

Національний інститут раку, Київ

МОЖЛИВІ ТОКСИЧНІ УСКЛАДНЕННЯ КОНСЕРВАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВО- ПОШИРЕНИХ ФОРМ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА



В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко,
Т.В. Хруленко, Л.М. Барановська,
О.Ю. Столярова, Л.Т. Хруленко

Адреса:

Іванкова Валентина Степанівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку,
науково-дослідне відділення радіаційної онкології
Тел.: (044) 259-01-95
E-mail: valentina_ivankova@ukr.net

Ключові слова: рак шийки матки,
хіміопроменева терапія, критичні
органи та системи.

Удосконалення хіміопроменевої терапії за рахунок мультифакторного підходу до лікувального процесу хворих на місцево-поширений рак шийки матки. Проведена хіміопроменева терапія 149 хворим на місцево-поширений рак шийки матки ІІВ–ІІІВ стадії пухлинного процесу ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) за розробленими методами комплексної консервативної терапії з урахуванням індивідуального планування курсу променевої терапії за критерієм не перевищення рівня толерантності нормальних тканин. Оцінена вираженість загальних та місцевих хіміопроменевих реакцій з боку критичних органів та систем. Токсичні ефекти лікування за кількістю та ступенем вираженості у досліджених групах не відрізнялися від контрольної та не перевищували ІІ ступеня.

ВСТУП

На ранніх стадіях (ІА–ІВ) раку шийки матки (РШМ) перевага у виборі тактики лікування надається хірургічному втручанню. Для місцево-поширених форм захворювання (ІВ2–ІВА стадія) базовим, а нерідко і єдино можливим засобом антинеопластичного впливу, є променева терапія (ПТ). Ефективність ПТ карциноми шийки матки за критерієм 5-річної виживаності при ІІВ стадії коливається у межах від 42 до 64,2%, при ІІІ — від 23 до 44,4%. Головним завданням ПТ є вибір оптимальних умов, за яких первинна пухлина шийки матки та зони її регіонарного поширення (мішені опромінювання) підлягають максимальному деструктивному впливу з мінімальним променевим навантаженням сечового міхура та прямої кишки (критичні органи). Поєднана ПТ (ППТ) місцево-поширених форм РШМ (МП РШМ) за радикальною програмою передбачає опромінювання великих об'ємів із підведенням високих терапевтичних доз на межі толерантності тканин, проте результати лікування нерідко лишаються невтішними. Хворі на поширений РШМ переважно помирають від прогресування основного захворювання в ділянці малого таза, вторинної обструкції сечоводів, що призводить до ниркової недостатності, у 4,4% пацієнтів розвиваються віддалені метастази [3, 8, 9, 19, 28–30, 35, 37].

Комплексний підхід до консервативного лікування пацієнтів із МП РШМ

з високим ризиком прогресування захворювання із застосуванням ПТ, радіомодельючих цитостатичних препаратів та системної поліхіміотерапії (ПХТ) позитивно позначається на його результатах. Одночасна ПТ і хіміотерапія (ХТ) — достатньо жорсткий, «дозоінтенсивний» вплив, метою якого є посилення деструктивного ефекту в первинному пухлинному вогнищі та ерадикація віддалених мікротастазів пухлини. Проте, навіть при відсутності прямого синергізму впливів цитостатичних препаратів та опромінювання, їх взаємодія може спричинити адитивні ефекти і зумовити, окрім позитивних наслідків, збільшення вираженості проявів як загальної, так і місцевої токсичності. Може збільшитися також кількість непрогнозованих індивідуальних реакцій [1, 2, 4, 13, 14, 31, 34].

Спроби створення систем аналізу та оцінки променевих уражень привели до появи ряду національних та міжнародних класифікацій, кожна з яких мала ряд переваг та недоліків. Найбільш клінічно прийнятною та поширеною є класифікація Радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією щодо дослідження та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995), доповнена критеріями Кооперативної групи дослідників. На відміну від інших, ця класифікація передбачає реєстрацію усіх ранніх та пізніх проявів токсичності лікування [3, 5, 7, 11–14, 24, 36].

Токсичність ППТ РШМ за клінічними ознаками поділяють на загальну і місцеву. До показників загальної токсичності відносять: ступінь мієлосупресії, вміст печінкових ферментів та показників згортання крові, динаміка рівня білірубину, креатиніну та сечовини у сироватці крові, а також вираженість таких симптомів, як нездужання, нудота, блювання. Локальна токсичність характеризується частотою та проявами дерматитів, циститів, ректитів, кольпітів [1–4, 7, 8, 10, 18, 21].

За терміном виникнення місцеві токсичні прояви поділяють на ранні й пізні променеві реакції та ураження. Ранні променеві мукозити розвиваються у процесі ПТ та/чи в найближчі 90–100 діб після її завершення. Згідно з результатами радіобіологічних досліджень — це крайній термін відновлення сублетально ушкоджених клітин. Поділ місцевих променевих уражень на ранні й пізні має клінічне значення, зважаючи на різний патогенез їх виникнення і підходи до лікування. Ранні променеві реакції є наслідком впливу іонізуючого випромінювання на генетичний апарат неуражених пухлинним процесом клітин, уповільнення репаративних процесів та функціональних розладів, насамперед, порушення кровообігу. Подібні реакції мають, зазвичай, тимчасовий і зворотний характер. Більш вразливими є радіочутливі активно регенеруючі тканини [1, 3, 8, 21, 26, 27].

У механізмі розвитку пізніх променевих уражень лежать порушення кровоносних та лімфатичних судин. Внаслідок глибоких гістохімічних і гістологічних змін пізні місцеві променеві ускладнення мають тенденцію до прогресування. З часом зростає ймовірність розвитку променевих уражень, для яких характерним є тривалий торпідний клінічний перебіг [1–3, 18, 20, 21, 29].

Згідно з рекомендаціями Міжнародної комісії з радіаційного захисту частота променевих ускладнень не має перевищувати 5%. Недопустимими є токсичні прояви лікування IV–V ступеня [1, 2, 7, 18, 22–25].

Якість життя онкологічних хворих є визначальним критерієм ефективності консервативної терапії, та не менш важливим, ніж об'єктивна відповідь пухлини. Тому пошук засобів профілактики і лікування променевих ускладнень при хіміопроменевій терапії (ХПТ) МП РШМ є надзвичайно актуальною і, на жаль, невирішеною проблемою. Мета нашого дослідження — удосконалення ХПТ МП РШМ за рахунок мультифакторного підходу до лікувального процесу [10, 13–20, 26, 27].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку упродовж 2008–2010 рр. проводили ППТ та ХПТ за попередньо розробленими методами 149 хворим на МП РШМ ІІВ–ІІІВ стадії пухлинного процесу (T_{2b-3b}, N_{0-1}, M_0). Вік хворих становив від 25 до 75 (в середньому — $49,8 \pm 1,6$) років.

Усім пацієнткам до початку лікування проводилось ретельне комплексне обстеження з метою визначення усіх можливих параметрів пухлини, стану критичних органів (сечовий міхур, пряма кишка, піхва), супутньої екстрагенітальної патології.

За морфологічною структурою у 96 (64,4%) хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації (високодиференційований — у 12 (8,0%) пацієнток, помірнодиференційований — у 59 (39,6%), низькодиференційований — у 25 (16,8%); у 38 (25,5%) — виявлені пухлини аденогенного походження; у 10 (6,7%) — карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинні, дрібноклітинний тощо), у 5 (3,4%) пацієнток — недиференційовані пухлини.

Щодо характеру росту спостерігалися лише змішані форми МП РШМ. Екзо-ендофітні карциноми з вираженим екзофітним компонентом епідермоїдного походження різного ступеня диференціації виявлено у 75 (50,3%) хворих, переважно помірнодиференційовані — у 52 (34,9%), високодиференційовані — у 11 (7,4%), низькодиференційовані — у 12 (2,0%) хворих. Пухлини шийки матки змішаного характеру з більш вираженим ендоефітним компонентом — у 74 (49,7%) пацієнток, з яких у 21 (14,1%) діагностовано епідермоїдний рак (у 13 (8,7%) — низького ступеня диференціації, у 7 (4,7%) — помірного, у 1 (0,7%) хворої — високодиференційовані форми), карциноми аденогенного походження — у 38 (25,5%), у 5 (3,4%) хворих виявлені недиференційовані пухлини, у решти — пухлини інших гістологічних форм.

Масивна інфільтрація параметральної клітковини до стінок таза з одного боку (з протилежного — інфільтрація була менш вираженою або взагалі не спостерігалася) встановлена у 34 (22,8%) пацієнток. Масивні інфільтрати з обох боків виявлені у 73 (48,9%) хворих. У 28 (18,8%) пацієнток діагностовано залучення до канцероматозного процесу тіла матки. У 53 (35,6%) хворих масивні інфільтрати в малому тазі поєднувалися з поширенням процесу на склепіння піхви, у 21 (14,1%) — виявлено ураження стінок піхви до середньої третини, у 11 (7,4%) — до нижньої третини. Деформація пухлиною задньої стінки сечового міхура відзначалась у 20 (13,4%) хворих. Зі 149 обстежених пацієнток ураження здухвинних лімфатичних вузлів з одного боку діагностовано у 43 (28,9%), з обох боків — у 24 (16,1%) пацієнток.

Із загальносоматичних та супутніх гінекологічних захворювань в анамнезі у всіх 149 хворих відзначали патологію сечовидільної системи (пієлонефрит — у 28 (18,8%) хворих, цистит — у 45 (30,2%); хронічне запалення придатків матки — у 31 (20,8%) пацієнтки; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту — у 43 (28,9%); цукровий діабет у стадії компенсації та субкомпенсації — у 12 (8,1%); хронічну патологію серцево-судинної системи — у 25 (16,7%) хворих) (табл. 1).

Тактику ППТ визначали індивідуально, виходячи з поширеності пухлинного процесу, його топографічних особливостей. Параметри вибраних об'ємів опромінювання визначали згідно з клініко-рентгенологічною інформацією та комп'ютерною томографією (КТ) зображень пухлинного вогнища. Для дозиметричного планування як фізичні опорні точки використовували когерентні точки: О (т. О), А (т. А) та В (т. В). При створенні індивідуальних програм ППТ для хворих на МП РШМ виходили з необхідності підведення канцероцидних доз іонізуючого випромінювання до первинного пухлинного вогнища (т. А) — 80–85 Гр, на параметральну клітковину і регіонарні лімфатичні вузли (т. В) — 60 Гр, з огляду

Таблиця 1. Розподіл хворих на МП РШМ основних та контрольної груп залежно від супутньої патології

Супутня патологія	Хворі на РШМ, n (%)	
	Основні групи	Контрольна група
I. Загальносоматична патологія		
Вторинна анемія	31 (28,2)	11 (28,2)
Сечовидільної системи	54 (49,1)	19 (48,7)
Гепатобіліарної системи	25 (22,7)	9 (23,1)
Шлунково-кишкового тракту	32 (29)	11 (28,2)
Цукровий діабет	9 (8,2)	3 (7,7)
Серцево-судинної системи	24 (21,8)	9 (23,1)
II. Супутня патологія геніталій		
Запалення придатків матки	23 (20,9)	8 (20,5)
Дисфункція яєчників	19 (17,3)	7 (17,9)
Фіброміома матки	26 (23,6)	9 (23,1)
Кісти яєчників	15 (13,6)	5 (12,8)
Усього хворих	110 (100,0)	39 (100,0)

на радіотолерантність оточуючих пухлину неушкоджених органів і тканин. Розрахунки проводили за допомогою тривимірної плануючої системи «Theraplan Plus».

Дистанційну ПТ (ДПТ) здійснювали на апараті ТЕРАТРОН енергією 1,25 МеВ, внутрішньопорожнинну брахітерапію — на гамма-терапевтичній установці АГАТ-ВУ з джерелами випромінювання ^{60}Co (MDR).

Сумарна осередкова доза (СОД) від курсу ППТ у т. А сягала 77–89 Гр, у т. В — 54–60 Гр, значення час — доза — фракція у т. А — 151–192 одиниці.

Залежно від методу терапії пацієнти були розподілені на 4 групи: 3 основні (110 хворих) та 1 контрольну (39 пацієнток). Розподіл хворих на основні та контрольну групи здійснювали шляхом випадкових чисел.

До 1-ї основної групи (ППТ + капецитабін + інтерферон альфа) увійшли 35 хворих на РШМ $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$, яким проводили ППТ за радикальною програмою на фоні капецитабіну у радіомодифікуючих дозах (625 мг/м² перорально щодобово у 2 прийоми) та інтерферону альфа (1 млн ОД внутрішньом'язово щодоби).

До 2-ї основної групи (ППТ + тегафур + інтерферон альфа) увійшов 41 хворий на РШМ $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$, який упродовж ППТ отримував тегафур у радіомодифікуючих дозах (600 мг/м² перорально щодобово у 2 прийоми) та інтерферон альфа (1 млн ОД внутрішньом'язово щодоби).

До 1-ї та 2-ї основних груп включали хворих на МП РШМ переважно адееногенного походження, ендоефітного характеру або змішаного з вираженим ендоефітним компонентом, з пухлинами великих розмірів та/чи із залученням до пухлинного процесу тіла матки, з масивною інфільтрацією клітковини малого таза.

До 3-ї основної групи (ППТ + гідроксикарбамід + інтерферон альфа) увійшли 34 хворих на МП РШМ ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) епідермоїдного походження екзофітного характеру або з вираженим екзофітним компонентом, поширення процесу на піхву, які отримували ППТ на фоні застосування інтерферону альфа (по 1 млн ОД щоденно внутрішньом'язово) та гідроксикарбаміду у дозі 40 мг/м² поверхні тіла перорально кожні 3 доби.

До 4-ї (контрольної групи) увійшли 39 хворих на МП РШМ ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$), яким проводили курс ППТ за радикальною програмою без застосування радіомодифікуючих засобів.

Показанням для призначення рекомбінантного інтерферону альфа є морфологічно несприятливі форми РШМ, наявність даних про метаста-

тичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів, у разі супутньої патології, що підвищує ризик променевого ускладнення критичних органів та систем, молодий вік хворих [6, 10, 15–17].

Пацієнткам із регіонарно-метастатичними формами РШМ та з іншими ознаками негативного прогнозу захворювання окрім посиленого місцево-деструктивного впливу та інтерферону альфа проводили системну ПХТ. Тактика системної ПХТ визначалась індивідуально, за узгодженням із хіміотерапевтами [11–13, 16, 17, 31–33].

Проводився динамічний моніторинг лікувального процесу, який включав клінічні, лабораторні, сонографічні, рентгенологічні обстеження, магнітно-резонансну томографію, цитологічні дослідження. Об'єктивний відгук пухлини оцінювали за ступенем її регресії згідно з критеріями RECIST, за динамікою найбільших розмірів зображення первинного пухлинного вогнища у зіставленні з клінічними та морфологічними показниками [7, 15, 17].

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Прояви загальної та місцевої токсичності лікування відстежували впродовж курсу ППТ і ХПТ, беручи до уваги 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 по його завершенню (при відсутності суттєвих відхилень від норми) [7, 10, 12–15].

Профілактика променевого ураження полягала у раціональному просторовому дозиметричному плануванні, виборі обґрунтованих дозово-часових співвідношень, а також місцевої і системної терапевтичної профілактики. Враховуючи високу вірогідність підвищення місцевої та загальної токсичності лікування хворих на МП РШМ за розробленими технологіями було визначено комплекси медикаментозної профілактики та лікування побічних ефектів інтенсивної цитостатичної терапії. Нами застосовувалася терапія супроводу, яка включала: антиеметичні засоби, дезінтоксикаційну, гемостимулюючу і симптоматичну терапію у процесі ХПТ та ПТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки ПТ органів малого таза досить часто супроводжується високим ризиком виникнення променевого уражень, нами оцінені можливі променеві реакції та ураження. В основному це зумовлено опромінюванням так званих

критичних органів і тканин, які мають обмежену толерантність.

Короткотривалі реакції I–II ступеня з боку критичних органів та систем є атрибутивною характеристикою лікувального процесу. Відсутність взагалі будь-яких токсичних проявів ХПТ у пацієнток із поширеною карциномою шийки матки до певної міри можна розглядати як свідчення недостатнього використання терапевтичних можливостей методу. Разом з тим ступінь ранніх місцевих променевого реакцій (як прояв індивідуальної радіочутливості) корелює з виникненням пізніх променевого ускладнень, що негативно позначаються на якості життя хворих [10–17, 19, 21–25, 27].

За даними провідних світових онкологічних клінік, частота ранніх променевого катаральних та пливчастих епітелітів піхви, прямої кишки та сечового міхура становить 10–80%. Променеві ураження малого таза і, насамперед, прямої кишки та сечового міхура, становлять основу пізньої променевої патології у цього контингенту хворих і визначають якість їх подальшого життя. Частота пізніх променевого реакцій сечового міхура та прямої кишки, за даними різних авторів, коливається від 5–10 до 45–50%. Частота виразкових та фістульних ускладнень в різних клініках становить від 0,4–5,5 до 9–11%. Інфільтративно-виразковий ректит відзначається в 1,5–5,9%, виразковий цистит — у 0–2,8%, кишково-піхвові нориці — у 1,9%, некроз шийки матки та стінок піхви — у 5,3–5,7% хворих, залежно від СОД та режимів фракціонування доз опромінювання. Пізні променеві ураження підшкірної клітковини та клітковини малого таза, ускладнені обтурацією сечоводів і розвитком гідронефрозу, становлять 26,8% при I та II стадії, 50,8% — при III стадії. Летальність хворих від променевого ускладнень становить від 0,4 до 4%.

Доведено, що частота та прояви місцевих токсичних ускладнень у пацієнток із РШМ, спричинених проведенням ППТ, залежать від:

- поширеності пухлинного процесу;
- якості топографічної підготовки та планування;
- коректного відтворення курсу ПТ;
- віку пацієнток, наявності/відсутності супутньої патології, що позначається на чутливості до цитотоксичних впливів та репаративних можливостей організму;
- застосування комплексних медикаментозних профілактичних заходів [1, 2, 4, 7, 10, 12, 15, 18, 20–25, 27, 29–32, 37].

У наших спостереженнях не відзначено токсичних проявів лікування,

що перевищували II ступінь токсичності.

Загальні побічні токсичні ефекти під час консервативної терапії у хворих на МП РШМ розподілилися залежно від методик радіомодифікації ПТ (табл. 2).

Суттєвих змін гемограми периферичної крові, показників біохімічного аналізу крові, аналізів сечі та при рентгенологічних, сонографічних і ендоскопічних дослідженнях, що відображають функціональний стан печінки, нирок, кісткового мозку, не відзначено. Але незначна нудота та поодинокі епізоди блювання, ентероколіт, лейкопенія I–II ступеня, інтоксикаційний стан, випадки масивних маткових крововиливів, пов'язаних із відторгненням великих ділянок карциноматозно зміненої тканини шийки матки протягом всього курсу ХПТ, особливо під час проведення першого етапу ДПТ — спостерігались у значної більшості (до 44,1%) хворих усіх груп, про що свідчать дані (див. табл. 2). Ці пацієнтки не потребували інтенсивної медикаментозної корекції їх стану у продовжували курс ППТ на фоні хіміорадіомодифікаторів згідно з планом.

З проявів загальної токсичності лікування найбільш виражена гематологічна токсичність виявлена у хворих 3-ї групи (за рахунок більшої токсичної дії гідроксикарбаміду, ніж препаратів фторпіримідинового ряду). Так, лейкопенія I ступеня відзначалась у 14,3% хворих 1-ї групи, у 14,6% — 2-ї групи та у 17,6% пацієнток 3-ї групи порівняно з 10,3% хворих 4-ї (контрольної) групи, а лейкопенія II ступеня токсичності не перевищувала 4,9–5,9% у хворих всіх груп. Незначний підвищений рівень шлунково-кишкових проявів I ступеня зафіксовано також у пацієнток 3-ї групи (до 23,5%), при 15,4% — 4-ї (контрольної) групи та 17,1% — у хворих 1-ї та 2-ї груп. Незначна нудота та поодинокі епізоди блювання протягом ХПТ, які не потребували медикаментозної корекції, спостерігались у переважної більшості хворих усіх груп. Нудота та блювання II ступеня токсичності не перевищувала 5,9% хворих всіх груп. Ентероколіт I ступеня токсичності відзначали у 11,4–12,8% хворих 1-ї, 2-ї (основних) і 4-ї (контрольної) груп та у 17,6% хворих 3-ї групи. Ентероколіт II ступеня токсичності діагностували у 9,8% хворих 2-ї групи, у 5,1–5,9% пацієнток 1-ї та 3-ї, а також 4-ї (контрольної) груп. Після завершення лікування протягом 1 міс стан хворих нормалізувався. Проявів пізньої загальної токсичності при обстеженні через 6; 12 та 24 міс після лікування не спостерігалось у жодної хворої.

Нами також проаналізовано місцеві променеві та хіміопробленеві реакції

з боку критичних органів, до яких відносяться: пряма та сигмовидна кишки, сечовий міхур, піхва.

Аналізуючи так звані місцеві мукозити, ми звернулись до більш звичної для радіоонкологів країн СНГ традиційної класифікації, згідно з якою всі прояви токсичності у критичних органах поділяються на променеві реакції та променеві ускладнення різного ступеня вираженості, а за часом їх проявів — на ранні та пізні [1, 2, 7, 24].

У процесі лікування та в найближчі 3 міс у хворих усіх груп спостерігались місцеві реакції шкіри та слизових оболонок у зоні опроміювання (табл. 3).

Так, катаральний епідерматит I ступеня виявлено у межах 44,1–48,8% у хворих усіх груп, а реакції II ступеня, тобто більш виражений променевий дерматит становив 5,1–11,4%.

У процесі лікування та в найближчі 3 міс катаральний епітеліт піхви був наявним у 60,0% хворих 1-ї групи, у 58,5% — 2-ї, у 55,9% — 3-ї групи і 53,8% — 4-ї (контрольної); пльвічастий — у 11,4% пацієнток 1-ї групи,

у 9,8% — 2-ї, у 8,8% — 3-ї та 5,1% — 4-ї (контрольної). Ранній променевий ректит відзначали у 14,3% хворих 1-ї групи, у 17,1% — 2-ї, у 23,5% — 3-ї та у 15,4% — контрольної групи. При 6-місячному спостереженні лише у 1 (2,6%) хворої контрольної групи, у якої в анамнезі був хронічний проктосигмоїдит, виявлено ознаки променевого ерозивного проктосигмоїдиту. Ранній променевий цистит виявляли у межах 23,5–28,6% у пацієнток основних груп та у 23,1% — контрольної групи. За 6 міс після лікування пізній ерозивний цистит діагностовано у 1 (2,9%) хворої 3-ї групи, яка страждала на хронічний сольовий діатез, та при дообстеженні до лікування виявлено бульозний набряк за рахунок місцевого поширення пухлини на параміхурову клітковину (за даними магнітно-резонансної томографії та цистоскопії).

Таким чином досліджено, що прояви місцевих променевих реакцій з боку критичних органів і тканин були більш виражені також у групах, де проводилось опроміювання, посилене дією

Таблиця 2. Характеристика ранніх загальних проявів токсичності у процесі ХПТ у хворих на РШМ залежно від застосованого методу радіомодифікації

Реакції та ускладнення	Групи хворих залежно від методу радіомодифікації, n (%)			
	1-ша (n=35)	2-га (n=41)	3-тя (n=34)	4-та (n=39)
Шлунково-кишкові прояви (нудота, блювання/ентероколіт)				
I ступеня	6 (17,1)/ 4 (11,4)	7 (17,1)/ 5 (12,2)	8 (23,5)/ 6 (17,6)	6 (15,4)/ 5 (12,8)
II ступеня	2 (5,7)/ 2 (5,7)	2 (4,9)/ 4 (9,8)	2 (5,9)/ 2 (5,9)	2 (5,1)/ 2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
Гематологічні прояви (вторинна анемія/лейкопенія/тромбоцитопенія)				
I ступеня	4 (11,4)/ 5 (14,3)	4 (9,8)/ 6 (14,6)	4 (11,8)/ 6 (17,6)	5 (12,8)/ 4 (10,3)
II ступеня	3 (8,6)/ 2 (5,7)	5 (12,2)/ 2 (4,9)	7 (20,6)/ 2 (5,9)	3 (7,7)/ 2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
Інтоксикаційний синдром	7 (20,0)	10 (24,4)	9 (26,5)	9 (23,1)
Хронічні маткові крововиливи до та під час ППТ	14 (40,0)	17 (41,5)	15 (44,1)	16 (41,0)

Таблиця 3. Характеристика ранніх місцевих променевих реакцій під час консервативного лікування хворих на РШМ залежно від застосованого методу радіомодифікації

Реакції та ускладнення	Групи хворих залежно від методу радіомодифікації, n (%)			
	1-ша (n=35)	2-га (n=41)	3-тя (n=34)	4-та (n=39)
Епідерматит/епітеліт наприкінці курсу ППТ				
I ступеня	17 (48,6)/ 21 (60,0)	20 (48,8)/ 24 (58,5)	17 (44,1)/ 19 (55,9)	18 (46,2)/ 21 (53,8)
II ступеня	4 (11,4)/ 4 (11,4)	4 (9,8)/ 4 (9,8)	3 (8,8)/ 3 (8,8)	2 (5,1)/ 2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
Ректит				
I ступеня	5 (14,3)	7 (17,1)	8 (23,5)	6 (15,4)
II ступеня	2 (5,7)	4 (9,8)	2 (5,9)	3 (7,7)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
Цистит				
I ступеня	10 (28,6)	12 (29,3)	8 (23,5)	9 (23,1)
II ступеня	2 (5,7)	2 (4,9)	2 (5,9)	2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–

радіомодифікаторів капецитабіном, тегафуром, але це підвищення компенсувалося проведенням традиційних у таких випадках лікувальних заходів профілактики променевої місцевої мукозитів і не привело до порушення режиму лікування. У пацієнок контрольної групи також виявлені ознаки раннього променевого ректиту та циститу, однак ці прояви були менш виражені та виявлялись у меншій кількості хворих (див. табл. 3). Усім пацієнткам призначали адекватну терапію супроводу під час проведення ППТ.

Загальний період спостереження хворих становив від 12 до 36 міс. За цей час не спостерігалось жодного випадку променевої ускладненості, таких як ректо-вагінальні чи везико-вагінальні нориці, променевої виразки, дерматофібрози.

Однак при 3-річному спостереженні хворих усіх груп у 2 (5,9%) хворих 3-ї групи, які отримували радіомодифікуючі дози гідроксикарбаміду, виявлено ерозивний геморагічний пізній цистит, у 1 (2,6%) пацієнтки контрольної групи — ознаки інкрустованого циститу, а у 2 (5,1%) — ерозивний проктосигмоїдит, у 4 (9,8%) осіб 2-ї групи протягом тривалого періоду (до 8 міс) зберігалася постпроменева гіперпигментація шкіри, а у 2 (5,1%) пацієнок контрольної групи виявлено розвиток уретерогідронефрозу і симптомів «німої нирки». У 1 (2,6%) хворої контрольної групи розвиток кишкової непрохідності привів до летального кінця. Проаналізувавши ці випадки, ми виявили, що ознаки кишкової непрохідності у 1 (2,6%) хворої та ознаки уретерогідронефрозу у 1 (2,6%) пацієнтки проявлялись на фоні прогресування і генералізації основного захворювання. За станом здоров'я 1 (2,6%) хворої з діагностованим гідронефрозом справа та вираженим інфільтратом у клітковині таза спостереження велося протягом курсу лікування, а також впродовж 2 років 3 міс потому з постпроменевим фіброзом на боці ураження пухлинним процесом без ознак прогресування (за рахунок заміщення пухлинної інфільтрації в парацервікальній клітковині — післяпроменевим фіброзом). Ще у 2 (5,9%) хворих 3-ї групи, у яких проявились явища гідронефротичної трансформації нирки у період до 2 років після ПТ внаслідок місцевого рецидиву та генералізації захворювання, проводили повторний паліативний курс ДПТ на зону ураження, 1 (2,9%) з них померла через 2 роки 6 міс.

Таким чином, наведені дані свідчать, що застосування цитостатичних препаратів у радіомодифікуючих дозах у процесі ППТ за розробленими нами технологіями, не призвело до збільшення токсичних проявів.

Підсумовуючи вищевказане, можна зробити висновок, що достовірної міжгрупової різниці у процесі аналізу даних дослідження постпроменевих реакцій ранніх та пізніх не відмічалось, а випадки пізньої променевої токсичності, що можуть розвинутись у процесі динамічного моніторингового спостереження хворих, знаходять своє пояснення — їх розвиток набуває сили на фоні загального прогресування злоякісного пухлинного процесу чи на фоні місцевого розповсюдження пухлинного процесу або як наслідок супутньої патології, що проявляється при заданності РШМ.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження свідчать, що компроміс між інтенсивністю місцевого деструктивного впливу і токсичністю ХПТ у хворих на МП РШМ є субоптимальні (радіомодельючі) дозові режими цитостатичних препаратів.
2. Застосування ХПТ у хворих на МП РШМ потребує індивідуального підходу до вибору технологій лікування, ретельної топометричної підготовки, індивідуального комп'ютерного планування та коректного відтворення запланованого курсу ППТ.
3. Динамічний моніторинг, медикаментозна профілактика і своєчасна корекція лікувальних програм сприяють тому, що застосування ХПТ у хворих на МП РШМ не призводить до збільшення кількості та вираженості токсичних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бардычев М.С. (1996) Лучевые повреждения. В кн.: Лучевая терапия злокачественных новообразований. Е.С. Киселёва. (ред.) Медицина, Москва, с. 437–459.
2. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. (1985) Местные лучевые повреждения. Медицина, Москва, 240 с.
3. Виноградов В.М. (2007) Перспективные методики лучевой терапии. *Практ. онкол.*, 8(4): 194–203.
4. Винокуров В.Л., Столярова И.В. (2002) Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений). *Практич. онкол.*, 3(3): 220–226.
5. Вишневская Е.Е. (1990) Анализ осложнений при сочетанной лучевой терапии рака шейки матки и меры их предупреждения. *Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии.* Минск, с. 158–162.
6. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Жильчук В.Е. (2003) Интерфероны и их применение в клинической онкологии. *Здоровье женщины*, 4(16): 8–12.
7. Гранов А.М., Винокуров В.Л. (2002) Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. Санкт-Петербург, 350 с.
8. Жаринов Г.М., Пожарский К.М., Винокуров В.Л. и др. (2009) Некоторые кинетические характеристики рака шейки матки. *Вопр. онкологии*, 55(2): 196–200.
9. Жилка Н.Я. (2005) Стан проблеми онкогинекології в Україні. *Здоровье женщины*, 2: 4–7.
10. Іванкова В.С. (2007) Терапія супроводу хіміопроменевого лікування хворих на рак шийки матки. *Онкологія*, 9(3): 204–207.
11. Іванкова В.С., Храновська Н.М., Хруленко Т.В. (2008) Можливість прогнозувати чутливість місцевопоширених карцином шийки матки до цитостатичної терапії на субклітинному рівні. *Укр. радіол. журн.*, 3: 301–305.
12. Іванкова В.С., Храновська Н.М., Шевченко Г.М. (2008) Додаткові засоби моніторингу консервативного лікування поширених форм раку шийки матки. *Актуальні питання діагностики та лікування*

хворих на гормонозалежні злоякісні новоутворення. *Матеріали наук.-практ. конф.* (Черкаси, 27–28 листопада 2008 р.). *Здоровье женщины*, 3(36), ч. 2: 21–23.

13. Іванкова В.С., Хруленко Т.В., Шевченко Г.М. та ін. (2008) Консервативне лікування місцевопоширених форм раку шийки матки та можливості його удосконалення. *Сучасні підходи до консервативного лікування злоякісних новоутворень малого таза: Матеріали наук.-практ. конф.* (Алушта, 12–13 червня 2008 р.). *Променева діагностика, променева терапія*, 2: 38–42.
14. Іванкова В.С., Хруленко Т.В., Шевченко Г.М. та ін. (2006) Удосконалення консервативного лікування місцевопоширених форм раку шийки матки. XI З'їзд онкологів України. *Матеріали (Судак, 29 травня — 2 червня 2006 р.)*. Київ, с. 182.
15. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В. та ін. (2004) Динамічний моніторинг ефективності консервативного лікування раку шийки матки. *Здоровье женщины*, 2(18): 54–56.
16. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В. та ін. (2007) Застосування інтерферонів при хемопроменевої терапії хворих на місцевопоширені форми раку шийки матки. *Актуальні питання променевої терапії: Матеріали наук.-практ. конф. УТТРО (Харків, 11–12 червня 2007 р.)*. *Укр. радіол. журн.*, 2: 164–167.
17. Іванкова В.С., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В. та ін. (2006) Изучение влияния гидроксимочевины и лаферона на эффективность консервативного лечения больных раком шейки матки. VI Съезд онкологов и радиологов СНГ. *Материалы (Баку, 28 сентября — 1 октября 2006 г.)*. Баку, 295.
18. Каприн А.Д., Титова В.А., Ставицкий Р.В. и др. (2007) Оценка степени повреждения мочевого пузыря при лучевой терапии мочевого пузыря. *Вопр. онкологии*, 53(4): 482–483.
19. Косенко И.А. (2004) Прогностические критерии РШМ и их связь с методами лечения. III Съезд онкологов СНГ. *Материалы съезда.* Минск, с. 201–202.
20. Новикова Е.Г., Теплов А.А., Смирнова С.В. и др. (2009) Структуры мочеточников у больных раком шейки матки. *Рос. онкол. журн.*, 3: 28–34.
21. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных (1989) В.И. Иванчикова, В.А. Кисличенко, И.Г. Геринштейн и др. *Здоровье*, Киев, 181 с.
22. Руководство по онкологии (2008) Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. (ред.). *Медицинское информационное агентство*, Москва, 840 с.
23. Ставицкий Р.В., Паньшиш Г.А., Титова В.А. и др. (2009) Характер радиационных повреждений организма при лучевой терапии рака шейки матки. *Вопр. онкологии*, 55(2): 201–204.
24. Столярова И.В. (2002) Проблемы больных после лечения рака шейки матки. *Практ. онкология*, 3: 227.
25. Столярова О.Ю. (2008) Морфогенез хронических лучевых повреждений вагины, мочевого пузыря и прямой кишки при комбинированном лечении рака тела и шейки матки. *Актуальные проблемы клинической, экспериментальной, профилактической медицины, стоматологии та фармації. Матеріали 70-ї Міжнарод. наук.-практ. конф. молодих вчених (Донецьк, 2008 р.)*. Каштан, Донецьк, с. 48.
26. Титова В.А., Харченко Н.В., Добровольская Н.Ю. и др. (2009) Стратегия и тактика современной лучевой терапии рака шейки и тела матки. *Вопр. онкологии*, 55(2): 471–473.
27. Ульрих Е.А., Тамбиева З.А., Урманчеева А.Ф. и др. (2007) Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадий после радикальных методов лечения. *Вопр. онкологии*, 53(6): 717–721.
28. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горюх Е.Л. та ін. (2009) Рак в Україні, 2007–2008. *Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби.* Київ. *Бюлетень Нац. канцер-реєстру України*, № 10, с. 52–53.
29. Харченко Н.В., Каприн А.Д., Метких А.В. (2007) Лучевая диагностика урологических осложнений у больных раком шейки матки, перенесших комбинированное лечение. *Вопр. онкологии*, 53(4): 445–447.
30. Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш. и др. (2007) Местно-распространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения. *Казанский мед. журн.*, 88(6): 627–630.
31. A Phase II Trial with cisplatin-paclitaxel cytotoxic treatment and concurrent external and endocavitary radiation therapy in locally advanced or recurrent cervical cancer (2006) L. Miglietta, P. Franzone, M.G. Centurioni et al. *Oncology*, 70(1): 9–24.
32. Dargent D., Lamblin G., Romestaing P. et al. (2005) Effect of radiotherapy on pelvic lymph node metastasis in cervical cancer stages IB2-IVA: a retrospective analysis of two comparative series. *J. Gynecol. Cancer*, 15(3): 468–474.

33. Guillaud M., Benedet J.L., Staerckel G. et al. (2006) DNA ploidy compared with human papilloma virus testing (Hybrid Capture II) and conventional cervical cytology as a primary screening test for cervical high-grade lesions and cancer in 1555 patients with biopsy confirmation. *Cancer*, 107(2): 309–318.

34. Sood B.M., Gorla G.R., Garg M. et al. (2003) Extended-field radio-therapy and high-dose-rate

brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: clinical experience with and without concomitant chemoradiotherapy. *Cancer*, 97(7): 1781–1788.

35. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma (2008) A. Gonzalez-Martin, L. Gonzalez-Cortijo, N. Caballo et al. *Gynecol. Oncol.*, 110: 36–40.

36. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment (1997) WHO. Geneva, Offset publication, 48 p.

37. Yeung A.R., Amdur R.J., Morris C.G. et al. (2007) Long-term outcome after radiotherapy for FIGO stage IIIB and IVA carcinoma of the cervix. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 67(5): 1445–1450.

Можливі токсичні ускладнення консервативної терапії місцево-поширених форм раку шийки матки та їх профілактика

В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко, Л.М. Барановська, О.Ю. Столярова, Л.Т. Хруленко

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Удосконалення хіміопроменевої терапії за рахунок мультифакторного підходу до лікувального процесу хворих на місцево-поширений рак шийки матки. Проведена хіміопроменева терапія 149 хворим на місцево-поширений рак шийки матки ІІВ–ІІІВ стадії пухлинного процесу ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) за розробленими методами комплексної консервативної терапії з урахуванням індивідуального планування курсу променевої терапії за критерієм неперевищення рівня толерантності нормальних тканин. Оцінена вираженість загальних та місцевих хіміопроменевих реакцій з боку критичних органів та систем. Токсичні ефекти лікування за кількістю та ступенем вираженості у досліджених групах не відрізнялися від контрольної та не перевищували ІІ ступеня.

Ключові слова: рак шийки матки, хіміопроменева терапія, критичні органи та системи.

Possible toxic complication of conservative treatment of advance forms of cervical cancer and their prevention

V.S. Ivankova, G.N. Shevchenko, T.V. Khrulenko, L.M. Baranovska, O.J. Stolyarova, L.T. Khrulenko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Improvement of chemoradiotherapy due to multifactoring of the treatment's methods of patients with advance forms of cervical cancer. It was proved chemoradiotherapy of 149 patients with advance forms of cervical cancer II B–III B ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) according to developed methods of complex conservative therapy taking into consideration an individual planning of radiotherapy by norms of not surpassing the level of normal tissue's tolerance. It was estimated the expression of common and local chemoradio-reactions of critical organs and tissues. Toxic effects of treatment of researched and control groups did not differ from each other and did not exceed the second rate.

Key words: cervical cancer, chemoradiotherapy, critical organs and tissues.