

захворювання, крім посиленого місцево-деструктивного впливу та інтерферонів (ИНФ), проводили системну поліхемотерапію (ПХТ). Тактику системної ПХТ хворих на МП РШМ визначали індивідуально, узгоджуючи її з хемотерапевтами. Регресію пухлини визначали згідно з критеріями RECIST. Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG /EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Прояви загальної і місцевої токсичності лікування відстежували впродовж курсу ППТ і ХПТ, зважаючи на клінічні ознаки та дані клініко-лабораторних досліджень, які проводили кожні 7–10 діб, а при наявності ускладнень — за необхідністю. Біохімічні показники крові вивчали тричі: до лікування, після першого етапу лікування та після його завершення (при відсутності суттєвих відхилень від норми). Профілактика променевих ушкоджень полягала в оптимізації топометричної підготовки і дозиметричного планування курсу променевого лікування, в ретельному відтворенні запланованого курсу ППТ, а також місцевій і системній медикаментозній профілактиці, яка включала своєчасне застосування дезінтоксикаційних, гемостимулювальних та симптоматичних засобів.

Застосовуючи ХПТ хворим на МП РШМ з використанням хеморадіомодифікаторів та індукторів апоптозу ми враховували синергізм токсичної дії променевої та цитостатичної терапії, рівні толерантності критичних органів і систем до хемопроменевих впливів, а також можливість непрогнозованих індивідуальних реакцій.

Характеристика проявів місцевої та загальної токсичності консервативної терапії у хворих на МП РШМ представлені у табл. 1, 2.

У наших спостереженнях не відзначено жодного випадку токсичних проявів лікування, що перевищували II ступінь токсичності. Короткотривалі токсичні реакції I–II ступеня з боку критичних органів та систем є (невід’ємною) атрибутивною характеристикою лікувального процесу. Відсутність будь-яких токсичних проявів при ППТ та ХПТ поширених карцином шийки матки, до певної міри, можна розглядати як свідчення недостатнього використання терапевтичних можливостей методу.

Разом з тим, згідно з даними В.Л. Винокурова, існує пряма кореляція між наявністю виражених ранніх місцевих променевих реакцій як прояву надмірної індивідуальної радіочутливості та частотою виникнення пізніх променевих ушкоджень, що суттєво погіршують якість життя хворих. Згідно з рекомендаціями Міжнародної комісії з радіаційного захисту, частота виражених променевих ускладнень не повинна перевищувати 5%. Неприпустимими є токсичні прояви лікування IV–V ступеня тяжкості [8].

Проведені дослідження свідчать, що індивідуальний підхід до вибору технологій ХПТ з урахуванням даних комплексного обстеження, ретельна допроменева підготовка, індивідуальне комп’ютерне планування та досконале відтворення запланованого курсу

ППТ, а також профілактика токсичних ускладнень і своєчасна корекція лікувальних програм сприяють підвищенню ефективності консервативного лікування хворих на МП РШМ.

Література

1. Семикоз Н.Г. Рак женских половых органов. Осложнения сочетанной лучевой терапии и их лечение // Тез. II съезда онкологов стран СНГ. – К., 2000. – № 1056.
2. Иващицкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г., Якимова Т.П., Киношенко Ю.Т. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. – К.: Здоров’я, 1989. – 182 с.
3. Stead M.L. // Curr.Opin.Oncol. – 2004. – Vol. 16, № 5. – P. 492–495.
4. Perez S.A., Grigsby P.W., Lockett M.A. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 855–866.
5. Olopade F.O., Norman A.R., Blake P. et al. // Br. J. Cancer 2005; 92:1663–70.
6. Yamazaki A., Shirato H., Nishioka T. et al. // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 180–184.
7. Вишневская Е.Е. Анализ осложненной при сочетанной лучевой терапии рака шейки матки и меры их предупреждения // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. – Минск, 1990. – С. 158–162.
8. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. – СПб, 2002. – 350 с.
9. Клиническая рентгенорадиология (руководство). / Т. 5: Лучевая терапия опухолей и неопухолевых заболеваний / Под ред. Г.А. Зедгенидзе – М.: Медицина, 1985. – 496 с.
10. Иванкова В.С., Евтушенко Г.В., Воробьева Л.И., Гавриленко М.Ф. Радиомодификаторы в комплексном лечении рака матки // Сб. статей I съезда онкологов стран СНГ. – М., 1996. – С. 456.

В.С. Иванкова, Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко, Л.М. Барановська, І.П. Отроценко, Л.Т. Хруленко, В.Т. Перепечкіна, Т.Г. Підлубна
Національний інститут раку, Київ

Перспективи удосконалення консервативного лікування поширених форм раку шийки матки

The prospects of improving conservative treatment for generalized cervical cancer

Summary. Radiation Oncology Department of National Institute of Cancer has developed and improved methods of conservative treatment for local forms of cervical cancer (LCC) based on the use of radiomodulating properties of cytostatics of fluoropyrimidin group (5-fluorouracil, Xeloda/Ental, Phthorafurum), hydroxiurea and interferon (IVF). The indications and contraindications to their use were determined. Increase of the degree and rates of the tumor regression were observed in patients with LCC who received combination therapy together with fluoropyrimidin drugs at radiomodifying doses and IFR. The analysis of the obtained findings showed that individual approach to conservative for LCC and timely correction of the treatment program allowed to improve the treatment efficacy and did not result in its toxicity.

Key words: local cervical cancer, interferon, cytostatic drugs, chemoradiation therapy.

Резюме. В отделении радиационной онкологии Национального института рака разработаны и усовершенствованы методы консервативного лечения местно-распространенных форм рака шейки матки (МР РШМ), которые основаны на использовании радиомоделирующих свойств цитостатических препаратов: фторпиримидинового ряда (5-фторурацил, кселода/энтал, фторафур), гидроксимочевины и интерферона (ИНФ). Опреде-

лены показания и противопоказания к их применению. Отмечается увеличение степени и темпов регрессии опухолевого очага у больных МР РШМ основных групп, которым сочетанную лучевую терапию проводили на фоне приема препаратов фторпиримидинового ряда в радиомодифицирующих дозах и ИНФ. Анализ полученных данных показал, что индивидуальный подход к консервативной терапии МР РШМ и своевременная коррекция лечебных программ позволяют повысить эффективность лечения и не приводят к увеличению его токсичности.

Ключевые слова: местно-распространенные формы рака шейки матки, интерферон, цитостатические препараты, химиолучевая терапия.

Ключові слова: місцево-поширені форми раку шийки матки, інтерферон, цитостатичні препарати, хемопроменева терапія.

Місцево-поширені та регіонарно-метастатичні форми раку шийки матки (РШМ), що становлять близько 70 % з числа вперше виявлених в Україні, підлягають консервативному лікуванню: променевої терапії (ПТ) та/або хемопроменевої терапії (ХПТ) [1, 2]. Ефективність ПТ карцином шийки матки за критерієм 5-річної виживаності може складати 39–80 %. Від 30 до 45 % хворих гинуть протягом найближчих 5 років унаслідок прогресування основного захворювання [3, 4]. Індивідуальний прогноз променевого лікування місцево-поширених форм (МП) РШМ формується за сукупністю клінічних, морфологічних параметрів пухлини та стану хворої. На кінцевий біологічний ефект радіотерапії суттєво впливають умови опромінювання: адекватність розподілу енергії фотонів у просторі та часі, дотримання радіотолерантності неушкоджених органів і тканин навколо пухлини [5–7]. Перспективним напрямком оптимізації консервативної терапії МП РШМ є розробка нових та удосконалення існуючих комплексних методів лікування, що поєднують застосування сучасних технологій місцево-деструктивних впливів (ПТ, поліхемотерапію (ПХТ) та біотерапію [8, 9].

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку (НІР) розроблені методи ХПТ хворих на МП РШМ, які ґрунтуються на використанні радіомодельюючих властивостей препаратів фторпиримидинового ряду (5-ФУ, кселода/ентал, фторафур), гідроксисечовини та інтерферону (ИНФ), визначені показання до застосування розроблених технологій лікування [10–12].

Проведено лікування 76 хворих на МП РШМ T2b-3bN0-1M0 віком від 25 до 71 років. Індивідуальні підходи до консервативного лікування хворих на МП РШМ формувалися на підставі поширеності процесу, морфологічних особливостей пухлини, характеру і форми її анатомічного поширення, особливостей ДНК-статусу, наявності/відсутності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів, інфікованості високоонкогенними папіломавірусами людини.

Тактику поєднаної променевої терапії (ППТ) визначали індивідуально, виходячи з поширеності пухлинного процесу, його топографо-анатомічних особливостей. Допроменеву топометричну підготовку здійснювали на рентгенівському симуляторі SimView-3000. Дозиметричне планування проводи-

ли за допомогою тривимірної планувальної системи Theraplan Plus, контроль та можливу корекцію образних геометричних параметрів комп'ютерного плану — на рентгенівському симуляторі опромінювання.

Дистанційну променеву терапію (ДПТ) здійснювали на апараті ТЕРАТРОН енергією 1,25 MeV, внутріпорожнинну брахітерапію (ВПБТ) — на гамма-терапевтичній установці АГАТ-ВУ із джерелами випромінювання ^{60}Co середньої потужності дози (MDR). Курс ППТ реалізовували за два етапи. Сумарна осередкова доза (СОД) від курсу ППТ у тт. А становила 77–89 Гр, у тт. В — 54–60 Гр, значення час—доза—фракція (ЧДФ) у тт. А — 151–192 од. та 85–88 од. у тт. В.

Залежно від методу лікування пацієнтки були розподілені на 4 групи: 3 основні (60 хворих) та 1 контрольну (16).

До 1-ї основної групи (ППТ + капецитабін/ентал + рекомбінантний α -2b ИНФ (лаферон)) увійшли 20 хворих на МП РШМ (T2b-3bN0-1M0), яким проводили ППТ за радикальною програмою на фоні прийому кселоди/енталу в радіомодифікуючих дозах кожні та лаферону.

2-гу основну групу (ППТ + фторафур + лаферон) склали 21 хвора на МП РШМ (T2b-3bN0-1M0), які впродовж ППТ отримували фторафур у радіомодифікуючих дозах та лаферон.

3-ю основну групу (ППТ + гідроксисечовина + лаферон) становили 19 хворих на МП РШМ (T2b-3bN0-1M0), що отримували ППТ на фоні застосування лаферону та гідроксисечовини.

Четверта контрольна група представлена 16 хворими на МП РШМ (T2b-3bN0-1M0), яким проводили курс ППТ за радикальною програмою без застосування радіомодельюючих засобів.

Хворим на регіонарно-метастатичні форми РШМ та пацієнткам із негативними прогностичними ознаками захворювання проводили системну ПХТ із препаратами платини. Тактику системної ПХТ визначали індивідуально, узгоджуючи її з хемотерапевтами.

Ефективність консервативної терапії хворих на МП РШМ оцінювали за регресією первинного пухлинного вогнища та наявністю/відсутністю токсичних проявів лікування. Ступінь регресії пухлини визначали згідно з критеріями Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST). Як додатковий критерій ефективності лікування МП РШМ використовували динаміку молекулярно-генетичних параметрів пухлини: зникнення анеуплоїдії, зменшення кількості S-фазних клітин, збільшення значення AI. Позитивну динаміку значень усіх показників ДНК-статусу клітин розглядали як свідчення вираженого лікувального ефекту, зникнення анеуплоїдії — часткового. Цитологічний контроль проводили при динамічному спостереженні хворих на МП РШМ після завершення консервативного лікування.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників [6–8, 11, 12].

За результатами проведених досліджень розроблені показання до застосування хеморадіомодифікуючих препаратів та ІНФ у процесі ППТ у хворих на МП РШМ.

Головним критерієм, що визначає показання до призначення препаратів фторпіримідинового ряду (капецитабін/ентал і фторафур) як радіомодифікаторів хворим на РШМ упродовж ППТ, є наявність клінічних, морфологічних і молекулярно-генетичних параметрів пухлинного процесу, що свідчать про відносну радіорезистентність пухлин, а саме: МП РШМ аденогенного походження; карциноми шийки матки ендофітного або змішаного характеру з вираженим ендофітним компонентом, які супроводжуються значним збільшенням розмірів шийки матки; наявність масивних інфільтратів у малому тазі; залучення до пухлинного процесу тіла матки; кількість пухлинних клітин у G0/1-фазі клітинного циклу < 70 %; вміст S-фазних клітин ≥ 10 %; проліферативний індекс понад 30 %.

Абсолютних протипоказань для використання препаратів фторпіримідинового ряду в радіомодифікуючих дозах при ППТ хворих на МП РШМ не встановлено. Відносними протипоказаннями є наявність

вторинної анемії (критичним є рівень гемоглобіну, що не перевищує 40 г/л), нейтропенії, тяжкої супутньої патології та вираженого інтоксикаційного синдрому.

Показання для застосування гідроксисечовини (гідреа): місцево-поширені форми РШМ епідермоїдного походження екзофітного характеру або з вираженим екзофітним компонентом, поширенням процесу на піхву.

Абсолютних протипоказань для використання препарату «Гідроксисечовина Медак» (Гідреа) у радіомодифікуючих дозах у процесі ППТ хворих на МП РШМ не встановлено. Відносними протипоказаннями є наявність вираженого інтоксикаційного синдрому, вторинної анемії (критичним є рівень гемоглобіну, що не перевищує 40 г/л), нейтропенії та/або тяжкої супутньої патології, що може спричинити надмірну токсичність лікування.

Показання для призначення лаферону: наявність даних про інфікованість хворих на МП РШМ високоонкогенними ДНК-вірусами людини; морфологічно несприятливі форми РШМ; наявність: даних про метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів; молекулярно-генетичних ознак пухлини, які свідчать про її високий агресивний потенціал (вміст анеуплоїд-

Таблиця 1

Позитивний відгук пухлин шийки матки у хворих на МП РШМ після I етапу ППТ залежно від методів консервативного лікування

Метод лікування	Позитивний відгук пухлин шийки матки у хворих на МП РШМ після I етапу ППТ, абс. / %
ППТ + капецитабін + лаферон, n = 20	12 / 60,0
ППТ + фторафур + лаферон, n = 21	12 / 57,1
ППТ + гідроксисечовина + лаферон, n = 19	9 / 47,4
ППТ, n = 16	7 / 43,8

Таблиця 2

Регресія пухлин у хворих на МП РШМ безпосередньо після лікування залежно від методу консервативної терапії

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, кількість хворих, n / %			
	повна регресія	> 50%	стабілізація процесу (регресія < 50%)	прогресування процесу
ППТ + капецитабін/ентал + лаферон, n = 20	5 / 25,0	8 / 40,0	7 / 35,0	—
ППТ + фторафур + лаферон, n = 21	5 / 23,8	8 / 38,1	8 / 38,1	—
ППТ + гідроксисечовина + лаферон, n = 19	4 / 21,1	5 / 26,3	8 / 42,1	2 / 10,5
ППТ, n = 16	3 / 18,8	4 / 25,0	7 / 43,8	2 / 12,4

Таблиця 3

Регресія пухлин шийки матки залежно від методу консервативної терапії у хворих на МП РШМ через 3 місяці після лікування

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, кількість хворих, n / %			
	повна регресія	> 50%	стабілізація процесу (регресія < 50%)	прогресування процесу
ППТ + капецитабін/ентал + лаферон, n = 20	6 / 30,0	8 / 40,0	6 / 30,0	—
ППТ + фторафур + лаферон, n = 21	6 / 28,6	8 / 38,1	7 / 33,3	—
ППТ + гідроксисечовина + лаферон, n = 19	4 / 21,1	6 / 31,6	7 / 36,8	2 / 10,5
ППТ, n = 16	3 / 18,8	5 / 31,2	6 / 37,5	2 / 12,5

них клітин $\geq 40\%$); супутньої патології, що збільшує ризик променевих ускладнень критичних органів та систем, молодий вік хворих.

Протипоказання — індивідуальна гіперчутливість до лаферону.

З метою оцінки темпів регресії місцево-поширених карцином шийки матки досліджували відгук пухлинних утворів після I етапу цитотоксичної терапії (табл. 1).

Моніторинг регресії утвору-мішені здійснювали безпосередньо після закінчення лікування (табл. 2) і через 3 місяці по тому, зважаючи на можливість відстроченого ефекту консервативної терапії (табл. 3).

Представлені дані свідчать про збільшення ступеня та прискорення темпів регресії пухлинних утворів у хворих з МП карциномами шийки матки основних груп, яким ППТ проводили на фоні застосування препаратів фторпіримідинового ряду в радіомодифікуючих дозах і лаферону.

Результати проведених досліджень свідчать, що індивідуальний підхід до консервативної терапії МП РШМ і своєчасна корекція лікувальних програм дозволяють підвищити ефективність лікування і запобігають надмірній токсичності.

Література

1. Воробйова Л.І. // *Здор. женщины.* — 2005. — № 2. — С. 8–11.
2. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. *Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* // *Бюл. Нац. канцер-реєстру України.* — К., 2008. — № 9. — 100 с.
3. Ермакова Н.А. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т.3, № 3. — С. 211–219.
4. Косенко І.А. // *III съезд онкологов СНГ: Матер. съезда.* — Минск, 2004. — С. 201–202.
5. Виноградов В.М., Жаринов Г.М. *Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии.* — СПб, 2002. — С. 284–308.
6. Іванкова В.С., Хруленко Т.В., Шевченко Г.М. та ін. // *XI з'їзд онкологів України: Матер. з'їзду.* (Судак, 29 травня — 2 червня 2006 р.). — К., 2006. — С. 182.
7. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Курило Г.О. та ін. // *Пром. діагност., пром. тер.* — 2000. — № 8. — С. 80–81.
8. Іванкова В.С., Хруленко Т.В., Курило Г.О., Шевченко Г.М. та ін. // *Здор. женщины.* — 2005. — № 2. — С. 35–39.
9. Урманчєва А.Ф., Тюляндин С.А., Моисєенко В.М. *Практическая онкогинекология: избранные лекции.* — СПб, 2008. — С. 142–190.
10. Галахин К.О., Іванкова В.С., Воробйова Л.І. та ін. // *УРЖ.* — 2005. — Т. XIII, вип. 4. — С. 558–564.
11. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В. та ін. // *Актуальні питання променевої терапії: Матер. наук.-практ. конф. УТТРО (м. Харків, 11–12 червня 2007 р.).* — УРЖ. — 2007. — Т. XV, вип. 2. — С. 164–167.
12. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В. та ін. // *VI съезд онкологов и радиологов СНГ: Матер. съезда.* (Баку, 28 сент. — 1 окт. 2006 г.). — Баку, 2006. — С. 295.

І.М. Кіхтенко, В.В. Логвиненко

Дніпропетровська державна медична академія

Індивідуальне планування променевої терапії за станом кровотоку в пухлині і навколишніх тканинах

Individual planning of radiation therapy by the state of the blood flow in the tumor and surrounding tissues

Summary. The possibility of individual planning of radiation therapy in cancer patients based on assessment of the blood flow in the tumor and the surrounding normal tissues is shown.

Key words: radiation therapy, individual planning.

Резюме. Показана можливість індивідуального планування лучевої терапії онкологічним больним, базуючись на оцінці кровотоку в опухолі і оточуючих нормальних тканинах.

Ключевые слова: лучевая терапия, индивидуальное планирование.

Ключові слова: променева терапія, індивідуальне планування.

Неухильне зростання захворюваності і смертності, невтішні результати комбінованого та комплексного лікування змушують шукати нових підходів у лікуванні онкологічних хворих.

Лікар-онколог, променевий терапевт у своїй практиці постійно стикаються з проблемою непрогнозованого результату променевого лікування онкологічного хворого. Цій проблемі присвячено велику кількість досліджень, але простого і надійного способу, щоб спрогнозувати відповідь пухлини на променеву терапію (ПТ), на жаль, немає.

Основна причина такого стану справ у тому, що індивідуальна радіочутливість пухлини залежить від безлічі динамічних факторів, які можуть змінюватися протягом тривалого курсу лікування, зумовлюючи його недостатній ефект, тому індивідуальний підхід у плануванні терапії, зокрема й променевої, можливість корекції його в ході самого лікування, можуть істотно підвищити якість надання радіологічної допомоги онкологічним хворим.

Сьогодні головним критерієм, що визначає тканинну радіочутливість, вважають морфологічну належність і ступінь функціональної активності тканини.

Багато праць присвячено вивченню кровотоку в новоутворі як однієї з ознак, що визначають функціональну активність та ступінь злоякісності пухлини. Одним з широко вживаних способів визначення тканинного кровотоку є ультразвукове дослідження (УЗД) з доплерографією. Неінвазивність методу, можливості діагностичної апаратури, що постійно розширюються, дозволяють застосувати УЗД з метою вивчення кровопостачання новоутвору.

Однак дані літератури суперечливі й отримані результати мають великий розкид за фактичними даними і тому, ґрунтуючись тільки на них, обрати оптимальний метод для розв'язання поставлених завдань досить проблематично [1, 2]. Отже вирішення даної