

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ РАДІОСЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ЦИСПЛАТИНОМ ТА ФЛУОРОУРАЦИЛОМ

Г.О. Курило, В.С. Іванкова, О.С. Бондарук

Інститут онкології, Київ

Резюме. У відділенні променевої терапії Інституту онкології АМНУ провели лікування 69 хворим на місцево-поширений рак шийки матки (РШМ). Дистанційну променеву терапію усім хворим проводили на апараті «РОКУС» або на лінійному прискорювачі ($E=6\text{ MeV}$) у СВД на т. ОАВ 30 Гр, в режимі фракціонування 2 Гр 5 разів на тиждень. На т. В підвели СВД 50–56 Гр. Від брахітерапії на т. А підвели СВД 40–50 Гр, РВД 10 Гр 1 раз на тиждень. Поєднану променеву терапію (ППТ) 39 пацієнткам з РШМ проводили на фоні інфузій флуороурацилу та цисплатину в якості радіомодифікаторів. Решті хворих проводили лише ППТ.

Застосування такої методики хіміопроменевої терапії хворим на місцево-поширений РШМ є більш ефективним у порівнянні зі стандартними методиками ППТ та не призводить до збільшення кількості променевих реакцій.

Ключові слова: місцево-поширений рак шийки матки, поєднана променева терапія, цисплатин, флуороурацил.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ ЦИСПЛАТИНОМ И ФЛУОРОУРАЦИЛОМ

Г.Е. Курило, В.С. Иванкова, О.С. Бондарук

Резюме. В отделении лучевой терапии Института онкологии АМНУ провели лечение 69 больным с местно-распространенным раком шейки матки (РШМ). Дистанционную лучевую терапию всем больным проводили на аппарате «РОКУС» или на линейном ускорителе ($E=6\text{ MeV}$) в СОД на т. ОАВ 30 Гр, в режиме фракционирования 2 Гр 5 раз в неделю. На т. В подвели СОД 50–56 Гр. От брахитерапии на т. А подвели СОД 40–50 Гр, РОД 10 Гр 1 раз в неделю. Сочетанную лучевую терапию (СЛТ) 39 пациенткам с РШМ проводили на фоне инфузий флуороурацила и цисплатина в качестве радиомодификаторов. Остальным больным с РШМ проводили только СЛТ.

Применение такой методики химиолучевой терапии больным с местно-распространенным РШМ является более эффективным в сравнении со стандартными методиками СЛТ и не приводит к увеличению количества лучевых реакций.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, цисплатин, флуороурацил.

EFFICACY OF CISPLATIN AND 5-FLUOROURACIL-CONTAINED CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER TREATMENT

G.O. Kurilo, V.S. Ivankova, O.S. Bondarouk

Summary. 69 women's with squamous cell cervical carcinoma on III stage, were treated in the radiotherapy department of Oncology Institute AMS of Ukraine by chemoradiotherapy (CRT) and radiotherapy, or radiotherapy (RT) alone. The RT regimen were the similar at both groups — external RT to a total dose 30 Gy/15 fractions/3 weeks (opposite fields techniques) following the external radiotherapy (ERT) up to the total dose 50–55 Gy and brachytherapy boost (^{60}Co HDR-sources) to a dose 40–50 Gy/4–5 fractions/4–5 weeks. ERT was carried out by using ^{60}Co -units or linear accelerator «Mevatron».

The women, who received 5-fluorouracil infusions during 5 days before RT ($350\text{ mg/m}^2/\text{day}$), than first three sessions were carried out on the background of cisplatin to a total dose of 60 mg/m^2 . Analysis of immediate results demonstrated increasing of overall (complete and partial) response in 1-st group in comparison with 2-nd.

These data showed good patient tolerance and encouraging response to RT combined with chemotherapy.

Key words: locally advanced cervical carcinoma, chemoradiotherapy, cisplatin, 5-fluorouracil.

Адреса для листування:

Бондарук Ольга Сергіївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України

ВСТУП

Променева терапія (ПТ) є методом радикального лікування хворих на рак шийки матки (РШМ) I–III стадії. Загальновизнано, що причиною недостатньої ефективності лікування хворих з поширеними формами РШМ є зниження

радіочутливості при збільшенні об'єму первинного вогнища. Незважаючи на ефективність ПТ, найбільш частою причиною смерті хворих на місцево-поширений РШМ є прогресування захворювання в ділянці малого таза. Проведення ПТ з використанням підвищених доз опромінення

сприяє зниженню частоти місцевого прогресування пухлини, але розвиток променевих реакцій та ушкодження органів і тканин малого таза не дозволяють підвищувати вогнищеві дози.

На сьогодні при лікуванні хворих на РШМ застосовують безліч різних лікарських засобів переважно у комбінації з поєднаною променевою терапією (ППТ).

Встановлено декілька можливих шляхів підвищення ефективності лікування при застосуванні ПТ та хіміотерапії [6]:

- селективна цитотоксичність та радіосенсибілізація гіпоксичних клітин;
- інгібіція клітинної репопуляції;
- інгібіція репарації потенційно летальних ушкоджень;
- модифікація кута нахилу кривої доза—відповідь;
- зменшення об'єму пухлини, що сприяє покращенню кровопостачання та репопуляції клітин, що, в свою чергу, призводить до підвищення радіочутливості пухлинних клітин;
- зміни клітинної кінетики, що призводять до синхронізації клітинного циклу та блокади циклу.

Є дані щодо значної кількості клінічних досліджень (I та II фаз), присвячених можливостям використання хімічної модифікації відповіді на ППТ пацієнток з карциномою шийки матки. Ще в 70-х роках ХХ ст. було проведено декілька проспективних рандомізованих досліджень, присвячених визначенню ефективності застосування гіпербаричної оксигенації [17] гідроксикарбаміду [14], нітроімідазолів [11], метотрексату [15], блеоміцину [1, 3] та комбінацій різних цитостатиків [3, 4, 7] як модифікаторів відповіді на ПТ. За винятком гідроксикарбаміду, застосування вищезазначених агентів не поліпшувало віддалені результати лікування.

На теперішній час є лише незначна кількість рандомізованих досліджень, присвячених проблемі застосування цитостатичних агентів як радіомодифікаторів/радіосенсибілізаторів або як самостійного курсу лікування, але їхні результати безумовно доводять переваги застосування радіомодифікації або хіміопроменевої терапії в порівнянні з тільки поєднаним опроміненням. Так, наприклад, результати дослідження ефективності лікування 292 хворих на РШМ Ib—IVa стадії, що були виконані G. Thomas та співавторами [12], свідчать про доцільність додаткового застосування флуороурацилу в лікуванні хворих з поширеними формами РШМ. Але, на думку авторів, потрібні подальші дослідження можливих режимів комбінації флуороурацилу та ПТ, тому рано говорити про наявність стандартних схем лікування.

Досить обнадійливі результати наводять V. Logvidhaya та співавтори [9], які вивчали ефективність комбінації мітоміцину та флуороурацилу з опроміненням; M. Morris та співавтори [10], P.G. Rose та співавтори [13], які визначали ефективність

поєднання цисплатину та опромінення — ці роботи свідчать, що хіміопроменева терапія дозволяє суттєво зменшити як відсоток локальних рецидивів, так і віддалених метастазів. На думку спеціалістів Національного інституту раку США (Вашингтон, лютий 1999 р.) застосування схем поліхіміотерапії, до складу яких входить цисплатин, дозволить значно покращити віддалені результати лікування хворих на РШМ [1].

Метою нашої роботи було визначення ефективності та безпеки ППТ хворих на місцево-поширений РШМ на фоні радіосенсибілізації цисплатином та флуороурацилом.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На лікуванні перебували 69 хворих (віком від 28 до 74 років) із плоскоклітинним РШМ III стадії. Залежно від тактики лікування хворі були розподілені на 2 групи: 39 пацієнткам 1-ї (основної) групи проводили ППТ на фоні застосування радіосенсибілізуючих препаратів, 30 пацієнткам 2-ї (контрольної) групи — тільки ППТ.

Середній вік хворих 1-ї групи становив $51,4 \pm 6,7$ року (від 28 до 71 року). За критеріями TNM в усіх хворих була визначена стадія T3N1M0, з переважним поширенням первинної пухлини на параметральну клітковину та ураженням здухвинних лімфатичних вузлів. Середній вік хворих 2-ї групи становив $54,5 \pm 7,2$ року (від 34 до 74 років). За критеріями TNM у $56,7 \pm 7,9\%$ хворих була визначена стадія T3N0M0, у $43,3 \pm 9,0\%$ — T3N1M0.

Поширеність процесу, в першу чергу наявність ураження лімфатичних вузлів, визначали за допомогою комплексу радіологічних та клінічних досліджень (огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження). Для об'єктивізації оцінки відповіді пухлини шийки матки на цитостатичну терапію як перед початком лікування, так і протягом опромінення виконували магніто-резонансну томографію (МРТ) та доплер-УЗД. Крім того, контрольні дослідження проводили через 1 міс після завершення лікування та через кожні 2—3 міс протягом року. За даними значної кількості зарубіжних авторів, МРТ є одним із найбільш достовірних методів неінвазивного визначення стадії РШМ [2]. Безпеку та токсичність вибраних режимів хіміопроменевої терапії оцінювали згідно рекомендацій EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group) [8, 12] і загальних критеріїв токсичності (Common Toxicity Criteria) [5].

Хворим 1-ї групи лікування розпочинали з інфузій флуороурацилу, які проводили протягом 55 днів перед курсом ППТ щоденно в дозі 350 мг/м^2 за 4—5 год. Після 2-денної перерви розпочинали курс ППТ. Цисплатин вводили інфузійно (тривалість інфузії — 1,5—2 год) у дозі 20 мг/м^2 щоденно протягом перших 3 сеансів дистанційної променевої терапії (ДПТ).

Курс ППТ хворим обох груп проводили за наступною схемою: на першому етапі ДПТ здійснювали опромінення малого таза з двох зустрічних полів на апараті «РОКУС» із зарядом ^{60}Co ($E=1,25\text{ MeV}$) або гальмівним фотонним випромінюванням ($E=6\text{ MeV}$) на лінійному прискорювачі. Сумарна вогнищева доза (СВД) складала 30 Гр на точку нормування (т. ОАВ), режим опромінення — 2 Гр 5 разів на тиждень. На другому етапі ДПТ проводили на латеральні відділи малого таза (т. В) до досягнення СВД 56 Гр, разова вогнищева доза (РВД) складала 2,2–2,5 Гр при фракціонуванні 4 рази на тиждень. Розміри полів опромінення залежали від поширеності процесу, а також від індивідуальних анатомічних особливостей і коливались в межах 14–16 см×14–16 см. Топометричну підготовку проводили на симуляторі сеансу опромінення.

Брахітерапію на другому етапі лікування здійснювали на апараті «АГАТ-ВУ» із зарядом ^{60}Co . Сумарна доза на т. А складала 40–50 Гр, режим фракціонування — 10 Гр 1 раз на тиждень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відзначити відносно добру переносимість запропонованої методики ППТ на фоні радіосенсибілізації цитостатиками. Протягом та безпосередньо після закінчення лікування не спостерігали жодних порушень, які б перевищували II ступінь токсичності. Слід відзначити, що вираженість проявів гематологічної токсичності проведеного лікування була однаковою у пацієнтів обох груп ($p>0,05$). У 38,5±7,8% хворих 1-ї групи після першого етапу ПТ на фоні радіомодифікаторів спостерігали лейкопенію I ступеня, а у 5,1±3,5% — II; у хворих 2-ї групи лейкопенію I та II ступеня в цей термін відзначили у 23,3±7,7% та у 3,3±3,3%. Курс ПТ проводили без перерви. Після закінчення курсу ППТ у 30,8±7,4% хворих 1-ї групи виявили лейкопенію I ступеня токсичності, у 20,5±6,5% — II. У 40,0±8,9% хворих 2-ї групи в кінці курсу лікування визначили лейкопенію I ступеня токсичності, а у 13,3±6,2% — II. Усім пацієнткам із лейкопенією II ступеня токсичності проводили гемостимулювальну терапію (преднізолон або дексаметазон, лейкоген, білкова дієта та ін.).

Слід зазначити, що під час лікування, на відміну від даних, що наводять P.G. Rose та співавтори [13], ми не спостерігали жодного випадку виникнення гематологічної токсичності III–IV ступеня при застосуванні цисплатину та флуороурацилу.

У 79,5±6,5% хворих, яким проводили інфузії цисплатину, незважаючи на застосування антиеметичних засобів, спостерігали нездужання, нудоту (I ступінь токсичності); 33,3±7,5% хворих цієї ж групи скаржились не тільки на нудоту, але й періодичне блювання (II ступінь токсичності), що змусило застосувати антиеметичні засоби (ондансетрон) не тільки на фоні введення цисплатину,

але й протягом 1–2-ї доби після інфузії. Додатковий прийом антиеметичних засобів сприяв нормалізації стану хворих. Аналогічна за тяжкістю проявів клінічна картина, однак менш поширена ($p<0,05$), мала місце у хворих 2-ї групи — 43,3±9,0% та у 6,7±4,6%, відповідно, однак для нормалізації їх стану було достатньо призначення метоклопраміду.

У 7,7±4,3% хворих 1-ї групи на фоні прийому флуороурацилу та цисплатину відзначили загострення хронічного холециститу. Завдяки застосуванню спазмолітичних і жовчогінних препаратів стан хворих стабілізувався і не був змінений режим опромінення.

Прояви ентероколіту, які можна було класифікувати як токсичність II ступеня, виявили у 10,3±4,9% хворих 1-ї групи та у 20,0±7,3% — 2-ї ($p>0,05$). Усім цим хворим призначали дієту та спеціальне лікування, що надало можливість не змінювати режим опромінення.

Ми також не спостерігали у хворих обох груп впродовж лікування жодного випадку циститу, прояви якого б перевищували II ступінь токсичності: цистит I ступеня визначили у 12,8±5,4% хворих 1-ї групи та у 13,3±6,2% — 2-ї ($p>0,05$), цистит II ступеня — у 5,1±3,5 та 3,3±3,3%, відповідно ($p>0,05$).

Місцеві променеві реакції — епітеліт — у хворих 1-ї групи, за кількістю та ступенем вираженості не перевищували такі у пацієнток 2-ї групи ($p>0,05$). Епітеліт I ступеня відзначили у 43,6±7,9% хворих 1-ї групи та у 46,7±9,1% — 2-ї, епітеліт II ступеня — у 51,3±8,0% та 46,7±9,1%, епітеліт III ступеня — у 5,1±3,5 та 6,7±4,6%, відповідно.

Суттєвого впливу на біохімічні показники, що відображають функціональний стан печінки і нирок, у жодної із пацієнток обох груп не відзначили.

По закінченні курсу терапії у хворих 1-ї групи повну регресію пухлини визначили у 28,2±7,2% хворих, часткову регресію ($>50\%$) — у 41,0±7,9%, стабілізація процесу — у 30,8±7,4%. Не відзначено жодного випадку прогресування процесу протягом лікування. У 53,3±9,1% хворих 2-ї групи спостерігали стабілізацію процесу, у 40,0±8,9% — часткову регресію, однак у достовірному ($p>0,05$) меншій, ніж в 1-й групі, кількості хворих визначили повну регресію пухлини — у 6,7±4,6%.

Під час динамічного спостереження (після закінчення терапії) протягом 3–6 міс розміри шийки матки продовжували зменшуватись більше ніж у половини хворих обох груп, в яких була зафіксована часткова регресія безпосередньо по закінченні лікування.

За час спостереження за хворими (від 18 до 24 міс) рецидив захворювання відзначили у 20,5±6,5% пацієнток 1-ї групи та у 40,0±8,9% — 2-ї ($p>0,05$).

Таким чином, більш кращі безпосередні (повна регресія пухлини РШМ) та найближчі (зменшення кількості рецидивів і прогресування хвороби)

результати, дають підстави очікувати в подальшому суттєвого покращання як стану хворих, так і віддалених результатів лікування (3- і 5-річна виживаність). Застосування описаної вище методики лікування хворих на місцево-поширений РШМ не призводить до суттєвого збільшення кількості променевих реакцій і ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ayala Hernandez J.R., Sanchez de la Huerta R., Morales Canfield F. (1991) Uterine cervix cancer: clinical stage III. Combined radiotherapy and chemotherapy treatment. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 59: 238–242.
2. Bartolozzi C., Haase A. (Eds.) (1996) *Clinical MRI*. Springer, 14: 21–29.
3. Buxton E.J. (1992) Experience with bleomycin, ifosfamide, and cisplatin in primary and recurrent cervical cancer. *Semin. Oncol.*, 19: 9–17.
4. Chiara S., Bruzzone M., Merlini L. (1994) Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIb-III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am. J. Clin. Oncol.*, 17: 294–297.
5. Common Toxicity Criteria. Version 2.0. (1998), 28 p.
6. Grigsby P.W. (1999) Modification of the Radiation Response of Patients With Carcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer Control J.*, 6: 199–203.
7. Leborgne F., Leborgne J.H., Doldan R., Zubizarreta E., Ortega B., Maisonneuve J., Musetti E., Hekimian L., Mezzera J. (1997) Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37: 343–350.
8. LENT SOMA tables (1995) *Radiother. Oncol.*, 35: 17–60.
9. Lorvidhaya V., Tonusin A., Sukthomya W. (1995) Induction chemotherapy and irradiation in advanced carcinoma of the cervix. *Gan To Kagaku Ryoho*, 22: 244–251.
10. Morris M., Eifel P.J., Lu J., Grigsby P.W., Levenback C., Stevens R.E., Rotman M., Gershenson D.M., Mutch D.G. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 340: 1137–1143.
11. Overgaard J., Bentzen S.M., Kolstad P. (1989) Misonidazole combined with radiotherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 16: 1069–1072.
12. Radiotherapy Oncology Group (1987) Practical guidelines for clinical trials, P. 38–39.
13. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., Thigpen J.T., Deppe G., Maiman M.A., Clarke-Pearson D.L., Insalaco S. (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 340: 1144–1153.
14. Stehman F.B., Bundy B.N., Keys H. (1988) A randomized trial of hydroxyurea versus misonidazole adjunct to radiation therapy in carcinoma of the cervix: a preliminary report of a Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 159: 87–94.
15. Symonds R.P., Cowie V., Davidson S.E. (1997) The Scottish and Manchester randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Can.*, 7: 18.
16. Thomas G., Dembo A., Ackerman I., Franssen E., Balogh J., Fyles A., Levin W. (1998) A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 69: 137–145.
17. Watson E.R., Halnan K.E., Dische S. (1978) Hyperbaric oxygen and radiotherapy: a Medical Research Council trial in carcinoma of the cervix. *Br. J. Radiol.*, 51: 879–887.