

В. С. ІВАНКОВА, Л. М. БАРАНОВСЬКА, Т. В. ХРУЛЕНКО, О. О. БАКАЙ

ДУ «Національний інститут раку МОЗ України», Київ

РЕЗУЛЬТАТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ШИЙКИ МАТКИ З ВИКОРИСТАННЯМ ЦИТОСТАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ПІД ЧАС ПОЄДНАНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF REGIONAL CERVICAL CANCER CYTOTOXIC DRUGS WITH WHEN COMBINED RADIATION THERAPY

Рак шийки матки (РШМ) в Україні є одним із найбільш поширених онкологічних захворювань серед жінок працездатного віку. Особливу стурбованість викликає факт, що в Україні серед жінок працездатного віку (від 18 до 54 років) захворюваність на РШМ посідає друге місце [1]. Пік захворюваності спостерігається в 40–49 років, а при первинному зверненні у близько 40 % жінок виявляють місцево-поширені форми РШМ (МП РШМ), яким притаманна відносна резистентність до різних цитостатичних впливів.

Поєднана променева терапія (ППТ) за радикальною програмою є основним засобом протипухлинного лікування хворих на МП РШМ. Суть її полягає у послідовному використанні дистанційної променевої терапії (ДПТ) на пухлину і шляхи лімфовідтоку та внутрішньопорожнинної брахітерапії (ВПБТ) на первинне пухлинне вогнище. Важливим напрямком удосконалення ППТ хворих на МП РШМ є застосування конформного дистанційного опромінення, брахітерапії (БТ) джерелами високої активності — більше 12 Гр/год. (high dose rate — HDR) і цитостатичних препаратів як радіомодифікаторів для збільшення чутливості клітин пухлини до променевого впливу. Використання конформної променевої терапії (ПТ) дає можливість формувати зону опромінення, максимально наближену за формою до злоякісного новоутворення і підводити підвищені дози на пухлину, зменшуючи променеве навантаження на оточуючі органи і тканини. Разом із тим, HDR БТ дозволяє концентрувати за короткий термін високу потужність дози випромінювання безпосередньо у первинному пухлинному осередку, що збільшує вірогідність підвищення ефективності місцевого променевого лікування за рахунок значного деструктивного впливу на злоякісне новоутворення [2–5]. Застосування хіміопрепаратів, таких як препарат фторпіримідинового ряду — тегафур та препарат платини у радіомодифікуючих дозах дають можливість підсилити терапевтичний ефект ПТ і покращити результати лікування хворих на місцево-поширені форми РШМ [6, 7].

Мета роботи — підвищити ефективність ППТ хворих на МП РШМ шляхом використання конформної ПТ, високоенергетичної брахітерапії та хіміорадіомодифікаторів.

© В. С. Іванкова, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко,
О. О. Бакай, 2015

У відділенні клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку протягом 2011–2014 рр. проведено поєднане променеве лікування 103 хворих на РШМ з ІІВ–ІІІВ ($T_{2b-3b}n_{0-1}M_0$) стадією поширеності пухлинного процесу. За морфологічною структурою у 54 хворих (52,4 %) діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, у 32 хворих (31,1 %) — пухлини аденогенного походження, у 6 пацієток (5,8 %) — карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинна, дрібноклітинна і т. ін.), у 11 хворих (10,7 %) — недиференційовані пухлини.

Пацієнтки були розподілені на 2 основні і контрольну групи. Середній вік хворих 1-ї основної групи становив $53,9 \pm 3,3$ року, 2-ї основної групи — $51,7 \pm 3,5$ р., контрольної — $53,1 \pm 3,1$ р. (від 28 до 71 р.).

Програму ППТ реалізували за II етапи. Хворим основних груп на I етапі проводили конформну ПТ на лінійному прискорювачі електронів Clinac-2100 CD: на ділянку малого таза (пухлина і зони її регіонарного поширення) підводили разову осередкову дозу (РОД) $1,8-2$ Гр $\times 5$ разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) $45-46$ Гр, на II етапі — HDR БТ джерелами ^{60}Co високої активності дози випромінювання ($28,6$ Гр/год.) на апараті Gyne Source у режимі РОД 5 Гр на т. А 2 рази на тиждень до СОД $35-40$ Гр за 7–8 фракцій. До 1-ї основної групи ввійшли 33 хворі на МП РШМ, яким упродовж курсу ППТ за вищезазначеною методикою призначали препарат фторпіримідинового ряду — тегафур у радіомодифікуючій дозі 800 мг/добу перорально за 2 прийоми і цисплатин 50 мг 1 раз на тиждень внутрішньовенно крапельно №4–6, до сумарної дози $200-300$ мг. У 2-гу основну групу увійшли 34 хворі на МП РШМ, яким курс поєднаної конформної ПТ та HDR БТ проводили без використання радіомодифікуючих засобів. Контрольну групу становили 36 хворих на МП РШМ, яким проводили конвенційну дистанційну променеву терапію (ДПТ) на апараті Тераatron, енергією $1,25$ MeV: на I етапі ППТ на ділянку малого таза двома зустрічними фігурними полями $14-16 \times 16-18$ см підводили СОД 30 Гр за 15 фракцій при РОД 2 Гр $\times 5$ разів на тиждень. На II етапі первинне пухлинне вогнище екранували за допомогою свинцевих блоків і ДПТ проводили методом чергування з ВПБТ,

РОД = 2 Гр × 4 рази на тиждень, сумарно до 44–46 Гр на тт. В. Контактну ПТ на первинну мішень здійснювали на апараті АГАТ-ВУ джерелами ⁶⁰Со середньої активності випромінювання (MDR — middle dose rate) — 7,6 Гр/год згідно зі стандартами лікування онкологічних хворих у режимі: РОД = 8 Гр на т. А × 1 раз на 6–7 діб, СОД = 40–48 Гр за 5–6 фракцій.

До початку курсу ППТ усім хворим проводили топографічну підготовку. При конформній ПТ визначали мішень опромінювання — ТAV і органи ризику на комп'ютерному томографі з вбудованим модулем віртуальної симуляції Philips (Brilliance) і планувальній системі Eclipse (Varian). При конвенційній ДПТ індивідуальну центрацію та орієнтацію полів опромінення проводили за допомогою рентгенівського симулятора SimView-3000. Параметри обраних об'ємів опромінення визначали шляхом зіставлення клінічної інформації про пухлинне вогнище, даних комплексного ультразвукового дослідження (УЗД) і зображень комп'ютерної та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Для дозиметричного планування як фізичні опорні точки використовували когерентні точки: О (т. О), А (тт. А) та В (тт. В). Розрахунки проводили за допомогою тривимірної планувальної системи Theraplan Plus.

Перед кожним сеансом ВПБТ хворим також проводили топографічну підготовку на рентгенівському апараті з С-дугою з контрастуванням сечового міхура і прямої кишки, які безпосередньо межують з мішенню опромінення і впливають на вибір осередкової дози. Визначення мішені опромінювання і органів ризику проводили на комп'ютерному симуляторі з віртуальною симуляцією та винесенням референтних точок. Планування поглинутих доз при HDR БТ проводили у місцях найбільшого наближення до пухлини — на т. А, т. V (референтна точка сечового міхура) і т. R (референтна точка прямої кишки). Рентгенівські знімки у фронтальній і сагітальній проєкціях передавали по комп'ютерній мережі DICOM у двовимірному форматі на планувальну систему, після чого розпочинали безпосередньо планування лікувального процесу [4].

Для оцінки ефективності і токсичності лікування хворих на МП РШМ залежно від методики ППТ, крім клінічних і лабораторних даних, проводили динамічне комплексне УЗД, комп'ютерну томографію (КТ) та/або МРТ до лікування, після I етапу ППТ і її завершення [8]. Безпосередню ефективність ППТ хворих на МП РШМ оцінювали в кінці лікування за даними регресії пухлини згідно з критеріями ВООЗ з урахуванням динаміки розміру найбільшого діаметра утворення-мішені. Токсичність лікування визначали згідно з класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням критерію Стьюдента та електронно-обчислювальної техніки.

Ефективність ППТ хворих на МП РШМ залежно від методики оцінювали за безпосередніми результатами лікування, зважаючи на ступінь регресії

первинного пухлинного вогнища і наявності/відсутності токсичних проявів цитостатичної терапії. За даними регресії карцином шийки матки ефективність ППТ безпосередньо після її завершення вища у хворих основних груп (КПТ ± тегафур, цисплатин + HDR БТ), порівняно з контрольною групою (ДПТ + HDR БТ). Так, повна регресія первинного пухлинного утворення зареєстрована у 10 (30,3 %) хворих 1-ї основної групи, у 7 (20,6 %) — 2-ї основної групи та у 5 (13,9 %) пацієнток контрольної групи. Часткова регресія відзначена у 20 (60,6 %) хворих 1-ї основної групи, у 18 (52,9 %) — 2-ї основної групи та у 16 (44,4 %) пацієнток контрольної групи. Прогресії захворювання не відзначено в жодному випадку серед пацієнток основних і контрольної груп. На нашу думку, збільшення регресії пухлин у хворих основних груп може бути внаслідок посиленого деструктивного впливу на пухлину іонізуючого випромінювання високої активності і використання цитостатичних препаратів у радіомодифікуючих дозах в 1-й основній групі.

Дані про регресію карцином шийки матки безпосередньо після завершення лікування хворих на МП РШМ залежно від методики ППТ наведені у табл.

Таблиця

Регресія пухлин шийки матки залежно від методики ППТ безпосередньо після лікування хворих на МП РШМ

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та %)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу
1-ша основна група КПТ + тегафур + + цисплатин + + HDR БТ, n = 33	10 (30,3 %)	20 (60,6 %)	3 (9,1 %)	—
2-га основна група КПТ + HDR БТ, n = 34	7 (20,6 %)	18 (52,9 %)	9 (26,5 %)	—
3-тя група (контрольна) ДПТ + HDR БТ, n = 36	5 (13,9 %)	16 (44,4 %)	15 (41,7 %)	—

При аналізі ранньої місцевої токсичності поєднаного променевого лікування хворих на МП РШМ залежно від методики ППТ необхідно відзначити, що незалежно від групи у жодній пацієнтки упродовж лікування і в найближчі 3 місяці після його завершення не відмічено тяжких проявів токсичності з боку сечового міхура і прямої кишки. У хворих 1-ї основної групи застосування цитостатичних препаратів (тегафур, цисплатин) у радіомодифікуючих дозах не призводило до збільшення частоти і ступеня ранньої місцевої токсичності (вище II ступеня) з боку критичних органів (сечовий міхур і пряма кишка), порівняно

з пацієнтками 2-ї основної і контрольної груп. Разом з тим, у хворих 1-ї основної групи були більш виражені прояви загальної токсичності (помірна нудота, слабкість, підвищена стомлюваність), але не перевищували II ступеня.

Застосування конформної променевої терапії та високоенергетичної брахітерапії, а також

використання цитостатичних препаратів (тегафур, цисплатин) у радіомодифікуючих дозах під час проведення поєданого променевого лікування хворих на МП РШМ сприяє збільшенню ступеня регресії злоякісних пухлин шийки матки, не збільшуючи сумарної осередкової дози опромінення і токсичності лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Рак в Україні, 20012–2013* : Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / уклад. : З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — Київ, 2014. — № 15. — 124 с.
2. *Методические аспекты конформной дистанционной лучевой терапии у молодых женщин с транспозицией яичников при раке шейки матки* / Е.А. Дунаева [и др.] // Мед. радиология и радиац. безопасность. — 2013. — Т. 58, № 1. — С. 43–49.
3. *Рак шейки матки* / Л. И. Крикунова, Л. С. Мкртчян, Н. И. Шентерева, Н. И. Сыченкова // *Терапевтическая радиология* : рук. для врачей / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. — М. : ООО «МК», 2010. — С. 369–378.
4. *Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки* / О. А. Кравец, Ю. В. Андреева, О. В. Козлов, М. И. Нечушкин // *Мед. физика*. — 2009. — № 2. — С. 10–17.
5. *Extended-field radio-therapy and high-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix* : clinical experience with and without concomitant chemoradio-therapy / B. Sood, G. Gorla, M. Garg [et al.] // *Cancer*. — 2003. — Vol. 97, N 7. — P. 1781–1788.
6. *Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer* : a gynecologic oncology group study / R. Lanciano, A. Calkins, B.N. Bundy [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 33. — P. 8289–8295.
7. *Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy results of a phase-II study* / H. Strauss, T. Kuhnt, C. Laban [et al.] // *Strahlentherapie und Onkologie*. — 2002. — Vol. 178, N 7. — P. 378–385.
8. *Дослідження можливості об'єктивної оцінки відгуку місцево-поширених карцином шийки матки на цитотоксичну терапію* / В. С. Іванкова, Г. М. Шевченко, Т. В. Хруленко [та ін.] // *Укр. радіол. журн.* — 2009. — Т. XVII, вип. 3. — С. 290–293.

Резюме. В отделении клинической радиоонкологии с блоком брахитерапии Национального института рака проведена сочетанная лучевая терапия (СЛТ) 103 больных раком шейки матки (РШМ) с IIB–IIIB стадией опухолевого процесса. В зависимости от методики СЛТ больные распределены на 2 основные (33 и 34 пациентки) и контрольную (36 больных) группы. В основных группах больным проводили конформную ЛТ и брахитерапию (БТ) источниками высокой активности дозы излучения (HDR). В 1-й основной группе больные во время СЛТ принимали тегафур перорально в радиомодифицирующей дозе 800 мг в сутки и цисплатин внутривенно капельно 50 мг 1 раз в неделю до суммарной дозы 200–300 мг. В контрольной группе больным проводили конвенционную дистанционную ЛТ и БТ источниками средней активности дозы излучения (MDR). Использование химиорадиомодифицирующих средств и современной радиотерапии у больных РШМ способствует ускорению темпов, а также увеличению степени регрессии опухолей шейки матки в сравнении со стандартной методикой СЛТ, не приводит к увеличению частоты и выраженности общей и местной токсичности лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, конформная лучевая терапия, брахитерапия.

Summary. In the department of clinical radiooncology brachytherapy unit of the National Cancer Institute conducted combined radiotherapy 103 patients with cervical cancer stage IIB–IIIB cancer. Depending on the method of combined radiotherapy patients divided into 2 major (33 and 34 patients) and control (36 patients) group. In the study group patients underwent conformal radiotherapy and brachytherapy sources of high activity dose radiation (HDR). In the study group I patients during radiotherapy combined tehafur used orally in radiomodifying dose of 800 mg per day and cisplatin intravenously 50 mg 1 time per week to a total dose of 200–300 mg. In the control group patients underwent conventional external beam radiotherapy and brachytherapy sources intermediate dose radiation (MDR). Use chemoradiomodification facilities and modern radiotherapy in patients with cervical cancer helps to speed up the pace and increase the degree of regression of cervical cancer compared to the standard method of combined radiotherapy does not increase the frequency and manifestations of general and local toxicity of treatment.

Keywords: cervical cancer, combined radiotherapy, conformal radiotherapy, brachytherapy.