

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

Лікування і профілактика променевих ускладнень при радіотерапії раку шийки матки

Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Одержано 21.10.2022

Прийнято до друку 14.11.2022

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.47-3.29217

Головне завдання променевого лікування у пацієнтів з раком шийки матки — це вибір оптимальних умов, за яких первинна пухлина та зони її регіонарного поширення підлягають максимальному деструктивному впливу з мінімальним променевим навантаженням на сечовий міхур та пряму кишку (критичні органи). Застосування сучасних технологій топометричної підготовки, індивідуального комп'ютерного планування та коректного відтворення запланованого курсу поєднаної променевої терапії сприяє зменшенню ранніх променевих реакцій та є профілактикою пізніх ускладнень. Багатоцільова профілактика променевих ушкоджень має включати комплекс місцевих і системних терапевтичних заходів. Динамічний моніторинг, медикаментозна профілактика та своєчасна корекція лікувальних програм сприяють тому, що проведення хіміопреневої терапії у хворих на місцево поширений рак шийки матки не призводить до збільшення токсичних променевих реакцій та прояву ускладнень з боку критичних органів і тканин. *Матеріали та методи.* Проведено хіміопреневою терапією у 192 пацієнтів з місцево поширеним раком шийки матки з ІІВ-ІІІВ стадією пухлинного процесу (T2b-3bN0-1M0) за розробленими методами комплексного консервативного лікування з урахуванням індивідуального планування курсу променевої терапії за критерієм неперевищення рівня толерантності нормальних тканин. *Результати.* Було оцінено вираженість загальних та місцевих хіміопреневих реакцій з боку «критичних» органів та систем. *Висновки.* Місцева профілактика променевих ускладнень з використанням препаратів гіалуронової кислоти, які є ефективними та безпечними для профілактики та лікування при радіаційно-індукованих циститах, тому застосування цитостатичних препаратів у радіомодифікувальних дозах у процесі поєднаної променевої терапії не призводить до збільшення кількості та ступеня вираженості токсичних проявів вище II ступеня.

Ключові слова: рак шийки матки; радіотерапія; критичні органи та тканини; променеві реакції та ускладнення.

ВСТУП

Поєднана променева терапія (ППТ) у пацієнтів з раком шийки матки (РШМ) за радикальною програмою передбачає опромінення великих обсягів з підведенням високих терапевтичних доз на межі толерантності тканин. Головним завданням променевого лікування при місцево поширених формах РШМ (МП РШМ) є вибір оптимальних умов, за яких первинна пухлина та зони її регіонарного поширення підлягають максимальному деструктивному впливу з мінімальним променевим навантаженням на сечовий міхур та пряму кишку (критичні органи). Проте результати лікування нерідко залишаються 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% розвиваються віддалені метастази [1, 2].

Останнім часом до консервативного лікування хворих на МП РШМ з високим ризиком прогресування захворювання застосовується комплексний підхід з використанням променевої терапії (ПТ), радіомодельовальних цитостатичних препаратів та системної поліхіміотерапії (ПХТ), що позитивно позначається на його результатах. Одночасна ПТ та хіміотерапія — це досить жорсткий, «дозоінтенсивний» вплив, метою якого є посилення деструктивних ефектів у первинному пухлинному вогнищі та ерадикація віддалених мікрометастазів пухлини. Однак навіть за відсутності прямого синергізму дії цитостатичних препаратів та опромінення їх взаємодія призводить до адитивних ефектів і згодом може обумовити, окрім позитивних наслідків, збільшення проявів як загальної, так і місцевої токсичності. Може зрости також кількість непрогнозованих індивідуальних реакцій [3].

Створення систем аналізу та оцінки променевих ускладнень сприяло появі низки національних та міжнародних класифікацій. Найбільш клінічно прийнятною та поширеною є Радіотерапевтична класифікація онкологічної групи та Євро-

пейської організації з дослідження та лікування раку (Radiation Therapy Oncology Group — RTOG; European Organisation for Research and Treatment of Cancer — EORTC, 1995), доповнена критеріями Кооперативної групи дослідників. На відміну від інших, ця класифікація передбачає реєстрацію всіх ранніх та пізніх проявів токсичності лікування [3, 4].

За клінічними ознаками токсичність ППТ при РШМ поділяють на загальну та місцеву. До показників загальної токсичності належать: ступінь мієлосупресії, вміст печінкових ферментів та показників згортання крові, динаміка рівня білірубину, креатиніну та сечовини в сироватці крові, а також вираженість таких симптомів, як нездужання, нудота, блювання. Локальна токсичність характеризується частотою та проявами дерматитів, циститів, ректитів, кольпітів [5].

Місцеві токсичні прояви поділяють на ранні і пізні променеві реакції та ушкодження. Ранні променеві мукозити розвиваються у процесі ПТ та/або в найближчі 90–100 діб після її завершення. Поділ місцевих променевих ушкоджень на ранні та пізні має клінічне значення, враховуючи різний патогенез їх виникнення та підходи до лікування. Ранні променеві реакції є наслідком впливу іонізуючого випромінювання на генетичний апарат неушкоджених пухлинним процесом клітин, уповільнення репаративних процесів та функціональних розладів, насамперед порушення кровообігу. Ці реакції мають, як правило, тимчасовий та оборотний характер. Більш уразливі радіочутливі тканини, що активно регенерують. В основі механізму розвитку пізніх променевих ушкоджень лежать порушення кровоносних та лімфатичних судин. Внаслідок глибоких гістохімічних та гістологічних змін пізні місцеві променеві ускладнення мають тенденцію до прогресування [6].

Пізня променева патологія у хворих на РШМ — це в основному променеві ушкодження прямої кишки та сечового міхура. Частота пізніх променевих ускладнень суміжних з маткою органів, за даними різних авторів, становить 5–10%, досягаючи в деяких клініках 45–50%. Такий діапазон зазна-

чених показників пов'язаний насамперед з відсутністю єдиних критеріїв оцінки променевих уражень. Так, у деяких роботах враховують лише тяжкі (виразкові та фістульні) променеві ушкодження та частота їх становить від 0,4–5,5% до 9–11%. У тих клініках, де реєструють усі ускладнення ПТ, включаючи катаральні, частота променевих ушкоджень коливається від 14–35% до 45–63% [7, 8].

Тому на сьогодні в більшості радіологічних центрів використовується класифікація RTOG/EORTC з доповненнями Кооперативної групи дослідників, яка дає більш точну характеристику переважно ранніх токсичних ефектів. Подібна деталізація є доцільною, зважаючи на те, що сучасна терапія онкологічних хворих базується на комбінації променевого лікування з хімотерапією [9].

Цю класифікацію побудовано з урахуванням різних клінічних проявів ранніх та пізніх променевих ушкоджень. Під час оцінки ступеня тяжкості пізніх променевих уражень широко використовується також чотирирівнева класифікація, відповідно до якої пізні променеві ушкодження прямої кишки та сечового міхура поділяються на катаральні, ерозивно-десквамативні, виразкові та норичеві. Слід наголосити, що виникнення променевих уражень того чи іншого ступеня є закономірним під час проведення променевого та комбінованого лікування. Важливим є те, щоб їх частота не перевищувала допустимого рівня 5%. При цьому не повинно бути пошкоджень 4–5-го ступенів тяжкості, що спричиняють інвалідизацію або смерть пацієнта [10].

До сьогодні справедливим залишається закон, сформульований І. Бергоньє і Л. Трібондо в 1906 р. щодо радіочутливості пухлинної тканини, згідно з яким найбільшу радіочутливість мають клітини, які швидко діляться і менш диференційовані. Імовірність виникнення пізніх променевих ускладнень з боку сечового міхура та прямої кишки залежить від багатьох факторів. До основних з них належать величина сумарної поглиненої дози, режими її фракціонування, обсяг опромінюваних тканин, супутні захворювання органів, що входять у зону опромінення [11].

Ризик променевих ушкоджень закономірно зростає зі збільшенням сумарної поглиненої дози. Дуже важливе значення під час прогнозування пізніх променевих ускладнень має режим фракціонування дози. Підвищення разової осередкової дози, скорочення проміжків між сеансами опромінення підвищують ризик променевих ускладнень. Навпаки, зниження разової дози, дроблення її протягом доби, використання розщеплених курсів опромінення знижують ймовірність формування пізніх променевих ушкоджень [12].

На можливість виникнення променевих ускладнень також впливають супутні захворювання:

- анемія, як пов'язана, так і не пов'язана з поширенням злоякісного процесу, змінює трофіку тканин, що піддаються променевому впливу, і, відповідно, їх радіочутливість;
- цукровий діабет спричиняє зміни трофічних властивостей тканин, підвищуючи тим самим ймовірність виникнення променевих ускладнень;
- хронічні захворювання органів, які потрапляють у зону опромінення, що суттєво підвищують ризик їх променевого ураження.

Так, при захворюваннях кишечника підвищується частота променевих колітів, при хронічній патології сечового міхура зростає ризик розвитку променевих циститів [13].

Вирішальне значення у виникненні променевих ускладнень відіграє індивідуальна радіочутливість тканин конкретних хворих. Використання найсучасніших методів планування та реалізації променевого лікування дозволяє запобігти виникненню пізніх променевих ушкоджень у 6–8% хворих. Застосування агресивних програм опромінення викликає променеві ураження у 50% хворих, у той час як в іншій половині пацієнтів не призводить до виникнення ускладнень. Таким чином, основною проблемою прогнозування пізніх

променевих ушкоджень є пошук надійних критеріїв визначення індивідуальної радіочутливості [14].

Профілактика пізніх променевих ускладнень сечового міхура та прямої кишки передбачає насамперед максимальну оптимізацію променевого лікування з урахуванням сучасних досягнень радіології та особливостей пухлинного процесу конкретного хворого. Під час планування курсу ПТ необхідно передусім враховувати рівень сумарних поглинених доз, дотримуватися обмежень дози на основі даних щодо радіочутливості тканин та органів. При цьому велика увага має приділятися оптимальному дозиметричному плануванню, вибору обґрунтованих дозо-часових співвідношень з урахуванням потужності дози та поправок на біологічний ефект [14].

Для зниження рівня поглинених доз у ділянці суміжних з маткою органів можуть використовуватися захисні блоки, растри, методи рухомого опромінення. Зміна величини разової дози, тривалості курсу лікування, застосування розщеплених методик опромінення також можуть істотно вплинути на частоту і ступінь тяжкості променевих ушкоджень [15].

Використання нетрадиційних режимів прискореного динамічного гіперфракційного опромінення скорочує загальний час лікування, що дозволяє досягти швидкого регресу пухлини та її реоксигенації. Дроблення дози впродовж дня сприяє профілактиці пізніх ушкоджень нормальних тканин, тоді як тумороцидна дія залишається високою [16].

Розширення методик конформної ПТ та підвищення точності укладання пацієнтів дозволяє суттєво розширити терапевтичний інтервал променевого впливу без зростання рівня променевих ускладнень [4].

З метою посилення пошкоджувальної дії радіації на пухлину, а також для ослаблення променевого впливу на нормальні органи і тканини сьогодні широко використовується радіомодифікація. При цьому застосовують як фізичні (гіперглікемія, лазерне випромінювання, магнітотерапія), так і хімічні фактори (антиоксиданти, цитостатики, гіперглікемія). Застосування електронакцепторних сполук дозволяє до 3–6 разів знизити частоту пізніх променевих ускладнень з боку сечового міхура та прямої кишки. Важливим елементом профілактики пізніх променевих ушкоджень є санація сечового міхура (уросептики, сечогінні) та прямої кишки (регуляція функції кишечника, лікувальні мікроклізмами) до початку терапії [3].

Заходи, спрямовані на усунення ранніх променевих реакцій, також сприяють зниженню частоти і ступеня тяжкості пізніх променевих ускладнень з боку сусідніх органів. Адекватна корекція загальносоматичного статусу хворих, що отримують ПТ, є обов'язковим елементом профілактики пізніх променевих ушкоджень [6].

Профілактика променевих уражень повинна бути багатоцільовою і включати комплекс радіологічних заходів у поєднанні з місцевим і системним терапевтичним впливом [7].

Наприклад, хворим з променевим циститом рекомендується протизапальна, гемостатична, вазоактивна, знеболювальна, протинабрякова, імуномодулювальна, антиоксидантна і фіброзолітична терапія [17].

Як відомо, лікування при хронічному циститі в основному складається з етіотропної антимікробної терапії та попередження подальшого пошкодження слизової оболонки. Існує безліч лікарських засобів, що використовуються для запобігання пошкодженню слизової оболонки та/або її відновлення після перенесеного запального процесу. Ці препарати вводяться за допомогою інстиляцій, тобто безпосередньо до сечового міхура через сечовий катетер. Лікарські засоби для інстиляції сечового міхура класифікуються за їх дією на протизапальні, обволікальні та припікальні. Бажаною їх властивістю є наявність протимікробної активності. Упродовж останніх років інтенсивно вивчається нова група розчинів для інстиляції, здатних зміцнювати тканинний каркас стінки сечового міхура, створюючи умови для самостійного відновлення фізіологічних бар'єрних властивостей уротелію. Одними з найчастіше засто-

совуваних представників цього класу є препарати гіалуронової кислоти. Гіалуронова кислота — речовина з групи несультатованих глікозаміногліканів, які є основою сполучної тканини, забезпечуючи цілісність та основні фізико-хімічні властивості власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи. Також гіалуронова кислота входить до складу епітеліальних клітин (зокрема клітин особливого підвиду епітелію — уротелію) та нервової тканини. Крім того, гіалуронова кислота бере активну участь у процесі проліферації клітин. У зв'язку із цим речовина знаходить все більш широке застосування в терапії пацієнтів із хронічними циститами, оскільки здатна успішно запобігати пошкодженню та забезпечувати відновлення всіх компонентів слизової оболонки [18, 19].

Препарати гіалуронової кислоти в рамках тривалої терапії добре переносяться і є ефективними у зниженні проявів інтерстиціального циститу та синдрому слабого сечового міхура. Слід відзначити, що такі лікарські засоби широко застосовувалися в багатьох галузях медицини емпірично, ще до того, як механізм їх дії почали вивчати детальніше. Останнє необхідно для визнання ефективності препарату доказовою медициною. У зв'язку із цим особливої уваги заслуговують лабораторні дослідження протективної та протизапальної дії гіалуронової кислоти, проведені *in vitro*. У випробуванні, виконаному Р. Rooney та співавторами (2015 р.), детально вивчали механізми її сприяючої дії при інтерстиціальному циститі на моделі *in vitro* з використанням культур клітин уротелію. За результатами дослідження показано, що гіалуронова кислота здатна значно (в 4–5 разів) знижувати індуковану продукцію цитокінів, зменшуючи інтенсивність або запобігаючи розвитку запального процесу. Також було відзначено збільшення утворення сульфатованих глікозаміногліканів (у 2 рази) та зниження трансепітеліальної проникності без пошкодження природних бар'єрів. Отримані дані, на думку авторів, роблять застосування препаратів гіалуронової кислоти основним клінічним вектором у терапії пацієнтів з інтерстиціальним циститом [17, 20, 21].

Інстиляція препаратів гіалуронової кислоти обумовлює:

- значне пригнічення запального процесу в стінці сечового міхура;
- зниження частоти та амплітуди скорочень сечового міхура;
- зменшення пошкодження епітелію;
- зниження рівня бактеріального росту (у зразках тканини та сечі) [14].

Загалом у більшості країн світу терапія препаратами гіалуронової кислоти визнана однією з необхідних, специфічною при інтерстиціальному циститі/синдромі слабого сечового міхура. Наприклад, вона входить до рекомендацій Американської асоціації урологів (American Urological Association — AUA) [22].

У урологічній практиці також часто виявляють варіант інтерстиціального циститу в контексті іншої, уже суто чоловічої проблеми. Йдеться про радіаційно-індукований інтерстиціальний цистит внаслідок ПТ при злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. У світлі цієї проблеми також існує безліч досліджень ефективного застосування препаратів гіалуронової кислоти. В одному з них брали участь 20 пацієнтів середнім віком 66 років з діагностованими карциномами передміхурової залози після ПТ (сумарна доза 72–74 Гр) та ознаками радіаційно-індукованого інтерстиціального циститу. У цій групі застосовували чотири щотижневі та дві щомісячні інстиляції препарату гіалуронової кислоти. У результаті було відзначено значне зменшення вираженості таких симптомів, як гематурія, больовий синдром, зниження частоти сечовипускань. Загальний бал під час оцінки вираженості симптомів до та після застосування гіалуронової кислоти становив $2,70 \pm 0,47$ та $1,45 \pm 0,51$ відповідно ($p < 0,01$, тест Вілкоксона). Несприятливих ефектів у жодного пацієнта відзначено не було [20].

Виходячи з результатів, автори дійшли висновку, що застосування препаратів гіалуронової кислоти є ефективним

та безпечним методом терапії у групі пацієнтів з радіаційно-індукованим інтерстиціальним циститом та синдромом слабого сечового міхура [23].

Гіалуронат натрію у вигляді внутрішньоміхурового розчину полегшує стан пацієнтів з променевим циститом, який важко піддається лікуванню іншими консервативними методами. Його лікувальний ефект базується на протезуванні пошкодженого поверхневого шару глікозаміногліканів слизової оболонки сечового міхура, а мастилина дія на скорочення в результаті фіброзу гладких м'язових волокон покращує роботу сечового міхура при симптомах подразнення та гематурії [17].

Крім того, можна сказати, що такий патологічний стан, як хронічний цистит (інтерстиціальний цистит/синдром слабого сечового міхура) — часте явище в урологічній практиці та актуальна медична проблема, а терапія з використанням інстиляцій препаратів гіалуронової кислоти є настільки ж ефективним, наскільки безпечним і, в перспективі, недорогим рішенням [24, 25].

Якість життя онкологічних хворих є визначальним критерієм ефективності консервативної терапії та не менш важливим, ніж об'єктивна відповідь пухлини. Відповідно до рекомендацій Міжнародної комісії з радіаційного захисту (International Commission on Radiological Protection — ICRP) частота променевих ускладнень не має перевищувати 5%. Неприпустимими є токсичні прояви лікування IV–V ступеня [8]. Тому пошук засобів профілактики та лікування променевих ускладнень при хіміопроменевої терапії (ХПТ) МП РШМ є надзвичайно актуальною та, на жаль, не вирішеною проблемою [18, 19, 26].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку за останні 5 років проведено ППТ та ХПТ 192 хворим на МП РШМ ІВ–ІІВ стадій пухлинного процесу (T2b–3bN0–1M0) віком 25–75 років, у середньому — $49,8 \pm 1,6$ років.

Усім пацієнткам до початку лікування, після I етапу і після завершення курсу ПТ проводилося комплексне обстеження з метою визначення параметрів пухлинного процесу і стану критичних органів (сечовий міхур, пряма кишка, піхва). За морфологічною структурою у 122 (63,5%) хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації (високодиференційований у 14 (7,3%) пацієнток, помірнодиференційований — у 76 (39,6%), низькодиференційований — у 32 (16,6%), у 48 (25,0%) виявлено пухлини аденогенного походження, у 22 (11,5%) — недиференційовані пухлини. За характером зростання — переважно змішані форми МП РШМ. Екзоендофітні карциноми з вираженим екзофітним компонентом епідермоїдного походження різного ступеня диференціації виявлено у 75 (39,1%) хворих, а пухлини шийки матки з більш вираженим ендоефітним компонентом — у 70 (36,5%) пацієнток.

У 27 (14,1%) хворих відмічено деформацію пухлиною задньої стінки сечового міхура. З 192 обстежених пацієнток ураження клубових лімфатичних вузлів з одного боку діагностовано у 55 (28,6%) хворих, з обох боків — у 32 (16,6%) пацієнток.

Тактику ППТ і об'єм опромінення визначали індивідуально, зважаючи на поширеність пухлинного процесу та його топометричні особливості відповідно до даних клінічних, сонографічних досліджень, зображень пухлинного вогнища з використанням магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії.

Дистанційну променеви терапію проводили на апараті «Clinac 2100 CD», лінійному прискорювачі електронів, внутрішньопорожнинну брахітерапію — на гамма-терапевтичних установках АГАТ-ВУ та «Gyne Source» з джерелами випромінювання ^{60}Co (високої потужності HDR).

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

Залежно від методу терапії пацієнок було розподілено на 3 групи: 2 основні (124 хворих) та 1 контрольну (68 осіб). Розподіл хворих основної та контрольної груп здійснювали шляхом випадкових чисел.

До 1-ї основної групи (ППТ + цисплатин) увійшли 60 хворих на РШМ T2b–3bN0–1M0, яким проводили ППТ за радикальною програмою на фоні цисплатину в радіомодифікувальних дозах (30 мг/м² 1 раз на тиждень).

2-гу основну групу (ППТ + фторафур) склали 64 пацієнтки з РШМ T2b–3bN0–1M0, які протягом ППТ отримували фторафур у радіомодифікувальних дозах (по 250 мг/м² кожні 12 год, перорально).

Контрольна група була представлена 68 хворими на МП РШМ (T2b–3bN0–1M0), яким проводили курс ППТ за радикальною програмою без застосування радіомодульованих засобів.

Об'єктивну відповідь пухлини оцінювали за ступенем її регресії згідно з критеріями RECIST, за динамікою розмірів зображення первинного пухлинного вогнища в порівнянні з клінічними та морфологічними показниками [1, 5].

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Прояви загальної та місцевої токсичності лікування відстежували протягом усього курсу ППТ, враховуючи клінічні ознаки, дані клініко-лабораторних і сонографічних досліджень, які вивчали тричі: до лікування, після I етапу терапії та після його завершення.

Профілактика променевих уражень полягала в раціональному просторовому дозиметричному плануванні, виборі обґрунтованих дозо-часових співвідношень, а також місцевої та системної терапевтичної профілактики. Враховуючи високу ймовірність збільшення місцевої та загальної токсичності лікування у хворих на МП РШМ за розробленими технологіями, визначено комплекс медикаментозної профілактики та терапії у разі побічних ефектів інтенсивного цитостатичного лікування. Терапія супроводу включала: антиеметичні засоби, дезінтоксикаційну, гемостимулюючу та симптоматичну терапію в процесі хіміопроменевого та променевого лікування.

Частині хворих з метою профілактики та лікування шотини протягом 4 тиж вводили в сечовий міхур препарат гіалуронової кислоти за допомогою інстиляцій. У результаті дослідження значні покращення спостерігалися у 61% пацієнтів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки ПТ органів малого таза часто супроводжується розвитком променевих ушкоджень, ми оцінили можливість виникнення променевих реакцій та уражень внаслідок опромінення так званих «критичних» органів і тканин, які мають обмежену толерантність.

За даними провідних світових онкологічних клінік, частота ранніх променевих катаральних та пливчастих епітелітів піхви, прямої кишки та сечового міхура становить 10–60%. Променеві ушкодження органів малого таза і насамперед прямої кишки та сечового міхура, становлять основу розвитку пізньої променевої патології у цього контингенту хворих та визначають якість їх подальшого життя. Частота пізніх променевих реакцій сечового міхура та прямої кишки, за даними різних авторів, коливається від 5–10% до 45–50%.

У нашому дослідженні не відзначено токсичних проявів лікування, що перевищують II ступінь токсичності. Істотних змін гемограми периферичної крові, показників біохімічного аналізу крові, аналізів сечі та при рентгенологічних, сонографічних та ендоскопічних дослідженнях, що відображають функціональний стан печінки, нирок, кісткового мозку, не було виявлено. Але незначна нудота та поодинокі епізоди блювання, ентероколіти, лейкопенія I–II ступеня, інтоксикаційний синдром, випадки масивних маткових крововиливів, пов'язаних з відторгненням великих ділянок карциноматозно зміненої тканини шийки матки протягом всього курсу ХПТ,

особливо під час проведення I етапу дистанційної променевої терапії, спостерігалися у значній більшості (до 44,1%) хворих усіх досліджуваних груп.

У процесі лікування та в найближчі 3 міс у хворих усіх груп спостерігалися місцеві реакції шкіри та слизових оболонок у зоні опромінення (таблиця).

Таблиця 1. Характеристика ранніх місцевих променевих реакцій під час консервативного лікування хворих на РШМ залежно від застосованого методу радіомодифікації

Реакції і ускладнення	Група хворих на РШМ залежно методу радіомодифікації		
	ППТ + цисплатин, n (%), n=60	ППТ + фторафур, n (%), n=64	ППТ, n (%), n=68
Епідерматити/епітеліти наприкінці курсу ППТ			
I ступінь	29 (48,3)/35 (58,3)	32 (50,0)/39 (60,9)	31 (45,6)/36 (54,4)
II ступінь	6 (10,0)/6 (10,0)	7 (10,9)/7 (10,9)	4 (5,9)/4 (5,9)
III ступінь	–	–	–
IV ступінь	–	–	–
Ректити			
I ступінь	9 (15,0)	11 (17,2)	10 (14,7)
II ступінь	4 (6,7)	5 (7,8)	4 (5,9)
III ступінь	–	–	–
IV ступінь	–	–	–
Цистити			
I ступінь	17 (28,3)	18 (28,1)	19 (27,9)
II ступінь	3 (5,0)	4 (6,3)	3 (4,4)
III ступінь	–	–	–
IV ступінь	–	–	–

Так, катаральні епідерміти I ступеня було виявлено у 44,1–48,8% хворих із усіх груп, а реакції II ступеня становили 5,1–11,4%.

Ранні променеві цистити спостерігалися в 23,5–28,6% пацієнток досліджуваних груп і у 23,1% з контрольної групи. Через 6 міс після лікування пізній ерозивний цистит було діагностовано у 2 (2,9%) хворих I основної групи з хронічним сольовим діатезом, а до терапії було виявлено бульозний набряк за рахунок місцевого поширення пухлини на передміхурову клітковину (за даними магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії та цистоскопії).

Прояви місцевих променевих реакцій з боку «критичних» органів і тканин були більш вираженими в основних групах, де опромінення проводилося на тлі хіміорадіомодифікаторів (цисплатин, фторафур), але за рахунок використання лікувальних заходів профілактики променевих місцевих мукозитів, включаючи гіалуронову кислоту, не призводили до порушення режиму лікування. Усі пацієнтки отримували адекватну терапію супроводу під час проведення ПТ.

Загальний час спостереження за хворими становив від 12–36 міс. За цей період не спостерігалось жодного випадку променевих ускладнень, таких як: ректовагінальні або везикопіхвові нориці, променеві виразки, дерматофіброз.

Таким чином, використання цитостатичних препаратів (цисплатин, фторафур) у радіомодифікувальних дозах під час проведення ППТ за розробленими нами технологіями не призводить до збільшення токсичних проявів.

ВИСНОВКИ

1. Застосування сучасних технологій топографічної підготовки, індивідуального комп'ютерного планування та коректного відтворення запланованого курсу ППТ сприяє зменшенню вираженості ранніх променевих реакцій та є профілактикою пізніх ускладнень.

2. Багатоцільова профілактика променевих ушкоджень має включати комплекс терапевтичних заходів у поєднанні з місцевим і системним впливом.

3. Місцева профілактика променевих ускладнень включає застосування препаратів гіалуронової кислоти, які є ефективним та безпечним методом терапії для профілактики та лікування при радіаційно-індукованих циститах.

4. Динамічний моніторинг, медикаментозна профілактика та своєчасна корекція лікувальних програм сприяють тому, що проведення ХПТ у хворих на МП форми РШМ не призводить до збільшення вираженості токсичних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., Гулак, Л. О., & Куценко, Л. Б. (2022). Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / за ред. А. Ф. Шипка. *Бюлетень Національного онкологічного реєстру України*, 23, 129.
3. Оводенко, Д. Л., Хабас, Г. Н., Макарова, А. С., Серегин, А. А., Голицына, Ю. С., & Ашрафян, Л. А. (2019). Современные методы лечения больных местнораспространенным раком шейки матки. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*, 7(1), 68–74. doi: 10.24411/2303-9698-2019-11009.
4. Киселева, М. В., Гордон, И. Ю., Лунькова, М. Н., & Гулидов, И. А. (2018). Опыт применения высокомолекулярной брахитерапии в лечении рака шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 14(2), 72–75.
5. Костин, А. А., Старинский, В. В., Самсонов, Ю. В., & Асратов, А. Т. (2016). Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Исследования и практика в медицине*, 3(1), 66–78.
6. Лушников, П. А., Сухих, Е. С., Ижевский, П. В., Сутыгина, Я. Н., Татарченко, М. А., & Пыжова, И. Б. (2021). Современные методы лучевой терапии рака шейки матки. *Креативная хирургия и онкология*, 11(1), 58–67. doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. National Comprehensive Cancer Network, v. 1.2018. Retrieved from oncolife.com.ua/doc/nccn/Cervical_Cancer.pdf.
8. Сычева, И. В., Пасов, В. В., & Курпешева, А. К. (2012). Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, формировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*, 5, 57–60.
9. Wu, S. G., Sun, J. Y., He, Z. Y., Chen, Q. H., & Zhou, J. (2017). Early-stage node negative cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma show similar survival outcomes after hysterectomy: a population-based study. *Journal of Gynecologic Oncology*, 28(6), e81. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e81.
10. Sarabhail, T., Schaarschmidt, B. M., Wetter, A., Kirchner, J., Aktas, B., Forsting, M., ... Grueneisen, J. (2018). Comparison of 18F-FDG PET/MRI and MRI for pre-therapeutic tumor staging of patients with primary cancer of the uterine cervix. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(1), 67–76. doi: 10.1007/s00259-017-3809-y.
11. Pfaendler, K. S., & Tewari, K. S. (2016). Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(1), 22–30. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.022.
12. Al Feghali, K. A., & Elshaikh, M. A. (2016). Why brachytherapy boost is the treatment of choice for most women with locally advanced cervical carcinoma? *Brachytherapy*, 15(2), 191–199. doi: 10.1016/j.brachy.2015.12.003.
13. Атауллаханов, Р. И., Пичугин, А. В., Пасов, В. В., & Курпешева, А. К. (2012). Иммунотерапия лучевых повреждений мочевого пузыря. Москва: ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии».
14. Cicione, A., Cantiello, F., Ucciero, G., Salonia, A., Madeo, I., Bava, I., ... Damiano, R. (2014). Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations. *International Journal of Urology*, 21(8), 763–768. doi: 10.1111/iju.12430.
15. Чернышова, А. Л., Коломиец, Л. А., Трущук, Ю. М., Шпилева, О. В., Денисов, Е. В., Ларионова, И. В., ... Красильников, С. Э. (2021). Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 17(3), 128–133. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133.
16. Martinelli, F., Signorelli, M., Bogani, G., Ditto, A., Chiappa, V., Perotto, S., ... Raspagliesi, F. (2016). Is aortic lymphadenectomy indicated in locally advanced cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery? A retrospective study on 261 women. *European Journal of Surgical Oncology*, 42(10), 1512–1518. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.004.
17. Kim, A., Lim, B., Song, M., & Choo, M.-S. (2014). Pretreatment Features to Influence Effectiveness of Intravesical Hyaluronic Acid Instillation in Refractory Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *International Neurourology Journal*, 18, 163–167. doi: 10.5213/inj.2014.18.3.163.
18. Плесовский, А. М. (2013). *Лучевые повреждения мочевого пузыря и интерстициальный цистит (клинико-морфологическое обоснование роли ГБО)*. (автореф. дис. канд. мед. наук). Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования».
19. Degener, S., Strelow, H., Pohle, A., Lazica, D. A., ... Windolf, J. (2012). Hyperbaric oxygen in the treatment of hemorrhagic radiogenic cystitis after prostate cancer. *Urologia*, 51, 1735–1740.
20. Kouloulas, V., Mosa, E., Fotineas, A., Beli, I., Asimakopoulos, C., Chaldeoopoulos, D., ... Kelekis, N. (2014). Use of Hyaluronic Acid (Cystistat) for the Treatment of Late Radiation Induced Cystitis in Patients after Prostate Irradiation. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 6, 18–22. doi: 10.4172/jbb.1000174.
21. Rooney, P., Srivastava, A., Watson, L., Quinlan, L. R., & Pandit, A. (2015). Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis. *Acta Biomaterialia*, 19, 66–75. doi: 10.1016/j.actbio.2015.02.030.
22. Riedl, C., Engelhardt, P., & Schwarz, B. (2013). Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmaco-economic approach following current guidelines. *Clinical Drug Investigation*, 33(10), 737–742. doi: 10.1007/s40261-013-0119-4.
23. Shao, Y., Lu, G. L., & Shen, Z. J. (2012). Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU International*, 109, 691–694. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10550.x.
24. Lv, Y. S., Yao, Y. S., Rong, L., Lin, M. E., Deng, B. H., Xie, Y., ... Huang, J. (2014). Intravesical hyaluronidase causes chronic cystitis in a rat model: a potential model of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International Journal of Urology*, 21(6), 601–607. doi: 10.1111/iju.12358.
25. Иванов, Д. Д., & Домбровский, Я. А. (2015). Применение препаратов гиалуроновой кислоты в терапии хронического цистита. *Почки*, 3(13), 63–67.
26. Бежанова, Е. Г. (2018). *Роль лапароскопического стадирования в лечении местно-распространенного рака шейки матки* (автореф. дис. канд. мед. наук). ГБОУ ВО «Северо-Зап. гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург.

Treatment and prevention of radiation complications during radiotherapy of cervical cancer

V.S. Ivankova, O.Yu. Stolarova, T.V. Khrulenko, L.M. Baranovska
National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Resume. The main task of radiation treatment of cervical cancer is the selection of optimal conditions under which the primary tumor and the zones of its regional distribution are subject to the maximum destructive effect with a minimum radiation load on the bladder and rectum (critical organs). The use of modern technologies of topometric preparation, individual computer planning, and correct reproduction of the planned course of combined radiation therapy contributes to the reduction of early radiation reactions and is a prevention of late complications. Multipurpose prevention of radiation damage should include a complex of local and systemic therapeutic measures. Dynamic monitoring, drug prophylaxis and timely correction of treatment programs contribute to the fact that chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer does not lead to an increase in toxic radiation reactions and the manifestation of complications from critical organs and tissues. **Materials and methods.** Chemoradiotherapy has been done to 192 patients with locally advanced cervical cancer ПВ–IIIB tumor stage (T2b–3bN0–1M0) by developed methods of the complex conservative therapy. **Results.** These methods are based on individual planning of radiotherapy on the criterion of not exceeding the level of tolerance for normal tissues. The expressiveness of general and local chemoradiation reactions on the part of «critical» organs and systems was also evaluated. **Conclusion.** Local prevention of radiation complications using hyaluronic acid drugs, which are an effective and safe therapy for the prevention and treatment of radiation-induced cystitis, therefore, the use of cytostatic drugs in radiomodifying doses in the process of combined radiation therapy does not lead to an increase in the number and degree of expression of toxic manifestations above II degree.

Key words: cervical cancer; radiotherapy; critical organ and tissues; radiation reactions and complications.

Адреса для листування:

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

Correspondence:

Valentina Ivankova
33/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022
National Cancer Institute
Phone: (044) 259-01-95
E-mail: valentina_ivankova@ukr.net