

# ВИВЧЕННЯ РАДІОМОДИФІКУЮЧОГО ЕФЕКТУ ПРЕПАРАТУ ФТОРПІРИМІДИНОВОГО РЯДУ ПРИ СУЧАСНІЙ РАДІОТЕРАПІЇ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

В.С. Іванкова, Л.М. Барановська, Т.В. Хруленко, О.О. Бакай, Т.В. Скоморохова  
Національний інститут раку, м. Київ

**Вступ.** Захворюваність на рак шийки матки (РШМ) протягом останніх років в Україні лишається практично незмінною і, за даними Національного канцер-реєстру, у 2012 році становила 22,5 випадків на 100 тис. жіночого населення. Сьогодні РШМ у структурі онкологічної захворюваності та смертності серед жіночого населення посідає відповідно 5 і 7-е місця, а у віці 18-54 років – друге рангове місце [5]. Це зумовлює актуальність проблеми і необхідність подальшого пошуку варіантів лікування цієї патології.

Для нерезектабельних, регіонарно-метастатичних форм злоякісних новоутворень шийки матки основним засобом радикального протипухлинного лікування є поєднана променева терапія (ППТ) з використанням хіміотерапії. Важливим напрямком удосконалення ППТ хворих на місцевопоширені форми РШМ (МП РШМ) є застосування конформної променевої терапії (ПТ), яка дає можливість формувати зону опромінення, максимально наближену за формою до злоякісного новоутворення, і підводити підвищені дози на пухлину, зменшуючи променеве навантаження на оточуючі органи і тканини [4, 6]. Проте, зважаючи на відносну радіорезистентність місцевопоширених, інфільтративних форм РШМ, достатнього цитотоксичного ефекту у таких хворих за допомогою лише ППТ важко досягнути. Тому перспективним є використання хіміопрепаратів у радіомодифікуючих дозах для підсилення дії ПТ [1].

**Мета роботи** – підвищити ефективність лікування хворих на МП РШМ шляхом використання хіміорадіомодифікатора та сучасної радіотерапії.

## Матеріали та методи

У відділенні клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту протягом 2011–2014 рр. проведено поєднане променеве лікування 111 хворих на РШМ ІІВ-ІІІВ ( $T_{2b-3b} N_{0-1} M_0$ ) стадією поширеності пухлинного процесу. За морфологічною структурою у 53 (47,8%) хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, у 31 (27,9%) хворої – пухлини аденогенного походження, у 6 (5,4%) пацієнток – карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинна, дрібноклітинна і т. п.), у 21 (18,9%) хворої – недиференційовані пухлини.

Пацієнтки були розподілені на 2 основні і контрольну групи. Середній вік хворих 1-ї основної групи становив  $53,9 \pm 3,3$  роки, 2-ї основної групи –  $51,7 \pm 3,5$  роки, контрольної –  $53,1 \pm 3,1$  роки (від 29 до 74 років).

На I етапі курсу ППТ хворим основних груп проводили конформну променеву терапію (КПТ) на апараті лінійний прискорювач електронів (ЛПЕ) «Clinac-2100 CD»: на ділянку малого таза (пухлина і зони її регіонарного поширення) підводили разову осередкову дозу (РОД) 1,8–2 Гр x 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 45–46 Гр; на II етапі – внутрішньопорожнинну брахітерапію (ВПБТ) джерелами  $Co^{60}$  високої активності дози випромінювання (high dose rate – HDR) – 28,6 Гр/год на апараті «Gyne Source» у режимі РОД 5 Гр на т. А двічі на тиждень до СОД 35–40 Гр за 7–8 фракцій. До 1-ї основної групи увійшли 37 хворих на МП РШМ, яким упродовж курсу ППТ за вищезначеною методикою призначали препарат фторпіримідинового ряду – тегафур у радіомодифікуючій дозі 800 мг/добу перорально за 2 прийоми. До 2-ї основної групи увійшли 35 хворих на МП РШМ, яким проводили курс ППТ без використання радіомодифікуючих засобів. Контрольну групу становили 39 хворих на МП РШМ, яким проводили конвенційну дистанційну променеву терапію (ДПТ) на апараті «Тератрон» енергією 1,25 MeV: на I етапі ППТ на ділянку малого таза двома зустрічними фігурними полями 14-16 x 16-18 см підводили СОД 30 Гр за 15 фракцій при РОД 2 Гр x 5 разів на тиждень. На II етапі первинне пухлинне вогнище екранували за допомогою свинцевих блоків і ДПТ проводили методом чергування з ВПБТ, РОД = 2 Гр x 4 рази на тиждень, сумарно до 44-46 Гр на тт. В. Контактну ПТ на первинну мішень здійснювали на апараті «Агат-ВУ» джерелами  $^{60}Co$  середньої активності випромінювання – 7,6 Гр/год (MDR – middle dose rate) згідно зі стандартами лікування онкологічних хворих у режимі: РОД = 8 Гр на т. А x 1 раз у 6–7 діб, СОД = 40-48 Гр за 5–6 фракцій.

Усім хворим до початку ПТ проводили топографічну підготовку. При конформній ПТ визначали мішень опромінювання – TAV і органи ризику на комп'ютерному томографі з вбудованим модулем віртуальної симуляції «Philips» (Brilliance) та плануючій системі «Eclipse» (Varian). При конвенційній

ДПТ індивідуальну центрацію та орієнтацію полів опромінення проводили за допомогою рентгенівського симулятора „SimView-3000”. Параметри обраних об’ємів опромінення визначали шляхом співставлення клінічної інформації про пухлинне вогнище, комплексного ультрасонографічного дослідження (УЗД) і зображень комп’ютерної та/або магніто-резонансної томографії (МРТ). Для дозиметричного планування як фізичні опорні точки використовували когерентні точки: О (т. О), А (тт. А) та В (тт. В). Розрахунки проводили за допомогою тривимірної плануючої системи „Theraplan Plus”.

Перед кожним сеансом ВПБТ хворим також проводили топометричну підготовку на рентгенівському апараті з С-дугою з контрастуванням сечового міхура і прямої кишки, які безпосередньо межують з мішенню опромінення і впливають на вибір осередкової дози. Визначення мішені опромінювання та органів ризику проводили на комп’ютерному симуляторі з віртуальною симуляцією та винесенням референтних точок. Планування поглинутих доз при HDR БТ проводили на т. А, т. V (референтна точка сечового міхура) і т. R (референтна точка прямої кишки на передній стінці у місці її найбільшого наближення до пухлини). Рентгенівські знімки у фронтальній і сагітальній проекціях передавали по комп’ютерній мережі DICOM у двохвимірному форматі на плануючу систему, після чого розпочинали безпосередньо планування лікувального процесу [3, 7].

Для оцінки ефективності і токсичності хіміопроменевого лікування хворих на МП РШМ залежно від методики ППТ, окрім клінічних і лабораторних даних, використовували динамічне комплексне УЗД, комп’ютерну томографію (КТ) та/або МРТ, які проводили до лікування, після I етапу ППТ і по її завершенні [2]. Безпосередню ефективність ХПТ хворих на МП РШМ оцінювали наприкінці лікування за даними регресії пухлини згідно з критеріями ВООЗ з урахуванням динаміки розміру найбільшого діаметра утвору-мішені. Токсичність лікування визначали згідно з класифікацією RTOG/EORTC (1995), що доповнена критеріями Кооперативної

групи дослідників. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням критерію Стьюдента та електронно-обчислювальної техніки.

### Результати та обговорення

Аналіз безпосередніх результатів ППТ хворих на МП РШМ за даними регресії карцином шийки матки свідчить, що ефективність лікування після його завершення вища у хворих основних груп (КПТ + HDR БТ ± тегафур) порівняно з контрольною групою (ДПТ + MDR БТ). Так, повна регресія первинного пухлинного утвору зареєстрована у 9 (24,3%) хворих 1-ї основної групи, у 8 (22,9%) – 2-ї основної групи та у 6 (15,4%) пацієнток контрольної групи. Часткова регресія відзначена у 21 (56,8%) хворих 1-ї основної групи, у 18 (51,4%) – 2-ї основної групи та у 15 (38,4%) пацієнток контрольної групи. Прогресії захворювання не відзначено в жодному випадку серед пацієнток основних і контрольної груп. Простежується чітка тенденція до збільшення регресії пухлин у хворих основних груп, що може бути внаслідок посиленого деструктивного впливу на пухлину іонізуючого випромінювання високої активності і використання хіміорадіомодифікатора фторпіримідинового ряду у пацієнток 1-ї основної групи.

Дані про регресію карцином шийки матки безпосередньо після завершення лікування хворих на МП РШМ залежно від методики ППТ наведені у таблиці.

Аналізуючи прояви токсичності курсу ППТ хворих на МП РШМ за вищезазначеними методиками, слід відзначити, що хворі усіх груп переносили лікування задовільно. У хворих 1-ї основної групи застосування препарату фторпіримідинового ряду (тегафур) не призводило до збільшення частоти і ступеня ранньої місцевої токсичності (вище II ступеня) з боку критичних органів (сечовий міхур і пряма кишка) порівняно з пацієнтками 2-ї основної і контрольної груп. Водночас у хворих 1-ї основної групи були більш виражені прояви загальної токсичності (помірна нудота, слабкість, підвищена стомлюваність), але не перевищували II ступеня.

Таблиця

**Регресія пухлин шийки матки залежно від методики ППТ безпосередньо після лікування хворих на МП РШМ**

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та%)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50%	Стабілізація процесу (регресія < 50%)	Прогресування процесу
1-а група (основна) КПТ + HDR БТ + тегафур n = 37	9 (24,3%)	21 (56,8%)	7 (18,9%)	—
2-а група (основна) КПТ + HDR БТ n = 35	8 (22,9%)	18 (51,4%)	9 (25,7%)	—
3-я група (контрольна) ДПТ + MDR БТ n = 39	6 (15,4%)	15 (38,4%)	18 (46,2%)	—

## Висновок

Застосування сучасної радіотерапії на тлі використання препарату фторпіримідинового ряду (тегафур) як хіміорадіомодифікатора у хворих на МП РШМ сприяє збільшенню ступеня регресії пухлин шийки матки без збільшення частоти й проявів місцевої токсичності лікування з боку критичних органів.

## ЛІТЕРАТУРА

2. Дослідження можливості об'єктивної оцінки відгуку місцевопоширених карцином шийки матки на цитотоксичну терапію / В.С. Іванкова, Г.М. Шевченко, Т.В. Хруленко (та ін.) // Укр. радіол. журнал. – 2009. – Т. XVII, вип. 3. – С. 290–293.
1. Демидова Л.В. Радиомодифікація в комбінованій лучевій терапії раку шийки матки з використанням нетрадиційних режимів фракціонування і лікарських препаратів: Дис. ... докт. мед. наук / Демидова Л.В. – М., 2006. – 341 с.
3. Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки / Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушкин М.И. // Медицинская физика. – 2009. – № 2 (42). – С. 10–17.
4. Методические аспекты конформной дистанционной лучевой терапии у молодых женщин с транслокацией яичников при раке шейки матки / Е.А. Дунаева (и др.) // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 43–49.
5. Рак в Україні, 20012-2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Уклад.: З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак (та ін.) // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – К., 2014. – № 15. – 124 с.
6. Limbergen V. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки / V. Limbergen // Современные аспекты онкогинекологии: Материалы Европейской школы онкологии. – М., 2009. – С. 11–27.
7. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV / Ch. Haie-Meder, R. Potter, E. Van Limbergen (et al.) // Radiother. Oncol. – 2005. – Vol. 74. – P. 235–245.

## ВИВЧЕННЯ РАДІОМОДИФІКУЮЧОГО ЕФЕКТУ ПРЕПАРАТУ ФТОРПІРИМІДИНОВОГО РЯДУ ПРИ СУЧАСНІЙ РАДІОТЕРАПІЇ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

В.С. Іванкова, Л.М. Барановська, Т.В. Хруленко, О.О. Бакай, Т.В. Скоморохова

У відділенні клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку проведено поєднану променеву терапію (ППТ) в 111 хворих на рак шийки матки (РШМ) ІІВ-ІІІВ стадій пухлинного процесу. Залежно від методики ППТ хворі розподілені на 2 основні (37 і 35 пацієток) і контрольну (39 хворих) групи. В основних групах хворим проводили конформну ПТ і брахітерапію (БТ) джерелами високої активності дози випромінювання (HDR). У 1-й основній групі хворі під час ППТ вживали тегафур перорально у радіомодифікуючій дозі 800 мг на добу. У контрольній групі хворим проводили конвенційну

дистанційну ПТ і БТ джерелами середньої активності дози випромінювання (MDR). Використання сучасної радіотерапії хворих на РШМ сприяє прискоренню темпів і збільшенню ступеня регресії пухлин шийки матки порівняно зі стандартною методикою ППТ, не призводить до збільшення частоти й проявів загальної та місцевої токсичності лікування.

**Ключові слова:** рак шийки матки, поєднана променева терапія, конформна променева терапія, брахітерапія.

## ИЗУЧЕНИЕ РАДИОМОДИФИЦИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ПРЕПАРАТА ФТОРПИРИМИДИНОВОГО РЯДА ПРИ СОВРЕМЕННОЙ РАДИОТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.С. Иванкова, Л.М. Барановская, Т.В. Хруленко, О.А. Бакай, Т.В. Скоморохова

В отделении клинической радиоонкологии с блоком брахитерапии Национального института рака проведена комбинированная лучевая терапия (СЛТ) у 111 больных раком шейки матки (РШМ) ІІВ-ІІІВ стадий опухолевого процесса. В зависимости от методики СЛТ больные распределены на 2 основные (37 и 35 пациенток) и контрольную (39 больных) группы. В основных группах больным проводили конформную ЛТ и брахитерапию (БТ) источниками высокой активности дозы излучения (HDR). В I основной группе больные во время СЛТ принимали тегафур перорально в радиомодифицирующей дозе 800 мг в сутки. В контрольной группе больным проводили конвенционную дистанционную ЛТ и БТ источниками средней активности дозы излучения (MDR). Использование современной радиотерапии больных РШМ способствует ускорению темпов и увеличению степени регрессии опухолей шейки матки в сравнении со стандартной методикой СЛТ, не приводит к увеличению частоты и выраженности общей и местной токсичности лечения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, комбинированная лучевая терапия, конформная лучевая терапия, брахитерапия.

## THE STUDY OF THE EFFECT OF THE DRUG RADIOMODIFYING FLUOROPYRIMIDINES WITH MODERN RADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER

V.S. Ivankova, L.M. Baranovska, T.V. Khrulenko, O.O. Bakai, T.V. Skomorochova

In the Department of Clinical Oncology unit with brachytherapy National Cancer Institute conducted combined radiotherapy 111 patients with cervical cancer stage ІІВ-ІІІВ cancer. Depending on the method of combined radiotherapy patients were divided into 2 main (37 and 35 patients) and control (39 patients) groups. In the study group patients underwent conformal radiotherapy and brachytherapy sources of high activity dose radiation (HDR). In the main group I patients during concomitant radiotherapy tegafur taken orally in a dose of 800 mg radiomodifying per day. In the control group patients underwent convention's external beam radiotherapy and brachytherapy sources medium activity radiation dose (MDR). Using modern radiotherapy patients with cervical cancer is accelerating and increasing the degree of cervical tumor regression in comparison to a conventional method of combined radiation therapy does not lead to an increase in the frequency and severity of local and general toxicity of treatment.

**Key words:** cervical cancer, combined radiotherapy, conformal radiotherapy, brachytherapy.