

талімфатичні вузли малого таза РОД 2,0 Гр, 5 разів на тиждень до досягнення СОД 46–50 Гр.

Токсичні прояви консервативного лікування оцінювали за класифікацією Радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією з вивчення та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995). Ця класифікація дає найбільш точну характеристику раннім токсичним ефектам. Переважна більшість реакцій може оцінюватися за шестибальною шкалою (від 0 до 5) з урахуванням ступеня тяжкості проявів ураження (від 1 до 5). При цьому символу «0» відповідає відсутність змін, а «5» — смерть пацієнта в результаті променевих ушкоджень. Згідно з наведеною класифікацією, прояви від 1-го до 3-го ступеня токсичності можна вважати променевими реакціями, а 4-го ступеня — ускладненнями.

Нами проаналізовано реакції, які найчастіше зустрічались у пацієнтів і безпосередньо впливали на ефективність та термін проведення лікування.

У всіх пролікованих нами хворих на РПЗ при застосуванні 3D-КПТ СОД на ПЗ складала  $69,10 \pm 3,39$  Гр ( $p < 0,1$ ), на лімфатичні вузли малого таза —  $49,10 \pm 3,41$  Гр ( $p < 0,1$ ), середня кількість полів —  $7 \pm 2$  ( $p < 0,1$ ). При цьому сечовий міхур отримував  $50,2 \pm 2,4$  Гр ( $p < 0,1$ ), а пряма кишка —  $47,1 \pm 2,6$  Гр ( $p < 0,1$ ), що не перевищувало толерантної дози у жодному з органів (рисунк 1а).

При використанні методики IMRT СОД на ПЗ складала  $71,5 \pm 3,31$  Гр ( $p < 0,05$ ), на лімфатичні вузли малого таза —  $50,10 \pm 2,21$  Гр ( $p < 0,05$ ), середня кількість полів —  $14 \pm 3$  ( $p < 0,05$ ). Променева навантаження при IMRT на сечовий міхур дорівнювало  $38,40 \pm 4,95$  Гр ( $p < 0,05$ ), на пряму кишку — відповідно  $36,40 \pm 5,75$  Гр ( $p < 0,05$ ), що значно нижче толерантної дози (рисунк 1б).

Цистит I ступеня токсичності спостерігався у 5 хворих на РПЗ (62,5%) при застосуванні 3D-КПТ та у 7 (58,3%) — при використанні IMRT. Цистит II ступеня токсичності діагностувався в 2 хворих (25,1%) цієї групи при 3D-КПТ та не виявлений у жодного пацієнта, пролікованого із застосуванням методики IMRT. Відсутність проявів променевого циститу зафіксовано в 1 пацієнта (12,4%) з 3D-КПТ та у 5 (41,7%) — при лікуванні за методикою IMRT.

Ректит I ступеня токсичності у хворих на РПЗ спостерігався у 5 пацієнтів (62,5%) — при застосуванні 3D-КПТ та у 5 (41,7%) — при використанні IMRT. Цистит II ступеня токсичності діагностувався у 2 хворих (25,1%) при 3D-КПТ та не відзначено у жодного із застосуванням методики IMRT. Відсутність проявів променевого циститу відповідно — в 1 пацієнта (12,4%) з 3D-КПТ та у 7 (58,3%) — при лікуванні за методикою IMRT.

При післяопераційному опроміненні хворих на РТМ із застосуванням 3D-КПТ на ложе видаленої пухлини, куксу піхви та лімфатичні вузли малого таза СОД складала  $47,90 \pm 2,21$  Гр ( $p < 0,1$ ), середня кількість полів —  $8 \pm 2$  ( $p < 0,1$ ). При цьому, сечовий міхур отримував  $35,30 \pm 5,03$  Гр ( $p < 0,1$ ), пряма кишка —  $37,60 \pm 4,62$  Гр ( $p < 0,1$ ), що не перевищувало толерантної дози на ці критичні органи (рисунк 2а).

При використанні методики IMRT на ложе видаленої пухлини, куксу піхви та лімфатичні вузли малого таза СОД складала  $48,50 \pm 2,21$  Гр ( $p < 0,05$ ), середня кількість полів —  $13 \pm 3$  ( $p < 0,05$ ). Променева навантаження при IMRT на сечовий міхур дорівнювало  $31,80 \pm 3,23$  Гр ( $p < 0,05$ ), на пряму кишку —  $34,80 \pm 5,62$  Гр ( $p < 0,05$ ), що значно нижче толерантної дози (рисунк 2б).

Цистит I ступеня токсичності у хворих на РТМ спостерігався у 5 пацієнтів (71,2%) при застосуванні 3D-КПТ та у 8 (66,6%) — при використанні IMRT. Цистит II ступеня токсичності діагностувався в 1 хворої (14,4%) при 3D-КПТ та у

жодної — при застосуванні методики IMRT. Відсутність проявів променевого циститу відмічалась в 1 пацієнтки (14,4%) з 3D-КПТ та у 4 (33,4%) — при лікуванні за методикою IMRT.

Ректит I ступеня токсичності спостерігався у 5 пацієнтів (71,2%) при застосуванні 3D-КПТ та у 8 (66,6%) — при використанні IMRT. Цистит II ступеня токсичності діагностувався в 1 хворої (14,4%) при 3D-КПТ та у жодної — із застосуванням методики IMRT. Відсутність проявів променевого циститу відповідно в 1 пацієнтки з 3D-КПТ (14,4%) та в 4 (33,4%) — при лікуванні за методикою IMRT.

Застосування методик опромінення як IMRT, так і 3D-КПТ дає можливість підвести оптимальну лікувальну дозу на запланований об'єм опромінення. При цьому дози на критичні органи малого таза не перевищували толерантних. Однак, використання опромінення з модульованою інтенсивністю дози суттєво зменшує променево навантаження на сечовий міхур та пряму кишку у порівнянні із 3D-КПТ. Це, в свою чергу, дозволяє провести курс променевої терапії без вимушених перерв через відсутність проявів циститу та ректиту високого ступеня токсичності.

Оцінка ефективності проведеного лікування за даними методиками буде проведена після клінічного набору достатньої кількості пацієнтів.

## Література

1. Bortfeld T. *Image-Guided IMRT* / T. Bortfeld, R. Schmidt-Ullrich, W. De Neve et al. – Berlin: Springer, 2006. – 460 p.
2. Асатурян М.А. *Основы и клиническое применение лучевой терапии* / М.А. Асатурян, И.М. Коробкова, З.В. Фролова. — СПб: ВМедА, 2005. — С. 106–134.
3. Beyzadeoglu M. *Basic Radiation Oncology* / M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit, C. Ebruli – Berlin: Springer, 2010. – 576 p.
4. Бохман Я. В. *Лекции по онкогинекологии* / Я. В. Бохман. — М.: ООО Мед. Инф. Агентство, 2007. — 304 с.
5. Труфанов Г.Е. *Лучевая терапия* / Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян, Г.М. Жаринов. — СПб.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. — 187 с.

О.В. Ковтуненко, М.І. Хворостенко,  
І. С. Шпонька, С.М. Тимчук, Д.В. Березнюк,  
О.В. Пославська, І.М. Кіхтенко,  
Ю.М. Хворостенко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

## Аналіз показників експресії маркера фактора росту ендотелію судин (VEGF) у хворих на рак ротової частини глотки при хемопроменевому лікуванні

### The analysis of parameters of expression of vascular endothelial growth factor in patients with oropharynx cancer undergoing radiochemotherapy

**Summary.** The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) is shown in the development of oropharynx cancer. A direct correlation between the increased expression of VEGF and a positive response to chemoradiotherapy ( $p = 0.004$ ,  $r = 0.346$ ) was revealed. The number of cases of squamous cell carcinoma of the oropharynx with high angiogenic activity is 1.7 times higher among the tumors that responded positively to chemoradiotherapy than those that responded negatively.  
**Key words:** vascular endothelial growth factor.

**Резюме.** Показана роль фактора росту ендотелію (VEGF) в розвитку злоякісних опухолей ротової частини глотки. Обнаружена пряма кореляційна зв'язь между підвищенням експресії VEGF і позитивним результатом хіміолучеву терапію ( $p = 0,004$ ,  $r = 0,346$ ). Кількість випадків плоскоклеточного раку ротової частини глотки з високою ангиогенною активністю в 1,7 рази більше серед опухолей, которые позитивно відповіли на хіміолучеву терапію, чем негативно.

**Ключевые слова:** фактор росту ендотелію.

**Ключові слова:** фактор росту ендотелію.

Щороку в світі реєструється до 8 млн випадків захворювань на злоякісні новоутвори [1]. На Україні у 2009 році ця цифра склала 160797 захворюлих. Середніх захворюваність на рак ротової частини глотки склала 4,3 на 100 тис., з них смертність до року — 50,4%. Найбільші темпи зростання захворюваності серед чоловіків мають злоякісні новоутвори глотки — 6,4% [2]. Одним із головних чинників поліпшення результатів лікування є рання та якісна діагностика, що дозволяє вибрати оптимальні методи і способи лікування.

Сьогодні значну увагу приділяють вивченню можливостей застосування специфічних онкомаркерів, серед яких одна з головних ролей належить фактору росту ендотелію (VEGF).

Відомо, що VEGF — фактор росту ендотелію включає VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, які здатні зв'язуватися з рецепторами VEGF: VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/Flk-1/KDR та VEGFR-3/Flt-4. Активізація VEGFR-1 ініціює міграцію ендотеліальної клітини. VEGFR-1 може діяти як рецептор-приманка і регулює загальну концентрацію VEGF. VEGFR-2 — головний чинник поділу, розповсюдження та виживання ендотеліальних клітин. VEGFR-3 (або Flt-4) більше знаходиться в лімфатичних судинах. Оскільки плоскоклетинний рак ротової порожнини та глотки (ПРРПГ) метастазує в лімфатичні вузлики, VEGF-C/VEGFR-3 може стати важливою діагностичною мішенню, тому що активація VEGF-C і VEGF-D відображається у збільшенні кількості лімфатичних судин. Tanigaki Y. et al. (2004) в своєму дослідженні плоскоклетинного раку язика (ПР) визначили незалежно експресію VEGF-A і -C та їх рецепторів Flt-1 і Flt-4 [3].

Дані досліджень VEGF в плоскоклетинному раку голови та шиї досить суперечливі: одні автори повідомляють про відсутність кореляції між VEGF і загальним показником виживання [4, 5], інші, навпаки, говорять про підвищення експресії VEGF-C, як фактора невтішного прогнозу [3], але порівняно високі показники ангиогенезу в тканинах пухлин VEGF-C виявляються до 100% ПР ротоглотки [6], що передбачає привабливу ланку для впливу на ПР цієї локалізації.

На сучасному етапі основними підходами щодо аналізу активності ангиогенезу в пухлинах є визначення рівня експресії генів родини факторів росту ендотелію судин (VEGF) або рецепторів до них та оцінка щільності мікросудин [7].

Мета роботи — вивчити рівень експресії маркера VEGF в ПРРПГ для виявлення клініко-морфологічних зв'язків та аналізу їх прогностичної значущості між рівнем експресії та ефективністю хіміолучевої терапії.

В дослідженні проведено ретроспективний аналіз первинного біопсійного матеріалу 72 пацієнтів з плоскоклетинним раком ротової частини глотки (ПРРПГ) III стадії (T3N0-2M0), що отримали курс радикального лікування в ЛОР-онкологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова в період з 2000 по 2008 рр.

Променевою терапією проводили за допомогою гамма-терапевтичних апаратів «Тератрон» та «Агат Р-1». Опромінювали первинний осередок та регіонарні лімфатичні вуз-

ли з двох протилежних полів, розщепленим курсом, класичним фракціонуванням (по 2 Гр, щодня, 5 разів на тиждень). При розвитку раннього променевого ушкодження робили перерву на 10–14 діб з подальшим опроміненням до запланованої сумарної осередкової дози (СОД) 60–70 Гр.

Поліхемотерапію проводили за схемою РВМФ (курсіві дози: цисплатин — 75 мг/м<sup>2</sup>; метотрексат — 50 мг/м<sup>2</sup>; блеоцин — 20 мг/м<sup>2</sup>; фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>).

Для проведення імуногістохімічного (ІГХ) дослідження використовували формалін-фіксовані парафінові блоки біопсійного матеріалу ПРРПГ, первинні моноклональні антитіла до VEGF (клон VEG1, DakoCytomation) і систему візуалізації EnVision (DakoCytomation). Ідентифікацію реакцій проводили за допомогою хромогену DAV.

Фактор росту ендотеліальних клітин є глікопротеїном, який стимулює проліферацію ендотеліальних клітин і значно посилює проникність утворених судин через зв'язок з мембранними тирозинкіназними рецепторами ендотелію. В нашому дослідженні VEGF вивчений завдяки однойменному моноклональному антитілу, що дає цитоплазматичне забарвлення. Внутрішнім контролем слугувала позитивна цитоплазматична реакція помірної інтенсивності в звичайному багатошаровому плоскому епітелії ротової частини глотки (БПЕ РЧГ), оскільки в поодиноких стромальних клітинах навколо судин, клітинах залоз, попередниках судин і ендотелію капілярів, відбулося зв'язування VEGF з мембранними рецепторами ендотелію (рисунок 1).

В БПЕ РЧГ з непрямими ознаками інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ) або з базально-клітинною гіперплазією навколо судинних сосочків рівень інтенсивності цитоплазматичного забарвлення з VEGF завжди був вищий, тому такі ділянки не брали як внутрішній контроль і розглядали як патологічно змінені (рисунок 2).

Під час ІГХ дослідження серед ПРРПГ було виділено 5 категорій за інтенсивністю забарвлення, а саме: 0 — з негативною реакцією, де в 10 репрезентативних ділянках ми не знайшли жодної забарвленої клітини; 1 — з слабкою реакцією або фокальним (розсіяним) забарвленням з інтенсивністю нижче внутрішнього контролю; 2 — з помірно вираженим забарвленням (рисунок 3), еквівалентним нормальному епітелію (статистично перевірялася гіпотеза про однаковість рівнів інтенсивності забарвлення в пухлині та нормальному багатошаровому плоскому епітелії (БПЕ) за допомогою U-критерію Манна-Уїтні); 3 — з сильною реакцією (більша кількість інтенсивно забарвлених клітин) (рисунок 4) і 4 — з забарвленням надмірної інтенсивності, де практично всі клітини епітелію забарвлені сильніше внутрішнього контролю (рисунок 5), після оцінювання цифрових зображень в програмі ImageJ, шляхом порівняння середньої інтенсивності забарвлення DAV 10 репрезентативних ділянок по 100 клітин ПРРПГ з інтенсивністю забарвлення DAV внутрішнього контролю.

Таким чином всі категорії експресії VEGF в ПРРПГ були розподілені на дві групи (таблиця 1):

ПРРПГ з низькою ангиогенною активністю, VEGF(-), куди ввійшли випадки з негативною, слабкою і помірно (категорії 0–2) інтенсивністю забарвлення,  $n = 25$  (34,7%).

ПРРПГ з високою ангиогенною активністю, VEGF(+), що об'єднали категорії забарвлення 3 і 4 — випадки з сильною та надмірною реакцією,  $n = 47$  (65,3%).

Для багатофакторного аналізу молекулярних механізмів ПРРПГ високої ангиогенної активності дані груп VEGF(-) і VEGF(+) були розподілені в залежності від клініко-морфологічних характеристик (таблиця 2).

Серед чоловіків більша частка (63,8%) припала на VEGF(+) пухлини. Цікавим є те, що всі випадки ПРРПГ серед жінок стовідсотково показали також високу VEGF-залежну

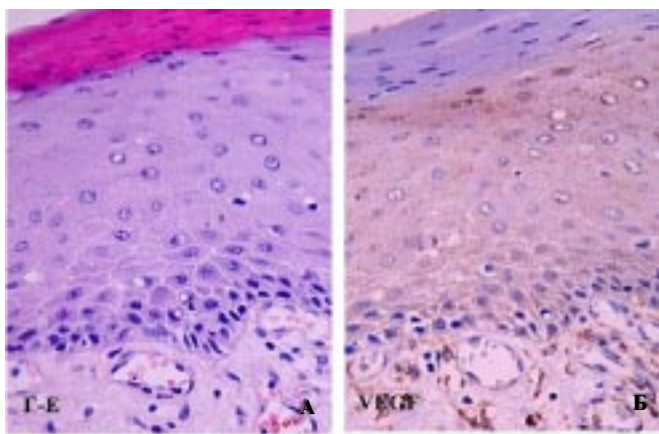


Рисунок 1. БПЕ РЧГ як внутрішній контроль: А. Забарвлення гематоксилін-еозином. Б. Експресія VEGF помірної інтенсивності в цитоплазмі епітелію, стромальних клітинах навколо судин, одиничних ендотеліальних клітинах, імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ )

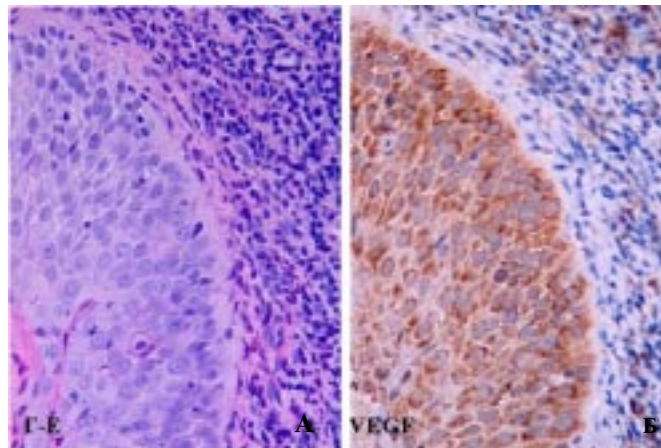


Рисунок 4. Помірнодиференційований ПРРЧГ: А. Забарвлення гематоксилін-еозином. Б. Реакція з VEGF, сильне цитоплазматичне забарвлення (категорія 3) з фокальним підвищенням інтенсивності окремих клітин, імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ )

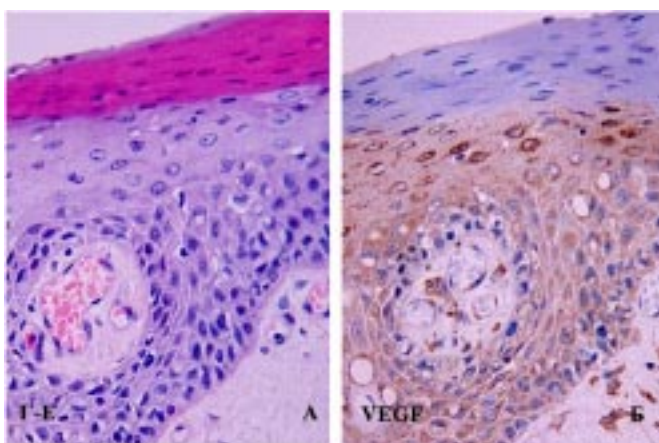


Рисунок 2. БПЕ РЧГ з непрямими ознаками ВПЛ (койлоцитоз) та базально-клітинною гіперплазією: А. Забарвлення гематоксилін-еозином. Б. Експресія VEGF помірної та сильної інтенсивності в цитоплазмі епітелію навколо судин, імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ )

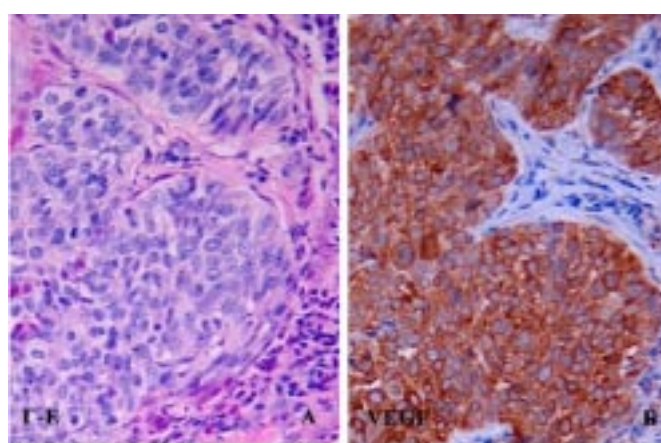


Рисунок 5. Помірнодиференційований ПРРЧГ: А. Забарвлення гематоксилін-еозином. Б. Реакція з VEGF, надмірне (категорія 4) цитоплазматичне забарвлення, імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ )

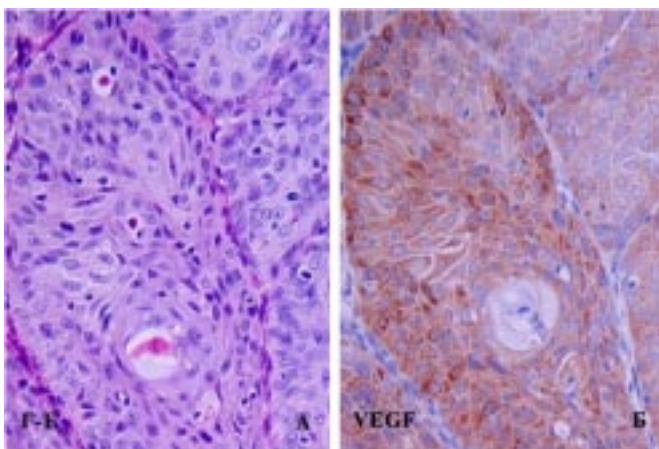


Рисунок 3. Помірнодиференційований ПР РЧГ: А. Забарвлення гематоксилін-еозином. Б. Експресія VEGF помірної інтенсивності (категорія 2) з окремими клітинами на периферії ділянки з високою експресією, імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ )

ангіогенну активність. Алєстатистично вірогідної різниці розподілу в групах за статтю знайдено не було ( $p = 0,20$ ), як і в групах з різною первинною локалізацією і ступенем диференціювання ( $p = 0,057$  і  $0,924$  відповідно). Треба відзначити, що в ПР мигдаликів частка VEGF(+)-пухлин була найбільшою і склала 76,2%, в ПР глотки — 28,0%, в ПР кореня язика — 57,1%, що виявило тенденцію (статистично вірогідну) до більшої васкуляризації ділянки мигдаликів.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між підвищенням експресії VEGF і позитивною відповіддю на хемопротеневу терапію ( $p = 0,004$ ,  $r = 0,346$ ). Кількість ПРРЧГ з високою ангіогенною активністю в 1,7 рази більше серед пухлин, що позитивно відповіли на ХПТ, ніж негативно (рисунок 6).

Якщо провести паралель між кращою васкуляризацією ділянки мигдаликів порівняно з іншими первинними локалізаціями та сильнішою відповіддю на хемопротеневу терапію VEGF(+)-пухлин, отримуємо кращий ефект від такого лікування при ПР саме мигдаликів, що свідчить про доцільність використання маркера VEGF з прогностичною метою для діагностики ПРРЧГ з вірогідністю  $p < 0,01$ . В таблиці 3 наведені показники чутливості, специфічності.

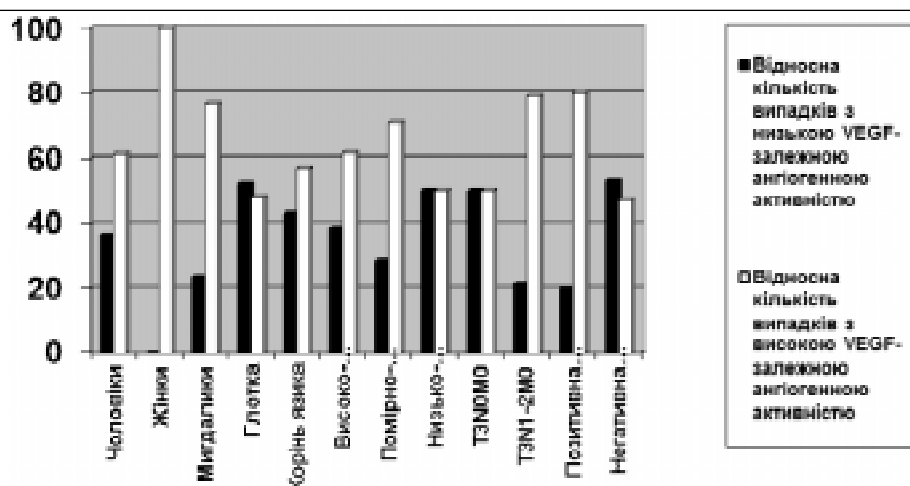


Рисунок 6. Розподіл значень експресії VEGF в ПРРЧГ в залежності від клініко-морфологічних характеристик

Таблиця 1

Розподіл значень експресії маркера VEGF в ПРРЧГ

Маркер	Варіант експресії, n/%				
	негативна	слабка	помірна	сильна	надмірна
VEGF	4/5,6	6/8,3	15/20,8	28/38,9	19/26,4
Разом	25/34,7		47/65,3		

Таблиця 2

Розподіл значень експресії маркера VEGF в залежності від клініко-морфологічних характеристик ПРРЧГ

Клініко-морфологічні характеристики ПР орофарингеальної ділянки	Всього n = 72	VEGF (-) n/%	VEGF (+) n/%	p
Стать				0,200
Чоловіки	69	25/36,2	44/63,8	
Жінки	3		3/100	
Первинна локалізація				0,057
Мигдалики	42	10/23,8	32/76,2	
Глотка	23	12/52,2	11/47,8	
Корінь язика	7	3/42,9	4/57,1	
Ступінь диференціювання				0,924
Високий	26	10/38,5	16/61,5	
Помірний	38	11/28,95	27/71,05	
Низький	8	4/50,0	4/50,0	
Метастази в л/в ш іі				0,011
T3N0M0	34	17/50,0	17/50,0	
T3N1-2M0	38	8/21,5	30/78,95	
Відповідь на ХТ				0,004
Позитивна	40	8/20,0	32/80,0	
Негативна	32	17/53,1	15/46,9	

Примітка: статистично вірогідним зв'язок вважали при  $p < 0,05$ .

Таблиця 3

Чутливість, специфічність використання VEGF(+) статусу для передбачення відповіді на ХПТ у пацієнтів з ПРРЧГ

VEGF(+) статус	Чутливість, %	Специфічність, %
ПРРЧГ з негативною відповіддю на ХПТ	53,1	80



Після дослідження чутливості, специфічності, позитивний VEGF(+) статус видається у ролі специфічного індикатора відповіді на ХПТ, на рівні 80% у пацієнтів з ПРРЧГ, але з середньою чутливістю 53,1%.

Таким чином, результати дослідження виявили клініко-морфологічні зв'язки між рівнем експресії маркера VEGF в ПРРЧГ та ефективністю хемопроменевого лікування, а також їх прогностичну значущість.

## Література

1. Jemal A., Tiwari R.S., Murray T. et al. // *Cancer statistics*. – 2004. – С. 1–8.
2. *Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* / За ред. проф. І. Б. Щепотіна // *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*. – Видання №12. – К., 2011. – 116 с.
3. Tanigaki Y., Nagashima Y., Kitamura Y. et al. // *Int. J. Mol. Med.* – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 389–395.
4. Agra I.M., Carvalho A.L., Pinto C.A. et al. // *Arch. otolaryngol. head neck.* – 2008. – Vol. 134, № 7. – P. 743–749.
5. Abbas N.F., Labib El-Sharkawy S., Abbas E.A. et al. // *Oral. radiol. endod.* – 2007. – Vol. 103, № 3. – P. 1385–1390.
6. Проценко С.А. // *Практ. онкол.* – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 173–181.
7. Weinberger P.M., Yu Z., Haffty B.G. et al. // *Clin. cancer res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 5684–5691.

А.Є. Крижанівська, О.В. Дорош,  
В.М. Галанджій, Л.Ф. Живецька

*Івано-Франківський національний медичний  
університет,*

*Івано-Франківський обласний клінічний  
онкологічний диспансер*

## Хемопроменева терапія в лікуванні хворих на рак шийки матки ІІВ стадії

### Chemoradiation therapy in treatment of patients with ІІВ cervical cancer

**Summary.** The authors present the experience of chemoradiation therapy application in patients with ІІВ cervical cancer. At combination of radiation with cisplatin and 5-fluoruracil in radiomodifying doses, 5-year relapse-free survival was 42%, 5-year total survival was 48%. Only in 6% of patients who died before 5 years the death was caused by distant metastases. The most frequent cause of death was relapses in the small pelvis, which made 67.5% of all relapses.

**Key words:** cervical cancer, radiation therapy, chemotherapy, cisplatin, 5-fluoruracil.

**Резюме.** В статье представлен опыт применения химиолучевой терапии у больных раком шейки матки ІІВ стадии. При сочетании лучевой терапии с цисплатином или 5-фторурацилом, в радиомодифицирующих дозах 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 42%, 5-летняя общая выживаемость — 48%. Только у 6% больных, которые умерли до 5 лет, причиной смерти были отдаленные метастазы. Наиболее частой причиной смерти было возникновение рецидивов в малом тазе (67,5%).

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лучевая терапия, химиотерапия, цисплатин, 5-фторурацил.

**Ключові слова:** рак шийки матки, променева терапія, хемотерапія, цисплатин, 5-фторурацил.

Рак шийки матки (РШМ) займає одне з провідних місць у структурі захворюваності на злоякісні новоутвори (ЗН)

жінок в Україні, зокрема, в 2006–2010 рр. РШМ — 4-ге місце. Встановлено, що найбільшу частину хворих складають жінки з І (35,9%) і ІІ стадією хвороби (40,3%), 16,9% хворих з ІІІ і лише 5% — це хворі з ІV стадією процесу [1, 2].

В 2002 році Міжнародним агентством з дослідження раку (IARC) було проведено широкомасштабне дослідження виживаності хворих на РШМ у різних країнах. У європейських, приміром, протягом 1994–1996 рр. п'ятирічна виживаність таких пацієнтів складала 62,1%, від 53,2% в Естонії до 69,6% — у Швеції. Показники 5-річної виживаності серед хворих на РШМ ІІВ стадії, які отримували променеву терапію (ПТ) як самостійний метод лікування, становили від 42,0 до 64,2% (Benedet J.L. et al., 2003, Benedetti-Panici P. et al., 2002) [1].

Найбільш складною є діагностика РШМ ІІВ–ІІІ стадій. Згідно з клінічною класифікацією FIGO, критерієм РШМ ІІВ стадії є інфільтрація параметрів, що не досягає стінок таза [3]. Вибір методу лікування хворих на РШМ ІІВ стадії є предметом багаторічних дискусій між онкогінекологами, променевими терапевтами і хірургами (Морхов К.Ю. *ссоавт.*, 2005) [4].

У зв'язку з незадовільними результатами лікування хворих на місцево-поширений РШМ, за останні 3–4 десятиліття багатьма клініками, як за кордоном [5, 6], так і в нашій країні [7] почала вивчатися і активно впроваджуватися в практичну діяльність хемотерапія (ХТ). Проведені дослідження показали, що цитостатики підсилюють променеве ушкодження пухлинних клітин унаслідок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, які найбільш чутливі до променевого впливу. Відзначено, що цитостатики зменшують кількість пухлинних клітин, які перебувають у фазі спокою і сприяють дегіталізації резистентних до ПТ пухлинних клітин у гіпоксії [4, 8].

Одночасне застосування хемо- і ПТ у хворих на місцево-поширений РШМ, за даними літератури, приводить до зменшення частоти розвитку віддалених метастазів, місцевих рецидивів, зниження ризику смерті і підвищення 5-річної виживаності [9]. Так, 5-річна безрецидивна виживаність у групі променевої і хемопроменевої терапії (ХПТ) склала 40 і 67% відповідно, 5-річна загальна виживаність — 58 і 73%, а частота розвитку віддалених метастазів — 33 і 13% відповідно. Серед хворих, що отримали ХПТ, ризик смерті знизився на 36% [10].

Таким чином, незважаючи на проведені численні дослідження в діагностиці та лікуванні хворих на РШМ ІІВ стадії, віддалені результати залишаються незадовільними. Тому особливої уваги заслуговує пошук нових методів лікування.

Проаналізовано результати лікування 70 хворих на РШМ ІІВ стадії, які отримали ХПТ в Івано-Франківському ООД з 2002 по 2010 рік. Критерієм відбору хворих був плоскоклітинний РШМ ІІВ стадії, який було верифіковано у всіх хворих при морфологічному дослідженні пухлини шийки матки. Середній вік хворих  $49,34 \pm 1,03$  року (від 28 до 65 років).

Таким чином (таблиця 1), найбільша кількість пацієнтів — 29 (41,4  $\pm$  5,9%) припадає на вікову групу 40–49 р., дещо менше — на групу 50–59 р. — 24 (34,3  $\pm$  5,7%).

У більшості хворих пухлина тотально уражувала всю шийку матки і мала екзофітний характер росту (таблиця 2).

Пацієнтки отримували поєднану променеву терапію (ППТ), за розщепленою програмою, до сумарної осередкової дози на т. А 80–85 Гр, на т. В 60–65 Гр, з потенціюванням цисплатином 40 мг/м<sup>2</sup>/тиждень протягом усього періоду опромінення (отримала 41 (58,6%) хвора) або 5-фторурацилом у вигляді внутрішньовенних інфузій чи таблетовані