

ХРОНОКОРЕКЦІЯ ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ РОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Рак шийки матки є однією з найбільш розповсюджених злоякісних пухлин у жінок. В Україні захворюваність становить 18,3 на 100 000 жіночого населення, смертність від цієї патології — 9,1 на 100 000 [1]. В Одеській області ці показники ще вищі — 25,7 та 11,7 відповідно, при цьому у 29,6 % спостережень пухлина діагностується в III–IV стадії. Відомо, що на пізніх стадіях захворювання ефективність лікування значно знижується, а 5-річне виживання не перевищує 30 % [2].

Провідним методом лікування місцево-розповсюджених форм раку шийки матки є променева терапія, і у кожній третій пацієнтки спостерігається низька радіочутливість пухлини. З метою підвищення ефективності терапії використовується хіміопроменеве лікування у різних модифікаціях [3–5], спостерігається посилення місцевих і загальнотоксичних реакцій, хоча дані різних авторів досить розбіжні. Таким чином, питання про оптимальне поєднання променевої та хіміотерапії сьогодні залишається відкритим.

Мета роботи — підвищення ефективності та переносимості лікування хворих з розповсюдженими формами раку шийки матки за допомогою хронокорекції хіміопроменевої терапії.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами клінічного дослідження були 84 жінки, хворі на рак шийки матки стадії ІІБ–ІІІ.

Основну групу становили 24 пацієнтки, що отримували хіміопроменеве лікування з хронокорекцією. До групи порівняння увійшли 30 хворих, які отримували лікування за такою ж схемою, але без хронокорекції, а 30 пацієнток, що отримували лише променеву терапію, увійшли до контрольної групи. Групи вірогідно не відрізнялися за віком, індексом маси тіла, наявністю супровідної патології. У дослідженні використано загальноклінічні, лабораторні методи, УЗД, сцинтиграфію, комп'ютерну томографію.

Жінки всіх груп отримували поєднану променеву терапію: на першому етапі ТГТ РОД 2 Гр, СОД 30 Гр зустрічними полями, через 2,5–3 тиж на другому етапі — ТГТ з 4 полів або в рухомому режимі до СОД 45 Гр, та брахітерапія, РОД 7–8 Гр, СОД 48–49 Гр. Жінки груп порівняння та основної на першому етапі перед кожним сеансом лікування, а на другому — перед сеансами брахітерапії отримували 5-флуороурацил 250 мг внутрішньовенно болюсно за 30 хв до опромінення до сумарної дози 5 г. При цьому, з урахуванням хронобіологічних даних про дискретну активність кісткового мозку [6], фазоспецифічність та оптимальний час введення антиметаболітів [7] та променевої терапії [8], в основній групі 5-фторурацил вводили у 6.00–6.30 ранку, а променеву терапію проводили о 6.30–7.00. У групі порівняння час проведення лікування чітко не визначався і коливався від 9-ї до 14-ї години.

Для оцінки ускладнень використовувалася класифікація гострих радіаційних ушкоджень Радіотерапевтичної онкологічної групи спільно з Європейською організацією з дослідження та лікування раку (RTOG/EORC, 1995), доповнена критеріями Кооперативної групи дослідників для більш точної характеристики ранніх токсичних ефектів [9; 10].

Групи вірогідно не відрізнялися за морфологічною структурою та варіантами розповсюдження пухлини. Розподіл пацієнток у групах за морфологічним типом пухлини та стадіями подано на рис. 1, 2.

Результати дослідження та їх обговорення

До початку лікування об'єм первинної пухлини у групах вірогідно не відрізнявся і дорівнював: у жінок, яких піддавали променевої терапії, — $(108,0 \pm 2,1)$ см³, у групі пацієнток, що надалі отримували хіміопроменеве лікування — $(112,0 \pm 1,9)$ см³, у хворих, яким була призначена хіміопроменева терапія з хронокорекцією — $(113,35 \pm 2,30)$ см³. Після першого етапу лікування у жінок, що отримували променеву терапію, об'єм пухлини зменшувався в середньому на 24,5 %, тимчасом як при проведенні хіміопроменевого лікування вже на першому етапі відмічено зменшення пухлини на 48,8–50,3 %. Регресія пухлини супроводжувалася позитивним клінічним ефектом у вигляді зменшення кров'яних виділень, болю.

Після завершення повного курсу лікування у групах отри-



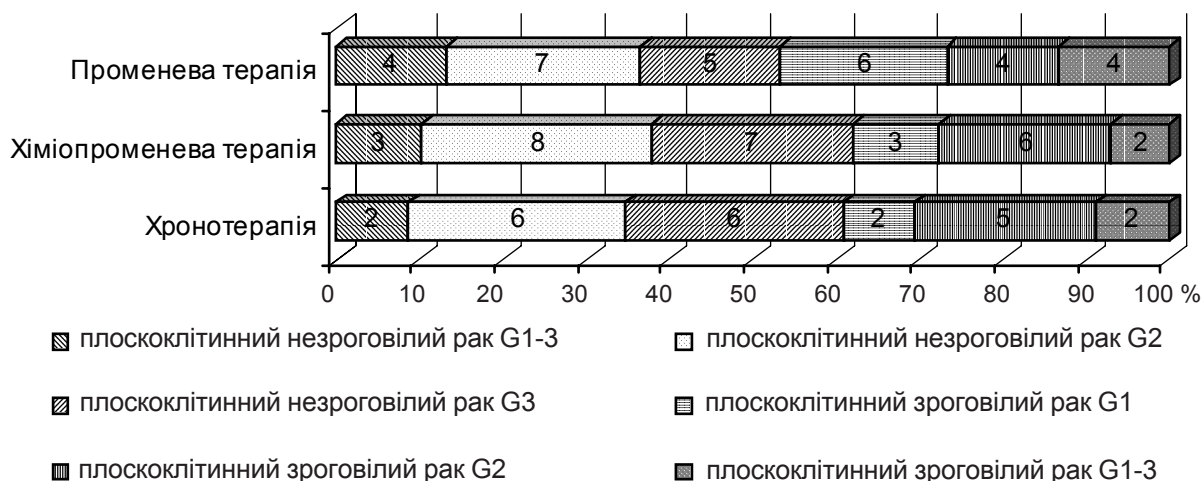


Рис. 1. Морфологічна структура пухлин у жінок в досліджуваних групах

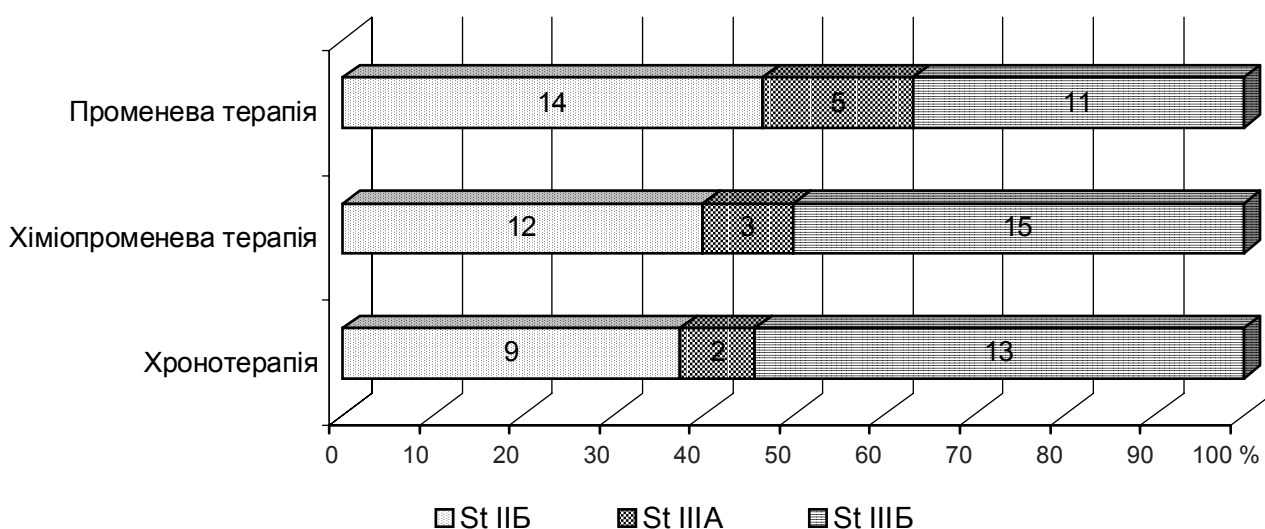


Рис. 2. Розповсюдженість пухлинного процесу в досліджуваних групах

мано такий результат: у контролі (тільки променева терапія) повна ремісія (за класифікацією BOO3) у 10 % випадків, часткова — у 70 %, і в 20 % спостережень виявлено стабілізацію процесу. Тим же часом після хіміопроменевої терапії у 56,7–58,3 % хворих зареєстровано повну регресію пухлини, в інших випадках результат розцінено як часткову ремісію. Порівняльну оцінку ефекту проведеного лікування на різних етапах у клінічних групах наведено на рис. 3.

При оцінці ранніх променевих ушкоджень і загальнотоксичних проявів у досліджуваних групах отримано такі результати. У жінок, яким проводилося тільки променеве ліку-

вання, наприкінці I етапу ранні променеві реакції з боку сечостатевої системи відмічено у 3 (10 %) хворих (у 2 — I ступеня тяжкості, у 1 — II); з боку нижніх відділів шлунково-кишкового тракту — у 2 (6,7 %) пацієнток (I ступінь тяжкості). У 4 (13,3 %) жінок спостерігалася лейкопенія I ступеня. На момент завершення курсу променевої терапії ранні ушкодження та токсичні реакції I–II ступеня тяжкості за критеріями BOO3 та RTOG/EORC у різних сполученнях виявлено у 7 (23,3 %) пацієнток.

У хворих, що отримували хіміопроменева терапію, відмічено почастищення та посилення місцевих променевих реакцій: у 6 (20 %) жінок вже

після I етапу лікування (у 3 випадках — II ступеня тяжкості), а до завершення курсу — у 7 (23,3 %) пацієнток. Хворі скаржилися на дискомфорт, болі в сечовому міхурі, часте сечовиділення, ніктурію, діарею, ректальні болі, загальну слабкість, нудоту. Більш вираженим був також гемодепресивний вплив, який відмічено у вигляді лейкопенії, нейтропенії, анемії I–II ступеня у 8 (26,7 %) випадків після I етапу лікування і в 11 (36,7 %) на момент його завершення. Вказані ускладнення потребували додаткової фармакотерапії, а в 2 випадках — перерви в лікуванні.

В основній групі, в якій проводилася хіміопроменева терапія з хронокорекцією, на



першому етапі лікування частота ускладнень вірогідно не відрізнялася від показників контрольної групи. Місцеві променеві реакції виявлено у 4 випадках, лейкопенію, анемію — також у 4 (16,7 %) спостереженнях. На момент завершення курсу загальна частота цих ускладнень становила 12,5 % випадків, що було нижчим, ніж у контрольній групі, і вірогідно нижчим, ніж у групі порівняння ($P_{\text{осн-пор}} < 0,05$). Ці прояви в усіх випадках не перевищували I ступеня тяжкості, суттєво не порушували стан пацієнток, піддавалися фармакологічній корекції і не потребували перерви в лікуванні.

Таким чином, проведене дослідження показало, що радіомодифікація 5-флуороурацилом значно підвищує темпи та ступінь резорбції пухлини під впливом променевої терапії. Поряд з цим відмічено більш високу частоту та вираженість ранніх променевих ушкоджень і загальнотоксичних проявів, які потребують серйозної медикаментозної корекції, а іноді і додаткової перерви в лікуванні. Хронокорекція хіміопроменевого лікування вірогідно знижує частоту вказаних ускладнень, що сприяє підвищенню якості життя пацієнток. Щодо віддалених результатів висновки будуть зроблені при збільшенні тривалості спостереження.

Висновки

1. Хіміопроменеве лікування розповсюджених форм раку шийки матки шляхом радіомодифікації 5-флуороурацилом вірогідно підвищує темпи та ступінь резорбції пухлини під впливом променевої терапії на 38,8–46,7 %.

2. Поряд з підвищенням клінічного ефекту при хіміопроменевому лікуванні раку шийки матки спостерігаються більш висока частота та виразність ранніх променевих ушкоджень і загальнотоксичних проявів.

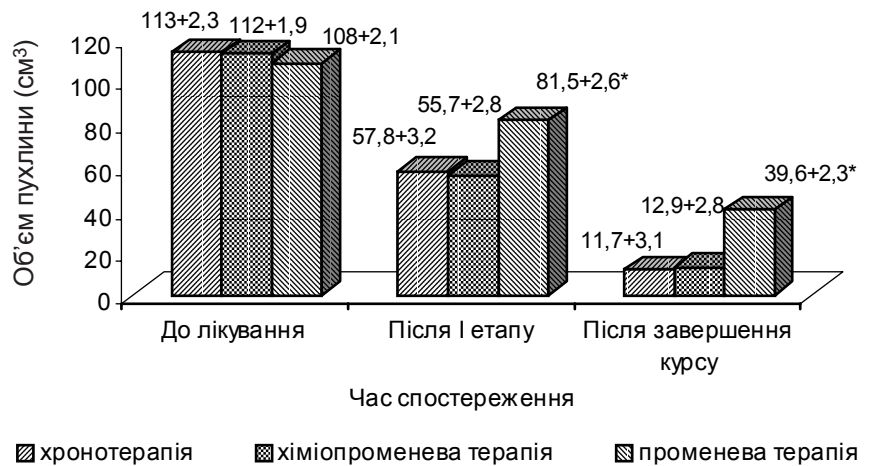


Рис. 3. Клінічний ефект у досліджуваних групах протягом лікування
Примітка. * — різниця вірогідна відносно групи порівняння та основної групи.

3. Хронокорекція хіміопроменевого лікування не змінює його ефективності та вірогідно знижує частоту ранніх променевих ушкоджень і загальнотоксичних проявів на 24,2 %, що сприяє підвищенню якості життя пацієнток з розповсюдженим раком шийки матки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні (Бюлетень Національного канцер-реєстру України). — К., 2002.

2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — М.: Медицина, 1989.

3. Винницкая А., Евтушенко Г., Троицкая И. Неоадьювантная химиолучевая терапия местно-распространенных форм рака шейки матки // Онкология 2000: Тез. 2-го съезда онкологов стран СНГ. — К., 2000. — 356 с.

4. Порівняльна ефективність хіміопроменевої та променевої терапії при лікуванні раку шийки матки / В. В. Шишкіна, В. С. Іванкова, О. С. Бондарук та ін. // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт асоціації радіологів України. — К., 2000. — 994 с.

5. Сочетанная лучевая терапия на фоне 5-фторурацила у больных раком женских половых органов / Н. Семикоз, Н. Куква, Т. Карпушина и др. // Онкология 2000: Тез. 2-го съезда онкологов стран СНГ. — К., 2000. — 1058 с.

6. Бланк М. А., Рябых Т. П. Хроноонкология // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапапорта. — М.: Трида-Х, 2000. — С. 329-347.

7. Хронотерапия онкологических заболеваний // Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / Под ред. А. М. Гранова, В. Л. Винокурова. — СПб.: Фолиант, 2002. — 316 с.

8. Бланк М. А., Денисова О. А. Биоритмологические аспекты крупнопольной лучевой терапии // Актуальные вопросы медицинской радиологии. — Челябинск, 1997. — С. 83-84.

9. Лучевая терапия в лечении рака: Практ. рук. — М.: Медицина, 2000. — 338 с.

10. Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of uniform classification // Radiother. Oncol. — 1999. — Vol. 14. — P. 9-17.

