

О.А. Міхановський,  
О.В. Слободянюк,  
Л.Д. Скрипник,  
І.М. Кругова,  
Н.М. Щит,  
В.С. Сухін,  
О.В. Казмирук

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України, Харків,  
Харківська медична академія  
післядипломної освіти

## Оцінка ефективності комбінованого лікування хворих на рак тіла матки з передопераційним курсом дистанційної променевої терапії та без нього

Assessment of efficacy of combined treatment  
for uterus body cancer with and without pre-  
operative distant radiation therapy

**Цель работы:** Повысить эффективность комбинированного лечения рака тела матки (РТМ) путем использования радиомодификации 5-фторурацилом предоперационного курса лучевой терапии (ЛТ).

**Материалы и методы:** Обследовано 298 больных РТМ. Первую группу составили пациентки (21), которых лечили комбинированным методом с радиомодификацией 5-фторурацилом предоперационного курса ЛТ, вторую — 69 больных, получавших предоперационный курс ЛТ без радиомодификации, контрольную — 208 (операция + предоперационный курс ЛТ).

Предоперационный курс ДГТ у больных РТМ без радиомодификации проводился на аппарате РОКУС-М суммарной очаговой дозой (СОД) 24–26 Гр. Такая доза предоперационного облучения у пациенток с радиомодификацией составила 20 Гр на область таза. Раствор 5-фторурацила вводили в/в струйно за 30 мин до начала облучения в разовой дозе 250 мг (СД 2,5 г). Пациенткам с T1a-bN0M0 РТМ хирургическое вмешательство выполняли в объеме экстирпации матки с придатками, с T1c-3N0-1M0 — расширенной экстирпации этих органов. В послеоперационном периоде курс ДГТ был продолжен через 10–14 суток до СОД 40–46 Гр. Пациенткам 3-й группы СОД послеоперационного курса ДГТ на область малого таза составляла 44–46 Гр. Больным проводили морфологическое исследование удаленного макропрепарата.

**Результаты:** Установлено, что у 3 пациенток (14,3 %) первой группы имело место полное разрушение опухоли эндометрия, чего не наблюдалось во 2-й группе. Сравнительный анализ эффективности комбинированного лечения первого года показал достоверное улучшение ближайших результатов терапии у больных РТМ с радиомодификацией 5-фторурацилом предоперационного курса ДГТ, по сравнению с группой больных, которых лечили без радиомодификации.

**Выводы:** Радиомодификация 5-фторурацилом предоперационного курса ЛТ достоверно улучшает ближайшие результаты лечения больных РТМ, по сравнению с пациентками, которых лечили комбинированным методом без радиомодификации.

Проведение предоперационного курса ЛТ у больных РТМ без радиомодификации нецелесообразно.

**Ключевые слова:** рак тела матки, предоперационный курс лучевой терапии, радиомодификация.

**Objective:** To improve the efficacy of multimodality treatment for uterus body cancer (UBC) using radiomodification of pre-operative radiation therapy (RT) with 5-fluorouracil (5-FU).

**Material and Methods:** The study involved 298 patients with UBC. Group 1 consisted of 21 patients treated using radiomodification of pre-operative RT with 5-FU, group 2 – 69 patients who were administered pre-operative RT without radiomodification. The controls were 208 patients who underwent surgery with pre-operative RT.

Pre-operative DGT without radiomodification in UBC was delivered using ПОКУС-М unit at a total focal dose (TFD) of 24–26 Gy. The dose of pre-operative irradiation in patients with radiomodification was 20 Gy to the pelvis region. 5-FU solution was administered IV 30 min before the irradiation at a dose of 250 mg (TD 2.5 g). The patients with T1a-bN0M0 UBC were performed uterus and adnexa extirpation, those with T1c-3N0-1M0 – extended extirpation of these organs. After the surgery DGT up to TFD 40–46 Gy was delivered beginning from days 10–14. In the patients of group 3 TFD of post-operative DGT to the small pelvis was 44–46 Gy. The removed organs were investigated morphologically.

**Results:** Complete destruction of the endometrium tumor was observed in 3 patients (14.3%) of group 1, which was not observed in group 2. Comparative analysis of 1-year efficacy of multimodality treatment demonstrated significant improvement of immediate results of treatment with modification of pre-operative DGT using 5-FU when compared with the patients who were treated without radiomodification.

**Conclusion:** Radiomodification of pre-operative RT with 5-FU significantly improves the immediate results of treatment in patients with UBC when compared with the patients treated using multimodality treatment without radiomodification.

Pre-operative RT without radiomodification is not expedient in patients with UBC.

**Key words:** uterine body cancer, pre-operative radiation therapy, radiomodification.

Останнім часом відзначається виражена тенденція до збільшення частоти гормонозалежних пухлин. Насамперед це стосується раку тіла матки (РТМ), який у структурі захворюваності на пухлини жіночих статевих органів вийшов на перше місце і становить в Україні 23,8 випадку на 100000 жіночого населення [1].

Основним методом лікування хворих на РТМ є комбінований — з використанням хі-

рургічного і променевого компонентів. Загальна 5-річна виживаність хворих на РТМ I–II стадій, лікованих комбінованим методом, становить 82 та 65 % відповідно [2].

Нерідко розвиток рецидивів та метастазів РТМ зумовлюється дисемінацією та імплантацією пухлинних клітин (ПК) у ділянці операційного поля, а також їх лімфо- та гематогенним поширенням під час хірургічного втручання [2].

Щоб запобігти виникненню рецидивів і метастазів в онкологічній практиці, використовують методи абластики та антиабластики, які спрямовані на девіталізацію ПК. Одним із методів абластики хірургічних утручань у онкологічних хворих є передопераційне опромінення. Променева терапія (ПТ) пригнічує біологічну активність ПК і тим самим підвищує аблас-тичність операції та знижує ризик розвитку місцевих рецидивів [3].

Одним зі способів підвищення радіоуразе-ності пухлини без суттєвого підвищення дози ПТ є використання хемопрепаратів як радіо-модифікаторів, зокрема 5-фторурацилу [3].

У зв'язку з цим метою даного дослідження і була оцінка ефективності комбінованого ліку-вання пацієнтів з радіомодифікацією передо-пераційного курсу ПТ 5-фторурацилом.

## Методика дослідження

За об'єкт дослідження брали матеріали, отримані при обстеженні 298 хворих на РТМ з T1a-3N0-1M0 віком 40–80 років, яким проводили комбіноване лікування в Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України у 1985–1987 та 1998–2006 роках.

Передопераційний курс дистанційної гамма-терапії (ДГТ) хворих на РТМ без радіомодифікації проводили на апа-раті РОКУС-М у режимі класичного дробного фракціону-вання на ділянку малого таза та зони регіонарного мета-стазування сумарною осередковою дозою (СОД) 24–26 Гр. Така доза передопераційного опромінення у пацієток з радіомодифікацією становила 20 Гр на ділянку таза. Розчин 5-фторурацилу вводили внутрішньо струмінно за 30 хв до початку опромінювання в разовій дозі 250 мг (СД 2,5 г). Пацієнткам з T1a-bN0M0 РТМ хірургічне втру-чання виконували в об'ємі екстирпації матки з придат-ками, з T1c-3N0-1M0 — розширеної екстирпації матки з придатками. У післяопераційному періоді курс ДГТ був продовжений через 10–14 діб до СОД 40–46 Гр. Хворим 3-ї групи СОД післяопераційного курсу ДГТ на ділянку малого таза становила 44–46 Гр.

Розподіл обстежених залежно від стадії захворювання і гістологічної структури пухлини наведено в табл. 1, 2.

У 1-шу групу ввійшли пацієнтки, ліковані комбінова-ним методом з радіомодифікацією 5-фторурацилом пе-редопераційного курсу ДГТ на ділянку таза — 21 (T1a-2N0M0), у 2-гу — 69 пацієток з T1a-3N0-1M0 РТМ, які отримували передопераційний курс ПТ без ра-діомодифікації, в 3-тю — 208 хворих з T1a-3N0-1M0 РТМ, лікованих традиційним комбінованим методом.

У однієї пацієнтки з T1aN0M0 РТМ, високодиферен-ційованою аденокарциномою ендометрія як радіомоди-фікатор передопераційного курсу ДГТ використовували мітотакс у сумарній дозі 180 мг. Препарат вводили один раз на тиждень у разовій дозі 90 мг.

Хворим проводили морфологічне дослідження видале-ного макропрепарату з метою вивчення хемопроменево-го патоморфозу аденокарциноми ендометрія, а також ефекту хемопроменевого впливу.

Статистично обробляли матеріал за допомогою паке-та Statistica 6,0.

## Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз результатів комбінова-ного лікування хворих на РТМ з передопера-ційним курсом дистанційної гамма-терапії (ДГТ) і без неї показав відсутність вірогідних відмінностей безрецидивної та 5-річної вижи-ваності. Частота рецидивів і метастазів РТМ у групах становила 18,8 та 18,2 % відповідно (табл. 3).

Привертає увагу те, що у хворих на РТМ з передопераційною ДГТ на ділянку таза реци-диви захворювання на піхвовому рубці виникали вірогідно рідше, порівняно з хворими, ліковани-ми традиційним комбінованим методом (2,9 та 7,2 % відповідно), що може свідчити про поліпшення абластики хірургічних утручань у даній групі (табл. 4). Аналіз термінів появи ре-цидивів і метастазів РТМ залежно від способу лікування показав, що у хворих з передо-пераційним курсом ДГТ більша частина рецидивів і метастазів — 17,4 % (12) виникла протягом першого року після закінчення лікування, а без нього — в перші три роки 9,2 % (19); 3,4 (7) та 2,9 % (6) (табл. 5).

Таким чином, отримані дані свідчать про не-достатню ефективність комбінованого лікуван-ня хворих на РТМ з передопераційною ДГТ, що й зумовлює необхідність його удосконалення.

Результати морфологічного дослідження видаленого макропрепарату у хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-фторурацилом передо-пераційного курсу ДГТ показали, що у 3 пацієн-ток (14,3 %) з T1N0M0 мало місце повне руй-нування пухлини ендометрія, чого не спостері-галось у другій групі (табл. 6).

При цьому ще у 3 хворих на РТМ (T1aN0M0) з радіомодифікацією були виявлені лише пооди-нокі ракові комплекси. У пацієнтки з T1aN0M0, якій як радіомодифікатор був використаний препарат мітотакс, при гістологічному дослід-женні також виявлялися лише дрібні осередки високодиференційованої аденокарциноми ен-дометрія в межах слизової. Цим хворим діаг-ностували T1aN0M0 (28,6 %) і післяопера-ційний курс ДГТ їм не проводили. В 2-й групі пацієнтів повного ефекту променевого впливу не встановлено.

Таблиця 1

Розподіл хворих на РТМ залежно від стадії захворювання  
Distribution of the patients with UBC depending on the disease stage

Стадія захворювання	Група хворих					
	1		2		3	
	з радіомодифікацією 5-фторурацилом передопераційного курсу ДГТ (n = 21)		без радіомодифікації передопераційного курсу ДГТ (n = 69)		традиційне комбіноване лікування (n = 208)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T1aN0M0	4	19,0	7	10,1	15	7,2
T1bN0M0	9	42,9	44	63,8	81	38,9
T1cN0M0	1	4,8	3	4,3	26	12,5
T2N0M0	7	33,3	10	14,5	64	30,8
T3N0M0	–	–	3	4,3	20	9,6
T3N1M0	–	–	2	2,9	2	1,0
Разом	21	100	69	100	208	100

Примітка. Тут і далі: n — кількість хворих.

Таблиця 2

Розподіл хворих на РТМ залежно від ступеня диференціювання аденокарциноми ендометрія  
Distribution of the patients with UBC depending on the endometrium adenocarcinoma differentiation stage

Ступінь диференціювання пухлини	Група хворих					
	1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Високодиференційована	3	18,8	12	17,4	17	18,2
Помірnodиференційована	10	62,4	33	47,8	129	62,0
Низькодиференційована	3	18,8	24	34,8	62	29,8
Разом	16	100	69	100	208	100

Таблиця 3

Результати комбінованого лікування хворих на РТМ з проведенням передопераційного курсу ДГТ і без нього  
The results of combined treatment of the patients with UBC with and without pre-operative DGT

Група хворих	Кількість хворих	Рецидиви і метастази		Вживаність			
				безрецидивна		5-річна	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
З передопераційною ДГТ	69	13	18,8 ± 4,7	56	81,2 ± 4,7	56	81,2 ± 4,7
Без передопераційної ДГТ	208	38	18,2 ± 2,7	170	81,7 ± 2,7	172	82,7 ± 2,6

Таблиця 4

Частота розвитку рецидивів і метастазів у хворих на РТМ залежно від їх локалізації  
The incidence of relapses and metastases in patients with UBC depending on their localization

Група хворих	Локалізація рецидивів і метастазів													
	півовий рубець		півха		лімфовузли		генералізація по черевній порожнині		печінка		кістки		легені	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
З передопераційною ДГТ (n = 69)	2	2,9	3	4,3	3	4,3	1	1,4	—	—	1	1,4	2	2,9
Без передопераційної ДГТ (n = 208)	15	7,2	5	2,4	8	3,8	9	4,3	1	0,5	1	0,5	7	3,7

Терміни виникнення рецидивів і метастазів РТМ залежно від способу лікування  
*The terms of relapses and metastases of UBC depending on the method of treatment*

Метод лікування	Термін виникнення рецидивів, роки											
	1		2		3		4		5		> 5	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбінований з передопераційним курсом ДГТ (n = 69)	12	17,4	1	1,4	—	—	—	—	—	—	—	—
Комбінований без передопераційного курсу ДГТ (n = 208)	19	9,2	7	3,4	6	2,9	2	0,9	2	0,9	2	0,9

Таблиця 6

Результати гістологічного дослідження у хворих на РТМ з радіомодифікацією передопераційного курсу ДГТ і без неї  
*The findings of histological investigation in patients with UBC with radiomodification of pre-operative DGT and without it*

Ефект опромінення	Група хворих			
	1		2	
	абс.	%	абс.	%
Повний	3	14,3 ± 7,6	—	—
Частковий	18	85,7 ± 7,6	69	100
Разом	21	100	69	100

Таблиця 7

Найближчі результати комбінованого лікування хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-фторурацилом і без неї (один рік)  
*Early results of multimodality treatment for UBC with radiomodification using 5-fluorouracil and without it (1 year)*

Результати комбінованого лікування	Група хворих					
	1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без рецидивів	20	95,2 ± 4,6	57	82,6 ± 4,5*	189	90,9 ± 1,9**
З рецидивами	1	4,8 ± 4,6	12	17,4 ± 4,5	19	9,1 ± 1,9
Разом	21	100	69	100	208	100

Примітки: вірогідні показники відносно групи \* — з радіомодифікацією; \*\* — передопераційним курсом ДГТ.

Найближчі результати комбінованого лікування хворих на РТМ з передопераційним курсом ДГТ і без нього наведені в табл. 7.

Порівняльний аналіз ефективності комбінованого лікування першого року показав вірогідне поліпшення найближчих результатів терапії у хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-фторурацилом передопераційного курсу ДГТ, порівняно з групою лікованих без радіомодифікації.

## ВИСНОВКИ

1. Радіомодифікація 5-фторурацилом передопераційного курсу ПТ вірогідно поліпшує найближчі результати лікування хворих на РТМ, порівняно з пацієнтками, лікованими комбінованим методом без радіомодифікації.

2. Проведення передопераційного курсу ПТ у хворих на РТМ без радіомодифікації недоцільне.

## Література

1. Федоренко З.П., Гулак Л.А. и соавт. Бюллетень Національного канцер-регістра України. — К., 2002. — С. 37.
2. Міхановський О.А. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування кріодеструкції пухлини у хірургічному, комбінованому і променевому лікуванні хворих на рак тіла матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.07/ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології. — К., 2003. — 35 с.
3. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб, 2002. — С. 58–103.

Надходження до редакції 29.09.2006.

Прийнято 24.10.2006.

Адреса для листування:  
 Слободянюк Ольга Володимирівна,  
 ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
 вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна