

компоненти (С-фікоціанін, β-каротин, вітамін В<sub>12</sub>, мінерали).

### Література

1. Чорна В.І., Лянна О.Л. // *Наук. праці.* — 2008. — Т. 102, вип. 89. — С. 94–98.
2. Гераськин С.А. // *Радиац. биол. Радиоэкол.* — 1995. — Т. 35, № 5. — С. 571–580.
3. Mohamed M.M., Sloane B.F. // *Nature.* — 2006. — Vol. 6. — P. 764–775.
4. Суркенова Г.Н., Малахова Л.В., Газиев А.И. // *Радио-биол.* — 1999. — Т. 30, № 6. — С. 740–748.
5. Lykholat E.A., Chornaya V.I. // *Укр. биохим. журн.* — 1999. — Т. 71, № 3. — С. 82–85.
6. Чорна В.І., Лянна О.Л. // *Наук. праці.* — 2009. — Т. 116, вип. 103. — С. 23–28.
7. Купраш Л.П., Чекман Н.С., Горчакова Н.А. *Спирулина и здоровье.* — Николаев, 2000. — 76 с.
8. Горбань Е.Н., Юрженко Н.Н., Брюзгина Т.С. и др. // *Вестн. гиг. и эпидемиол.* — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 25–27.
9. Покровский А.А., Тутельян В.А. *Лизосомы.* — М.: Наука, 1976. — 382 с.
10. Schwartz W.N., Barrett A.J. // *Biochem. J.* — 1980. — Vol. 191, № 2. — P. 487–497.
11. Bradford M.M. // *Analyt. Biochem.* — 1976. — Vol. 72. — P. 248–254.
12. Лакин Г.Ф. *Биометрия.* — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
13. Чорна В.І. // *УРЖ.* — 2000. — Т. VIII, вип. 3. — С. 269–271.
14. Барабой В.А., Олійник С.А., Блюм І.О. та ін. // *Укр. біохім. журн.* — 1994. — № 5. — С. 39–47.
15. Volpe P., Parasassi T., Sapora O. et al. // *Internat. J. Radiat. Med.* — 1999. — 1(1). — P. 78–89.
16. Барабой В.А., Сутковой Д.А. *Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии* — К.: Наук. думка, 1997. — 420 с.
17. Parasassi T., Giusti A., Raimondi M. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 1995. — № 19. — P. 511–516.
18. Горбань Е.М., Топольнікова Н.В. // *УРЖ.* — 2003. — Т. XI, вип. 2. — С. 83–86.
19. Belay A. // *J. Amer. Nutraceutic. Assoc.* — 2002. — Vol. 5, № 2. — P. 27–48.

А.О. Шумило

Донецький обласний протипухлинний центр,  
Донецький національний медичний  
університет ім. М. Горького

### Шляхи поліпшення результатів комбінованого лікування хворих на місцево-поширений рак шийки матки

### The ways of improvement of combination therapy results in patients with local cervical cancer

**Summary.** A new solution of a scientific task of modern oncogynecology, improvement of the efficacy of treatment for local cervical cancer (CC) on the account of expansion of the indications to operative treatment is presented on the clinical material (275 patients with stage II-III CC). The use of the developed technique of multimodality therapy based on the split course of combination radiation therapy against a background of neoadjuvant chemotherapy allowed to convert in 49.6% of cases of immobile tumor process to an operable stage followed by uterus and adnexae removal while at the traditional combination radiotherapy the resectability index was 6.9%. The developed method of chemoradiation therapy for inoperable local CC allows to reduce 1.5 times the frequency of early radiation complications when compared with the controls as

well as completely exclude such late radiation complications as fistula formation. Satisfactory results of 5-year survival, 68.4% for the general group and 75.5% for the operated patients were obtained.

**Key words:** local cervical cancer, multimodality treatment.

**Резюме.** На основанні клінічного матеріала — 275 боль-них раком шийки матки (РШМ) II–III стадії представлено нове рішення наукової задачі сучасної онкогінекології — підвищення ефективності лічення місцево-распространеного РШМ за счет расширения показаний к оперативному лечению. Использование разработанного способа комбинированного лечения, основанного на расщепленном курсе сочетанной лучевой терапии на фоне неoadъювантной химиотерапии позволило привести в 49,6 % случаев иммобильный опухолевый процесс в резектабельное состояние с последующим выполнением экстирпации матки с придатками, в то время как при традиционном сочетании курса лучевой терапии величина показателя резектабельности составила 6,9 %. Разработанный способ химиолучевого лечения нерезектабельного местно-распространенного РШМ позволяет снизить частоту ранних постлучевых осложнений в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, полностью исключить такие поздние лучевые осложнения, как образование свищей. Получены удовлетворительные результаты 5-летней выживаемости — 68,4 % для общей группы исследуемых пациентов и 75,5 % для больных, подвергнутых оперативному лечению, соответственно.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак шийки матки, комбинированное лечение.

**Ключові слова:** місцево-поширений рак шийки матки, комбіноване лікування.

З 1999 року на базі гінекологічного і радіологічного відділень Донецького обласного протипухлинного центру розпочато впровадження в клінічну практику хемопроменевого і комбінованого методів лікування хворих на місцево-поширений рак шийки матки (РШМ) з використанням двоетапної (розщепленої) методики опроміювання.

Дослідженню піддавали 275 хворих на місцево-поширений нерезектабельний РШМ II–III стадії, які одержували різні варіанти лікування на базі протипухлинного центру за період 1999–2005 рр. До дослідної групи ввійшли 145 хворих, яким проводили хемопроменеве лікування з використанням двоетапної розщепленої методики поєднаної променевої терапії (ППТ) на фоні хемотерапії (ХТ) 5-фторурацилом. Контрольну групу склали 130 пацієнток, яким був проведений курс ППТ за стандартною методикою.

Аналіз вікових особливостей хворих на РШМ дослідної і контрольної груп дозволив установити, що більшість з них перебувала у віці від 30 до 49 років — 117 (80,7 %) і 104 (80,0 %) відповідно. При порівнянні частоти виявлення різних гістологічних типів пухлин у дослідних групах хворих на РШМ установлено, що більшість випадків припадає на частку плоскоклітинного раку: 86 (59,3 %) випадків у дослідній групі й 75 (57,8 %) — у контрольній. Рідше виявлялася аденокарцинома — в 45 (31,1 %) пацієнток дослідної групи і 42 (32,4 %) — контрольної. Кількість випадків недиференційованого раку у дослідній і контрольній групах склала 14 (9,6 %) і 13 (10,0 %). Екзофітна форма росту пухлини, яка зустрічалася найчастіше, виявлена у хворих на РШМ дослідної і контрольної групи в 59,3 і 62,3 % випадку. Більш ніж у половини хворих (56,0 %) дослідної і контрольної групи — 56,0 і 57,8 %, була виявлена

супутня екстрагенітальна патологія. Із 145 хворих дослідної групи сумарно у 104 (71,7 %) пацієнток ступінь поширення первинного пухлинного осередку відповідав критерію T2b, у контрольній групі зі 130 пацієнток величина аналогічного показника — 89 (68,4 %). Пацієнтки з критерієм T3 в обох групах склали менше 1/3 спостережень (28,3 і 31,6 %). У хворих переважала II стадія захворювання, яка була виявлена у 91 (62,7 %) випадку в дослідній групі і в 89 (68,5 %) — у контрольній.

На першому етапі хворим дослідної групи виконували ППТ і хемотерапію відповідно до розробленого двоетапного розщепленого способу. Дистанційну променеву терапію проводили статичним методом з двох протилежних полів. Сумарна осередкова доза (СОД) складала 30 Гр, ритм опромінення — 5 сеансів на тиждень з разовою осередковою дозою (РОД) 2,0–2,5 Гр. Розміри полів опромінення залежали від індивідуальних анатомічних особливостей хворих і склали 14–16 × 15–18. РОД при внутріпорожнинній променевій терапії складала 10 Гр до СОД — 20 Гр на точку А. Паралельно хворі одержували внутрішні інфузії 5-фторурацилу із СОД — 5 Гр. Через 3 тижні проводили комплексну оцінку ефективності проведеного лікування. За критерії брали результати клінічного огляду (зміна розмірів первинної пухлини, динаміка інфільтрації параметральної і паравагінальної клітковини), цитологічна і морфологічна динаміка, що, в свою чергу, дозволяло оцінювати мобільність, і, відповідно, резектабельність пухлини. У результаті першого етапу лікування повний регрес клінічно візуалізованого осередку був відзначений у 2,7 % хворих, зменшення понад 50 % зареєстровано в 47,8 % пацієнток, регрес новоутвору більш ніж на 25 %, але який не перевищує 50 %, виявлений у 35,9 % спостережень. Не відповіли на проведену терапію 13,8 % пацієнток. Загалом можна констатувати, що об'єктивна відповідь після першого етапу лікування була досягнута у 86,2 % хворих. Як показало подальше зіставлення з результатами традиційної ППТ, якісні й кількісні характеристики регресу пухлини були дещо нижчими після першого етапу опромінення, однак у багатьох випадках досягнутий важливий результат — поява мобільності пухлини на фоні незначно вираженого постпроменевого склерозу тканин зони опромінення. Після першого етапу операбельними були визнані 68 (46,9 %) хворих, яким було виконано хірургічне втручання. У післяопераційному періоді цим хворим додатково проведений курс дистанційної променевої терапії до СОД — 20–25 Гр. Ще 77 (53,1 %) пацієнткам, у яких ступінь регресії пухлини після проведення першого етапу хемопроменевої терапії не дозволяв виконати радикальне хірургічне втручання, був проведений 2-й етап ППТ. Через 3 тижні також зроблено комплексну оцінку ефективності проведеного лікування аналогічно з першим етапом опромінення. В результаті другого етапу лікування повний регрес клінічно візуалізованого осередку відзначено у 64,9 % хворих, зменшення понад 50 %

зареєстровано у 22,1 % пацієнток, регрес новоутвору більш ніж на 25 %, але який не перевищує 50 %, виявлено в 11,7 % спостережень. Не відповіли на проведену терапію 1,3 % пацієнток. У цілому можна констатувати, що об'єктивна позитивна відповідь після другого етапу лікування досягнута у 98,7 % хворих, які не підлягали оперативному лікуванню. Резектабельним після другого етапу опромінення пухлинний процес визнано в 4 випадках, що, хоч і незначно, збільшило кількість операбельних хворих до 72 (49,6 %) від 145 пацієнток, які вперше почали лікуватися за двоетапною розщепленою програмою хемопроменевого лікування.

Хворих контрольної групи піддавали ППТ за стандартною методикою. Дози опромінення при проведенні курсу ППТ у цих хворих склали: від внутріпорожнинної променевої терапії СОД — 40–50 Гр, РОД — 10 Гр, від дистанційної променевої терапії: СОД — 40–45 Гр, РОД — 2,5 Гр. Паралельно хворі одержували внутрішні інфузії 5-фторурацилу до СОД — 5 Гр. Через 3 тижні комплексно оцінювали ефективність проведеного лікування. У підсумку повний регрес клінічно візуалізованого осередку було відзначено в 85 (65,4 %) хворих, зменшення понад на 50 % зареєстровано у 31 (23,8 %) пацієнтки, регрес новоутвору більш ніж на 25 %, але який, що не перевищує 50 %, виявлено в 12 (9,2 %) спостереженнях. Не відповіли на проведену терапію 2 (1,5 %) пацієнтки. Таким чином, об'єктивна відповідь після лікування була досягнута в 98,5 % хворих, частота виражених відповідей — повної і понад 50 % регресії пухлини — сумарно складала 89,2 %. Оцінка резектабельності пухлини проводилася одночасно, також через 3–4 тижні після закінчення ППТ і не дала будь-яких значущих результатів. Лише у 9 (6,9 %) випадках ми визнали можливим виконати радикальну операцію через досягнуту мобільність пухлинного процесу.

Найбільш виражений променевий ефект в обох групах спостерігався у пацієнток з плоскоклітинним РШМ, при цьому об'єктивна відповідь на проведене лікування відзначена майже у 100 % хворих із цим гістотипом пухлини. При цій формі раку в обох групах був також відзначений і найбільш виражений ступінь регресії (повна відповідь і зменшення понад 50 % пухлини) — більш ніж в 68 % після 1-го етапу опромінення і понад 92 % після 2-го етапу у дослідній групі, у контрольних пацієнтів рівень цього показника досяг 94,7 %. Випадки значущої регресії, залежно від критерію T, також були очікуваними — найбільша ефективність при T2b (у дослідній, відповідно, після першого етапу — 94,2 %, після другого і в контрольній — 100 %).

Таким чином, порівняльна ефективність двох методів ППТ дозволяє констатувати, що при подібних значеннях показників регресії місцево-поширеної пухлини шийки матки, зокрема, залежно від гістотипу і критерію T, ми одержали різні значення резектабельності пухлинного процесу — 72 (49,6 %) у дослідній

і 9 (6,9 %) у контрольній групі. Безперечно, основну роль відіграє більш раціональний розподіл променевих дозувань у часі при розщепленні променевої терапії з часовим інтервалом між курсами опромінення на фоні синхронізації циклу розподілу пухлинних клітин 5-фторурацилом. Оперативному лікуванню піддавали 72 пацієнток дослідної групи (з них переважна більшість — 68 після 1-го етапу опромінення за розщепленою методикою ППТ і ХТ) і 9 пацієнток контрольної групи після традиційної ППТ. Усім хворим виконана радикальна гістеректомія Вертгейма—Мейгса. У дослідній групі було зареєстровано мінімальну кількість спостережень інтраопераційної патології — 7 (9,7 %) спостережень, тяжких ускладнень, які б потягли за собою летальний результат, зафіксовано не було. Найчастішими інтраопераційними ускладненнями радикальної гістеректомії були травми сечового міхура, які склали 5,6 %. Післяопераційні ускладнення зафіксовані у 17 (23,6 %) спостереженнях, які не мали тяжкого характеру. Основна питома вага — 9 (12,5 %) припала на патологію сечовивідних шляхів, що перебували в зоні підвищеного ризику під час оперативного втручання.

Результати лікування оцінювалися відповідно до критеріїв ВООЗ із урахуванням тривалості безрецидивного періоду, а також за допомогою інтервального методу побудови таблиць доживання. Загальна 5-річна виживаність у дослідній групі хворих на РШМ, які підлягали комбінованому та хемопроменевому лікуванню з використанням розробленого двоетапного способу розщепленої ППТ, вірогідно вище більш ніж на 13 %, у порівнянні з контрольною групою при використанні традиційної ППТ у плані комбінованого і хемопроменевого лікування і склало, відповідно,  $68,40 \pm 4,71$  % і  $55,20 \pm 5,41$  % зі значним зниженням частоти місцевого рецидивування. При цьому слід урахувати, що в половині пацієнтів дослідної групи із застосуванням розробленого двоетапного способу ППТ вдалося досягти резектабельного стану пухлини й виконати оперативне втручання, що дозволило одержати у цій підгрупі вірогідне підвищення 5-річного виживання до  $75,5 \pm 5,02$  %, що значно перевершує існуючі в літературі результати лікування даного контингенту хворих.

П'ятирічна виживаність хворих дослідної підгрупи, яким було проведено консервативне лікування за двоетапною методикою, склала лише 51,9 % (у контрольній групі рівень цього показника відповідає 54,7 %, різниця статистично не вірогідна). Однак, належить ще раз зазначити, що дослідна підгрупа без оперативного лікування здебільшого складається із хворих III стадії, якщо виключити тих, які йому підлягали, і не може повноцінно розглядатися як самостійний вид консервативного лікування. Проте, результат, досягнутий більш ніж на 50 %, дає підстави для оптимізму, порівняно з літературними даними, для цієї категорії пацієнтів.

Таким чином, використання нового підходу в лікуванні місцево-поширених нерезектабельних пухлин

шийки матки — досягнення резектабельного стану за рахунок розробленого способу двоетапної розщепленої ППТ — цілком виправдало себе отриманими безпосередніми та віддаленими результатами консервативного і хірургічного лікування.

### Література

1. Бохман Я.В. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 39–46.
2. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии.* — СПб: Фолиант, 2002. — 542 с.
3. Васильченко М.В. *Оптимизация внутрисполостного облучения при лучевой терапии больных раком шейки матки: Автореф. дис. ... на соискание ученой степени к.мед.н.: спец. 14.00.19 / М.В. Васильченко.* — СПб, 1995. — 24 с.
4. Вінник Ю.О. // *УРЖ.* — 2003. — Т. XI, вип. 4. — С. 464–467.
5. Вінницька А.Б. *Порівняльний аналіз лікувальних схем раку шийки матки / А.Б. Вінницька, Л.О. Гулак // X з'їзд онкологів України.* — К., 2001. — С. 221.
6. Винницкая А.Б. // *Эксперим. онкол.* — 2000. — № 22. — Абс. 994.