

<sup>1</sup>Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup>Винницкий областной клинический онкологический диспансер

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ФТОРАФУРА В ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ II—III СТАДИИ



144

С.В. Григоренко<sup>1</sup>, Е.А. Лукьяненко<sup>2</sup>,  
Н.В. Витюк<sup>2</sup>, А.Н. Григоренко<sup>1</sup>

Адрес:

Григоренко Светлана Валентиновна  
Винница, Хмельницкое шоссе, 84  
Винницкий областной клинический  
онкологический диспансер  
E-mail: grigorenko\_svetlana@ukr.net

**Ключевые слова:** рак шейки матки, Фторафур, лучевая терапия.

Целью нашей работы стала сравнительная оценка непосредственных и ближайших результатов лечения больных со II—III стадией рака шейки матки с применением радиомодификации препаратом Фторафур. Предложенная схема модификации является достаточно эффективной как с точки зрения излечения распространенных опухолевых процессов, так и в отношении минимизации риска лучевых реакций и осложнений, а в целом — обеспечения качества жизни больных.

## ВСТУПЛЕНИЕ

Ведущим методом лечения больных раком шейки матки в современных условиях является сочетанная лучевая терапия как в самостоятельных радикальных программах, так и в качестве важного звена комбинированного и комплексного лечения более чем 80% больных данной локализации. Несмотря на относительно удовлетворительную (37,8—58%) 5-летнюю выживаемость больных раком шейки матки III стадии, тем не менее 40—45% женщин погибают от прогрессирования распространенных форм заболевания, рецидивов и метастазов опухоли [1, 2, 3].

В последние десятилетия неуклонно повышается эффективность лучевого лечения, что является результатом использования современных достижений ядерной физики, клинической дозиметрии и радиобиологии. Но наряду с возрастанием эффективности лечения не исключается возможность повышения частоты таких лучевых повреждений, как язвенные циститы и ректиты. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря во многом определяют качество жизни излеченных от опухоли больных. По данным ряда авторов, частота поздних лучевых осложнений составляет 5—10% [4, 5, 7]. Неуклонный рост запущенности злокачественных опухолей шейки матки, а также рост заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов сочетанного лучевого лечения [2]. На этом пути основные направления поиска в лучевой терапии усматриваются в повышении противоопухолевого эффекта на фоне снижения различных форм лучевых осложнений, что определяет качество жизни онкогинеколо-

гических больных. С этой целью в радиологии в последние годы находят применение программам радикальной лучевой терапии с использованием различных химических модифицирующих агентов [8, 9, 10].

При реализации совместного воздействия ионизирующих излучений и противоопухолевых лекарственных соединений за счет суммации эффекта каждого из компонентов создаются условия для более выраженной регрессии опухоли за счет перераспределения фракций оксигенированных и гипоксических клеток и изменения процессов репарации, что способствует повышению радиочувствительности опухолевых клеток [4, 6, 7]. С точки зрения усиления противоопухолевого эффекта перспективным является привлечение к терапевтическому процессу средств химической модификации, которая уже не один год применяется в нашем отделении. На протяжении многих лет мы применяли, согласно методическим рекомендациям, в качестве модификатора препарат 5-фторурацил. Одна из проблем, с которой сталкивается каждый лучевой терапевт, — это необходимость ежедневного введения радиомодификатора, особенно амбулаторным больным, — стояла на первом месте. А такие преимущества, как менее выраженная иммунодепрессия, в меньшей степени проявление угнетения костного мозга и возможность перехода на поддерживающий и профилактический режимы обуславливает начало применения Фторафура в нашем отделении.

Таким образом, целью нашей работы стала сравнительная оценка непосредственных и ближайших результатов лечения больных со II—III стадией рака шейки матки с радиомодификацией препаратом Фторафур.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основу работы составил ретроспективный анализ историй болезни 96 больных раком шейки матки с распространенными опухолевыми процессами II—III стадии (36% — параметральный вариант, 64% — параметрально-вагинальный вариант распространения опухоли). В изучаемой группе больных преобладали эндофитные и инфильтративно-язвенные формы опухолевого роста (61% случаев). Экзофитные и смешанные формы отмечены у 39% больных. Изучение гистологической структуры опухолей выявило у 98,9% больных плоскоклеточный рак различной степени дифференцирования, у 1,1% — аденокарцином. Исходя из проанализированных историй болезни, исследуемые группы разделили по возрастному составу: группа от 35 лет до 50 лет насчитывала 16 (16,6%) человек, 33 больных (35,4%) в возрасте от 50 до 59 лет и 47 (48%) пациенток находились в возрастной группе старше 50 лет с наличием заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, что требовало тщательного подхода к выбору методики лечения и проведения соответствующей корригирующей терапии.

Для уточнения стадии заболевания всем больным выполнялись рентгенологическое исследование легких, ультразвуковое исследование малого таза, внутренних органов, цистоскопия и ректоскопия, компьютерная томография органов малого таза и брюшной полости. Таким образом, комплексное обследование больных раком шейки матки (клинико-морфологическое, рентгенологическое, ультразвуковое) являлось основой для получения информации о распространенности опухолевого процесса по параметральной клетчатке и лимфатической системе таза, а также позволяло судить о функциональном состоянии окружающих опухоль нормальных органов и тканей. Всем больным, включенным в данную работу, внутрисполостная лучевая терапия проводилась по методике двухэтапного последовательного введения эндостатов и источников излучения различной активности в сочетании с радикальными программами дистанционного облучения. В наших исследованиях дистанционная гамма-терапия как компонент сочетанной лучевой терапии рака шейки матки осуществлялась в статическом и подвижном режимах на аппаратах АГАТ-С и Cobalt-F. Для дозиметрического планирования дистанционной лучевой терапии использовались компьютерная планирующая система «Plan-2000». Проведение дистанционной гамма-терапии в условиях современных подходов к планированию позволило оптимизировать и индивидуализировать планы облучения с учетом конкретных особенностей каждого клинического случая, обеспечило все критерии качества дозового поля (высокую конформность и гомогенность,

высокую градиентность дозового распределения, снижение уровней поглощенных доз в критических органах).

Весь клинический материал (96 больных) был разбит на 2 группы:

- 1-я группа (основная клиническая группа) — 52 больных, которым проведена сочетанная лучевая терапия в условиях химической модификации;
- 2-я группа (контрольная клиническая группа) — 44 больных получали лечение без применения модификации.

Применение гистологических препаратов для иммуногистохимического исследования клеток значительно расширило возможности формирования схем лекарственного и лучевого лечения опухолей шейки матки с целью оценки воздействия двух лечебных компонентов и получения на этой основе более выраженного противоопухолевого клинического эффекта.

Дозы Фторафура подбирались индивидуально с учетом уровней оптимальных доз, потенцирующих противоопухолевый эффект без риска увеличения частоты и степени выраженности лучевых реакций и осложнений. Суммарные дозы варьировали в зависимости от конституциональных особенностей, соматического статуса больной и переносимости лечения (1 200 мг в сутки — 800 мг утром и 400 мг вечером или 800 мг в сутки — 400 мг утром и 400 мг вечером).

Фторафур применялся на протяжении всего курса сочетанно-лучевого лечения, самостоятельного или комбинированного. Дистанционная гамма-терапия проводилась с открытых противоположных полей (размер полей 16x16; РОД В = 2 Гр, СОД В = 16 Гр). С 9—10 дня дистанционной гамма-терапии (с использованием фигурных полей с наклонной ориентацией их к средней линии тела) размер полей составил 6x16; 6x20; РОД В = 2 Гр. На следующий 11-й день лучевой терапии проводился первый сеанс внутрисполостной гамма-терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При достижении положительной динамики со стороны первичного очага планировалось хирургическое лечение. Клинические наблюдения за темпами регрессии первичной опухоли под влиянием применения модификатора Фторафур и сравнение их с группой больных, где проведена одна сочетанная лучевая терапия, позволили оценить непосредственные результаты лечения больных раком шейки матки. Отчетливо выраженная регрессия первичной опухоли у пациенток первой клинической группы с эндофитными и инфильтративно-язвенными процессами начиналась после проведения 2 сеансов внутрисполостной гамма-терапии с предшествующим применением у них препарата Фторафур при СОД в точке А 20 Гр против 35—40 Гр в группе, где

проводилась только сочетанная лучевая терапия. Полная резорбция первичной опухоли наступала в диапазоне доз от 70 до 85 Гр в каждой из групп соответственно. Отчетливая регрессия опухолей со смешанными и экзофитными формами роста наступала в более ранние сроки, чем при эндофитных и инфильтративно-язвенных процессах, обычно после 2-го сеанса внутрисполостной гамма-терапии при поглощенных дозах 25 Гр в первой группе против 35 Гр в точке А во второй клинической группе больных. Полная резорбция опухоли наступала в диапазоне доз от 60 до 75 Гр. После проведения первого этапа лечения у больных основной клинической группы опухолевые инфильтраты в малом тазу несколько уменьшались и теряли отчетливость контуров. К концу курса сочетанной лучевой терапии при поглощенных дозах 45—50 Гр в точке В наступала полная регрессия опухолевых инфильтратов в параметральной клетчатке. Изучение динамики опухоли в пределах ее регионального распространения в группе больных, где проведена только сочетанная лучевая терапия, напротив, показало, что при дозах порядка 45—50 Гр в области точек В опухолевые инфильтраты в малом тазу теряли отчетливость контуров.

Таким образом, клинические наблюдения за пациентками двух клинических групп показали более быстрые темпы регрессии распространенных форм рака шейки матки у больных при использовании сочетанной лучевой терапии в условиях модификации препаратом Фторафур. При этом опухоли с преобладанием экзофитных форм имели более быстрые темпы регрессии по сравнению с эндофитными и тем более с инфильтративно-язвенными вариантами роста. Показателем эффективности методик сочетанной лучевой терапии явился анализ ближайших результатов лечения.

Сравнение показателей выживаемости в зависимости от применявшихся методик лечения показало, что абсолютное количество выживших в основной группе за 1-й год наблюдений составило 91% против 82,4% в контрольной группе. Для оценки дальнейших результатов лечения был использован 3-летний прогноз выживаемости для основной группы больных с диагнозом рака шейки матки. В основной группе результаты 3-летних наблюдений составили 70,5% против 58,6% в контрольной.

Важным критерием, характеризующим клиническую эффективность метода сочетанной лучевой терапии, являлись частота и степень выраженности лучевых реакций и осложнений. Сравнительный анализ основной и контрольной групп показал, что лучевые реакции, возникшие в процессе проведения лучевой терапии, не превысили порог допустимых значений. Возникшие лучевые реакции позволили провести радикальные программы сочетанной лучевой терапии 52 больным

в контрольной группе и 44 больным в условиях применения препарата Фторафур.

## Выводы

Таким образом, сравнительный анализ результатов лечения больных распространенными формами рака шейки матки с преобладанием инфильтративно-язвенных и смешанных форм роста опухоли выявил более высокую эффективность метода сочетанной лучевой терапии в условиях применения Фторафура. Результаты непосредственных и отдаленных наблюдений показали, что лучевые реакции и осложнения в основной группе существенно не превышали данных контрольной. Все

это позволяет рассматривать эту схему модификации достаточно эффективной как с точки зрения излечения распространенных опухолевых процессов, так и в отношении минимизации риска лучевых реакций и осложнений, а в целом — обеспечения качества жизни больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. (1994) Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1992. М.: Медицина.
2. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. (1985) Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 239 с.
3. Иванкова В.С., Хруленко Т.В., Шевченко Г.М. та ін. (2008) Консервативне лікування місцевопоширених форм раку шийки матки та можливості його удосконалення. Променева діагностика, променева терапія, 2: 38–42

4. Бохан Я.В. (1989) Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина, 464 с.
5. Бrame А. (1995) Последние достижения в оптимизации планирования и проведения лучевой терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность, 5: 70–81.
6. Вишневская Е.Е., Наливайко Т.Н. (1975) Лучевые повреждения прямой кишки при лечении рака шейки матки. Медицинская радиология, 4: 42–16.
7. Вишневская Е.Е. (1989) Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки по расщепленному курсу. Медицинская радиология, 1: 57–59.
8. Иванкова В.С. и др. (2002) Материалы науч.-практ. конф., Обнинск: 82–84.
9. Киселева Е.С. (1989) 30-летний опыт сочетанной лучевой терапии рака шейки матки / 55. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: руководство для врачей / под ред. В.И. Чиссова. М.: Медицина, 377 с.
10. Иванкова В.С., Воробйова Л.І., Курило Г.О. та ін. (2009) Використання хіміорадіофікаторів при променевої терапії поширених форм раку шийки матки. Методичні рекомендації. Київ, 18 с.

## Ефективність модифікуючої дії Фторафуру в променевому лікуванні раку шийки матки II–III стадії

*С.В. Григоренко, О.А. Лук'яненко, Н.В. Вітюк, А.М. Григоренко*  
**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова**  
**Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер**

**Резюме.** Метою нашої роботи стала порівняльна оцінка безпосередніх і найближчих результатів лікування хворих з II–III стадією раку шийки матки із застосуванням радіомодифікації препаратом Фторафур. Запропонована схема модифікації є досить ефективною як з точки зору лікування поширених пухлинних процесів, так і щодо мінімізації ризику променевих реакцій і ускладнень, а в цілому — забезпечення якості життя хворих.

**Ключові слова:** рак шийки матки, Фторафур, променева терапія.

## More efficiently modifying action of ftorafur in radiation treatment of cervical cancer II–III stage

*S.V. Grigorenko, E.A. Lukyanenko, N.V. Vityuk, A.N. Grigorenko*  
**Vinnitsa National Medical University of N.I. Pirogov**  
**Vinnitsa Regional Clinical Cancer Center**

**Summary.** The aim of our work was the comparative evaluation of direct and immediate results of treatment of patients with stage II–III cervical cancer using radiomodification drug ftorafur. Modification of the proposed scheme is quite effective, both in terms of treatment of common neoplastic processes, and with respect to minimizing the risk of radiation reactions and complications, as well as a whole — to ensure the quality of life of patients.

**Key words:** cervical cancer, Ftorafur, radiation therapy.