

Після дослідження чутливості, специфічності, позитивний VEGF(+) статус видається у ролі специфічного індикатора відповіді на ХПТ, на рівні 80% у пацієнтів з ПРРЧГ, але з середньою чутливістю 53,1%.

Таким чином, результати дослідження виявили клініко-морфологічні зв'язки між рівнем експресії маркера VEGF в ПРРЧГ та ефективністю хемопроменевого лікування, а також їх прогностичну значущість.

## Література

1. Jemal A., Tiwari R.S., Murray T. et al. // *Cancer statistics*. – 2004. – С. 1–8.
2. *Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* / За ред. проф. І. Б. Щепотіна // *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*. – Видання №12. – К., 2011. – 116 с.
3. Tanigaki Y., Nagashima Y., Kitamura Y. et al. // *Int. J. Mol. Med.* – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 389–395.
4. Agra I.M., Carvalho A.L., Pinto C.A. et al. // *Arch. otolaryngol. head neck.* – 2008. – Vol. 134, № 7. – P. 743–749.
5. Abbas N.F., Labib El-Sharkawy S., Abbas E.A. et al. // *Oral. radiol. endod.* – 2007. – Vol. 103, № 3. – P. 1385–1390.
6. Проценко С.А. // *Практ. онкол.* – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 173–181.
7. Weinberger P.M., Yu Z., Haffty B.G. et al. // *Clin. cancer res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 5684–5691.

А.Є. Крижанівська, О.В. Дорош,  
В.М. Галанджій, Л.Ф. Живецька

*Івано-Франківський національний медичний  
університет,*

*Івано-Франківський обласний клінічний  
онкологічний диспансер*

## Хемопроменева терапія в лікуванні хворих на рак шийки матки ІІВ стадії

### Chemoradiation therapy in treatment of patients with ІІВ cervical cancer

**Summary.** The authors present the experience of chemoradiation therapy application in patients with ІІВ cervical cancer. At combination of radiation with cisplatin and 5-fluorouracil in radiomodifying doses, 5-year relapse-free survival was 42%, 5-year total survival was 48%. Only in 6% of patients who died before 5 years the death was caused by distant metastases. The most frequent cause of death was relapses in the small pelvis, which made 67.5% of all relapses.

**Key words:** cervical cancer, radiation therapy, chemotherapy, cisplatin, 5-fluorouracil.

**Резюме.** В статье представлен опыт применения химиолучевой терапии у больных раком шейки матки ІІВ стадии. При сочетании лучевой терапии с цисплатином или 5-фторурацилом, в радиомодифицирующих дозах 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 42%, 5-летняя общая выживаемость — 48%. Только у 6% больных, которые умерли до 5 лет, причиной смерти были отдаленные метастазы. Наиболее частой причиной смерти было возникновение рецидивов в малом тазе (67,5%).

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лучевая терапия, химиотерапия, цисплатин, 5-фторурацил.

**Ключові слова:** рак шийки матки, променева терапія, хемотерапія, цисплатин, 5-фторурацил.

Рак шийки матки (РШМ) займає одне з провідних місць у структурі захворюваності на злоякісні новоутвори (ЗН)

жінок в Україні, зокрема, в 2006–2010 рр. РШМ — 4-ге місце. Встановлено, що найбільшу частину хворих складають жінки з І (35,9%) і ІІ стадією хвороби (40,3%), 16,9% хворих з ІІІ і лише 5% — це хворі з ІV стадією процесу [1, 2].

В 2002 році Міжнародним агентством з дослідження раку (IARC) було проведено широкомасштабне дослідження виживаності хворих на РШМ у різних країнах. У європейських, приміром, протягом 1994–1996 рр. п'ятирічна виживаність таких пацієнтів складала 62,1%, від 53,2% в Естонії до 69,6% — у Швеції. Показники 5-річної виживаності серед хворих на РШМ ІІВ стадії, які отримували променеву терапію (ПТ) як самостійний метод лікування, становили від 42,0 до 64,2% (Benedet J.L. et al., 2003, Benedetti-Panici P. et al., 2002) [1].

Найбільш складною є діагностика РШМ ІІВ–ІІІ стадій. Згідно з клінічною класифікацією FIGO, критерієм РШМ ІІВ стадії є інфільтрація параметрів, що не досягає стінок таза [3]. Вибір методу лікування хворих на РШМ ІІВ стадії є предметом багаторічних дискусій між онкогінекологами, променевими терапевтами і хірургами (Морхов К.Ю. *ссоавт.*, 2005) [4].

У зв'язку з незадовільними результатами лікування хворих на місцево-поширений РШМ, за останні 3–4 десятиліття багатьма клініками, як за кордоном [5, 6], так і в нашій країні [7] почала вивчатися і активно впроваджуватися в практичну діяльність хемотерапія (ХТ). Проведені дослідження показали, що цитостатики підсилюють променеве ушкодження пухлинних клітин унаслідок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, які найбільш чутливі до променевого впливу. Відзначено, що цитостатики зменшують кількість пухлинних клітин, які перебувають у фазі спокою і сприяють девіталізації резистентних до ПТ пухлинних клітин у гіпоксії [4, 8].

Одночасне застосування хемо- і ПТ у хворих на місцево-поширений РШМ, за даними літератури, приводить до зменшення частоти розвитку віддалених метастазів, місцевих рецидивів, зниження ризику смерті і підвищення 5-річної виживаності [9]. Так, 5-річна безрецидивна виживаність у групі променевої і хемопроменевої терапії (ХПТ) склала 40 і 67% відповідно, 5-річна загальна виживаність — 58 і 73%, а частота розвитку віддалених метастазів — 33 і 13% відповідно. Серед хворих, що отримали ХПТ, ризик смерті знизився на 36% [10].

Таким чином, незважаючи на проведені численні дослідження в діагностиці та лікуванні хворих на РШМ ІІВ стадії, віддалені результати залишаються незадовільними. Тому особливої уваги заслуговує пошук нових методів лікування.

Проаналізовано результати лікування 70 хворих на РШМ ІІВ стадії, які отримали ХПТ в Івано-Франківському ООД з 2002 по 2010 рік. Критерієм відбору хворих був плоскоклітинний РШМ ІІВ стадії, який було верифіковано у всіх хворих при морфологічному дослідженні пухлини шийки матки. Середній вік хворих  $49,34 \pm 1,03$  року (від 28 до 65 років).

Таким чином (таблиця 1), найбільша кількість пацієнтів — 29 (41,4  $\pm$  5,9%) припадає на вікову групу 40–49 р., дещо менше — на групу 50–59 р. — 24 (34,3  $\pm$  5,7%).

У більшості хворих пухлина тотально уражувала всю шийку матки і мала екзофітний характер росту (таблиця 2).

Пацієнтки отримували поєднану променеву терапію (ППТ), за розщепленою програмою, до сумарної осередкової дози на т. А 80–85 Гр, на т. В 60–65 Гр, з потенціюванням цисплатином 40 мг/м<sup>2</sup>/тиждень протягом усього періоду опромінення (отримала 41 (58,6%) хвора) або 5-фторурацилом у вигляді внутрішньовенних інфузій чи таблетовані

**Таблиця 1**  
**Розподіл хворих за віковими групами**

Вікова група, років	Група хворих (n = 70)	
	абс.	%
20–29	2	2,9 ± 2,0
30–39	5	7,1 ± 3,1
40–49	29	41,4 ± 5,9
50–59	24	34,3 ± 5,7
60–65	10	14,3 ± 4,2
Разом	70	100

**Таблиця 2**  
**Розподіл хворих за локалізацією пухлини шийки матки, характером росту**

Клінічний параметр	Група хворих (n = 70), n/%
<b>Локалізація РШМ</b>	
Передня губа шийки матки	16 / 22,9 ± 5,0
Задня губа шийки матки	8 / 11,4 ± 3,8
Тотальне ураження шийки матки	30 / 42,9 ± 5,9
Цервікальний канал	16 / 22,9 ± 5,0
<b>Характер росту РШМ</b>	
Екзофітний	42 / 60,0 ± 5,9
Ендофітний	21 / 30,0 ± 5,5
Змішаний	7 / 10,0 ± 3,6

форми (фторафур чи кселода) (29 (41,4%) хворих). На першому етапі ППТ хворі отримували лише дистанційну гамма-терапію на т. А і т. В — 30 Гр, після 2-тижневої перерви починали другий етап ППТ до отримання повної дози, на якому поєднувалася контактна і дистанційна гамма-терапія.

Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica for Windows'98.

Під час проведення повного курсу ППТ у 21 (30,0 ± 5,5%) хворих виникли ускладнення.

**Таблиця 3**  
**Ускладнення під час проведення ППТ у хворих на РШМ ІІВ стадії**

Ускладнення під час ППТ	Група хворих (n = 70) n/%
Пельвіоперитоніт	11 / 52,4
Загострення хронічного аднекситу	9 / 42,9
Кишкова непрохідність	1 / 4,7
Разом	21 / 30,0 ± 5,5

Отже, як видно з таблиці 3, найчастішим ускладненням під час проведення ППТ був пельвіоперитоніт, який виник в 11 хворих. Всім хворим після відповідної підготовки та неефективної консервативної терапії проведено лапаротомію з 2-бічною аднексектомією та дрениванням черевної порожнини. У 9 хворих спостерігалось загострення хронічного аднекситу на фоні ППТ, який супроводжувався болями внизу живота, підвищенням температури до 38–39°C.

Таким пацієнткам призначали антибіотикотерапію з дезінтоксикаційною терапією, після нормалізації загального стану, температури та рівнів показників крові і УЗ-картини, продовжували курс ППТ.

**Таблиця 4**  
**Рецидиви і віддалені метастази у хворих на РШМ ІІВ стадії**

Рецидив РШМ	Група хворих (n = 70), n/%
Центральні тазові рецидиви	9 / 24,3
Латеральні тазові рецидиви	16 / 43,2
Ураження заочеревинних лімфовузлів	9 / 24,3
Віддалені метастази	3 / 8,1
Разом	37 / 52,9 ± 6,0

Найчастіше зустрічалися латеральні рецидиви в малому тазі (таблиця 4), що склали 43,2%, зареєстрована однакова кількість центральних рецидивів та ураження заочеревинних лімфовузлів — по 24,3% відповідно. Найменшою була кількість пацієнток із віддаленими метастазами, які склали 8,1%, що можна пояснити застосуванням з потенціуючою метою цисплатину.

**Таблиця 5**  
**Хворі на РШМ ІІВ стадії, які померли до 5 років**

Кількість померлих	Група хворих (n = 70), n/%
До 1 року (0–1)	9/26,5
До 2 років (1–2)	14/41,2
До 3 років (2–3)	6/17,6
До 4 років (3–4)	3/8,8
До 5 років (4–5)	2/5,9
Разом	34/48,6

Отже, як можна побачити з таблиці 5, найбільше хворих померло на другому році після завершення лікування, що склало 41,2%, найчастішими причинами смерті були виникнення латеральних рецидивів в малому тазі та ураження заочеревинних лімфовузлів.

Летальність до 1 року хворих на РШМ ІІВ стадії склала 12,8%, з них причиною смерті у 55,5% було виникнення латерального рецидиву в малому тазі, в 44,5% — центрального рецидиву в малому тазі. 3-річна безрецидивна виживаність склала 55,7%, 3-річна загальна виживаність — 58,6%. 5-річна безрецидивна виживаність склала 42%, 5-річна загальна виживаність — 48%. У 6% хворих, які померли до 5 років, причиною смерті були віддалені метастази.

Проаналізувавши віддалені результати лікування хворих на РШМ ІІВ стадії, а саме виникнення рецидивів у малому тазі в 67,5% всіх рецидивів, які можливо попередити лише шляхом розширення показань до хірургічного лікування цієї групи пацієнток після отримання першого етапу ППТ — дистанційної гамма-терапії на т. А і т. В — 30 Гр.

## Література

1. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. // Бюл. Нац. канцер-реєстру. — 2012. — № 13. — 124 с.
2. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В. та ін. // УРЖ. — 2010. — Т. XVII, вип. 2. — С. 183–186.
3. Коломиец Л.А., Важенін А.В., Чуруксаєва О.Н. та др. // Совр. онкол. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 32–39.
4. Немальцова О.А. // УРЖ. — 2007. — Т. XV, вип. 3. — С. 304–309.

5. Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Винокуров В.Л. и др. // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 560–563.
6. Тутова В.А., Харченко Н.В. и др. // *Там же.* – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 471–473.
7. Hirakawa M. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 126–129.
8. Grigsby P., Perez C., Chao K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 49, № 3. – P. 733–738.
9. Rose P. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21 (suppl.) – P. 211–217.
10. Yamazaki A., Shirato H., Nishioka T. et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 180–184.

Г.В. Кулініч

ДУ Інститут медичної радіології  
і.м. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

## Кардіальні ускладнення радіотерапії органів грудної порожнини в онкологічних хворих: питання ранньої діагностики, спостереження і реабілітації. Розбір клінічного випадку

### Cardiac complications of radiation therapy to the chest organs in cancer patients: the problems of early diagnosis, follow-up and rehabilitation. A case discussion

**Summary.** The paper deals with early diagnosis, classification, characteristics of observation and rehabilitation of cardiac complications of radiation therapy to the chest in cancer patients. The original findings show the character and range of complications in the cardiovascular system at radiation therapy both using a gamma-therapy unit and a linear accelerator. The questions of development of standards of diagnosis and treatment of cardiac complications of radiation therapy are discussed. A case is described.

**Key words:** radiation therapy, cardiac complications, chest tumors, diagnosis, classification, rehabilitation.

**Резюме.** В статье рассмотрены вопросы ранней диагностики, классификации, особенностей наблюдения и реабилитации кардиальных осложнений радиотерапии органов грудной полости у онкологических больных. По материалам собственных исследований показан характер и спектр осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при лучевой терапии как на гамма-терапевтическом аппарате, так и на линейном ускорителе. Подняты вопросы разработки стандартов диагностики и лечения кардиальных осложнений лучевой терапии. Приведен случай из клинической практики.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, кардиальные осложнения, опухоли грудной клетки, диагностика, классификация, реабилитация.

**Ключові слова:** променева терапія, кардіальні ускладнення, пухлини грудної порожнини, діагностика, класифікація, реабілітація.

Променева терапія (ПТ) разом з хемотерапією та хірургічним утручанням залишається провідним методом лікування більшості онкологічних хворих. Самостійно або у складі комбінованого та комплексного лікування ПТ використовують майже в 80% випадків онкологічних захворювань органів грудної порожнини.

Однак накопиченням даних про стан здоров'я хворих, що були піддані радіотерапії, чимало дослідників встановили, що ПТ асоціюється з численними наслідками, які можуть проявлятися навіть через десятиріччя після проведення лікування, і ризик їх розвит-

ку супроводжує пацієнта протягом усього життя.

Променеві ушкодження серця і перикарда становлять одну з найважливіших проблем, оскільки захворювання серцево-судинної системи (ССС) визнані провідними в неонкологічній смертності онкологічних хворих.

Найбільш досконало кардіальні ускладнення ПТ вивчені у хворих на негоджкінські лімфоми, лімфограулематоз та рак грудної залози (РГЗ). Багато закордонних авторів показали, що в даній категорії хворих, пролікованих до 1980 р., відзначається більша частота смертності від хвороб серця, у порівнянні з пацієнтами, що лікувалися після 80-х років. Основною причиною такої статистики вважають токсичний вплив ПТ на серцево-судинну систему. Привертає увагу підвищений ризик розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) у таких хворих, отже необхідне тривале динамічне спостереження за ними [1].

В літературі налічуються лише окремі статті про наслідки застосування радіотерапії при лікуванні неонкологічних захворювань. Так, при застосуванні ПТ при лікуванні виразкової хвороби в період 1936–1965 років, також відзначено збільшення смертності від ІХС серед опромінених пацієнтів [2].

За даними власних спостережень за хворими на РГЗ, лімфоми та рак легень пролікованих на гамма-терапевтичному апараті РОКУС-АМ за стандартними методиками щодо конкретної нозології, на віддаленому етапі спостерігався розвиток ускладнень з боку серцево-судинної системи у переважній більшості хворих. Клінічні прояви ураження серця мали неспецифічний характер. У хворих з'являлися або посилювалися скарги на задишку при незначному фізичному навантаженні, болі у ділянці серця, серцебиття, перебої, набряки, загальну слабкість. При інструментальному обстеженні виявляли порушення ритму та провідності, зниження тропіки міокарда, порушення процесів реполяризації ішемічного характеру. Погіршення насосної функції серця. Частота та характер змін залежали від віку хворих, стадії захворювання, локалізації пухлинного осередку, призначення хемотерапії, наявності кардіальної патології в анамнезі. Більше ніж половина пацієнтів потребувала призначення додаткової кардіальної терапії [3]. При зіставленні результатів обстеження цих хворих зі спостереженнями за аналогічними хворими, пролікованими на лінійному прискорювачі, відзначено зміни структури кардіальної патології. Виявлено зменшення тяжких порушень ритму, провідності, погіршення тропіки та розвитку серцевої недостатності при збереженні попереднього рівня кардіальних скарг [4].

Зменшення кількості кардіальних ускладнень радіотерапії за кордоном пов'язано зі значним покращенням якості проведення опромінення як завдяки плануванню з використанням комп'ютерної томографії (КТ), так і за рахунок використання лінійних прискорювачів для підведення дози. Досі триває вдосконалення цього процесу. Широко використовується 3-вимірний (3D) конформний ПТ. Втім, незважаючи на значний прогрес технологій, питання про зменшення токсичності ПТ донині залишається актуальним.

Зокрема, в Україні технічний парк устаткування для проведення ПТ застарілий. Головним чином це гамма-терапевтичні установки, у деяких регіонах — 80-х років випуску, відсутня сучасна дозиметрична апаратура, не всі онкодиспансери мають КТ для планування лікування, не вистачає медико-технічних кадрів — фізиків, інженерів-дозиметристів. Сучасними радіотерапевтичними комплексами оснащені лише окремі області України. Попри це інформація про кардіальні ускладнення ПТ практично відсутня.