

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ШИЙКИ МАТКИ НА ФОНІ РАДІОМОДИФІКАЦІЇ МЕТОТРЕКСАТОМ ТА ФЛУОРОУРАЦИЛОМ

В.С. Іванкова, Г.О. Курило, Г.М. Шевченко, Т.В. Удатова, Г.Л. Гореліна

Інститут онкології, Київ

Резюме. У відділенні променевої терапії Інституту онкології АМНУ пролікували 56 хворих на місцево-поширений рак шийки матки. Поєднану променево-хіміотерапію (ПХТ) усім хворим проводили за однією методикою. 26 пацієнткам ПХТ призначали на фоні інфузій флуороурацилу та лімфотропного введення метотрексату в якості радіомодифікаторів, що дало змогу покращити безпосередні та найближчі результати лікування без збільшення кількості променевих реакцій.

Ключові слова: місцево-поширений рак шийки матки, поєднана променево-хіміотерапія, метотрексат, флуороурацил.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ РАДИОМОДИФИКАЦИИ МЕТОТРЕКСАТОМ И ФЛУОРОУРАЦИЛОМ

В.С. Иванкова, Г.О. Курило, Г.М. Шевченко, Т.В. Удатова, Г.Л. Горелина

Резюме. В отделении лучевой терапии Института онкологии АМНУ проведено лечение 56 больных с местно-распространенным раком шейки матки. Сочетанную лучевую терапию (СЛТ) всем больным проводили по единой методике. 26 пациенткам СЛТ назначали на фоне инфузий флуороурацила и лимфотропного введения метотрексата в качестве радиомодификаторов, что дало возможность улучшить непосредственные и ближайшие результаты лечения без увеличения количества лучевых реакций.

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

EFFICACY OF COMBINED RADIOTHERAPY ON THE BACKGROUND OF RADIOMODIFICATION WITH METHOTREXATE AND FLUOROURACIL FOR TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

V.S. Ivankova, G.O. Kurilo, G.M. Shevchenko, T.V. Udatova, G.L. Gorelina

Summary. 56 patients with squamous cell cervical carcinoma were treated by chemoradiotherapy (CRT) or radiotherapy (RT) alone in the department of radiotherapy Institute of oncology AMS of Ukraine. The RT regimen were the similar at all cases. 26 women were treated by radiotherapy with lymphotropic administration of methotrexate and fluorouracil infusions. These data showed good patient tolerance and encouraging response to RT combined with chemotherapy.

Key words: locally advanced cervical carcinoma, chemoradiotherapy, methotrexate, fluorouracil.

Адрес для переписки:

*Бондарук Ольга Сергеевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины*

ВСТУП

Рак шийки матки (РШМ) посідає перше місце у світі серед злоякісних пухлин жіночої статеві сфери [25]. Поєднана променево-хіміотерапія (ПХТ) є не лише пріоритетним, а у більшості випадків єдиним можливим методом радикального лікування хворих на РШМ ІІВ–ІІІ стадії. Незважаючи на ефективність ПХТ, від 30 до 45% хворих гинуть внаслідок основного захворювання протягом найближчих 5 років [3, 7, 8]. Проведення променевої терапії (ПТ) з використанням підвищеної дози опромінення сприяє зниженню частоти місцевого прогресування, але розвиток променевих реакцій та ушкодження органів і тканин малого тазу не дозволяють підвищувати вогнищеву дозу.

Застосування радіомодифікуючих засобів, зокрема цитостатичних препаратів, дозволяє значно

розширити терапевтичні можливості променевої терапії. Результати 5 рандомізованих досліджень, які були проведені у різних клініках, чітко продемонстрували збільшення на 10% показника 3-річного виживання у групах хворих, що отримували хіміопроменево-хіміотерапію (ХПТ) у порівнянні з такими, яких лікували режимами монорадіотерапії [14, 15, 18, 20, 21].

На сьогодні для лікування хворих на РШМ застосовують різні лікарські засоби переважно у комбінації з ПХТ. Є дані значної кількості клінічних досліджень (І та ІІ фаза) з визначення можливостей використання хімічної модифікації на фоні ПХТ пацієнток з карциномою шийки матки. Ще в 70-х роках ХХ ст. було проведено декілька проспективних рандомізованих досліджень з вивчення ефективності застосування гіпер-

баричної оксигенації [24], гідроксикарбаміду [21], нітроїмідазолів [19], метотрексату (Mtx) [22], блеоміцину [10, 12] та комбінацій різних цитостатиків [12, 13, 15] як модифікаторів відповіді на ПТ. За винятком гідроксикарбаміду, застосування вищезазначених агентів не поліпшувало віддалені результати лікування.

На теперішній час є результати незначної кількості рандомізованих досліджень, присвячених даній проблемі, які, безумовно, доводять переваги застосування радіомодифікації або ХПТ в порівнянні тільки з ППТ. Застосування препаратів фторпіримідинового ряду в процесі опромінення посилює деструктивні ефекти в пухлині, прискорює її регресію [6]. Так, наприклад, результати дослідження ефективності лікування 292 хворих на РШМ ІВ–ІВА стадії, що були виконані G. Thomas та співавторами [23], також свідчать про доцільність додаткового застосування флуороурацилу (5-FU) в лікуванні хворих з поширеними формами РШМ. Але, на думку авторів, потрібні подальші дослідження ефективності можливих режимів комбінації 5-FU та опромінення, тому завчасно говорити про розробку стандартних схем лікування таких хворих.

Багатьма авторами визнається, що цитокінетичні процеси у пухлині, викликані 5-FU та Mtx, призводять до синхронізації клітинних циклів [1, 9].

Темп регресії злоякісних новоутворень вважається значущим фактором прогнозу захворювання [4]. Проте, донині не існує єдиного погляду відносно оптимальних доз та режимів хіміопроменевого лікування [2, 5].

Мета роботи — визначення ефективності та безпечності ППТ хворих на місцево-поширений РШМ на фоні радіомодифікації 5-FU та Mtx.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На лікуванні перебували 56 хворих (віком від 28 до 74 років) із плоскоклітинним РШМ ІІІ стадії. Залежно від тактики лікування хворих розподілили на 2 групи: 26 пацієнткам 1-ї (основної) групи проводили ППТ на фоні застосування радіомодифікуючих препаратів, 30 пацієнткам 2-ї (контрольної) групи — тільки ППТ.

Хворим 1-ї групи лікування розпочинали з 4–5-годинної інфузії 5-FU у дозі 350 мг/м², яку проводили протягом 5 днів. Після 2-денної перерви розпочинали курс ППТ. Mtx у дозі 10 мг/м² вводили лімфотропно протягом 1,5–2 год двічі на тиждень на фоні дистанційної променевої терапії (ДПТ) — всього 4 рази.

Курс ППТ хворим обох груп проводили за наступною схемою: на першому етапі ДПТ здійснювали опромінення малого тазу з двох зустрічних полів на апараті «РОКУС» із зарядом ⁶⁰Co (E=1,25 MeV) або гальмівним фотонним випромінюванням (E=6 MeV) на лінійному прискорювачі. Сумарна вогнищева доза (СВД) складала 20–30 Гр на точку нормування (т. ОАВ), режим опромінення — 2 Гр 5 разів на тиждень. На другому етапі ДПТ прово-

дили на латеральні відділи малого тазу (т. В) до досягнення СВД 50 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 14–16×14–16 см. Топометричну підготовку проводили на симуляторі сеансу опромінення.

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

Середній вік хворих 1-ї групи становив 51,4±6,7 року (від 28 до 71 років). За критеріями TNM в усіх хворих визначили стадію Т3N0M0 з переважним поширенням первинної пухлини на склепіння та стінки вагіни. Середній вік хворих 2-ї групи становив 54,5±7,2 року (від 34 до 74 років). За критеріями TNM у 56,7% хворих діагностували стадію Т3N0M0, у 43,3% — Т3N1M0.

Поширеність процесу, у першу чергу, наявність ураження лімфатичних вузлів, визначали за допомогою комплексу радіологічних та клінічних досліджень (огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження). Для об'єктивної оцінки відповіді пухлини шийки матки на цитостатичну терапію як перед початком лікування, так і впродовж 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 неопераційного визначення стадії РШМ [11].

Безпеку та токсичність вибраних режимів ХПТ оцінювали згідно з рекомендаціям EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group) і загальним критеріям токсичності (Common Toxicity Criteria) [16].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відзначити відносно добру переносимість хворими запропонованої методики ХПТ. Протягом та безпосередньо після закінчення лікування не спостерігали жодних небажаних явищ, вираженість яких перевищувала б ІІ ступінь токсичності. У 38,5±7,8% хворих 1-ї групи після першого етапу ПТ на фоні радіомодифікаторів виявили лейкопенію І ступеня, а в 25,1±3,5% хворих — ІІ. Курс ППТ проводили без перерви. Після закінчення курсу ППТ у 53,8±6,9% хворих цієї групи діагностували лейкопенію І ступеня токсичності, а у 38,5±6% — ІІ. Усім пацієнткам із лейкопенією ІІ ступеня токсичності проводили гемостимулюючу терапію. У 40±8,8% хворих 2-ї групи, яким проводили лише ППТ, в кінці курсу лікування визначили лейкопенію І ступеня токсичності.

Слід зазначити, що на відміну від даних наведених P.G. Rose та співавторами [20], під час лікування хворих 1-ї групи ми не виявили жодного ви-

падку виникнення гематологічної токсичності III–IV ступеня.

У 42,3±6,2% хворих 1-ї групи, яким проводили лімфотропне введення Мтх, спостерігали нездування, нудоту (I ступінь токсичності), у 26,9±5,0% — не тільки нудоту, але й періодичне блювання (II ступінь токсичності), що змусило застосувати антиеметичні засоби як на фоні введення Мтх, так і протягом 1-ї доби після його застосування. Додатковий прийом антиеметичних засобів сприяв нормалізації стану хворих.

У 19,2±4,3% пацієнток 1-ї групи виникли прояви ентероколіту, які можна було класифікувати як токсичність II ступеня. Хворі 2-ї групи, здебільшого задовільно переносили лікування, а прояви ентероколіту II ступеня виявили у 8,2±5,5% з них. Усім хворим з ентероколітом II ступеня призначали дієту та спеціальне лікування, що надало можливість не змінювати режим опромінення. Суттєвого впливу на рівень біохімічних показників, що відображають функціональний стан печінки і нирок, у жодної із пацієнток обох груп не відзначили.

Місцеві променеві реакції — епітеліти — у хворих 1-ї групи за кількістю та ступенем вираженості не перевищували такі у пацієнток 2-ї групи.

По закінченні курсу ХПТ у хворих 1-ї групи повну регресію (100%) визначили у 19,2±4,3% випадків, часткову регресію (>50%) — у 42,3±6,3%, стабілізацію процесу — у 38,5±6,0% та не виявили жодного випадку прогресування процесу протягом лікування. У хворих 2-ї групи повну регресію (100%) діагностували у 12,9±3,6% випадків, часткову регресію (>50%) — у 36,5±5,8%, стабілізацію процесу — у 50,6±6,6%. Під час динамічного спостереження (після закінчення ХПТ) протягом 3–6 міс розміри шийки матки продовжували зменшуватись більше, ніж у половини хворих, в яких була зафіксована часткова регресія безпосередньо по закінченні лікування.

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

Таким чином, проведення ППТ хворим на місцево-поширений РШМ на фоні інфузій 5-FU та лімфотропного введення Мтх в якості радіомодифікаторів дозволило покращити як безпосередні (збільшення кількості хворих з повною регресією пухлини), так і найближчі (зменшення кількості пацієнтів з рецидивом і прогресуванням хвороби) результати лікування і дає підстави очікувати суттєвого покращання стану хворих і віддалених результатів лікування (3- і 5-річна виживаність). Застосування цієї методики лікування суттєво не збільшує кількість променевих реакцій і ускладнень — не погіршує якість життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. (1995) Современная лучевая терапия: достижения и перспективы. *Вопр. онкол.*, 2: 83–90.
2. Виноградов В.М., Василевская И.В., Исаева И.Е., Яльнич Н.Н. (2003) Основные принципы реализации интенсивной лучевой и фармаколучевой терапии онкологических больных. *Вопр. онкол.*, 49: 664–667.
3. Вишневецкая Е.Е. (1987) Рак шейки матки. Минск, 236 с.
4. Габелов А.А., Жаринов Г.М. (1981) Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли. *Мед. радиол.*, 6: 35–38.
5. Ермакова Н.А. (2002) Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. *Практ. онкол.*, 3: 211–219.
6. Иванкова В.С., Воробйова Л.И., Медведев В.С. (2000) Роль 5-фторурацилу в комплексному лікуванні раку шийки матки. *Збірник наук. праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика*, 2: 79–83.
7. Крикунова Л.И. (2002) Лучевая терапия рака шейки матки. *Практ. онкол.*, 3: 194–199.
8. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. (2002) Комбинированное лечение рака шейки матки. *Практ. онкол.*, 3: 200–210.
9. Поляков П.Ю., Коршунов А.Ю., Ларионов Н.А. (1997) Нетрадиционные подходы к лучевому лечению онкологических больных. *Вопр. онкол.*, 5: 487–492.
10. Ayala Hernandez J.R., de la Huerta Sanchez R., Morales Canfield F. (1991) Uterine cervix cancer: clinical stage III. Combined radiotherapy and chemotherapy treatment. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 59: 238–242.
11. Bartolozzi C., Haase A. (eds) (1996) *Clinical MRI*. Springer, 2: 21–29.
12. Buxton E.J. (1992) Experience with bleomycin, ifosfamide, and cisplatin in primary and recurrent cervical cancer. *Semin. Oncol.*, 19: 9–17.
13. 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.
14. Grigsby P.W. (1999) Modification of the Radiation Response of Patients With Carcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer Control J.*, 6: 199–203.
15. Leborgne F., Leborgne J.H., Doldan R., Zubizarreta E., Ortega B., Maisonneuve J., Musetti E., Hekimian L., Mezger 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.
16. LENT SOMA tables (1995) *Radiother. Oncol.*, 35: 17–60.
17. Lorvidhaya V., Tonusin A., Sukthomya W. (1995) Induction chemotherapy and irradiation in advanced carcinoma of the cervix. *Gan To Kagaku Ryoho*, 22: 244–251.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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: 18–19.
23. 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.
24. 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.
25. Weiderpass E. (2000) Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer. *Epidemiologist International conference. Hormonal carcinogenesis*, Spb.: 22–23.