

О.М. Сухіна,
О.А. Немальцова,
Н.А. Никифорова,
І.П. Москаленко,
Г.В. Кулініч,
П.П. Сорочан

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Клінічний перебіг інооперабельного раку шийки матки у процесі хрономодульованої радіохемотерапії

Clinical course of inoperable cervical cancer
during chronomodulated radiochemotherapy

Цель работы: Изучение эффективности противоопухолевой радиохимиотерапии инооперабельных больных раком шейки матки (РШМ) с учетом времени суток проведения противоопухолевого лечения.

Материалы и методы: Изучены результаты лечения 53 женщин в возрасте 24–73 года, больных РШМ IIb–IV стадии, которым было проведено сочетанно-лучевое лечение по радикальной программе с использованием 5-фторурацила. Пациентки распределены на 2 группы в зависимости от времени введения 5-фторурацила. В 1-й группе (18 женщин) капельное введение препарата проводилось с 12.00 до 24.00 с последующим облучением на малый таз через 8 ч., РОД 4 Гр 2 раза в неделю, СОД 32 Гр + 8 г 5-фторурацила. В случае остатков инфильтрата в параметрии добавляли буст до 10 Гр в режиме мелкого фракционирования. Больные 2-й группы (35 чел.) получали 5-фторурацил с 18.00 до 6.00 с последующей гамма-терапией через 8 ч. (14.00).

Внутриполостное облучение проводили на аппарате АГАТ-В 2 раза в неделю. РОД т. А/В – 5/1,25 Гр, СОД т. А/В – 50–55/12,5–13,75 Гр.

Результаты: Частота лучевых реакций — цистита, энтероколита и ректита составила 33,3 и 17,1 %, 33,3 и 22,9 %, 33,3 и 14,3 % соответственно в 1-й и 2-й группе. Лучевые реакции в 1-й группе со стороны кишечника (энтероколит) требовали перерыва в лечении на 7–10 дней, в отличие от 2-й группы, где лечение проводилось непрерывно. Полная регрессия опухоли при II стадии наблюдалась с одинаковой частотой — в 72,7–75 % случаев соответственно; при III стадии — 100 и 88,5 %. У 1 больной из 1-й группы и у 2 — из 2-й наблюдалось продолжение процесса в сроки до 13 мес.

Выводы: Введение 5-фторурацила инооперабельным больным РШМ в процессе сочетанной радиохимиотерапии целесообразно в поздневечернее и ночное время, что снижает токсичность и степень выраженности противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, радиохимиотерапия, хрономодуляция.

Objective: To study the efficacy of antitumor radiochemotherapy in patients with inoperable cervical cancer (CC) with the consideration of the time of the day when antitumor therapy was administered.

Material and Methods: The study involved 53 patients with stage IIb–IV CC aged 24–73, who were administered multimodality radical treatment including 5-FU. The patients were divided into 2 groups depending of the time of 5-FU administration. Group 1 (18 patients) was administered 5-FU in drops from 12 a.m. to 12 p.m. with small pelvis irradiation 8 hours later (SFD 4 Gy 2 times a week, MFD 32 Gy + 8 g 5-FU). In case of infiltration in the parametrium, a 10 Gy boost was added in small fractures. Group 2 (35 patients) were administered 5-FU from 6 p.m. to 6 a.m. with gamma-therapy 8 hours later (2 p.m.)

Intracavitary irradiation was done using AGAT-B unit 2 times a week, SFD in A/B — 5/1.25 Gy, MFD in A/B 50–55/12.5–13.75 Gy.

Results: The incidence of radiation reactions (cystitis, enterocolitis, and rectitis) was 33.3 and 17.1 %, 33.3 and 14.3 % respectively in groups 1 and 2. Radiation reactions in group 1 (enterocolitis) required a pause in the treatment plan for 7–10 days in contrast to group 2 where the treatment was not interrupted. The values of complete tumor regression were similar in the both groups, 72.7 and 75 %, respectively. In stage III disease they were 100 and 88.5 %, respectively. In one patient from group 1 and in 2 patients from group 2, the process recurred within the period of 13 months.

Conclusion: 5-FU administration to inoperable patients with CC during multimodality radiochemotherapy is more effective late in the evening and at night, it reduces toxicity of the antitumor treatment and the degree of its severity.

Key words: cervical cancer, radiochemotherapy, chronomodulation.

У структурі смертності від онкозахворювань у розвинених країнах рак шийки матки (РШМ) посідає третє місце серед новоутворів у жінок (після раку грудної залози і прямої кишки) [1].

Особлива увага до лікування даного контингенту хворих зумовлена, насамперед, неухильним зростанням кількості людей, що страждають від цієї недуги. Серед них переважають хворі на місцевопоширену форму РШМ [2–4].

Якщо променева або хемотерапія при клінічно локалізованих процесах РШМ поряд із хірургічним лікуванням є методом вибору, то

для більшості хворих на місцевопоширену форму захворювання поєднана променева терапія (ПТ) — єдино можливий метод лікування [5, 6].

Удосконалення методів променевої дії істотно не збільшило 5-річну виживаність, яка не перевищує 50 %.

Важливим фактором є використання цитостатичних агентів у поєднанні з радіаційним впливом, що посилює ушкодження пухлини. При цьому якщо терапевтичний інтервал і не поширюється, то, за даними ряду дослідників, не відбувається і його звуження, що в умовах

інтенсифікації лікування досить важливо [7, 8]. Накопичений позитивний клінічний досвід свідчить про доцільність продовження таких досліджень [9, 10].

Деяке посилення відповіді пухлини може спостерігатися при реалізації ефектів синхронізації клітинного циклу та інгібуванні репарації післяпроменевих ушкоджень новоутвору. Теоретично найбільш раціональними модифікаторами є цитостатики, яким властива тумороцидна дія у фазах циклу, резистентних до впливу йонізуючого випромінювання — S і G1, і які викликають відстрочену затримку поділу клітин та їх накопичення у радіочутливих фазах — G2, M, G1/S. З урахуванням оптимізації просторового розподілу дози призначення таких препаратів, як 5-фторурацил, платина, вінкаалкалоїди, таксани, гемзар та інших, дає позитивні клінічні результати [11, 12].

Для підвищення ефективності ПТ неоперабельних форм раку органів малого таза нами розроблена схема хемопроменевої терапії (ХПТ) з використанням для синхронізації клітин пухлини 5-фторурацилу шляхом внутрішньої інфузії протягом 12 год [13].

Раніше нами було показано, що використовувати ПТ при гінекологічному раці найдоцільніше в ранковий час [14, 15]. Але за даними літератури і результатами наших власних досліджень, 5-фторурацил доцільніше застосовувати у нічний час.

Метою даної роботи стало вивчення ефективності протипухлинної радіохемотерапії інооперабельних хворих на РШМ з урахуванням часу доби проведення протипухлинного лікування.

Методика дослідження

Вивчено результати лікування 53 хворих на РШМ ІІ–ІV стадії, яких було проліковано в клініці ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ та ХОКОД у 2003–2005 рр. Усім їм діагноз верифіковано гістологічно.

Хворі на РШМ отримали поєднану ПТ за радикальною програмою з використанням 5-фторурацилу. Пацієнтки були розподілені на 2 групи залежно від часу введення препарату для вибору оптимального періоду проведення ХПТ.

У 1-й групі (18 жінок) крапельне введення 5-фторурацилу проводилось з 12.00 до 24.00 із наступним гамма-опромінюванням малого таза через 8 год, РОД 4 Гр 2 рази на тиждень, СОД 32 Гр + 8 г 5-фторурацилу. В разі залишків інфільтрату в параметрії додавали буст до 10 Гр у режимі дрібного фракціонування.

Хворим 2-ї групи (35 осіб) крапельно вводили 5-фторурацил з 18.00 до 6.00 із наступною гамма-терапією за зазначеною схемою через 8 год (14.00).

Внутрішньорозчинне опромінювання проводили на апараті АГАТ-В двічі на тиждень (РОД т. А/В — 5/1,25 Гр, СОД т. А/В — 50–55/12,5–13,75 Гр). Термін спостереження складав 24 міс.

Статистичне опрацювання матеріалу виконували за допомогою пакета Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення

Аналіз клінічного матеріалу показав, що вік хворих у 1-й групі коливався від 31 до 68 років, медіана віку склала $55,2 \pm 2,42$ року, в 2-й — від 24 до 73 років, медіана віку — $48,4 \pm 1,8$ року.

Розподіл хворих за стадіями пухлинного процесу був таким: у 1-й групі ІІ стадія спостерігалася в 11 жінок (61,1%), ІІІ стадія — у 7 (38,9%). У 2-й групі ІІ стадія була у 4 хворих (11,4%), ІІІ — у 26 (74,3%), ІV — у 5 пацієнток (14,3%) (рис. 1).

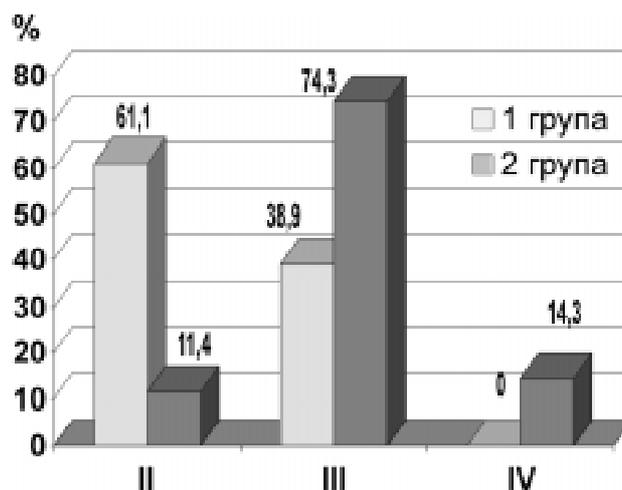


Рис. 1. Розподіл хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу

Distribution of the patients with cervical cancer as to the stage of the tumor

В усіх випадках діагноз злоякісна пухлина шийки матки був верифікований морфологічно.

Розподіл хворих на РШМ за гістологічною структурою представлено в табл. 1, а залежно від форми росту пухлини — на рис. 2.

Залежно від варіанту поширеності пухлинного процесу хворі розподілялися таким чином: параметріальний варіант спостерігався в 1-й групі у 61,1% (11 пацієнток), в 2-й — у 31,4% (11), змішаний — у 38,9% (7) та 65,7% (23) відповідно, піхвовий — тільки в 1 жінки 2-ї групи — 2,9%.

Розподіл хворих на РШМ за гістологічною структурою пухлини
Distribution of the patients according to the tumor histology

Гістологічна структура пухлини	Кількість хворих, група				
	загальна	1 (n=18)		2 (n=35)	
		Абс.	%	Абс.	%
Рак плоскоклітинний незроговілий	40	15	83,4	25	71,4
Плоскоклітинний зроговілий	11	2	11,1	9	25,7
Аденокарцинома	2	1	5,5	1	2,9

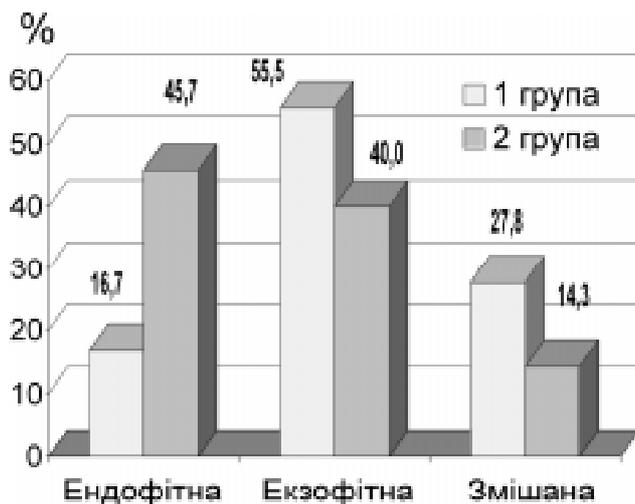


Рис. 2. Розподіл хворих на РШМ в залежності від форми росту пухлини

Distribution of the patients with cervical cancer as to the tumor growth

Таким чином, хворі на РШМ з несприятливими факторами прогнозу превалювали у 2-й групі.

Променеві реакції у вигляді циститу, ентероколіту та ректиту, які були відзначені у хворих 1-ї та 2-ї груп, представлені на рис. 3.

В 1-й групі хворих після 3-го сеансу дистанційної гамма-терапії спостерігали променеві реакції з боку кишечника — ентероколіти з відчуттям дискомфорту, нудоти, метеоризм з посиленням перистальтики, транзиторними болями за ходом кишечника, частішою дефекацією (до 3–5 разів на добу). Ці прояви спостерігалися до кінця курсу ПТ, незважаючи на проведення симптоматичної медикаментозної терапії, яка тільки зменшувала їх ступінь.

У 3 пацієнок розвинувся ентероколіт посиленого ступеня вираженості — спастичні болі за ходом кишечника стійкого характеру, частота дефекації із домішкою слизу до 6–8 разів на добу. Через це були необхідні перерви в лікуванні на 7–10 днів.

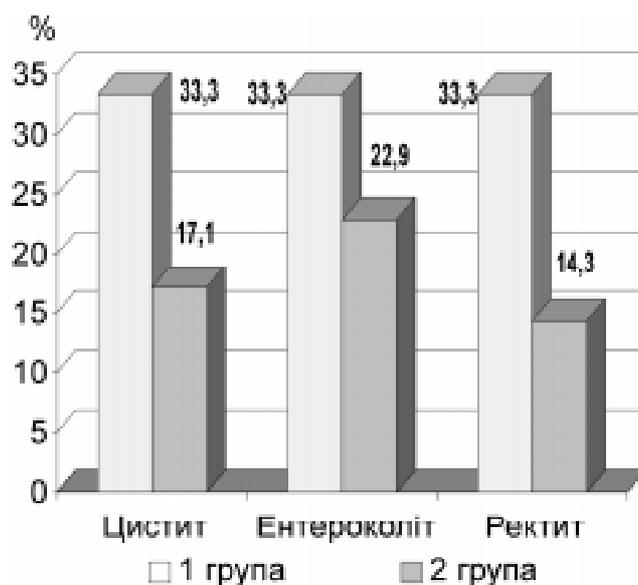


Рис. 3. Розподіл хворих на РШМ залежно від наявності променевих реакцій

Distribution of the patients with cervical cancer as to the radiation reactions

У 2-й групі хворих на РШМ мали місце явища ентероколіту слабкого ступеня вираженості (дефекація 2–4 рази на добу при відсутності больового синдрому), що не потребувало перерви у курсі лікування.

Явища ректиту протягом 5–7 днів відзначено у 33,3% випадків у 1-ї і тільки у 14,3% — у 2-й групі спостереження у вигляді імперативних позивів, болю у прямій кишці, наявності слизу, що потребувало перерви у лікуванні у 3 хворих 1-ї і 1 — 2-ї групи.

Променеві реакції з боку сечовидільної системи — цистити відзначено у 33,3% хворих 1-ї і 17,1% — 2-ї групи. Клінічна картина була типовою і не мала значних відмінностей у хворих обох груп спостереження.

Розглянемо, як залежать безпосередні результати лікування від стадії пухлинного процесу (табл. 2).

Безпосередні результати лікування хворих на РШМ залежно від стадії пухлинного процесу
*Immediate results of treatment for cervical cancer depending
 on the protocol of chronomodulated radiochemotherapy and the tumor stage*

Стадія	Гістологічна структура пухлини	Кількість хворих, група				
		загальна	1 (n=18)		2 (n=35)	
			Абс.	%	Абс.	
T2NxM0	Повна регресія	11	8	72,7	3	75,0
	Часткова регресія	4	3	27,3	1	25,0
	Стабілізація	—	—	—	—	—
T3NxM0	Повна регресія	30	7	100	23	88,5
	Часткова регресія	2	—	—	2	7,7
	Стабілізація	1	—	—	1	3,8
T4Nx-1M0-1	Повна регресія	2	—	—	2	40
	Часткова регресія	2	—	—	2	40
	Стабілізація	1	—	—	1	20

При подальшому спостереженні в 1-й групі при II стадії через 9 місяців виявлено метастатичне ураження печінки в 1 хворої; в 2-й групі: при III стадії через 3 місяці в 1 хворої — генералізацію процесу (на момент закінчення лікування мала місце його стабілізація), в 1 хворої через 13 місяців — місцеве продовження процесу (при виписці — часткова регресія пухлини). Серед 5 хворих із IV стадією у 2 відзначено одужання при терміні спостереження 18 і 24 місяці, доля 1 хворої невідома, і 2 загинули від продовження процесу в лімфовузлах таза та парааортальних лімфовузлах через 9 і 11 місяців.

Висновки

Таким чином, на підставі досліджень щодо клінічного перебігу онкологічного захворювання в іноперабельних хворих на РШМ у процесі поєднаної радіохемотерапії залежно від часу доби введення 5-фторурацилу можна зробити висновок про доцільність застосування інфузій даного цитостатику в пізньовечірній та нічний час, що знижує токсичність і ступінь вираженості ускладнень протипухлинного лікування.

Література

- Weiderprass E. *Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist /Int. conf. Hormonal carcinogenesis.* — SPb, 2000. — P. 22–23.
- Яицький Н.А., Седов В.М. *Опухоли кишечника.* — СПб, 1995. — 376 с.
- Новик В.И. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т.3, № 3. — С.156–165.

- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2001 году (заболеваемость и смертность).* — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2003. — 238 с.
- Крикунова Л.И. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С.194–199.
- Ragnhammar P., Hafstrum L., Nygren P., Glimelius B. // *Acta Oncol.* — 2001. — Vol. 40. — P. 282–308.
- Steel G. // *Basic Clin. Radiobiol.* — 1993. — № 3. — P. 151–162.
- Wagner H. // *Cancer Contr.* — 1996. — Vol. 3. — P. 294–296.
- Виноградов В.М., Василевская И.В., Исаева И.Е., Ялынич Н.Н. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 664–667.
- Виноградов В.М. *Основные принципы химиолучевой терапии // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ.* — Минск, 2004. — Ч. 2. — С. 329–330.
- Виноградов В.М., Мельников Л.А., Ялынич Н.Н. и др. *Вводная химиолучевая терапия больных раком молочной железы // Матер. VI Рос. онкол. конф. (Москва, 26–28 нояб. 2002 г.).* — М.: Издат. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. — С. 178.
- Blanke C., DeVore R., Shyr Y. // *Int. Radiation. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 37. — P. 111–116.
- Сухина Е.Н., Немальцова Е.А., Ефимова Г.С., Круговая И.Н., Кононенко Е.К. *Опыт применения хрономодулированной химиолучевой терапии местнораспространенных форм рака шейки матки // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ.* — Минск, 2004. — Т. 2. — С. 352.
- Пилипенко Н.И., Свиначенко А.В., Сухина Е.Н. и др. *Хрономодуляция как способ повышения эффективности химиорадиотерапии // Там же.* — Т. 1. — С. 131–133.
- Пилипенко М.И., Розенфельд Л.Г., Сухина О.М. та ін. // *УРЖ.* — 2004. — Т. XII, вип. 2. — С. 193–195.

Надходження до редакції 24.03.2005.

Прийнято 24.05.2005.

Адреса для листування:
 Сухіна Олена Миколаївна,
 ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
 Харків, 61024, Україна