дослідження, з чіткою оцінкою ступеня віддалених променевих ускладнень з боку органів травного тракту, в доступній літературі не представлені [3–5].

Частота і ступінь пізніх променевих ускладнень залежить від методики проведення дистанційної променевої терапії (ДПТ). Yamazaki A. et al. (2000) наводять результати лікування хворих, у яких застосовували 4-пільне опромінення малого таза з попереднім тривимірним комп'ютерним (КТ) моделюванням (1-ша група), порівняно з двопільним після рентгенологічної розмітки зони ураження (2-га група). За 5 років спостереження частота ускладнень II–III ступеня з боку кишечника у 1-й групі хворих становила — 2,9 %, в 2-й — 17,5 %, лімфостаз нижніх кінцівок II ступеня відмічено у 28,6 % пацієток другої та у 3,1 % першої групи. До найбільш поширених ускладнень брахітерапії (БТ) відносять стенози піхви і тонкої кишки, розрив сечового міхура, перфорацію різних відділів кишечника [6].

Існують дані літератури, що пізні променеві ускладнення сечового міхура упродовж першого року після опромінення виникають у 54 % хворих, через 1–5 років — у 40 %, у більш віддалені терміни — у 6 % хворих. Збірна статистика, наведена О.С. Павловим і К.М. Костроміною (1983), свідчить, що у 1,2–7,8 % хворих на РШМ, яким проводили ППТ, діагностовано тяжкі пізні ускладнення з боку сечового міхура у вигляді виразково-інфільтративних циститів. Частота пізніх променевих ускладнень практично не залежить від потужності джерел випромінювання [7, 8].

За терміном виникнення токсичні місцеві прояви ППТ поділяють на ранні і пізні променеві реакції та ушкодження. Ранні променеві мукозити розвиваються у процесі ПТ та/або в перші 3 місяці після її завершення. Більш вразливими є радіочутливі швидко регенеруючі тканини. Подібні реакції, зазвичай, є тимчасовими і мають зворотний характер. У механізмі розвитку пізніх променевих ушкоджень лежать порушення більш радіорезистентних структур. Унаслідок глибоких гістохімічних і гістологічних змін пізні місцеві променеві ускладнення мають тенденцію до прогресування. Таким чином, з плином часу ймовірність розвитку пізніх променевих ускладнень, яким притаманний тривалий торпідний клінічний перебіг, зростає [1, 9, 10].

У відділенні клінічної радіоонкології Національного інституту раку упродовж 2009 р. проводили ППТ і хемопроменеву терапію (ХПТ) 76 хворим на МП РШМ, віком від 25 до 71 років, в середньому —  $(49,8 \pm 1,6)$  р.

Одна з вирішальних передумов успішної консервативної терапії МП РШМ — ретельне обстеження пацієнток з метою визначення параметрів пухлинного процесу, інших факторів прогнозу, а також наявності/відсутності екстрагенітальної патології, що може посилити токсичні прояви лікування.

Загальний стан пацієнток відповідав 1–2 балам за шкалою Performance status ECOG/WHO. До лікування виражений больовий синдром спостерігали у 47 (61,8 %). У 11 (14,5 %) з 76 обстежених хворих мали місце вторинні гнійно-запальні процеси органів малого таза (ОМТ), у 15 пацієнток (19,7 %) захворювання супроводжувалось інтоксикаційним синдромом. Від хронічних маткових крововиливів до лікування та на його початку страждали 32 (42,1 %) хворі на МП РШМ, з них у 22 (28,9 %) діагностовано вторинну анемію. Із загальних соматичних та супутніх гінекологічних захворювань в анамнезі хворих найчастіше траплялися: патологія сечовидільної системи (пієлонефрит — у 9 (11,8 %) хворих, цистит — 22 (28,9 %)); хронічне запалення придатків матки у 16 (21,1 %) пацієнток; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту — у 23 (30,3 %); цукровий діабет у стадії субкомпенсації — у 6 (7,9 %) хворих; хронічна патологія серцево-судинної системи — у 13 (17,1 %).

Тактику ППТ визначали індивідуально, з огляду на поширеність пухлинного процесу, його топометричності особливості. Допроменеву топометричну підготовку (індивідуальну центрацію та орієнтацію полів опромінення) проводили за допомогою рентгенівського симулятора SimView-3000 та КТ. Параметри обраних об'ємів опромінення визначали на підставі клініко-рентгенологічної інформації та зображень пухлинного осередка. Для дозиметричного планування як фізичні опорні точки використовували когерентні точки: О (т. О), А (тт. А) та В (тт. В). При створенні індивідуальних програм ППТ для хворих на МП РШМ виходили з необхідності підведення канцеро-

цидних доз іонізуючого випромінювання до первинного пухлинного осередку (тт. А) — 80–85 Гр, на параметральну клітковину і регіонарні лімфатичні вузли (тт. В) — 60 Гр, з оглядом на радіотолерантність оточуючих пухлину неушкоджених органів і тканин. Розрахунки проводили за допомогою тривимірної планувальної системи (ТПС) Theraplan Plus. Контроль та можливу корекцію обраних геометричних параметрів комп'ютерного плану здійснювали на рентгенівському симуляторі опромінювання.

Дистанційну ПТ здійснювали на апараті ТЕРАТРОН енергією 1,25 МеВ, внутріпорожнинну брахітерапію (ВПБТ) — на гамма-терапевтичній установці АГАТ-ВУ з джерелами випромінювання  $^{60}\text{Co}$  (MDR).

Курс ППТ реалізовували за два етапи. На I етапі застосовували гомогенне дистанційне опромінення малого таза в статичному режимі двома зустрічними фігурними полями  $14-16 \times 16-18$  см, РОД 2 Гр у т. ОАВ 5 разів на тиждень, сумарно до 30 Гр за 15 фракцій, що відповідало 48 одиницям час-доза-фракція (ЧДФ).

На II етапі сеанси ДПТ чергували з ВПБТ. При ДПТ застосовували технології статичного і рухомого опромінення. У статичному режимі чотирма скошеними фігурними полями розміром  $8 \times 16-18$  см опромінювали латеральні відділи малого таза, відповідно зонам регіонарного поширення карцином шийки матки. Сумарно до тт. В підводили 10 Гр за 5 фракцій, щоденно, 4 рази на тиждень. З урахуванням доз, отриманих на I етапі, СОД у тт. В досягали 40 Гр (74 одиниць ЧДФ). У подальшому методом рухомого опромінення (двоосне коливання) СОД на тт. В доводили до 44–48 Гр (режим фракціонування попередній). ЧДФ у тт. В від ДПТ за весь курс лікування становив 79–85 одиниць. ВПБТ реалізували у двох режимах:

перший — РОД у тт. А 8 Гр за 5–6 фракцій з інтервалом 6–7 діб, СОД 40–48 Гр, значення ЧДФ від курсу ВПБТ у тт. А складала 108–129 одиниць;

другий — РОД у тт. А становила 10 Гр за 4–5 фракцій з інтервалом 7 діб, СОД 40–50 Гр, ЧДФ на курс ВПБТ у тт. А — 101–128 одиниць, СОД від курсу ППТ у тт. А сягала 77–89 Гр, у тт. В 54–60 Гр, значення ЧДФ у тт. А — 151–192 одиниці.

Поєднану ПТ проводили на фоні хеморадіомодифікаторів: кселоди, енталу, лаферону, фторафуру, гідроксисечовини.

Індивідуальні підходи до консервативного лікування хворих на МП РШМ за розробленими методами формували на підставі поширеності процесу, морфологічних та молекулярно-генетичних особливостей пухлини, характеру і форми її анатомічного поширення, наявності/відсутності інфікованості високоонкогенними папіломавірусами людини, метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів та інших факторів прогнозу.

Хворим на регіонарно-метастатичні форми РШМ та пацієнткам з іншими ознаками негативного прогнозу

Таблиця 1

Прояви загальної токсичності ХІПТ у хворих на РШМ залежно від застосованого методу радіомодифікації

Реакції та ускладнення, ступінь	Група хворих залежно від методу радіомодифікації, n (%)			
	ППТ + капецитабін/ентал + лаферон, n = 20	ППТ + фторафур + лаферон, n = 21	ППТ + гідроксисечовина + лаферон, n = 19	ППТ, n = 16 (%)
Шлунково-кишкові прояви (нудота, блювота):				
I	4 (20,0)	4 (19,0)	3 (15,8)	3 (18,8)
II	1 (5,0)	1 (4,8)	1 (5,3)	1 (6,3)
III	-	-	-	-
IV	-	-	-	-
Гематологічні прояви (вторинна анемія / лейкопенія / тромбоцитопенія):				
I	2 (10,0)	2 (9,5)	2 (10,5)	2 (12,5)
	/ 3 (15,0)	/ 3 (14,3)	/ 1 (5,3)	/ 1 (6,3)
	/ 2 (10,0)	/ 3 (14,3)	/ 1 (5,3)	/ 1 (6,3)
II	1 (5,0)	1 (4,8)	1 (5,3)	1 (6,3)
	/ 1 (5,0)	/ 1 (4,8)	/ 1 (5,3)	/ 1 (6,3)
	/ 0	/ 1 (4,8)	/ 0	/ 0
III	-	-	-	-
IV	-	-	-	-
Інтоксикаційний синдром	4 (20,0)	5 (23,8)	3 (14,3)	3 (18,8)
Масивні маткові крововиливи під час ППТ	3 (15,0)	3 (14,3)	3 (15,8)	3 (18,8)

Таблиця 2

Характеристика ранніх місцевих променеви реакцій у процесі консервативного лікування хворих на РШМ залежно від застосованого методу радіомодифікації

Реакції та ускладнення, ступінь	Група хворих залежно від методу радіомодифікації, n (%)			
	ППТ + капецитабін n = 20(%)	ППТ + фторафур + лаферон, n = 21 (%)	ППТ + гідроксисечовина + лаферон, n = 19 (%)	ППТ, n = 16 (%)
Епідерматити / епітеліти наприкінці курсу ППТ:				
I	7 (35,0)	7 (33,3)	6 (31,6)	5 (31,2)
	/ 8 (40,0)	/ 9 (42,9)	/ 7 (36,8)	/ 6 (37,5)
II	2 (10,0)	2 (9,5)	1 (5,3)	1 (6,3)
	/ 2 (10,0)	/ 2 (9,5)	/ 1 5,3)	/ 1 (6,3)
III	-	-	-	-
IV	-	-	-	-
Ректити / ентероколіти:				
I	2 (10,0)	3 (14,3)	2 (10,5)	3 (8,3)
	/ 2 (10,0)	/ 3 (14,3)	/ 2 (10,5)	/ 4 (11,2)
II	1 (5,0)	2 (9,5)	1 (5,3)	3 (8,3)
	/ 1 (5,0)	/ 2 (9,5)	/ 1 (5,3)	/ 2 (5,6)
III	-	-	-	-
IV	-	-	-	-
Цистити:				
I	3 (15,3)	4 (19,0)	3 (15,8)	3 (18,8)
II	1 (5,0)	1 (4,8)	1 (5,3)	1 (6,3)
III	-	-	-	-
IV	-	-	-	-

захворювання, крім посиленого місцево-деструктивного впливу та інтерферонів (ИНФ), проводили системну поліхемотерапію (ПХТ). Тактику системної ПХТ хворих на МП РШМ визначали індивідуально, узгоджуючи її з хемотерапевтами. Регресію пухлини визначали згідно з критеріями RECIST. Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG /EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Прояви загальної і місцевої токсичності лікування відстежували впродовж курсу ППТ і ХПТ, зважаючи на клінічні ознаки та дані клініко-лабораторних досліджень, які проводили кожні 7–10 діб, а при наявності ускладнень — за необхідністю. Біохімічні показники крові вивчали тричі: до лікування, після першого етапу лікування та після його завершення (при відсутності суттєвих відхилень від норми). Профілактика променевих ушкоджень полягала в оптимізації топометричної підготовки і дозиметричного планування курсу променевого лікування, в ретельному відтворенні запланованого курсу ППТ, а також місцевій і системній медикаментозній профілактиці, яка включала своєчасне застосування дезінтоксикаційних, гемостимулювальних та симптоматичних засобів.

Застосовуючи ХПТ хворим на МП РШМ з використанням хеморадіомодифікаторів та індукторів апоптозу ми враховували синергізм токсичної дії променевої та цитостатичної терапії, рівні толерантності критичних органів і систем до хемопроменевих впливів, а також можливість непрогнозованих індивідуальних реакцій.

Характеристика проявів місцевої та загальної токсичності консервативної терапії у хворих на МП РШМ представлені у табл. 1, 2.

У наших спостереженнях не відзначено жодного випадку токсичних проявів лікування, що перевищували II ступінь токсичності. Короткотривалі токсичні реакції I–II ступеня з боку критичних органів та систем є (невід’ємною) атрибутивною характеристикою лікувального процесу. Відсутність будь-яких токсичних проявів при ППТ та ХПТ поширених карцином шийки матки, до певної міри, можна розглядати як свідчення недостатнього використання терапевтичних можливостей методу.

Разом з тим, згідно з даними В.Л. Винокурова, існує пряма кореляція між наявністю виражених ранніх місцевих променевих реакцій як прояву надмірної індивідуальної радіочутливості та частотою виникнення пізніх променевих ушкоджень, що суттєво погіршують якість життя хворих. Згідно з рекомендаціями Міжнародної комісії з радіаційного захисту, частота виражених променевих ускладнень не повинна перевищувати 5%. Неприпустимими є токсичні прояви лікування IV–V ступеня тяжкості [8].

Проведені дослідження свідчать, що індивідуальний підхід до вибору технологій ХПТ з урахуванням даних комплексного обстеження, ретельна допроменева підготовка, індивідуальне комп’ютерне планування та досконале відтворення запланованого курсу

ППТ, а також профілактика токсичних ускладнень і своєчасна корекція лікувальних програм сприяють підвищенню ефективності консервативного лікування хворих на МП РШМ.

### Література

1. Семикоз Н.Г. Рак женских половых органов. Осложнения сочетанной лучевой терапии и их лечение // Тез. II съезда онкологов стран СНГ. – К., 2000. – № 1056.
2. Иващицкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г., Якимова Т.П., Киношенко Ю.Т. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. – К.: Здоров’я, 1989. – 182 с.
3. Stead M.L. // Curr.Opin.Oncol. – 2004. – Vol. 16, № 5. – P. 492–495.
4. Perez S.A., Grigsby P.W., Lockett M.A. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 855–866.
5. Olopade F.O., Norman A.R., Blake P. et al. // Br. J. Cancer 2005; 92:1663–70.
6. Yamazaki A., Shirato H., Nishioka T. et al. // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 180–184.
7. Вишневская Е.Е. Анализ осложненной при сочетанной лучевой терапии рака шейки матки и меры их предупреждения // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. – Минск, 1990. – С. 158–162.
8. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. – СПб, 2002. – 350 с.
9. Клиническая рентгенорадиология (руководство). / Т. 5: Лучевая терапия опухолей и неопухольевых заболеваний / Под ред. Г.А. Зедгенидзе – М.: Медицина, 1985. – 496 с.
10. Иванкова В.С., Евтушенко Г.В., Воробьева Л.И., Гавриленко М.Ф. Радиомодификаторы в комплексном лечении рака матки // Сб. статей I съезда онкологов стран СНГ. – М., 1996. – С. 456.

В.С. Иванкова, Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко, Л.М. Барановська, І.П. Отроценко, Л.Т. Хруленко, В.Т. Перепечкіна, Т.Г. Підлубна  
Національний інститут раку, Київ

### Перспективи удосконалення консервативного лікування поширених форм раку шийки матки

### The prospects of improving conservative treatment for generalized cervical cancer

**Summary.** Radiation Oncology Department of National Institute of Cancer has developed and improved methods of conservative treatment for local forms of cervical cancer (LCC) based on the use of radiomodulating properties of cytostatics of fluoropyrimidin group (5-fluorouracil, Xeloda/Ental, Phthorafurum), hydroxiurea and interferon (IVF). The indications and contraindications to their use were determined. Increase of the degree and rates of the tumor regression were observed in patients with LCC who received combination therapy together with fluoropyrimidin drugs at radiomodifying doses and IFR. The analysis of the obtained findings showed that individual approach to conservative for LCC and timely correction of the treatment program allowed to improve the treatment efficacy and did not result in its toxicity.

**Key words:** local cervical cancer, interferon, cytostatic drugs, chemoradiation therapy.

**Резюме.** В отделении радиационной онкологии Национального института рака разработаны и усовершенствованы методы консервативного лечения местно-распространенных форм рака шейки матки (МР РШМ), которые основаны на использовании радиомоделирующих свойств цитостатических препаратов: фторпиримидинового ряда (5-фторурацил, кселода/энтал, фторафур), гидроксимочевины и интерферона (ИНФ). Опреде-