

В.С. Іванкова, І.П. Отрощенко, Т.В. Хруленко,  
Г.М. Шевченко, Г.Л. Гореліна, Л.Т. Хруленко,  
Н.П. Доценко, І.Ю. Лялька

Національний інститут раку, Київ

## Застосування хемопротеневої терапії при первинному раці піхви

### The use of chemoradiation therapy in primary vaginal cancer

**Summary.** A technique of complex treatment for local vaginal cancer using methotrexate lymphotropically, Laferon intramuscularly and Phthorafur or Capecitabine orally was worked out. The treatment was administered to 29 patients with stage II - III T2-3 N0-2 M0 vaginal cancer. Multimodality therapy was administered using a standard technique. Radiomodifying effect of oral Phthorafur or Capecitabine was used. The analysis of immediate results of the suggested techniques of chemoradiation treatment for vaginal cancer suggests about a higher effect of these two techniques when compared with the standard ones. Neither the number nor the degree of general and local radiation reactions increased during the treatment.

**Key words:** vaginal cancer, chemoradiation therapy, cytotoxic therapy.

**Резюме.** Разработана методика комплексного лечения больных местно-распространенными формами рака влагалища с использованием метотрексата лимфотропно, лаферона внутримышечно и фторафура или капецитабина перорально. Проведено лечение 29 больных раком влагалища II–III стадий T2-3 N0-2 M0. Сочетанная лучевая терапия проводилась по стандартной методике. Использован радиомодифицирующий эффект перорального фторафура или капецитабина. Анализ непосредственных результатов предложенных методик химиолучевой терапии рака влагалища свидетельствует о более высоком эффекте этих методов по сравнению со стандартными. В процессе лечения не наблюдалось увеличения количества и степени выраженности общих и местных лучевых реакций.

**Ключевые слова:** рак влагалища, химиолучевая терапия, цитотоксическая терапия.

**Ключові слова:** рак піхви, хемопротенева терапія, цитотоксична терапія.

Одним з визначальних етіопатогенетичних факторів раку піхви (РП) є вірусна інфекція, що передається статевим шляхом. Провідна роль у виникненні РП відводиться вірусам папіломи людини (HPV). Munoz N. et al., 2006 р. (Ліонський онкологічний центр, Франція), стверджують, що віруси HPV-16 і HPV-18 відповідають за виникнення 70% РП, раку шийки матки та анального каналу, а також 30–40% пухлин вульви, статевого члена і орофарингеальної зони. Для трансформації папіломавірусної інфекції у рак необхідна наявність деяких супутніх факторів, серед них тривалий прийом гормональних контрацептивів, надмірна сексуальна активність, паління, інфікованість Chlamydia trachomatis та Herpes simplex virus type-2. Роль генетичних, а також факторів імунного захисту у процесі бластрансформації остаточно не з'ясована [1]. Окремі автори допускають можливість існування «спільного пухлинного поля» відносно ризику РП, шийки матки та вульви. На користь цієї теорії свідчать дослідження Genadry R. et al., які виявили у вищезазначених пухлинах ідентичність клітинних структур на етапах малігнізації [1–4].

Згідно з даними Nordenvall C. et al., захворюваність на РП постійно зростає і становить 12,0 при 95%-вому довірчому інтервалі 3,3–3,7 [1, 5, 6].

Первинний РП не є поширеним онкологічним захворюванням. Вітчизняний канцер-реєстр не містить інформації відносно частоти захворюваності на РП в Україні. За даними зарубіжних авторів, цей показник становить 1–3% від

загальної кількості пухлин жіночих геніталій. РП вважається хворобою жінок похилого віку. Згідно зі статистичними даними, близько 70% жінок, що страждають на цю патологію, належать до вікової групи 50 і більше років, з них до 18% віком понад 70 років [7, 8].

Переважає більшість злоякісних пухлин піхви має епідермоїдне походження. Аденокарциноми та саркоми діагностують лише у 2,0–3,5% випадків, меланоми — ще рідше. Близько 65% карцином піхви мають екзофітний характер росту. Інвазивний РП характеризується високою ймовірністю лімфогенного метастазування. При поширених формах раку n/3 піхви метастази в лімфатичні вузли спостерігаються у 61% випадків, при тотальному ураженні — у 84% [1].

Загальна ефективність лікування хворих на РП I стадії за критерієм п'ятирічної виживаності становить 61,5%, II — 33,7%, III — 25,5%, IV — 8,9% [2–4, 7].

Індивідуальний прогноз РП зумовлюється переважно локалізацією та поширеністю процесу. Значення інших особливостей захворювання, на жаль, статистично не підтверджені. Існує лише повідомлення Grafund M. et al. про те, що інфікованість високоонкогенними штамми папіломавірусів людини погіршує показник тривалості життя хворих на РП [1, 3].

Рак піхви лікують переважно консервативними методами — променевою та хемопротеневою терапією (ПТ, ХПТ). Хемотерапія (ХТ) може використовуватись як компонент комплексного лікування та як паліативний засіб при неможливості проведення ПТ. Окремі повідомлення свідчать про ефективне застосування методик ПТ поєднано з ХТ препаратами платини та метотрексатом. Посилення локорегіонарного цитотоксичного впливу ПТ на карциноми піхви пов'язують також із використанням радіомодельючих можливостей 5-ФУ та його похідних. Експериментальні та клінічні дослідження останніх років продемонстрували позитивну роль інтерферонів (ІФН) при ХТ та ПТ злоякісних пухлин різних локалізацій. Достатньо вивчені антивірусні та антипроліферативні властивості ІФН. Крім того доведено, що ІФН пригнічують метастатичні процеси, особливо на ранніх стадіях їх розвитку, підвищують чутливість пухлинних клонів до цитотоксичних впливів ряду хемопротенів, насамперед, метотрексату, 5-ФУ та його похідних, позитивно впливаючи на ефективність цитотоксичної терапії. Ефективне поєднання радіомодельючих властивостей цитостатичних препаратів та ІФН з ПТ може забезпечити адитивність місцевих терапевтичних ефектів, не призводячи до надмірної токсичності РП [3, 4, 9, 10].

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку проведено ретроспективний аналіз ефективності лікування хворих за розробленими технологіями консервативної терапії РП, залежно від локалізації та поширеності процесу. Розроблено методи ХПТ РП що базуються на комплексному використанні поєднаної променевої терапії (ППТ), препаратів фторпіримідинового ряду та/чи метотрексату в радіомодифікувальних дозах, а також ІФН.

Проведено обстеження та консервативне лікування 29 хворих на РП II–III стадій T2–3 N0–2 M0 за розробленим методом.

Вік пацієнток становив 22–76 років, середній вік — (55,7 ± 6,1) років. З них у 7 осіб репродуктивного віку (24,1%) у 4 (13,8%) вік не перевищував 35 років. Віком 36–55 років було 9 хворих (31,1%), старше 56 років — 13 (44,8%).

За морфологічною структурою в усіх досліджуваних діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, переважно низькодиференційований.

За характером росту в 14 (48,3%) хворих пухлина піхви мала екзофітний характер, у 6 (20,7%) — змішаний з вираженим екзофітним компонентом, у 9 (31,1%) були ендодітні пухлини.

Метастатичне ураження пахвинних лімфовузлів з одного боку виявлено у 16 (55,2%) хворих, з обох — у 7 (24,1%).

Загальний стан пацієнток відповідав 1–2 балам за шкалою Performance status ECOG/WHO. Виразений больовий синдром у надлобковій ділянці живота та/чи крижовому відділі хребта до лікування спостерігали у 12 хворих (61,4%), вторинні гнійно-некротичні процеси у вагині — у 6 (20,7%) пацієнток, інтоксикаційний синдром різного ступеня — у 8 пацієнток (27,6%). Хронічні крововиливи з піхви до лікування та на його початку мали місце у 10 (34,5%) хворих, у 9 (31,1%) пацієнток захворювання супроводжувалося вторинною анемією. У 16 (55,2%) хворих відмічена патологія серцево-судинної системи, 19 (65,5%) — страждали на захворювання сечовидільної системи (пієлонефрит — у 7 (24,1%) хворих, цистит — 12 (61,4%), хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту виявлені у 9 (31,1%), цукровий діабет у стадії компенсації — у 5 (17,2%) хворих, субкомпенсації — у 2 (6,9%).

При обстеженні 29 пацієнток на наявність високоонкогенних ДНК-папіломавірусів людини у 17 (58,6%) було виявлено HPV 16, 18.

Допроменеву топометричну підготовку здійснювали на рентгенівському симуляторі Sim View 3000.

Визначаючи тактику лікування хворих на РП, мивиходили з необхідності підведення до пухлинного осередку та зон його регіонального поширення канцероцидних доз променевої енергії. ППТ РП, локалізованого у верхній 1/3 піхви, проводили як при лікуванні раку шийки матки. При ХПТ РП середньої та нижньої 1/3 піхви мішень опромінювання включала вагіну на всьому її протязі, паракольпальну клітковину, регіонарні лімфатичні вузли залежно від локалізації процесу. Разові, сумарні осередкові дози (РОД, СОД) та режим їх застосування визначали шляхом комп'ютерного планування з урахуванням індивідуальних параметрів пухлинного осередку.

Якісна ПТ РП передбачає чітке визначення об'єму мішені опромінення (target volume — TAV), її анатомічних особливостей та клінічних параметрів, що характеризують здатність органів у зоні ризику до репарації. Тому до ХПТ хворим проводили ретельне комплексне обстеження. Дозолімітуючим фактором є дотримання принципу толерантності критичних органів.

TAV включав безпосередньо пухлину, піхву на всьому протязі, паракольпальну клітковину, регіонарні лімфатичні вузли з урахуванням особливостей лімфовідтоку, зумовленого локалізацією процесу. Планування ПТ — РОД, СОД та режим їх застосування визначали з урахуванням толерантності критичних органів, тобто структур, що перебувають з TAV і впливають на вибір осередкової дози, а саме — сечовий міхур, уретра, пряма кишка.

Дистанційну променеву терапію (ДПТ) здійснювали на апаратах РОКУС та ТЕРАТРОН із зарядом  $^{60}\text{Co}$  ( $E = 1,25 \text{ MeV}$ ). РОД складала 2 Гр 5 разів на тиждень. Брахітерапію (БТ) проводили на апараті АГАТ-ВУ (MDR), режим фракціонування 1–2 рази на тиждень, РОД 5–10 Гр відповідно. СОД від ППТ становила до 80–90 Гр на слизову в пухлинному осередку, 60 Гр на субклінічні зони і 40–45 Гр на зони регіонарного метастазування.

Усім 29 хворим досліджуваних груп упродовж ППТ призначали фторафур по 800 мг на добу або капецитабін по 1000 мг, за два прийоми, та лаферон у дозі 1 млн щоденно внутрім'язово. Перевагами фторафuru та капецитабіну є

селективність дії, спрямованої безпосередньо на пухлинні утвори, поліпшений профіль безпеки та зручне, орієнтоване на хворих, пероральне застосування, що імітує пролонговані інфузії 5-ФУ.

Двічі на тиждень, за дві години до дистанційного опромінення хворим лімфотропно в одну з нижніх кінцівок вводили метотрексат в дозі 10 мг/м<sup>2</sup>. Сумарна курсова доза метотрексату не перевищувала 100 мг.

Контрольну групу становили 28 хворих, яким проводили лише ППТ (архівний матеріал).

Безпосередні результати консервативної терапії хворих на РП оцінювали за ступенем регресії первинного пухлинного осередку та наявністю/відсутністю токсичних проявів лікування. Регресію пухлини визначали, згідно з рекомендаціями ВООЗ, за динамікою клінічних показників пухлинного процесу у зіставленні з даними, отриманими за допомогою сучасних засобів візуалізації (комплексного сонографічного обстеження, комп'ютерної томографії, магнітнорезонансної томографії).

У таблицях 1, 2 представлені дані, що характеризують відгук пухлин піхви на цитотоксичну терапію безпосередньо після завершення консервативної терапії та ступінь їх регресії через 3 місяці.

Як свідчать отримані результати, відгук на проведену антинеопластичну терапію безпосередньо по завершенні повного курсу лікування (сумарний позитивний ефект) був більш вираженим у хворих досліджуваних груп. Зважаючи на відстрочену дію ПТ ефективність лікування хворих

**Таблиця 1**  
*Позитивний відгук пухлин (повна + часткова регресія) у хворих на МП РП безпосередньо після завершення цитостатичної терапії*

Метод лікування	Позитивний відгук пухлин піхви у хворих на МП РП після I етапу ППТ	
	абс.	%
ППТ + фторафур + метотрексат + лаферон n = 12	5	41,7
ППТ + капецитабін + лаферон n = 17	7	41,2
ППТ, n = 28	9	32,1

**Таблиця 2**  
*Регресія пухлин у хворих на МП РП через 3 місяці після лікування залежно від методу консервативної терапії*

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, абс. / %			
	повна	часткова > 50%	стабілізація процесу (регресія < 50%)	вання процесу
ППТ + фторафур + метотрексат + лаферон n = 12	3 / 25,0	3 / 25,0	6 / 50,0	—
+ метотрексат n = 17	4 / 23,5	4 / 23,5	9 / 53,0	—
n = 28	3 / 10,7	6 / 21,4	19 / 67,9	—

аналізували за даними комплексного обстеження через 3 міс. після завершення консервативної терапії. Таким чином, повна регресія пухлини зареєстрована у 25,0% пацієнтів, що входили до I групи та у 23,5% з II, часткова — відповідно у 25,0 і 23,5%. У хворих контрольної групи повна регресія пухлинного утвору спостерігалася лише у 10,7%, часткова — у 21,4%.

Аналіз віддалених клінічних результатів лікування хворих на РП свідчить про позитивний вплив препаратів фторпиримідинового ряду і метотрексату в радіомодифікувальних дозах та лаферону (лаферобіону) на ефективність ППТ поширених форм РП.

При спостереженні за пацієнтками впродовж 6 міс. ознак прогресування пухлинного процесу не виявлено у жодної хворої.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995. Прояви загальної місцевої токсичності відстежували в період консервативної терапії за клінічними ознаками, гемограмами та показниками сечі, які досліджували кожні 7–10 діб. Біохімічні показники крові, при відсутності ухилень від норми, контролювали тричі: до, в середині та по завершенні лікування.

З проявів загальної токсичності у переважній більшості хворих на місцево-поширений рак піхви (МПРП) обох груп протягом лікування спостерігалася незначна нудота, що не потребувала медикаментозної корекції. У 1 хворої I групи, у 2 з II та I — з контрольної відмічалася більш виражена нудота, що супроводжувалась епізодами блювання. Виражених нейтропеній та тромбоцитопеній не було. У 4 хворих з I та у 6 з II досліджуваної групи мала місце лейкопенія I ступеня токсичності, у 2 з I групи та у 2 пацієнток з II групою — II ступеня. У пацієнток контрольної групи відповідно 7 і 2. Ентероколіти I ступеня токсичності спостерігались у 3 хворих I досліджуваної групи, у 4 з II групи та у 6 контрольної. Ентероколіти II ступеня токсичності відмічені у 1 хворої I групи, у 2 в II групі та у 2 з групи контролю. Після завершення лікування протягом місяця стан хворих нормалізувався. Прояви пізньої загальної токсичності при обстеженні до 6 міс. після лікування не спостерігались у жодної хворої.

Крім того, проаналізовані місцеві реакції на цитотоксичну терапію МПРП з боку критичних органів, до яких належать: пряма кишка, уретра, сечовий міхур та піхва.

У процесі лікування та в найближчі 3 міс. катаральні епітеліти піхви спостерігались у 8 хворих I групи, у 13 — II групи та у 22 контрольної групи, пливчасті — у 3 пацієнток I групи, у 4 — II групи, тоді, як у контрольній — у 6 хворих. Ранні променеві ректити відмічені у 4 хворих I досліджуваної групи, у 5 — II та у 5 — контрольної. Ранні променеві цистити мали місце у 2 пацієнток I групи, у 5 — II групи та 4 контрольної.

За 6 міс. після лікування пізній ерозивний цистит було діагностовано у 1 хворої II досліджуваної групи, яка страждала на хронічний сольовий діатез.

У 1 хворої контрольної групи, з хронічним проктосигмоїдитом у анамнезі, виявлені ознаки променевого ерозивного проктиту.

Амбулаторне спостереження протягом 3 років не виявило суттєвого збільшення пізніх променевих реакцій у хворих на РП, яким проводили ХПТ. Не відмічено також жодного випадку токсичності III–V ступеня.

Таким чином, з огляду на викладене, можна зробити такі висновки: використання хеморадіомодифікувальних препаратів сприяє підвищенню ефективності променевого лікування місцево-поширених форм РП; клінічний ефект ПТ та ХПТ має відстрочений характер і остаточно реалізується через 3 місяці по завершенні лікувального впли-

ву. Слід також зауважити, що застосування капєцитабіну і метотрексату в радіомодифікувальних дозах та лаферону у процесі ППТ хворих на МПРП не призводить до токсичних ускладнень, які негативно впливають на якість життя хворих.

## Література

1. Филатова Е. И. // *Практ. онкол.* – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 228–235.
2. Genadry R., Olson E. J., Parmley T. et al. // *Obstet. and gynecol.* – 1978. – Vol. 51 (7). – P. 718–722.
3. Graflund M., Sorbe B., Sigurdardottir S., Karlsson M. G. // *Oncol. Rep.* – 2004. – Vol. 12, № 1. – P. 169–176.
4. Munoz N., Castellsague X., de Gonzalez A. B. et al. // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24 (3). – P. 1–10.
5. Филатова Е. И.: *Клиника, лечение и прогноз рака влагалища: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Л., 1989.
6. Nordenvall C., Chang E. T., Adami H. O. et al. // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 119 (4). – P. 888–893.
7. Бохман Я. В. *Рук-во по онкогинекологии.* – Л.: Медицина, 1989. – С. 164–172.
8. Frank S. J., Jhingran A., Levenback C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62 (1). – P. 138–147.
9. Воронцова А. Л., Кудрявец Ю. И., Жильчук В. Е. // *Здор. женщ.* – 2003. – № 4 (16). – С. 8–12.
10. Maliev F. M., Bogattirev V. M., Nechushkin M. J. // *Klin. Lab. Diagn.* – 2005. – № 8. – P. 40–43.
11. Іванкова В. С., Хруленко Т. В., Шевченко Г. М., Отроценко І. П., Удатова Т. В. // *УРЖ.* – 2008. – Т. XVI, вип. 3. – С. 305–308.

В. С. Іванкова, І. І. Смоланка, О. М. Іванкова,  
Л. М. Барановська, О. Ю. Столярова

*Національний інститут раку, Київ*

## Роль хемомодифікаторів у променевому лікуванні хворих на місцево-поширені форми раку грудної залози

### The role of chemomodifiers in radiation therapy for local breast cancer

**Summary.** The authors describe the association of treatment efficacy in breast cancer (BC) both with the use of methods of early tumor detection and multimodality therapy improvement. To increase the tumor damage with ionizing radiation and reduce radioresistance of the malignant cells, various physical and chemical methods, i.e. modifiers, are used. Simultaneous application of several modulation techniques (polymodification) is frequently used. The study involved 75 patients with BC. The patients from the main group (34 persons) were administered radiation therapy against a background of cytostatic drug (Phthorafur) administration in modifying doses and inductothermy. The controls (41 patients) were administered radiotherapy only. Significant increase of the tumor regression at local BC was demonstrated when radiotherapy was delivered against a background of modifiers administration. Local and general reactions did not exceed grade II according to RTOG/EORTC, 1995.

**Key words:** breast cancer, radiation therapy, modifiers.

**Резюме.** В статті показана зв'язь ефективності лічення больних раком грудної залози (РГЗ) не тільки з використанням методів раннього виявлення опухолей, но і з совершенствованием мультимодальної терапії. Для усилення повреждения новообразования с помощью ионизирующего излучения и снижения формирования радиорезистентности злокачественных клеток используются различные физические и химические способы — модификаторы. Часто практикуется одновременное сочетание нескольких технологий модуляции — полирадиомодификация. В результате исследования было пролечено 75 боль-