

## Ефективність застосування хеморадіотерапії хворих на місцево-поширений рак шийки матки

О.А. Немальцова

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

Chemoradiation therapy efficacy in patients with local cervical cancer

**Цель работы:** Анализ эффективности разработанной нами схемы хрономодулированной химиорадиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (РШМ) путем сравнения ее с результатами стандартной методики лечения и применения в качестве радиомодификатора препарата «Гидреа».

**Материалы и методы:** Изучены результаты лечения 176 больных РШМ IIb–IIIa-b стадии. Все пациентки получали сочетанно-лучевое лечение по радикальной программе изоэффективной суммарной очаговой дозой облучения в т. А/В. Первую группу составили 75 больных РШМ, которые получили химиорадиотерапию в хрономодулированном режиме с 5-фторурацилом по разработанной нами схеме, во 2-ю группу вошли 52 больных, пролеченных методом химиорадиотерапии с препаратом «Гидреа» (1,5 г в сутки ежедневно), в 3-й группе (49 пациенток), был применен традиционный метод лечения. Эффективность лечения оценивали по ближайшим результатам.

**Результаты:** Показатели безрецидивной и общей выживаемости при использовании как радиомодификатора гидреа (2-й группы) не отличаются от аналогичных в контрольной 3-й группе, в отличие от 1-й, где применялся 5-фторурацил и нетрадиционная методика облучения и где безрецидивная 2-летняя выживаемость выше на 35,1 и 28,0 % по сравнению с двумя другими. При III стадии местно-распространенного РШМ частота появления рецидивов в 1-й и 2-й группах с применением радиомодификаторов 5-фторурацила и гидреа в 2,3 и 5,3 раза ниже, чем в 3-й группе с традиционным методом лечения. Применение разработанной нами методики уменьшает количество отдаленных метастазов в 6,3 раза по сравнению с использованием радиомодификатора гидреа и в 4,5 раза — с традиционным лечением.

**Выводы:** Результаты проведенных исследований свидетельствуют о целесообразности применения разработанной нами методики нетрадиционного облучения и использования в качестве радиомодификатора 5-фторурацила в хрономодулированном режиме у больных местно-распространенным РШМ, что способствует улучшению ближайших результатов лечения, особенно при IIIa-b стадии, за счет увеличения безрецидивной и общей выживаемости и снижения количества рецидивов и отдаленных метастазов.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, химиорадиотерапия, радиомодификаторы, 5-фторурацил.

**Objective:** To analyze the efficacy of the original chronomodulation chemoradiation for local cervical cancer (CC) comparing it with the results of the standard treatment protocol and Hydrea administration as a radiomodifier.

**Material and Methods:** The study involved 176 patients with stage IIb-IIIa-b CC. All patients received combined therapy according to the radical protocol. Group 1 comprised 75 patients with CC who were administered chronomodulated chemoradiation with 5-fluorouracil according to the original protocol. Group 2 consisted of 52 patients who were treated using chemotherapy with Hydrea (1.5 g per day). Group 3 (49 patients) was treated using the traditional method of treatment. The treatment efficacy was assessed using immediate results.

**Results:** Relapse-free and general survival in group 2 did not differ from those ones in the controls (group 3) and differed from group 1 where 5-FU and non-traditional technique was used. Relapse-free 2-year survival in this group was higher by 35.1 and 28.0% when compared with the other groups. In stage III local CC the incidence of relapses in groups 1 and 2 (administration of radiomodifiers 5-FU and Hydrea) was 2.3 and 5.3 times lower than in group 3 (traditional treatment). The use of the original protocol reduced the number of long-term metastases 6.3 times when compared with Hydrea use and 4.5 times when compared with the traditional treatment.

**Conclusion:** The findings of the research suggest reasonability of the original protocol of non-traditional irradiation and the use of 5-FU in chronomodulated mode in patients with local CC, which promotes better immediate results, especially in IIIa-b stage on the account of increase of relapse-free and general survival and reduction of the number of relapses and long-term metastases.

**Key words:** cervical cancer, chemoradiation, radiomodifiers, 5-fluorouracil.

Захворюваність на рак шийки матки (РШМ) за останні роки залишається стабільно високою і не має тенденції до зниження. У 2004 році в Україні захворіли 4774 жінки, з них 2837 (60 %) — працездатного віку [1, 2]. Показники смертності від РШМ в

Україні в 2005 році склали 9,1 на 100 000 населення [3].

Місцеве прогресування онкологічного процесу, зокрема при неоперабельному РШМ, — найчастіша причина смерті хворих на поширені форми недуги.

Незадовільні результати стандартної поєднано-променевої терапії у більшості пацієнтів з цією патологією зумовлюють необхідність пошуку нових ефективних способів лікування даного контингенту хворих [4–8].

Для підвищення ефективності променевого лікування неоперабельних форм РШМ ми розробили схему хемопроменевої терапії з використанням 5-фторурацилу для синхронізації клітин пухлини з метою посилення їх ушкоджувальності в найбільш радіочутливій фазі [9].

Метою даної роботи став аналіз ефективності застосування розробленої нами схеми хрономодульованої хеморадіотерапії місцево-поширеного РШМ шляхом порівняння її з результатами стандартної методики лікування, а також застосування як радіомодифікатора препарату «Гідреа».

### Методика дослідження

Ми оцінювали результати лікування 179 хворих на місцево-поширений РШМ IIb–III a–b стадій, які лікувалися в клініці ІМР АМНУ і ХОКОД у 2003–2005 рр.

Всі пацієнти одержували поєднано-променеве лікування за радикальною програмою ізоефективного сумарного осередковою дозою опромінення в т. А/В:

1-шу групу склали 78 хворих на РШМ, які одержували радіохемотерапію з 5-фторурацилом за розробленою нами схемою, захищеною патентом № 66044А UA, МПК7;

до 2-ї увійшли 52 жінки, які одержували радіохемотерапію: поєднано-променеве лікування і препарат «Гідреа», 1,5 г на добу щоденно в дозі 45–72 г (залежно від толерантності до препарату).

3-тю групу (контрольну) склали 49 пацієнток, яким було застосовано традиційний метод лікування.

Для визначення ефективності розробленої нами мето-

ди хрономодульованої хеморадіотерапії місцево-поширеного РШМ проведено аналіз найближчих результатів лікування. Термін спостереження склав 24 місяці. Статистично обробляли матеріал за допомогою пакета програм Statistica 6,0.

### Результати та їх обговорення

При вивченні найближчих результатів лікування 179 хворих на місцево-поширений РШМ IIb–IIIb стадій виявлено, що 3 з них (1 — з IIb та 2 — з IIIa–b стадією) загинули від неонкологічного захворювання. Таким чином, проведено аналіз ефективності поєднаного опромінювання 176 хворих.

Основним показником ефективності спеціального лікування є виживаність за роками. Дані кумулятивної виживаності, розрахованої за методом Kaplan-Meier, у хворих на місцево-поширений РШМ подано в табл. 1.

Аналізуючи виживаність хворих на місцево-поширений РШМ окремо за стадіями, слід зазначити, що при IIb стадії захворювання до 1 року спостереження як безрецидивна, так і загальна виживаність хворих 1-ї групи склала  $(96,4 \pm 4,7) \%$ , до 2 років —  $(92,8 \pm 4,9) \%$  відповідно.

У 2-ї групі до 1 року безрецидивна виживаність хворих склала  $(95,8 \pm 5,9) \%$ , загальна —  $(100,0 \pm 0,0) \%$ , до 2 років —  $(83,3 \pm 7,6) \%$  і  $(91,7 \pm 5,5) \%$  відповідно.

У групі контролю — відповідно  $(100 \pm 0,0) \%$  і  $(96,4 \pm 6,2) \%$ .

При IIIa–b стадії пухлинного процесу річний показник безрецидивної і загальної вижива-

Таблиця 1

Виживаність хворих на РШМ, %, залежно від стадії і методики проведення спеціального лікування  
Survival of the patients with CC, %, depending on the stage and treatment protocol

Стадія (TNM)	Виживаність	Група хворих					
		1 (n = 75)		2 (n = 52)		3 (n = 49)	
		1 рік	2 роки	1 рік	2 роки	1 рік	2 роки
T2bNxM0	Безрецидивна	96,4 ± 4,7	92,8 ± 4,9	95,8 ± 5,9	83,3 ± 7,6	100,0 ± 0,0	96,4 ± 6,2
1 гр., n = 28							
2 гр., n = 24							
3 гр., n = 28	Загальна	96,4 ± 4,7	92,8 ± 4,9	100,0 ± 0,0	91,7 ± 5,5	100,0 ± 0,0	96,4 ± 6,2
T3Nx-1M0							
1 гр., n = 47							
2 гр., n = 28	Безрецидивна	91,5 ± 4,1	85,1 ± 4,6	75,0 ± 7,7*	50,0 ± 8,6*	80,9 ± 7,3	57,1 ± 9,5**
3 гр., n = 21							
2 гр., n = 28							
3 гр., n = 21	Загальна	95,7 ± 3,4	91,5 ± 4,1	78,6 ± 7,8*	57,1 ± 9,1*	85,7 ± 7,1	61,9 ± 9,8**

Примітка. \* — вірогідно відносно 2-ї групи (p < 0,05), \*\* — відносно 3-ї (p < 0,05).

ності в 1-й основній групі склав ( $91,5 \pm 4,1$ ) і ( $95,7 \pm 3,4$ ) %, на 2 роки спостереження — ( $85,1 \pm 4,6$ ) і ( $91,5 \pm 4,1$ ) % відповідно.

У 2-й групі, де як радіомодифікатор застосовували препарат «Гідреа», спостерігалася дещо інша картина: показники безрецидивної виживаності вірогідно нижчі на 16,5 і на 35,1 %, а загальної — на 17,1 і 32,3 % відповідно за 1 і 2 роки спостереження.

Як бачимо, ефективність стандартної методики ПТ значно нижча, ніж лікування за розробленою нами методикою.

За 1 рік спостереження порівняно з 1-ю групою безрецидивна виживаність у 3-й знизилася на 10,6 %, склавши ( $80,9 \pm 7,3$ ) %, а загальна — на 10,0 % ( $85,7 \pm 6,3$ ) %; за 2 роки спостереження — відповідно на 28,0 % ( $57,1 \pm 9,5$ ) % ( $p = 0,01$ ) та 27,5 % ( $61,9 \pm 9,8$ ) % ( $p = 0,002$ ).

Порівняно з 2-ю групою у 3-й 1- і 2-річні показники загальної і безрецидивної виживаності статистично ідентичні.

Для наочності показники безрецидивної і загальної порічної виживаності хворих всіх груп порівняння при IIIa-b стадії за роками представлені на рис. 1, 2.

Таким чином, ефективність поєданого опромінювання IIb стадії РШМ із застосуванням 5-фторурацилу за показниками безрецидивної і загальної виживаності до 2 років спостереження не залежить від методики спеціальної терапії.

В той же час при IIIa-b стадії даної патології застосування зазначеного способу на 35,1 % підвищує безрецидивну дворічну виживаність порівняно з групою, де як радіомодифікатор використовували препарат «Гідреа», і на 28,0 % — з групою, де застосовували стандартний метод лікування.

Критерієм ефективності лікування місцево-поширеного РШМ є безрецидивний перебіг захворювання, оскільки прогресування процесу в ділянці малого таза — найпоширеніша причина смерті хворих від цієї недуги.

При вивченні ефективності розробленої нами методики лікування порівняно з традиційною терапією становить інтерес порівняльна оцінка частоти, характеру і особливостей рецидивування та метастазування у хворих на місцево-поширений РШМ.

Зі 175 пацієток, що перебували під нашим спостереженням протягом 24 місяців, маніфестація процесу мала місце у 45 із IIb—IIIb стадією РШМ (25,6 %). Частість рецидивів склала 5,7 % (10 хворих), метастазів — 19,9 % (35 пацієток).

Частість маніфестації захворювання у хворих при IIb—IIIb стадіях місцево-поширеного РШМ залежно від методики лікування представлена на рис. 3.

З наведених на рис. 3 даних випливає, що в 1-й групі хворих рецидиви виникли у 5,3, в 2-й — у 3,8, у контрольній групі — у 8,2 % хворих. Метастази розвинулися відповідно в

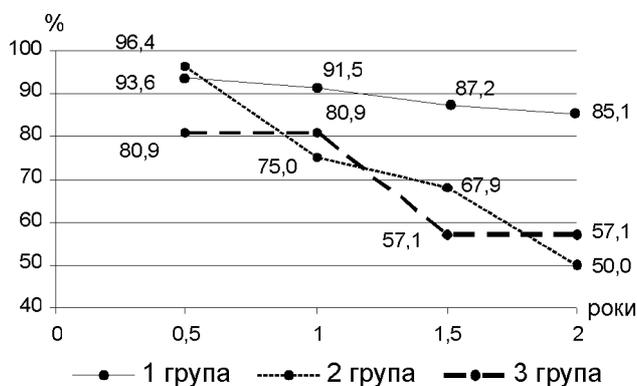


Рис. 1. Безрецидивна виживаність хворих на місцево-поширений РШМ IIIa-b стадії при різних методиках лікування

Fig. 1. Relapse-free survival of stage IIIa-b CC patients at various treatment protocols

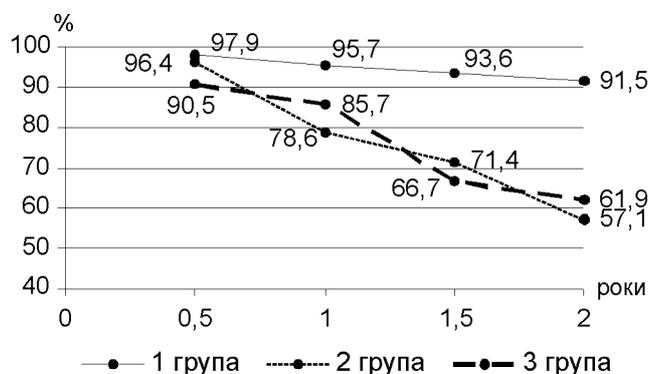


Рис. 2. Загальна виживаність хворих на місцево-поширений РШМ IIIa-b стадії при різних методиках лікування

Fig. 2. General survival of the patients with local stage IIIa-b CC at various treatment protocols

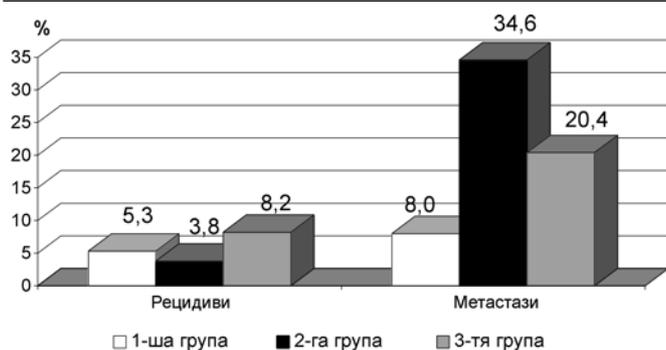


Рис. 3. Частість виникнення рецидивів і метастазів у досліджуваних групах

Fig. 3. Incidence of relapses and metastases in the investigated groups

8,0, 34,6, та 20,4 % — в контрольній групі пацієнтів.

Таким чином, можна зробити висновок, що застосування радіомодифікаторів вірогідно не впливає на показники локального контролю. Водночас спостерігається значуще ( $p = 0,02$ )

зниження частоти метастазування при використанні як радіомодифікатора 5-фторурацилу порівняно з гідреа — в 4,3, та з контролем — в 2,6 рази.

Розглянемо частість виникнення рецидивів і метастазів у групах порівняння залежно від стадії пухлинного процесу (табл. 2).

Отримані нами дані свідчать про те, що при IIb стадії РШМ у всіх групах рецидиви захворювання практично були відсутні. Лише у 1 з 24 пацієток 2-ї групи через 21 місяць розвинувся рецидив захворювання з продовженням процесу у сечовому міхурі.

При проведенні ПТ місцево-поширеного РШМ IIIa-b стадії за традиційною схемою рецидив захворювання відзначено в  $(19,0 \pm 0,4)$  % хворих, із застосуванням гідреа — у  $(3,6 \pm 0,2)$  %, та 5-фторурацилу — у  $(8,5 \pm 0,3)$  %.

Таблиця 2

Частість виникнення рецидивів і метастазів залежно від стадії пухлинного процесу  
Incidence of relapses and metastases depending on the stage of the tumor process

Динаміка хвороби	Стадія T2bNxM0						Стадія T3Nx-1M0					
	1-ша гр. (n = 28)		2-га гр. (n = 24)		3-тя гр. (n = 28)		1-ша гр. (n = 47)		2-га гр. (n = 28)		3-тя гр. (n = 21)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рецидиви	—	—	1	4,2 ± 0,2	—	—	4	8,5 ± 0,3	1	3,6 ± 0,2	4	19,0 ± 0,4
Метастази	2	7,1 ± 0,3	3	12,5 ± 0,3	2	7,1 ± 0,3	4	8,5 ± 0,3	15	53,6 ± 0,5	8	38,2 ± 0,5

Таблиця 3

Маніфестація процесу і терміни відновлення захворювання залежно від схеми проведеного лікування при локальному контролі  
Disease manifestation and terms of the disease relapses depending on the protocol of treatment (local control)

Ступінь поширеності пухлинного процесу (TNM)	Група	Загальна кількість хворих			Розвиток рецидиву захворювання, міс.				p
		всього n = 176	з пролонгацією процесу n = 10		до 6	до 12	до 18	до 24	
			абс.	%					
T2bNxM0	1	28	—	—	—	—	—	—	p <sub>1/2</sub> = 0,03
	2	24	1	4,2	—	—	—	1 4,2 ± 0,2%	
	3	28	—	—	—	—	—	—	
T3Nx-1M0	1	47	4	8,5	2 4,2 ± 0,2%	1 2,1 ± 0,1%	1 2,1 ± 0,1%	—	p <sub>1/2</sub> = 0,09
	2	28	1	3,6	—	—	1 3,6 ± 0,2%	—	
	3	21	4	19,0	1	1	2	—	

Частість виникнення рецидивуючого раку щодо термінів спостереження в 1-й і 3-й групах була практично однаковою. Рецидиви спостерігалися до 18 місяців (табл. 3).

При подальшому моніторингу рецидивів захворювання не виявлено, але хворі загинули від метастатичного ураження різних органів і генералізації процесу.

Отже, застосування як радіомодифікатора 5-фторурацилу в хрономодульованій хеморадіотерапії вірогідно ( $p = 0,02$ ) знижує частість рецидивування в 2,3 рази порівняно зі стандартною терапією. Хоч у цифровому значенні при використанні як радіомодифікатора гідреа цей показник нижчий, ніж при застосуванні 5-фторурацилу, але статистично це незначуще.

При IIb стадії захворювання частість метастазування практично однакова в усіх порівнюваних групах:

у 1-й групі у 2 з 28 хворих (7,1 %) відзначено метастаз у півхву (через 15 місяців) і генералізацію процесу (через 8);

у 2-й — метастази в 3 з 24 хворих (12,5 %) — у парааортальні лімфатичні вузли (1 хворої — через 22 місяці) і генералізацію процесу (у 2 пацієнток — через 5 і 18 місяців);

у 3-й групі — у 2 з 28 пацієнток (7,1 %) — генералізацію процесу і метастази в парааортальні лімфатичні вузли (через 14 і 24 місяці відповідно).

На момент закінчення лікування в усіх хворих спостерігалася повна регресія пухлини. Як бачимо, характер метастазування в групах порівняння ідентичний.

При IIIa-b стадії захворювання в 1-й групі хворих метастази були виявлені у 4 пацієнток (8,5 %): у 3 — у сечовий міхур, парааортальні лімфатичні вузли і легені (через 15, 16 і 24 місяці відповідно при повній регресії пухлини на момент завершення лікування); у 1 — при стабілізації процесу по закінченні лікування настала генералізація процесу (через 16 місяців).

У 2-й групі метастази виявлені у 15 (53,6 %) із 28 хворих: ураження надключичних лімфовузлів — у 1 пацієнтки з повною регресією пухлини, парааортальних лімфатич-

них вузлів — у 2 (через 13 місяців — при частковій регресії пухлини, і 24 — при повній); у 1 хворої (через 13 місяців) — метастази в клубову кістку; у 1 (через 5 місяців) — метастази в легені. Причиною смерті 10 хворих стала генералізація процесу при повній регресії пухлини після закінчення лікування в терміни 5–24 місяці.

У 3-й групі при загальній кількості 21 пацієнтка метастазування мало місце у 8 (38,2 %): у 1 (через 24 місяці) — метастази в легені, 7 хворих померли від генералізації процесу в терміни від 5 до 24 місяців.

Аналізуючи характер метастазування при IIIa-b стадії РШМ, слід зазначити, що в контрольній групі і при використанні як радіомодифікатора гідреа превалювала генералізація процесу, на відміну від 1-ї групи, де метастази мали більш локальний характер.

Таким чином, при IIIa-b стадії процесу частість виявлення рецидивів у групах із застосуванням як радіомодифікаторів 5-фторурацилу і гідреа в 2,3 і 5,3 рази відповідно менша порівняно зі стандартним лікуванням.

Порівняно з контрольною групою у цих пацієнтів метастази виникали в 1,4 рази частіше в групі із застосуванням гідреа і в 4,5 рази рідше у групі із застосуванням 5-фторурацилу.

Отже при IIIa-b стадії місцево-поширеного РШМ застосування ПТ з 5-фторурацилом зменшує кількість віддалених метастазів в 6,3 рази порівняно з використанням гідреа і в 4,5 рази — з традиційним методом лікування.

Аналізуючи результати проведеного дослідження, слід зазначити, що за всіма показниками, які вивчалися, ефективність лікування хворих на РШМ при IIb стадії не залежить від методики застосованого поєднаного опромінювання: використання радіомодифікаторів або нетрадиційного опромінювання не приводить до збільшення безрецидивної і загальної виживаності, не знижує відсотка рецидивування і метастазування. Тоді як при IIIa-b стадії показники безрецидивної і загальної виживаності при використанні гідреа не відрізнялися від таких у контрольній групі. Втім у пацієнтів, яким застосовували 5-фторурацил і нетрадиційну методику опромінювання, без-

рецидивна 2-річна виживаність була вірогідно вищою на 35,1 % ( $p = 0,002$ ) і на 28,0 % ( $p = 0,01$ ) порівняно з такою в 2-й і 3-й групах.

Все це дозволяє розглядати принципово нову схему радіомодифікації як досить ефективну з погляду лікування поширених пухлинних процесів РШМ.

## ВИСНОВКИ

1. При IIIa-b стадії місцево-поширеного РШМ застосування хрономодульованої хеморадіотерапії з радіомодифікатором 5-фторурацилом підвищує безрецидивну та загальну виживаність на 10,0 %, зменшує кількість віддалених метастазів у 6,3 і в 4,5 разу відповідно порівняно з гідреа і традиційним методом лікування.

2. Моніторинг захворювання до 24 місяців спостереження свідчить про переваги застосування як синхронізатора пухлини 5-фторурацилу і нетрадиційної методики опромінювання, що дозволяє підвищити результати протипухлинної терапії місцево-поширеного РШМ.

## Література

1. Воробйова Л.І. // *Здор. женщ.* — 2005. — №2. — С. 8–11.
2. Vicini F., Harris J. // *ASCO, educational book.* — 2004. — P. 296–303.
3. *Рак в Україні 2002–2003* // *Бюл. нац. канцер-реєстру України.* — К., 2004. — № 5. — 65 с.
4. Иванкова В.С. // *Здор. женщ.* — 2003. — № 4. — С. 38–40.
5. Иванкова В.С., Воробьева Л.И., Винницкая А.Б. и др. // *Изучение радиомодифицирующего эффекта 5-фторурацила при сочетанной лучевой терапии распространенных форм рака шейки матки* // *Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии: Матер. науч.-практ. конф. (Обнинск, 2–3 апр. 2002 г.)* — Обнинск, 2002. — С. 82–84.
6. Семикоз Н.Г., Карпушина Т.В., Куква Н.Г., Шумило А.О. Неoad'ювантна променева терапія раку шийки матки // *Матер XI з'їзду онкологів України (Судак, АР Крим, 29 трав.–2 черв. 2006).* — К., 2006. — С. 193.
7. Семикоз Н., Куква Н., Карпушина Т. и др. *Сочетанно-лучевая терапия на фоне 5-фторурацила у больных раком женских половых органов* // *Онкология 2000: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ.* — К., 2000. — Реф. 1058.
8. Mornont M.C., Levi F. / *Cancer.* — 2003. — Vol. 97, № 1. — P. 155–169.
9. Сухіна О.М., Немальцова О.А., Старенький В.П., Панов О.В. *Застосування хемопроменевої терапії в лікуванні розповсюджених форм раку шийки матки* // *Промен. діагност., промен. тер.* — К., 2005. — Вип. 4. — С. 66–69.

Надходження до редакції 14.05.2007.

Прийнято 06.06.2007.

Адреса для листування:  
Немальцова Олена Анатоліївна,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна