

дили у повному обсязі. Прояви загальної токсичності (нудота, блювання, слабкість, підвищена стомлюваність) у хворих основної групи були більш виражені порівняно з контрольною, проте не перевищували II ступеня. При проведенні тільки ПТ не було жодного випадку блювання. На слабкість та підвищену стомлюваність скаржилися близько половини хворих усіх груп протягом першого етапу ПТ. Загально-токсичні прояви I ступеня були відзначені у 22 з 35 (62,9 %) пацієнтів, II ступеня — у 9 з 35 (25,7 %). У контрольній групі токсичність I ступеня спостерігали у 17 з 32 (53,2 %), II ступеня — у 6 з 32 хворих (18,8 %).

Впродовж всього терміну лікування спостерігали тенденцію до помірного зниження рівня гемоглобіну у хворих усіх груп, яке не перевищувало II ступеня токсичності. Необхідно відзначити, що частина хворих мала анемію I ступеня ще до початку лікування. Короткочасне зниження кількості лейкоцитів у периферичній крові (II ступінь токсичності) спостерігали після курсу ХПТ лише у 7 з 35 пацієнток основної групи (20,0 %). У контрольній групі лейкопенія II ступеня токсичності мала місце у 7 з 32 (21,9 %). Декілька пацієнток із основної групи одразу після сеансу індуктотермії відмічали зменшення болей, поліпшення загального стану.

Слід зазначити, що застосування хемотерапії та індуктотермії не призвело до підвищення частоти і тяжкості променевиx дерматитів. Проте всім хворим призначали профілактичні місцеві заходи до початку ПТ, що в подальшому сприяло розвиткові переважно лише помірно виражених дерматитів.

Ефект від цитостатичної терапії, згідно з даними моніторингових досліджень, був більш вираженим у хворих основної групи. Майже повну регресію пухлинного утвору грудної залози (від 70 до 90 %) частіше спостерігали в першій групі хворих, а саме — у 9 з 35 (25,7 %). У пацієнток контрольної групи значення цього показника становило 15,6 % (5 з 32 хворих). Часткова регресія пухлини, понад 50 %, зареєстрована у 13 з 35 (37,1 %) пацієнток, які впродовж лікування крім ПТ отримували фторафур та індуктотермію. В контрольній групі подібний ступінь регресії пухлини спостерігали у 25 % випадків (8 з 32 пацієнток).

Отже, на підставі проведеного дослідження можна зробити такі висновки. Ефективне консервативне лікування хворих на місцево-поширені форми РГЗ можливе за умови використання комплексу цитостатичних засобів, які посилюють деструктивні процеси у пухлині і взаємно доповнюють один одного.

Застосування ПТ у поєднанні з фторафуром та індуктотермією приводить до вірогідного збільшення відсотка повних регресій пухлини, порівняно із застосуванням лише ПТ і ГТ.

Література

1. Летагин В.П. Первичные опухоли грудной железы: Практик. рук-во по лечению. — М.: Миклош, 2004. — 332 с.

2. Bonadonna G., Zambetti M., Bumma C. et al. // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13, № 7. — P. 1049–1058.
3. Гуров С.Н. Неoadъювантная лучевая и лекарственная терапия при местнораспространенном раке грудной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 151 с.
4. Ragaz J., Jackson S.M., Le N., Plendleith I. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, № 4. — P. 956–962.
5. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. Некоторые аспекты неoadъювантной терапии местнораспространенного рака грудной железы // *Этюды химиотерапии: Юбил. сб.* — М., 2000. — С. 90–98.
6. Иванов С.Д., Ямшанов В.А., Корытова Л.И. и др. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 601–607.
7. Jameel J.K., Rao V.S., Sawkwell L., Drew P.J. // *Breast.* — 2004. — Vol. 13, № 6. — P. 452–460.
8. Peacock J., Ashton A., Bliss J. et al. // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55, № 3. — P. 173–178.
9. Гродзинський Д.М. *Радіобіологія.* — К.: Либідь, 2000. — 447 с.
10. Мечов Д.С., Гвчук В.П. // *Промен. діагн., промен. тер.* — 2005. — № 4. — С. 58–61.
11. Исмаил-заде Р.С. // *Онкол.* — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 4–11.
12. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Климанов М.Е. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 1998. — № 5. — С. 34–37.
13. Endo M., Shinbori N., Fukase Y. et al. // *Int. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 83. — P. 127–134.
14. Манзюк Л.В., Преводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. // *Соврем. онкол.* — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 1–5.
15. Козин С.В. Полирадиомодификация при экспериментальной лучевой терапии опухолей с использованием гипергликемии и локальной гипертермии: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1992. — 38 с.

В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко,
Л.М. Барановська, Л.Т. Хруленко,
Н.М. Храновська, Г.О. Курило, Т.Г. Підлубна
ДУ «Національний інститут раку», Київ

Дослідження можливості об'єктивної оцінки відгуку місцево-поширених карцином шийки матки на цитотоксичну терапію

Investigation of objective evaluation possibility at local cervical carcinoma response to cytotoxic therapy

Summary. Effective methods of complex conservative therapy for local cervical cancer were worked out at radiation therapy department of National Cancer Institute. Cytotoxic drugs at radiomodifying doses were used in the process of combination radiation therapy.

Key words: uterine cervix cancer, chemoradiation therapy, cytotoxic therapy.

Резюме. В отделении лучевой терапии Национального института рака разработаны эффективные методы комплексной консервативной терапии больных местно-распространенными формами рака шейки матки. Использовано применение цитотоксических препаратов в радиомодифицирующих дозах в процессе сочетанной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевая терапия, цитотоксическая терапия.

Ключові слова: рак шийки матки, хемопроменева терапія, цитотоксична терапія.

Удосконалення консервативної терапії місцево-поширених форм раку шийки матки (МП РШМ) здійснюється шляхом розробки технологій променевої та хемопроменевої терапії (ПТ та ХПТ), спрямованих на концентрацію деструктивних процесів

безпосередньо у пухлинному осередку з мінімальними токсичними ризиками. Перелічимо передумови успішної ХПТ МП РШМ: чітке визначення мішені цитотоксичних впливів, її видових та індивідуальних особливостей; вибір адекватної програми ПТ та ХПТ; системне динамічне спостереження за відгуком пухлини на антинеопластичні впливи та реакцією з боку критичних органів і систем; вчасна корекція лікувальної програми (за необхідністю) [1].

Єдиним беззаперечним критерієм ефективності лікування карцином шийки матки дотепер лишається 5-річний безрецидивний перебіг захворювання [2]. Оцінити безпосередню ефективність антинеопластичної терапії дає змогу динаміка зображень пухлин шийки матки, отриманих за допомогою сучасних засобів візуалізації, у зіставленні з клінічними даними [3, 4]. Відповідно до рекомендацій Європейської організації з дослідження і лікування раку (EORTC), Національного інституту раку (NCI) та Дослідної клінічної групи Національного інституту раку Канади, регресія пухлин шийки матки під впливом цитотоксичних засобів визначається за змінами найбільших розмірів зображень [5].

Додатковими критеріями оцінки реакції МП РШМ на консервативну терапію є цитологічний контроль, динаміка молекулярно-генетичних параметрів пухлини, отриманих за допомогою проточної цитофлюориметрії (ПЦФ) за даними біопсій, та наявності/відсутності токсичних проявів лікування [6].

У відділенні променевої терапії Національного інституту раку розроблено технології ХПТ МП РШМ. Їх суть полягає у посиленні деструктивних процесів у пухлині внаслідок поєднаного впливу ПТ, препаратів фторпіримідинового ряду, гідроксисечовини у радіомодифікувальних дозах та/чи інтерферонів (ІНФ).

Критерії включення пацієнтів у дослідження були такими:

- морфологічна ідентифікація РШМ;
- вік 20–74 років;
- відсутність попереднього спеціального лікування
- та протипоказань до ПТ та ХПТ.

Особливості патологічного вогнища оцінювали за сукупністю інформації, отриманої за допомогою засобів візуалізації, у зіставленні з клінічними, морфологічними та молекулярно-генетичними даними.

Визначено алгоритм радіодіагностичних обстежень хворих, який полягає в тому, що до лікування проводили комплексне ультрасонографічне обстеження, комп'ютерну томографію (КТ) та/чи магнітнорезонансне (МРТ) обстеження малого таза.

Етапи та послідовність комплексного ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза (ОМТ) у хворих на МП РШМ такі: трансабдомінальне та трансвагінальне УЗД, кольорове доплерівське картування.

До загальних візуальних критеріїв злякисного процесу шийки матки належать: збільшення розмірів, зниження ехогенності, неоднорідність ехоструктури,

нерівність, горбистість контурів, відсутність чітких меж шийки матки, переривчастість та/або стовщення цервікального каналу.

Додаткову інформацію щодо особливостей васкуляризації шийки матки отримували при кольоровому доплерівському картуванні. Застосування доплерівських методик УЗД дозволяє оцінити стан та розгалуженість судин шийки матки, характер анастомозування. Реєстрація неконтрольованого неоангіогенезу є ехографічним критерієм прогресування захворювання.

Як уточнюючий метод обстеження застосовували КТ. Крім того, за допомогою КТ можна отримати вірогіднішу інформацію щодо стану лімфатичних вузлів малого таза та заочеревинного простору. Інформативнішим при дослідженні пухлин шийки матки, порівняно з УЗД і КТ, є МРТ ОМТ. Головна перевага методу — можливість візуалізації параметральних інфільтратів, інфільтрації зв'язкового апарату матки, включаючи інфільтрати, не доступні пальпації та іншим методам діагностики.

Усім хворим проводили топометричну підготовку та комп'ютерне планування ПТ. Сумарні осередкові дози (СОД) від поєднаної променевої терапії (ППТ) становили 80–85 Гр у тт. А та 60–65 Гр. у тт. В. Значення фактора ЧДФ не перевищували 195 одиниць у тт. А та 74 Гр. у тт. В.

Залежно від методу ХПТ хворі на МП РШМ були розподілені на 3 основні групи:

1-шу (ППТ + кселода + лаферон), представлену 15 хворими на МП РШМ (ТЗВN0-1M0), яким проводили ППТ на фоні кселоди у радіомодифікувальних дозах (450–500 мг кожні 12 годин, перорально) і лаферону (1 млн од., внутрим'язово, щодоби);

2-гу (ППТ + фторафур + лаферон) — 15 хворих на РШМ ТЗВN0-1M0, що упродовж ППТ отримували фторафур по 400 мг кожні 12 годин, перорально, та лаферон по 1 млн од., внутрим'язово, щодоби;

3-тю, основну групу (ППТ + гідроксисечовина + лаферон), репрезентовану 10 хворими на МП РШМ, які отримували ППТ на фоні гідроксисечовини по 40 мг/м² перорально кожну 3-тю добу, та лаферон, як зазначено вище.

До 4-ї, контрольної, групи входило 16 хворих на МП РШМ, яким проводили курс ППТ за радикальною програмою. Радіомодифікувальні засоби у цих хворих не застосовували.

Відгук пухлин на цитотоксичну терапію за ступенем її регресії та динамікою молекулярно-генетичних показників оцінювали у процесі цитотоксичної терапії та безпосередньо по її завершенні. У разі необхідності проводили відповідну корекцію лікувальних заходів. У подальшому кратність обстеження була такою:

- кожні 3 місяці протягом 1 року після лікування;
- кожні 6 місяців при сприятливому перебігу захворювання. У разі його прогресування та/чи наявності токсичних ускладнень терапії застосовували додаткові обстеження відповідно до клінічної ситуації.

Зважаючи на відстрочений ефект ПТТ, безпосередні результати лікування хворих на МП РШМ за розробленими методами оцінювали за 3 місяці після його завершення.

Регресію пухлин визначали зіставленням динаміки клінічних показників з інформацією, отриманою за допомогою засобів візуалізації. Ступінь регресії пухлини оцінювали відповідно до критеріїв RECIST (1994 р.) за змінами найбільших розмірів первинного пухлинного осередку. Повна регресія пухлинного утвору передбачає його елімінацію, часткова — зменшення найбільших діаметрів утворення-мішені не менш ніж на 50 %, прогресування — зростання найбільших розмірів пухлини на 20 % і більше, стабілізація — відсутність даних, як про прогресування, так і про регресію пухлинного утвору.

Досліджували динаміку ДНК-статусу пухлин методом ПЦФ за біоптатами шийки матки. Цитологічний контроль здійснювали при динамічному спостереженні за хворими після завершення консервативної терапії.

Упродовж 2005–2008 рр. обстежено та проліковано 56 хворих на МП РШМ Т3а-bN0-1M0, III А–В стадій, віком 32–73 роки.

За морфологічною структурою у 45 з них (80,4 %) діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, переважно низькодиференційований; у 2 (3,6 %) — світлоклітинний РШМ; у 6 (10,7 %) — пухлини аденогенного походження, у 3 пацієнток (5,3 %) — недиференційований РШМ.

За характером росту в усіх хворих спостерігалися змішані форми РШМ. Екзоендофітні карциноми шийки матки з вираженим екзофітним компонентом епідермоїдного походження відмічено у 29 хворих (51,8 %), світлоклітинну — у 1 (1,8 %). Пухлини шийки матки змішаного характеру з більш вираженим ендоепітним компонентом діагностовано в 27 хворих (48,2 %), з яких у 16 (28,6 %) мав місце епідермоїдний рак, у 9 (16,1 %) — низькодиференційований, у 7 (12,5 %) ступінь диференціації не визначено, світлоклітинний рак — у 1 (1,8 %) хворої, аденогенний — у 6 (10,7 %), недиференційована карцинома шийки матки — у 3 (5,3 %) пацієнток.

При комплексному обстеженні до початку лікування в усіх пацієнток виявлено збільшення розмірів шийки матки, неоднорідність ехоструктури, горбисті, нечіткі контури. У 35 хворих (62,5 %) цервікальний канал простежувався не на всьому протязі, мав стовщення, переривчастість (симптом «сходинок»), контури його були нерівні, переважно нечіткі. У 27 (18,0 %) — цервікальний канал взагалі не візуалізувався. У 16 (10,7 %) хворих задня стінка сечового міхура деформована пухлиною. В подібних випадках на УЗД-зображеннях шийка матки впритул прилягала до задньої стінки сечового міхура, у цьому сегменті стовщеної і з порушеною структурою.

У 13 (23,2 %) пацієнток мала місце масивна інфільтрація параметральної клітковини до стінок таза з одного боку, яка з протилежного боку була менш

вираженою або й узагалі відсутньою. Масивні інфільтрати з обох боків виявлено у 27 (48,2 %) хворих. У 4 (7,1 %) діагностовано залучення до карциноматозного процесу тіла матки, у 12 (21,4 %) масивні інфільтрати в малому тазі поєднувалися з поширенням процесу на склепіння піхви, у 7 (12,5 %) виявлено ураження стінок піхви до середньої третини, у 3 (5,3 %) пацієнток — до нижньої третини. У 10 з 56 хворих діагностовано ураження здухвинних лімфатичних вузлів з одного боку (17,9 %), у 6 — з обох боків (10,7 %). У 15 (26,8 %) хворих діагностовано вторинну гідронефротичну трансформацію однієї нирки.

Відгук пухлин шийки матки на цитотоксичну терапію досліджували після 1-го етапу ППТ та ХПТ. Регресію новоутвору оцінювали безпосередньо після завершення консервативної терапії та за 3 місяці потім, зважаючи на відстрочений ефект консервативної терапії.

Так, після 1-го етапу позитивний відгук пухлин шийки матки (повна + часткова регресія) у хворих на МП РШМ при застосуванні фторпіримідинів з лафероном збільшився, порівняно з контрольною групою, на 16,2 та 6,2 % при використанні гідроксисечовини як радіомодифікатора на фоні лаферону.

Безпосередньо після завершення повного курсу ХПТ різниця показників об'єктивної відповіді за даними регресії пухлин шийки матки збільшилася, порівняно з контролем, на 22,9 % при використанні фторпіримідинів та 16,2 %, — гідроксисечовини з радіомодифікувальною метою на фоні лаферону.

Зважаючи на відстрочений клінічний ефект консервативного лікування, за 3 місяці після його завершення було зареєстровано збільшення різниці об'єктивної відповіді пухлинного осередку до 23,3 та 20,0 % у досліджуваних групах порівняно з контрольною.

Наведені дані свідчать про прискорені темпи та більш виражену регресію пухлинних утворів у хворих основних груп, яким ППТ проводили у поєднанні з хеморадіомодифікувальними препаратами та лафероном.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Токсичних проявів лікування, що перевищували б II ступінь, не спостерігалося.

Проведено дослідження ДНК-статусу пухлинних геномів та часткового вмісту клітин у пухлинах шийки матки у різних фазах життєвого циклу, що характеризує їх проліферативну активність і чутливість до цитотоксичних впливів. Вивчено динаміку цих показників у процесі консервативної терапії.

У хворих на МП РШМ 1-ї і 2-ї основних груп (ППТ + кселода + лаферон; ППТ + фторафур + лаферон) усі досліджені зразки належали до диплоїдного варіанту пухлин. Динаміка показників проліферативної активності (частковий вміст клітин у S- та G₂+M — фазах мітотичного циклу) та підвищення рівня девіталізованих клітин (AI) пухлин шийки мат-

ки у вищезазначених групах хворих на етапах ХПТ свідчили про позитивний лікувальний ефект.

Дослідження молекулярно-генетичних показників місцево-поширених карцином шийки матки у процесі ППТ на фоні гідроксисечовини та лаферону (3-тя, основна група) демонструє відсутність суттєвих змін у статусі ДНК-геномів пухлин диплоїдного типу, на відміну від анеуплоїдних, у яких динаміку вмісту і плоїдності ДНК, а також показники проліферативної активності можна розглядати як прояв вираженого лікувального ефекту.

Виходячи з даних ДНК-проточної цитометрії матеріалу біопсій пухлин шийки матки, можна дійти висновку про більш виражену чутливість такої пухлини з диплоїдним варіантом геномів до ППТ у поєднанні з цитотоксичним впливом препаратів фторпіримідинового ряду в радіомодифікувальних дозах та лаферону. У пухлинах шийки матки анеуплоїдного типу відзначено більш виражений позитивний відгук на ППТ на фоні гідроксисечовини у радіомодифікувальних дозах і лаферону.

Зважаючи на недостатню кількість спостережень, репрезентовані дані не є статистично вірогідними. Разом з тим, дослідженнями статусу ДНК карцином шийки матки у процесі консервативної терапії встановлено кореляцію між динамікою молекулярно-генетичних показників МП РШМ і відгуком пухлин на консервативне лікування. Триває набір клінічного та експериментального матеріалу.

Отже, застосування динамічного комплексного ультрасонографічного обстеження, КТ/МРТ хворих на МП РШМ у процесі ХПТ в поєднанні з клінічними, морфологічними та молекулярно-генетичними дослідженнями дає можливість об'єктивно оцінити реакції пухлин на цитотоксичну терапію і може застосовуватись для моніторингу лікування.

Запровадження комплексного радіодіагностичного обстеження хворих на МП РШМ у поєднанні з клінічними, морфологічними та молекулярно-генетичними дослідженнями у процесі консервативного лікування сприяє підвищенню його ефективності.

Література

1. Тюрин И.Е. // *Практ. онкол.* — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 188–193.
2. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 48–57.
3. Виноградов В.М. // *Практ. онкол.* — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 194–203.
4. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В. // *Матер. науч.-практ. конф. «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии».* — Обнинск, 2002. — С. 18–20.
5. *Довідник онколога.* — Вид. 2-ге, доп. і переробл. — Я.В. Шпарик, І.В. Ковальчук, Т.Б. Качмар, Б.Т. Білинський. — Львів: Галиць. видав. спілка, 2001. — С. 128.
6. Іванкова В.С., Храповська Н.М., Хруленко Т.В. // *УРЖ.* — 2008. — Т. XVI, вип. 3. — С. 301–305.

В.П. Івчук, М.В. Соколовська, Л.М. Синюшкіна
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

Новаторські підходи до планування і променевого лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини

Innovation approaches to planning and radiation treatment of patients with cancer of oral mucosa

Summary. Comparative analysis of radiation treatment of 170 patients with oral mucosa cancer was done. It was established that the use of different methods of tumor radiosensibilization allows to increase the frequency of cases of its complete regression by 16–27 % and 3-year total survival – by 12–32 %. Tumor sensibilization with small radiation doses is most effective.

Key words: oral mucosa cancer, radiosensibilization, radiation therapy.

Резюме. Проведен сравнительный анализ лучевого лечения 170 больных раком слизистой оболочки ротовой полости. Установлено, что применение различных методов радиосенсибилизации опухоли позволяет увеличить частоту случаев ее полной регрессии на 16–27 %, а 3-годовалую общую выживаемость — на 12–32 %. Наиболее эффективен при этом метод сенсибилизации опухоли малыми дозами облучения.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта, радиосенсибилизация, лучевая терапия.

Ключові слова: рак слизової оболонки порожнини рота, радіосенсибілізація, променева терапія.

Рак слизової оболонки ротової порожнини (РСОРП) серед всіх різновидів раку голови та шиї посідає одне з перших місць за рівнем захворюваності і смертності як у нашій країні, так і за кордоном [1, 2]. Як показав досвід, успішне хірургічне лікування цих хворих можливе лише на ранніх стадіях процесу. Але в переважній більшості випадків воно спричиняє каліцтво і не завжди забезпечує належну радикальність лікування. Тому все частіше віддається перевага променевому методу терапії. Він не супроводжується косметичними дефектами обличчя і тяжкими функціональними розладами органів порожнини рота.

Разом з тим, радіотерапія цієї нозології пов'язана з такими побічними ефектами, як променеві реакції і ушкодження. Це зумовлено тим, що пухлини ротової порожнини мають середній і низький ступінь радіочутливості за рахунок гіпоксичних клітин і супроводжуються запальним компонентом. Тому для ерадикації пухлини необхідно підвести дози радіації, які значно перевищують толерантність здорових навколишніх тканин. Це і спричиняє радіаційні ураження та ускладнення [3].

Ці чинники зумовлюють необхідність підвищення радіочутливості пухлин, а також концентрації достатньо високої дози (70–80 Гр) в пухлині при значному обмеженні її рівнів в навколишніх здорових тканинах.

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є вдосконалення планування і розробки нових методик променевого лікування з підвищенням радіочутливості пухлини.