

Досвід застосування цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду в променевій терапії інфільтративних форм раку шийки матки

Л.М. Барановська,
В.С. Іванкова

Національний інститут раку
МОЗ України

Вступ

Рак шийки матки (РШМ) в Україні продовжує займати провідне місце в структурі жіночої онкологічної захворюваності і за даними Національного канцер-реєстру становить 21,8 випадків на 100 тис. жіночого населення, що є важливою медичною й соціальною проблемою. В Україні при первинному зверненні більше, ніж у 48 % хворих виявляють II-IV стадії захворювання, а відсоток хворих на РШМ, що не прожили 1 року залишається високим – 15,1 %, у деяких областях – понад 20 %. Серед жінок працездатного віку РШМ посідає одне з перших місць за рівнем летальності, що зумовлює актуальність проблеми і необхідність пошуку нових підходів до лікування цієї патології [4, 6].

Для хворих з місцево поширеними формами РШМ (МП РШМ), IIВ – III стадії основним або єдиною можливим методом лікування є поєднана променева терапія (ППТ) за радикальною програмою. Суть її полягає у послідовному використанні дистанційної променевої терапії (ДПТ) на пухлину і шляхи лімфатичного відтоку та контактної променевої терапії (ПТ) на первинне пухлинне вогнище. У більшості європейських онкологічних клініках частіше використовують дистанційне конформне опромінення і брахітерапію (БТ) джерелами високої активності – більше 12 Гр/год (high dose rate – HDR). Використання конформної ПТ дає можливість формувати зону опромінення, максимально наближену за формою до злоякісного новоутворення (ізоповерхня лікувальної дози точно відтворює контури мішені), і підводити підвищені дози на пухлину, зменшуючи променеве навантаження на оточуючі органи і тканини. Разом з тим, застосування методик

HDR БТ дозволяє концентрувати за короткий термін високу потужність дози випромінювання безпосередньо у первинному пухлинному осередку, що підвищує ефективність місцевої дії ПТ за рахунок значного деструктивного впливу на злоякісне новоутворення [1, 4, 8, 9].

Проте проведення лише курсу ППТ за радикальною програмою при інфільтративних МП РШМ є недостатньо ефективним. Актуальним є пошук методів і засобів для подолання резистентності місцево поширених карцином шийки матки до дії іонізуючого випромінювання. В провідних онкологічних закладах України та РФ широко проводяться дослідження по вивченню можливостей підвищення ефективності ПТ зазначеного контингенту хворих шляхом радіосенсибілізації цитостатичними препаратами, тобто модифікація радіочутливості пухлини і оточуючих тканин. Використання хіміопрепаратів, таких як препарат фторпіримідинового ряду – тегафур у радіомодифікуючій дозі сприяє збільшенню променевої деструкції пухлинних клітин за рахунок порушення механізмів репарації ДНК і впливу на кінетичні процеси (синхронізація клітинних циклів) [2, 3]. Крім того, препарат тегафур володіє цитостатичним ефектом по відношенню до первинної пухлини і регіонарних метастазів, що дає можливість підсилити терапевтичний ефект ПТ і покращити результати лікування хворих на місцевопоширені форми РШМ.

Отже, важливими напрямками удосконалення ППТ хворих на МП РШМ є застосування конформної ПТ, HDR БТ і цитостатичних препаратів у якості радіомодифікаторів для збільшення чутливості клітин пухлини до променевого впливу за умови якісної топометричної підготовки хворих до сеансу опромінення.

Мета роботи – підвищити ефективність ППТ хворих на інфільтративні форми РШМ шляхом застосування конформного опромінення, високоенергетичної БТ та хіміорадіомодифікатора.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2011-2015 рр. проведена ППТ 127 хворих на РШМ ІІВ – ІІІВ ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) стадією поширеності пухлинного процесу. За морфологічною структурою у 61 хворі (48,0 %) діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, у 35 хворих (27,6 %) – пухлини аденогенного походження, у 7 пацієнток (5,5 %) – карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинна, дрібноклітинна і т.п.), у 24 хворих (18,9 %) – недиференційовані пухлини.

Пацієнтки були розподілені на 2 основні і контрольну групи. Середній вік хворих І основної групи становив $53,9 \pm 1,7$ роки, II основної групи – $51,7 \pm 1,6$ роки, контрольної – $53,1 \pm 1,6$ роки (від 29 до 74 років).

Програму ППТ реалізували за II етапи. Хворим основних груп на I-му етапі проводили конформну ПТ на апараті лінійний прискорювач електронів «Clinac-2100 CD»: на ділянку малого тазу (пухлина і зони її регіонарного поширення) підводили разову осередкову дозу (РОД) 1,8 Гр x 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 45 Гр, на II-му етапі – HDR БТ джерелами ^{60}Co високої активності дози випромінювання (28,6 Гр/год) на апараті «Gyne Source» у режимі РОД 5 Гр на т. А 2 рази на тиждень до СОД 35–40 Гр за 7–8 фракцій. До I основної групи увійшли 41 хвора на МП РШМ, яким упродовж курсу ППТ за вищезазначеною методикою призначали препарат фторпіримідинового ряду – тегафур у радіомодифікуючій дозі 800 мг/добу перорально за 2 прийоми. В II основну групу увійшли 43 хворі на МП РШМ, яким проводили курс сучасної ППТ без використання радіомодифікуючих засобів. Контрольну групу становили 43 хворих на МП РШМ, яким проводили конвенційну ДПТ на апараті «Тератрон», енергією 1,25 МеВ: на I етапі ППТ на ділянку малого тазу 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 внутрішньопорожнинною БТ, 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 стандартів 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.

До початку курсу ППТ усім хворим проводили топометричну підготовку. При конформній ПТ визначали мішень опромінювання – ТАВ і органи ризику на комп'ютерному томографі з вбудованим модулем віртуальної симуляції «Philips» (Brilliance) і 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, даних комплексного ультразвукового дослідження (УЗД) і зображень комп'ютерної томографії (КТ) та/або магніто-резонансної томографії (МРТ). Для дозиметричного планування в якості фізичних опорних точок 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 контактної ПТ хворим також проводили топометричну підготовку на рентгенівському апараті з С-дугою з контрастуванням сечового міхура і прямої кишки, які безпосередньо межують з мішенню опромінення та впливають на вибір осередкової дози. Визначення мішені опромінювання і органів ризику проводили на комп'ютерному симуляторі з віртуальною симуляцією та винесенням референтних точок. Планування поглинутих доз при HDR БТ проводили у місцях найбільшого наближення до пухлини – на т. А, т. V (референтна точка сечового міхура) і т. R (референтна точка прямої кишки). 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 [5, 7, 8].

Для оцінки ефективності і токсичності лікування хворих на МП РШМ залежно від ме-

Таблиця

Регресія пухлин шийки матки залежно від методики поєднаної променевої терапії безпосередньо після лікування хворих на місцево поширені форми РШМ.

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та %)				
	Регресія			Прогресування процесу	P
	Повна (%)	Часткова (%)	Стабілізація процесу (%)		
I основна група КПТ + HDR БТ + тегафур, n = 41	10 (24,4)	23 (56,1)	8 (19,5)	—	$P_{1-3} < 0,05$
II основна група КПТ + HDR БТ, n = 43	9 (20,9)	22 (51,2)	12 (27,9)	—	$P_{2-3} < 0,05$
Контрольна група ДПТ + MDR БТ, n = 43	7 (16,3)	16 (37,2)	20 (46,5)	—	$P_{3-1} < 0,05$ $P_{3-2} < 0,05$

тодики ППТ, окрім клінічних і лабораторних даних проводили динамічне комплексне УЗД, КТ та/або МРТ до лікування, після I етапу ППТ і по її завершенні [2, 8]. Безпосередню ефективність ППТ хворих на МП РШМ оцінювали в кінці лікування за даними регресії пухлини згідно критеріїв ВООЗ з урахуванням динаміки розміру найбільшого діаметру утвору-мішені. Токсичність лікування визначали згідно класифікації RTOG/EORTC, 1995, доповнену критеріями Кооперативної групи дослідників. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням критерію Ст'юдента та електронно-обчислювальної техніки.

Результати та їх обговорення

Безпосередні результати ППТ хворих на МП РШМ (за даними регресії карцином шийки матки) свідчать, що ефективність лікування вище у хворих основних груп, де проводили конформну ПТ з або без використання цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду – тегафур та HDR БТ, порівняно з контрольною групою, де застосовували конвенційну ДПТ і MDR БТ, згідно стандартів лікування онкологічних хворих. Так, повна регресія первинного пухлинного утвору зареєстрована у 10 (24,4 %) хворих I основної групи, у 9 (20,9 %) – II основної групи та у 7 (16,3 %) пацієнток контрольної групи. Часткова регресія відзначена у 23 (56,1 %) хворих I основної групи, у 22 (51,2 %) – II основної групи та у 16 (37,2 %) пацієнток контрольної групи. Прогресії за-

хворювання 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 I основної групи.

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

Проведений аналіз загальної і місцевої токсичності представлених методик поєднаного променевого лікування хворих на МП РШМ показав, що хворі усіх груп переносили курс ППТ задовільно. У хворих I основної групи застосування цитостатичного препарату (тегафур) у радіомодифікуючій дозі не призвело до збільшення частоти і ступеня ранньої місцевої токсичності з боку критичних органів (сечовий міхур і пряма кишка) – прояви циститу та/або ректиту (ентероколіту) не перевищували II ступеня. Разом з тим, у хворих I основної групи, порівняно з пацієнтками II основної і контрольної груп були більш виражені прояви загальної токсичності (помірна нудота, слабкість, підвищена стомлюваність), але вони також не перевищували II ступеня.

Висновки

Використання цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду (тегафур) в якості

хіміорадіомодифікатора під час конформного опромінення та HDR БТ хворих на інфільтративні форми РШМ дозволяє підвищити ефективність лікування без негативного впливу на якість життя пацієнток.

Література

1. Дунаева Е. А. Методические аспекты конформной дистанционной лучевой терапии у молодых женщин с транспозицией яичников при раке шейки матки / Е. А. Дунаева [и др.] // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 43-49.
2. Іванкова В. С. Консервативне лікування місцево-поширеного раку шийки матки з використанням цитостатиків та інтерферонів на фоні поєднаної променевої терапії / В. С. Іванкова, Н. В. Тюєва, М. А. Добровольський [та ін.] // Укр. радіол. журнал. – 2011. – Т. XIX, вип. 2. – С. 183-185.
3. Іванкова В. С. Можливі перспективи розвитку радіаційної онкології / В. С. Іванкова, Е. А. Дьоміна // Укр. радіол. журнал. – 2012. – Т. XX, вип. 2. – С. 157-159.
4. Іванкова В. С. Сучасні технології високоенергетичної брахітерапії у променевому лікуванні раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. В. Хруленко, Г. М. Шевченко [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. – 2013. – № 1–2. – С. 48-50.
5. 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.
6. Рак в Україні, 20013 – 2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / уклад.: З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – К., 2015. – № 16. – 106 с.
7. Haie-Meder Ch. 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.

8. 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.

9. Sood B. Extended-field radio-therapy and high-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: clinical experience with and without concomitant chemoradio-therapy / B. Sood, G. Gorla, M. Garg [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97, № 7. – P. 1781-1788.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОСТАТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ФТОРПІРИМІДИНОВОГО РЯДУ В ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ ІНФІЛЬТРАТИВНИХ ФОРМ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

*Л.М. Барановська,
В.С. Іванкова*

У статті показано ефективні методики поєднаної променевої терапії (ППТ) хворих на місцево поширені форми раку шийки матки (МП РШМ) з використанням конформної променевої терапії (ПТ) і високоенергетичної (HDR) контактної брахітерапії (БТ) на тлі цитостатичного препарату (тегафур). Залежно від методики ППТ 127 хворих на РШМ ІІВ-ІІІВ стадії розподілені на 2 основні (41 і 43 пацієнтки) і контрольну (43 хворих) групи. В основних групах хворим проводили конформну ПТ і HDR БТ, в І основній групі під час ППТ хворі приймали тегафур перорально у радіомодифікуючій дозі 800 мг на добу. В контрольній групі хворим проводили конвенційну дистанційну ПТ і БТ джерелами середньої активності дози випромінювання. Використання цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду у радіомодифікуючій дозі під час проведення сучасної ППТ у хворих на РШМ підвищує ступінь регресії пухлин шийки матки порівняно зі стандартною методикою ППТ, не призводить до збільшення частоти і ступеня загальної і місцевої токсичності лікування з боку критичних органів.

Ключові слова: рак шийки матки; поєднана променева терапія; конформна променева терапія; брахітерапія; радіомодифікатор.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ
ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА
ФТОРПИРИМИДИНОВОГО РЯДА
В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ
ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Л.М. Барановская, В.С. Иванкова

В статье показаны эффективные методики сочетанной лучевой терапии (СЛТ) больных местно распространенными формами рака шейки матки (МР РШМ) с использованием конформной лучевой терапии (ЛТ) и высокоэнергетической (HDR) контактной брахитерапии (БТ) на фоне цитостатического препарата (тегафур). В зависимости от методики СЛТ 127 больных РШМ IIВ-IIIВ стадии распределены на 2 основные (41 и 43 пациентки) и контрольную (43 больных) группы. В основных группах больным проводили конформную ЛТ и HDR БТ, в I основной группе во время СЛТ больные 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. Использование цитостатического препарата фторпиримидинового ряда в радиомодифицирующей дозе во время проведения современной сочетанной ЛТ у больных РШМ повышает степень регрессии опухоли шейки матки в сравнении со стандартной методикой СЛТ, не приводит к увеличению частоты и выраженности общей и местной токсичности лечения со стороны критических органов.

Ключевые слова: рак шейки матки; сочетанная лучевая терапия; конформная лучевая терапия; брахитерапия; радиомодификатор.

**APPLICATION EXPERIENCE
OF CYTOSTATIC FLUOROPYRIMIDINE
DRUGS IN CERVICAL CANCER
INFILTRATIVE FORMS RADIOTHERAPY**

L.M. Baranovska, V.S. Ivankova

The article presents the effective methods of combined radiotherapy of the patients with locally advanced cervical cancer using conformal radiotherapy and high dose rate (HDR) intracavitary brachytherapy against the background of cytostatic drugs (Tegafur). Depending on the combined radiotherapy method 127 patients were ratified into 2 main (41 and 43 patients) and a control (43 patients) groups. In the main groups patients were underwent conformal radiotherapy and HDR brachytherapy. The first main group patients were taking Tegafur per os in radiomodified dose of 800 mg during the combined radiotherapy treatment. The control group patient were underwent the external-beam radiotherapy and brachytherapy. The using of cytostatic fluoropyrimidine drugs in radiomodified doses on the background of current methods of combined radiotherapy by the patients with cervical cancer improves accelerating and increasing the degree of cervical tumor regression in comparison to a conventional method of combined radiotherapy, and doesn't result the frequency or intensity of general and local critical organ toxicity increasing.

Key words: cervical cancer, combined radiotherapy, conformal radiotherapy, brachytherapy; radiomodificator.

Патенти

СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЖ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН СТЕГНОВОЇ КІСТКИ

№ 93618; Терновий М.К.; Чехун В.Ф.; Колотілов М.М.; Туз Є.В.

Спосіб визначення меж злоякісних пухлин стегнової кістки шляхом проведення рентгенівської комп'ютерної томографії з рентгеноконтрастуванням, визначення швидкості об'ємного кровотоку, об'ємного кровотоку, часу транзиту, який відрізняється тим, що межі пухлини визначають на зважених за швидкістю об'ємного кровотоку томограмах за значеннями показника не менше 15 мл/хв/100 г, на зважених за об'ємним кровотоком томограмах за значеннями показника не менше 25 мл/100 г, на зважених за часом транзиту томограмах за значеннями показника не менше 45 секунд, з проведенням накладання томограм та визначенням межі злоякісної пухлини за максимальним інтегральним периметром.