

ках, коли можливості хірургії, хіміотерапії, опромінення вже вичерпані, у випадках рецидивних пухлин, зокрема рецидивного хеморезистентного РЯ.

Характерною особливістю мікрооточення РЯ є наявність протеаз, цитокінів ЧНП, ЕФР, ТФР- α , ТФР- β , ІЛ-1, М-КСФ, простагландинів, що експресуються раковими клітинами та клітинами стромы [10]. Співвідношення цих біологічно активних речовин змінюється на різних етапах пухлинного прогресу. Зокрема для початкових стадій РЯ, коли пухлина обмежена лише яєчником, а проліферативний потенціал ракових клітин є найвищим, характерне значне зростання експресії ЧНП та зниження експресії ТФР- β порівняно з нормальною тканиною яєчника [10]. Збільшення розмірів пухлини, сповільнення проліферації клітин у зв'язку з нестачею поживних речовин, гіпоксією, супроводжується зниженням рівня ЧНП (від 0,75 до 0,35 нг/мл) та зростанням рівня ТФР- β (від 4,8 до 6,6 нг/мл). Отже, ці показники є "некомфортними" для прогресу РЯ. Анатомічні зони з параметрами тканинного мікрооточення, наближеними до проліферуючої пухлини створюють кращі умови для росту пухлинних вогнищ. Формуванню таких умов може сприяти скид факторів пухлинного мікрооточення в певні локуси організму через лімфатичну систему, місцеві або загальні екзогенні впливи.

Слід зазначити, що зразкам РЯ, резистентного до хіміотерапії, притаманні підвищені рівні ЧНП – 0,79 нг/мл порівняно з чутливими пухлинами – 0,35 нг/мл [11]. На підставі цих експериментальних даних було сформульовано напрям модулюючого терапевтичного впливу на пухлинне мікрооточення, а саме: 1) зниження концентрації ЧНП, 2) збільшення концентрації ТФР- β . Продовження клінічного дослідження, нові експериментальні дані, можливо, дадуть підстави для змін у запропонованій схемі. Проте попередні результати свідчать про клінічну ефективність.

ВИСНОВКИ Загальне виживання хворих з хіміорезистентним РЯ, які в плані комбінованого лікування отримували модулятори пухлинного мікрооточення – тамоксифен, німесулід та лаферон, є вищим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Осинский С.П., Глузман Д.Ф., Клифф Й., Гизе Н.А., Фрисс Г. Молекулярная диагностика опухолей. – Киев: ДИА, 2007.
2. Володько Н.А. Метастазування злоякісних пухлин. Роль факторів пухлинного мікрооточення. – Львів: Медицина світу, 2002. – 200 с.
3. Володько Н.А., Ломницька М.І., Черних Ю.Б. та ін. Експресія цитокінів ЧНП, ТФР- α та глутатіону в зразках раку яєчників, клінічно чутливих або резистентних до ді цисплатину // Вісник наукових досліджень. – 2007. – 48, № 3. – С. 81-85.
4. Werner M.F., Souza G.E., Zampronio A.R. Nimesulide-induced antipyresis in rats involves both cyclooxygenase-dependent and independent mechanisms // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 14, № 543(1-3) – P. 181-189.
5. Azab A., Fraifeld V., Kaplanski J. Nimesulide prevents lipopolysaccharide-induced elevation in plasma tumor necrosis factor in rats // Life Sci. – 1998. – Vol. 63, № 23.
6. Dogan M.D., Ataoglu H., Akarsu E.S. Nimesulide and diclofenac inhibit lipopolysaccharide-induced hypothermia and tumor necrosis factor alpha elevation in rats // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 303-309.
7. Grainger D.J., Witchel C.M., Metcalfe J.C. Tamoxifen elevated transforming growth factor-beta and suppresses diet-induced formation of lipid lesion in mouse aorta // Nat. Med. – 1995. – P. 1063-1073.
8. Perry R.R., Kang Y., Greaves B.R. Relationship between tamoxifen-induced transforming growth factor beta 1 expression, cytostasis and apoptosis in human breast cancer cells // Br. J. Cancer. – 1995. – Vol. 6. – P. 1441-1446.
9. Kopp A., Jonat W., Schmahl M., Knabbe C. Transforming growth factor beta (TGF-beta2) levels in plasma of patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen // Cancer Res. – 1995. № 20. – P. 4512-4515.
10. Ломницька М.І., Володько Н.А., Сушельницький С.І., Білинський Б.Т. Вплив інтерферону б-2b і талідоміду в низьких дозах на ендотеліальні клітини мікросудин: перспектива використання для антиангіогенно терапії при злоякісних захворюваннях // Онкологія. – 2005. – 7. № 2(7). – С. 101-105.

УДК 618.14-006.6-036.17-085.277.3

Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М., Петрончак О.А., Зубарева Н.А., Соломко О.Б. ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр (ЛДОРЛДЦ)
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ – Проблема лікування раку ендометрія набуває дедалі більше актуальності, що зумовлене розвитком сучасно онкології і онкогінекології зокрема. Різний перебіг і прогноз захворювання зумовлений неоднорідністю морфологічно структури пухлини вимагає диференційованих підходів у виборі протоколів лікування. Під прицільною увагою онкогінекологів світу на сьогодні знаходяться прогностично несприятливі морфологічні форми раку ендометрія (ПНМФРЕ), для яких характерне часте і раннє рецидивування, що значною мірою впливає на результати лікування. Це зумовило необхідність модифікації традиційних підходів до лікування раку ендометрія за рахунок розширення хірургічного об'єму, полів опромінення і застосування системної терапії. На сьогодні активно вивчається значення ад'ювантно поліхіміотерапії на основі препаратів платини в комплексному лікуванні ПНМФРЕ. Проведено порівняльний аналіз результатів лікування пацієнток з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія за традиційною та модифікованою схемою. За отриманими нами даними, частота рецидивування і смертність в групі пацієнток з ПНМФРЕ, що отримали модифіковане лікування, були меншими порівняно з групою пацієнток із ПНМФРЕ, пролікованих за традиційною схемою. Включення в план комбінованого лікування поліхіміотерапії на основі препаратів платини поряд із роз-

ширенням об'єму хірургічного лікування і полів опромінення вірогідно зменшує частоту раннього і загального рецидивування і покращує виживання у хворих з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія, особливо у III стадії захворювання.

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ – Проблема лечения рака эндометрия становится все более актуальной, что обусловлено развитием современной онкологии и онкогинекологии в частности. Различное течение и прогноз заболевания, обусловлены неоднородностью морфологической структуры опухоли, требует дифференцированных подходов в выборе протоколов лечения. Под прицельным вниманием онкогинекологов мира на сегодняшний день пребывают прогностически неблагоприятные морфологические формы рака эндометрия (ПНМФРЕ), которым присущи частое и раннее рецидивирование, что существенно влияет на результаты лечения. Этим обусловлена необходимость модификации традиционных подходов к лечению рака эндометрия за счет расширения хирургического объема, полев облучения и применения системной терапии. Сегодня активно изучается значение адъювантной полихимиотерапии на основе препаратов платины в комплексном лечении пациенток с ПНМФРЕ за традиционной и модифицированной схемой. По полученным нами данным, частота рецидивирова-

ния и смертность в группе пациенток с ПНМФРЭ, получавших модифицированное лечение, снизились в сравнении с группой пациенток с ПНМФРЭ, получивших лечение за традиционной схемой. Включение в план комбинированного лечения полихимиотерапии на основе препаратов платины наряду с расширением объема хирургического лечения и полей облучения достоверно уменьшает частоту раннего и общего рецидивирования и улучшает выживание больных с прогностически неблагоприятными морфологическими формами рака эндометрия, особенно в III стадии заболевания.

CHEMOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT PATIENTS WITH PROGNOSTIC UNFAVORABLE MORPHOLOGICAL TYPES OF ENDOMETRIAL CANCER – The treatment of endometrial cancer every day becomes more actual, that is caused by development of oncology and particularly, oncogynecology. Difference in course and prognosis of disease is caused by morphological heterogeneity of tumor and needs differential treatment protocols. Especially attention is paid to prognostic unfavorable morphological form of endometrial cancer (PUMFEC). Frequent and early recurrence of PUMFEC made worse treatment results. It caused necessity of modification of traditional endometrial cancer treatment protocols by extending the surgery, radiation zone and including system therapy. Importance of adjuvant platinum-based chemotherapy in PUMFEC treatment is studied very active today. Results of treatment of patients with PUMFEC using traditional and modified protocol were analyzed. Data we got show the decreasing of recurrences and mortality in patients which got modified treatment. Including chemotherapy using platinum-based drugs into treatment protocol and extending surgery and radiation zone decreased recurrence frequency and improved survival of patients with PUMFEC, especially in stage III of disease.

Ключові слова: рак ендометрія, ад'ювантна хіміопроменева терапія, 3-річне виживання.

Ключевые слова: рак эндометрия, адьювантная химиолучевая терапия, 3-летнее выживание.

Key words: endometrial cancer, adjuvant chemoradiotherapy, 3-year survival.

ВСТУП Проблема лікування раку ендометрія (РЕ) залишається під прицільною увагою онкологів уже не одне десятиліття. Це зумовлено кількома причинами. Зберігається високий рівень захворюваності на РЕ і смертності в індустріально розвинених країнах [1]. Традиційно вважається, що існує два патогенетичних типи РЕ – гормональнозалежний, який характеризується відносно сприятливим перебігом, та автономний, агресивний, при якому показники виживання є значно гіршими (Я.В. Бохман, 1983). Відповідно терапевтичні підходи до лікування ендометріальних карцином формувались з урахуванням особливостей патогенезу пухлини. Морфологічно РЕ є неоднорідним, що в свою чергу зумовлює різний перебіг і прогноз захворювання. Класифікація ВООЗ виділяє ендометрію дні та неендометрію дні форми РЕ [2].

Серозна папілярна карцинома і світлоклітинна карцинома характеризуються гіршим прогнозом порівняно з ендометрією навіть на ранніх стадіях [3]. Серозна папілярна карцинома зустрічається найчастіше серед неендометрію днів раків ендометрія (до 9-10 %) [3, 4], відноситься до II патогенетичного типу, характеризується високим потенціалом лімфогенно-імплантаційного метастазування незалежно від глибини інвазії. 3-річне виживання складає 57,3 % [5], а 5-річне – тільки 27-30 % [4,6], тоді як при ендометріодних формах раку цей показник перевищує 75 %. Здатність поширюватись подібно до раку яєчників – перитонеально ще більше збільшує агресивність даного захворювання [7, 8]. Світлоклітинна карцинома зустрічається у 3-9 % РЕ [3, 4, 9], 5-річне виживання складає в загальному 42 % [4]. При I-II стадії захворювання показник 5-річного виживання пацієнток з серозною папілярною карциномою складає 70 %, з світлоклітинною – 50,8 %, з низькодиференційованою ендометрією карциномою (I стадія) – 74 %, тоді як для пацієнток з високодиференційованою ендометрією карциномою показник 5-річного виживання для I стадії складає 92 % [10]. З серозною папілярною і світлоклітинною карциномами асоційовані 50 % рецидивів РЕ [4, 5].

Протягом останніх десятиліть зростає кількість прогностично несприятливих морфологічних форм раку ендометрія (ПНМФРЕ) – серозних папілярних, світлоклітинних,

низькодиференційованих ендометрію днів карцином [9], для яких характерне раннє і часте рецидивування, переважання віддалених метастазів, гірші показники виживання [2, 7, 8, 11, 12, 13].

Рандомізовані дослідження продемонстрували неефективність ад'ювантно променевої терапії в попередженні віддалених метастазів при застосуванні традиційних схем комбінованого лікування (пангістеректомія, двобічна тазова лімфаденектомія з післяопераційним опроміненням кукси піхви та зон регіонарного метастазування) [14, 15, 16]. Закономірно виникла потреба у модифікації стандартних підходів, а саме: 1) розширення об'єму оперативного втручання; 2) застосування системно хіміотерапії; 3) розширення полів опромінення [7, 17, 18, 19, 20]. На базі гінекологічного відділення ЛДОРЛДЦ в 2003 році розпочато проспективне дослідження, мета якого – порівняння результатів лікування ПНМФРЕ за традиційною та модифікованою схемою.

Мета дослідження – вивчення 3-річного виживання та безрецидивного проміжку при застосуванні стандартного та модифікованого лікування у хворих з ПНМФРЕ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проаналізовано перебіг ПНМФРЕ у 181 пацієнтки з клінічно I-II стадією раку ендометрія, які отримали лікування у ЛДОРЛДЦ з 2003 по 2007 рік. Після проведення хірургічного стадіювання (FIGO, 1998) I стадію встановлено у 106 хворих, II стадію – у 34 хворих, III стадію – у 31 хворо, IV стадію – у 10 хворих. У пацієнток з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія зміна стадії після проведення хірургічного стадіювання відбулася за рахунок наявних метастазів в регіонарні лімфатичні вузли, додатки, сальник, субендоцервікального поширення на шийку матки. Мезонефро дна карцинома мала місце у 41 пацієнтки, серозна папілярна – в 11, залозисто-плоскоклітинний рак – у 9, плоскоклітинний – у 1, низькодиференційована аденокарцинома – у 29. Пухлини з ділянками різно гістологічно будови (морфологічний мікст) діагностовано у 90 пацієнток.

117 хворих контрольно групи отримали комбіноване лікування в традиційному об'ємі: хірургічне – пангістеректомія з двобічною тазовою лімфаденектомією, доповнене післяопераційною сполучно-променевою терапією – дистанційною телегамматерапією на ділянку малого таза в дозі 40 гр в поєднанні з брахітерапією на куксу піхви в дозі 30 гр. З I стадією проліковано 77 пацієнток, з II – 20 пацієнток, з III – 17 пацієнток, з IV – 3 пацієнтки.

64 хворі отримали модифіковане лікування в об'ємі пангістеректомії з двобічною тазовою лімфаденектомією, доповнене інфраколярною оментектомією. В післяопераційний період проводилось хіміопроменеве лікування: променева терапія (дистанційне опромінення (СОД 40 гр) ділянки малого таза і парааортальної зони та брахітерапію (СОД 30 гр) на куксу та стінки піхви) доповнена поліхіміотерапією в циклічному режимі з розрахунку цисплатин – 75 мг/м², циклофосфамід – 750 мг/м² (6 одноденних циклів). З I стадією проліковано 29 пацієнток, з II – 14 пацієнток, з III – 14 пацієнток, з 4-7 пацієнток.

В нашому дослідженні усі пацієнтки отримували супровідну терапію, скеровану на ліквідацію побічних ефектів (детоксикаційну, гемостимулюючу, гепатопротекторну, загальнозміцнюючу). Додатково пацієнткам, що отримували модифіковане лікування, при проведенні поліхіміотерапії застосовували антиеметики групи антагоністів рецепторів серотоніну, найчастіше ондансетрон (Зофран). Дані заходи були скеровані на збереження циклічності режиму.

При розповсюдженні пухлинного процесу на шийку матки хворим, яким комбіноване лікування розпочинали з хірургічного етапу, виконували операцію Вертгайма.

Проаналізовано перебіг захворювання у 104 хворих, де термін спостереження після завершення лікування склав не менше 36 місяців. 68 пацієнток отримали стандартне лікування, 36 пацієнток – модифіковане (табл.1, 2).

Таблиця 1. Розподіл хворих залежно від морфологічно будови пухлини

Морфологічна структура пухлини	Кількість хворих, яким проведено модифіковане лікування	Кількість хворих в контрольній групі
Мезонефро дна карцинома	13	15
Серозний папілярний рак	4	2
Залозисто-плоскоклітний рак	4	3
Плоскоклітний рак	1	0
Низькодиференційована аденокарцинома	6	11
Морфологічний мікст	8	37
Всього	36	68

Таблиця 2. Розподіл хворих залежно від стадії (хірургічне стадіювання)

Морфологічна структура пухлини	Кількість хворих, яким проведено модифіковане лікування	Кількість хворих в контрольній групі
I стадія	16	52
II стадія	6	8
III стадія	11	8
IV стадія	3	0
Всього	36	68

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано частоту рецидивування і смертність серед пацієнок з I-III стадією раку ендометрія із несприятливою морфологією, що отримали модифіковане лікування порівняно з такими, що отримали традиційне. Частота виникнення рецидивів серед пацієнок, що отримали модифіковане лікування склала 12,28 % (7 з 57 хворих). У пацієнок, що отримали лікування за традиційними схемами, рецидиви виникли у 29 хворих із 114, що становить 32 % (p=0,0466). Смертність серед пацієнок, що отримали модифіковане лікування, склала 8,78 % (5 з 57 хворих), смертність до одного року з моменту встановлення діагнозу – 0. У групі хворих, яким проведено лікування в традиційному об'ємі, померло 21,9 % пацієнок (25 з 114, p=0,0330), смертність до одного року з моменту встановлення діагнозу склала 7,02 % (8 пацієнок, p=0,0405).

Не менше 24 місяців після закінчення лікування пройшло у 146 пацієнок. Серед 97 хворих, які отримали лікування в традиційному об'ємі, рецидиви виникли у 24 пацієнок (25 %), померло 22 пацієнки (22,92 %). Серед 49 хворих, які отримали модифіковане лікування, рецидиви виникли у 6 пацієнок (15,9 %, p=0,0729), померло 4 хворих (8,16 %, p=0,0285).

Проведено порівняльний аналіз показників виживання, частоти рецидивування і тривалості безрецидивного періоду залежно від стадії захворювання між групами пацієнок з прогностично несприятливими морфологічними формами

раку ендометрія, які отримали модифіковане і традиційне лікування з терміном спостереження понад 36 місяців (табл. 3-8).

Серед 3 пацієнок з IV стадією захворювання, пролікованих за традиційними схемами, 2 померло через 3 місяці від початку лікування, 1 хвора перебуває під спостереженням 24 місяці. Серед 7 пацієнок з IV стадією захворювання, що отримали модифіковане лікування, 5 померло через (5,2±2,64) місяці від початку лікування, 2 хворі перебували під спостереженням (18 місяців і 48 місяців). Стабілізацію процесу 7 місяців від моменту встановлення діагнозу у пацієнки з IV стадією серозно папілярно карциноми ендометрія спостерігали Е. Resnik і співав. при застосуванні доопераційно поліхіміотерапі (3 цикли паклітакселу з карбоплатином), після чого було проведено радикальне хірургічне лікування з наступним продовженням поліхіміотерапі [21].

У сучасній літературі нема однастайності щодо ролі ад'ювантно хіміотерапі, розширення об'єму хірургічного втручання та променевої терапі в лікуванні хворих з прогностично несприятливими формами раку ендометрія [7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28]. З одного боку представлені результати, що демонструють ефективність ад'ювантно хіміотерапі [7, 16, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31], та розширення об'єму операції за рахунок заочеревинно лімфаденектомії [7,22,23] в ранніх стадіях раку ендометрія. З іншого боку, наявні дані про відсутність позитивного впливу згаданих чинників на результати лікування хворих з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія

Таблиця 3. Виживання хворих (I стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0455

	До 12 міс.	13-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=16)	16 (100 %)	16 (100 %)	15 (93,7 %)	15 (93,75 %)
T (n=52)	51 (98,08 %)	47 (90,38 %)	42 (80,77 %)	40 (76,92 %)

Таблиця 5. Виживання хворих (II-III стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0008

	До 12 міс.	13-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=17)	17 (100 %)	16 (94,12 %)	15 (88,24 %)	14 (82,35 %)
T (n=16)	13 (81,25 %)	12 (75 %)	10 (62,5 %)	10 (62,5 %)

Таблиця 7. Виживання хворих (I-III стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0120

	До 12	13-24	25-36	>36 міс.
M (n=33)	33 (100 %)	32 (96,97 %)	30 (90,91 %)	29 (87,88 %)
T (n=68)	64 (94,12 %)	59 (86,76 %)	52 (76,47 %)	50 (73,53 %)

Таблиця 4. Безрецидивний період (I стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0091

	До 12 міс.	12-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=16)	16 (100 %)	15 (93,75 %)	15 (93,75 %)	15 (93,75 %)
T (n=52)	46 (88,46 %)	44 (84,62 %)	40 (76,92 %)	38 (73,08 %)

Таблиця 6. Безрецидивний період (II-III стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0311

	До 12 міс.	12-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=17)	16 (94,12 %)	13 (76,47 %)	13 (76,47 %)	13 (76,47 %)
T (n=16)	11 (68,75 %)	11 (68,75 %)	10 (62,5 %)	10 (62,5 %)

Таблиця 8. Безрецидивний період (I-III стадія, хірургічне стадіювання), p=0,0202

	До 12 міс.	12-24 міс.	25-36 міс.	>36 міс.
M (n=33)	31 (93,94 %)	28 (84,85 %)	28 (84,85 %)	28 (84,85 %)
T (n=68)	58 (85,29 %)	55 (80,88 %)	50 (73,53 %)	48 (70,59 %)

[25]. Дискутабельним залишається вибір цитостатика. Препарати платини здатні інгібувати функцію MDR-транспортерів – білків, за посередництвом яких реалізується найбільш поширений тип медикаментозно резистентності раку до протипухлинних препаратів – MultiDrug Resistance (MDR) [32]. Про ефективність застосування препаратів платини в лікуванні розповсюджених форм раку ендометрія ствердило рандомізоване дослідження GOG [29]. Хіміотерапія і опромінення, діючи синергічно при одночасному застосуванні, ведуть до знищення більшої кількості пухлинних клітин, аніж при використанні кожного методу окремо. Опромінення впливає безпосередньо на пухлину і зони регіонарного метастазування, тоді як хіміотерапія скерована на знищення віддалених мікроскопічних метастазів [16, 30, 33].

Подібність серозно папілярно карциноми ендометрія з раком яєчників гістологічно і тенденцією до інтраперитонеального поширення зумовлює можливість застосування хіміотерапії [16, 27]. M.G. Kelly і співав., W.K. Nuh і співав., C. Trope і співав. вважають, що лише пацієнтки з IA стадією серозно папілярно карциноми, у яких пухлина була видалена під час діагностичного вишкрібання матки і в післяопераційному матеріалі при патоморфологічному дослідженні не знайдено залишків карциноми можуть підлягати спостереженню, тоді як усі інші випадки IA стадії, як і IB, IC, II, III стадії підлягають ад'ювантній хіміопроменевої терапії [4, 34, 35, 36].

За нашими даними, розширення хірургічного об'єму за рахунок оментектомії та двобічно тазово лімфаденектомії забезпечує адекватне стадіювання ПНМФРЕ і радикальність оперативного втручання. Включення хіміотерапевтичного компонента в комплексне лікування ПНМФРЕ за модифікованою схемою забезпечує додатково контроль за гематогенними метастазами [17, 18, 29, 31]. Розширення полів опромінення в комбінованому лікуванні ПНМФРЕ забезпечує контроль над виникненням як локальних рецидивів (опромінення кукси і стінок піхви, зон регіонарного метастазування), так і віддалених метастазів (параортальні лімфатичні вузли). Подібні спроби здійснювалися Н. Yahata і співав., К.Т. Murphy і співав., які продемонстрували покращання виживання [26, 31]. RTOG, провівши попередню оцінку значення ад'ювантно хіміопроменевої терапії у пацієнток з прогностично несприятливими формами раку ендометрія, ствердила необхідність подальших широкомасштабних проспективних рандомізованих досліджень [37].

За нашими даними, виживання хворих, які отримали модифіковане лікування, було кращим аніж серед пацієнток, пролікованих за традиційними схемами. Звертає на себе увагу, що серед пацієнток з I-III стадією захворювання, що отримали традиційне лікування, смертність до року складала 7,02 %. Усі пацієнтки, що отримали модифіковане лікування, прожили більше року. Відповідно частота рецидивування у них була нижчою. Н. Yahata і співав. отримали подібні результати [26].

Якщо загальна смертність від раку ендометрія становить 8,0 на 100 тис. жіночого населення, за даними національного канцер-реєстру України [38], то серед пацієнток з прогностично несприятливими формами раку ендометрія цей показник є значно вищим [7, 22]. Смертність у пацієнток контролюно та досліджувано груп з FIGO I стадією ПНМФРЕ протягом 1-го року спостереження суттєво не відрізнялися. Проте починаючи з 2-го року спостереження відмічено зростання показника смертності у групі пацієнток, пролікованих за традиційними схемами. За даними Reddy і співав. [5], 3-річне виживання серед пацієнток з серозним папілярним раком ендометрія складає 57,3 %. За даними V.M. Abeler і співав. [39], 5-річне виживання пацієнток з мезонефро дною карциномою ендометрія складає 43 %, зокрема для I стадії – 54-72 %.

Частота рецидивування у групі пацієнток, які отримали модифіковане лікування, була нижчою, ніж в контрольній групі. Усі рецидиви виникли після 12 місяців спостереження, тоді як серед пацієнток, пролікованих за традиційною схемою, 6 рецидивів з 14 (42,86 %) виникли до 12 місяців від закінчення лікування. D. Vancher-Todesca і співав. відмітили збільшення показника 5-річного виживання серед хворих з серозною папілярною карциномою до 80 % після застосування ад'ювантно поліхіміотерапії (цисплатин в поєднанні з циклофосфамідом або карбоплатин) порівняно з 30 % при застосуванні лише післяопераційно променевої терапії [1]. Аналогічні результати продемонстровані А.Ф. Урманчєєвою і співав. [22], Н. Yahata і співав. [26], що свідчить на користь модифікованого хірургічного і ад'ювантного хіміопроменевого лікування.

ВИСНОВКИ Включення в план комбінованого лікування поліхіміотерапії на основі препаратів платини та розширення об'єму хірургічного лікування і полів опромінення вірогідно зменшує частоту раннього і загального рецидивування і покращує виживання у хворих з прогностично несприятливими формами раку ендометрія, особливо у III стадії захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ueda S.M., Kapp D.S., Cheung M.K. et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, № 2. – P. 218.
2. Ульрих Е.А., Нейштадт Л.Э. Редкие формы рака тела матки // *Практическая онкология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 68-77.
3. Cirisano F.D., Robboy S.J., Dodge R.K. et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 77, № 1. – P. 55-65.
4. Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 433-446.
5. Reddy S., Kudelka A. et al. Tumors of the uterine corpus // *Med. Oncol. Comprehensive Rev.* – 1997.
6. Kato D.T., Ferry J.A., Goodman A. et al. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial carcinoma // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol. 6. – P. 93-108.
7. Урманчєєва А.Ф., Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. и др. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности) // *Вопросы онкологии.* – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 679-683.
8. Gallion H., van Nagell J., Powell D. et al. Stage I serous papillary carcinoma of the endometrium // *Cancer.* – 1989. – Vol. 63, № 11. – P. 2224-2228.
9. Левицька Н.М., Володько Н.А., Соломко Б.І., Петрончак О.А., Соломко О.Б. Особливості епідеміології раку ендометрія у Львівській області. Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні питання діагностики та лікування хворих на гормонозалежні злоякісні новоутворення". Черкаси, 27-28 листопада 2008 р. // *Здоров'я жінчини.* – 2008. – Т.36, №3, ч.2. – с.41-45.
10. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri // *J. Epidemiol. Biostat.* – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 47-86.
11. Vancher-Todesca D., Neunteufl W., Williams K.E. et al. Influence of postoperative treatment on survival in patients with uterine papillary serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 71, № 3. – P. 344-347.
12. Gehrig P.A., Groben P.A., Fowler W.C.Jr. et al. Noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97, № 1. – P. 153-157.
13. Hendrickson M., Ross J., Eifel P. et al. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol. 6, № 2. – P. 93-108.
14. Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.S. et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, № 9213. – P. 1404-1411.
15. Aalders J., Abeler V., Kolstad P., Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients // *Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 56, № 4. – P. 419-427.
16. Havrilesky L.J., Secord A.A., Bae-Jump V. et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 105, № 3. – P. 677-682.

17. Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М. та ін. Оптимізація лікування хворих на прогностично несприятливі форми раку ендометрія. Матеріали науково-практичної конференції "Хіміотерапія в лікуванні онкогінекологічних хворих". Чернігів, 15-16 вересня 2005 р. // Здоров'я жінчини. – 2005. – Т. 22, № 2, ч. 2. – С. 44-46.
18. Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М. та ін. Хемопроменевий компонент у комплексному лікуванні прогностично несприятливих морфологічних форм раку тіла матки // Український радіологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 189-192.
19. Bristow R.E., Asrari F., Trimble E.L., Montz F.J. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (Stage I-III) disease // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 81, № 2. – P. 92-99.
20. Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear cell and papillary serous cancer: treatment options // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 433-446.
21. Resnik E., Taxu G. Neoadjuvant chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62, № 1. – P. 123-127.
22. Урманчєєва А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // *Практическая онкология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 41-51.
23. Gehrig P.A. Uterine papillary serous carcinoma: a review // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 6, № 8. – P. 809-816.
24. Kristensen G., Trope C. Endometrial cancer: the management of high-risk disease // *Curr. Oncol. Rep.* – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 471-475.
25. Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Lertbutsayanukul C. Adjuvant therapy for early-stage endometrial cancer: a review // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 949-956.
26. Yahata H., Hirakawa T., Fujita T. et al. // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 317-321.
27. Creasman W.T., Kehler M.F., Odicino F. et al. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 95, № 3. – P. 593-596.
28. Aoki Y., Watanabe M., Amikura T. et al. Adjuvant chemotherapy as treatment of high-risk stage I and II endometrial cancer // *Gynecol. Oncology.* – 2004. – Vol. 94, № 2. – P. 333-339.
29. Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H. et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 36-44.
30. Takeshima N., Umayahara K., Fujiwara K. et al. Effectiveness of postoperative chemotherapy for para-aortic lymph node metastasis of endometrial cancer. // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 102, № 2. – P. 214-217.
31. Murphy K.T., Rotmensch J., Yamada S.D. et al. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implication for adjuvant radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 55, № 5. – P. 1272-1276.
32. Богуш Т.А. Фармакологическая стратегия преодоления фенотипа множественной лекарственной резистентности немелкоклеточного рака легкого. XII Российский онкологический конгресс. 18-20 ноября 2008 г. – Москва, материалы конгресса. – С. 84-88.
33. Канаєв С.В. Обоснование использования цитостатиков в качестве радиосенсибилизаторов при химиолучевом лечении злокачественных опухолей. XII Российский онкологический конгресс. 18-20 ноября 2008 г. – Москва, материалы конгресса. – С. 127-129.
34. Kelly M.G., O'Malley D., Hui P. et al. Patients with uterine papillary serous cancers may benefit from adjuvant platinum-based chemoradiation // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 95, № 3. – P. 469-473.
35. Huh W.K., Powell M., Leath C.A. 3rd et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical stage I patients with and without adjuvant therapy // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91, № 3. – P. 470-475.
36. Kelly M.G., O'Malley D., Hui P. et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 98, № 3. – P. 353-359.
37. Greven K., Winter K., Underhill K. et al. Preliminary analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59, № 3. – P. 168-173.
38. Рак в Україні 2005-2006 рр. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Інститут онкології АМН України // Бюлетень національного канцер-реєстру України № 8. Ки в 2007. ст.44.
39. Abeler V.M., Kjørstad K.E. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population // *Cancer.* – 1991. – Vol. 67, № 12. – P. 1740-1747.

УДК 616.24-006.6-031-076-085.28

Шевченко А.І., Каджоян А.В., Жданов В.В.

ХІМІОТЕРАПІЯ У КОМБІНАЦІ З ВИСОКОДОЗНОЮ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ

Запорізький державний медичний університет

ХІМІОТЕРАПІЯ У КОМБІНАЦІ З ВИСОКОДОЗНОЮ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ – За допомогою імуногістохімічних методів проаналізовано рівень експресії рецепторів естрогену (ER) та епідермального фактора росту в операційному матеріалі 50 хворих. Ми встановили наявність ER у 34 хворих, EFGFR – у 23, ER та EFGFR – у 16. У 7 хворих вони не знайдені. Враховуючи отримані результати, ми провели 56 хворим з місцеворозповсюдженим раком легень хіміотерапевтичне лікування на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Контрольну групу склали 47 хворих, яким було проведено тільки хіміотерапевтичне лікування. Всіх хворих віднесено за загальним статусом до категорій 0-2 за шкалою EGOG, яким раніше не проводились хіміо- або гормонотерапія. Всім хворим було проведено променеву терапію за стандартною схемою. Доза тамоксифену дорівнювала 120 мг на добу і розподілялась на два прийоми: 60 мг вранці і 60 мг ввечері, причому лікування починали за 4 дні до початку хіміотерапії, продовжували протягом всього циклу і 3-4 дні після завершення. Об'єктивний лікувальний ефект хіміотерапії з додаванням високих доз тамоксифену у хворих з місцеворозповсюдженим раком легень був оцінений після 3-4-х курсів лікування. Ми встановили, що в групі пацієнтів, які отримали хіміотерапію в комбінації з тамоксифеном, частковий регрес був майже у 2 рази більшим, і склав 50% (у контрольній групі – 27,7%). Крім того, стабілізація процесу в 1 групі була значно вищою і склала 35,7% (у контрольній групі – 29,8%). Прогресування захворювання спостерігалось у 14,3% випадків серед пацієнтів,

які отримували терапію тамоксифеном, тоді як у контрольній групі прогресування процесу констатовано у 42,5% хворих.

ХІМІОТЕРАПІЯ В КОМБІНАЦІІ С ВИСОКОДОЗНОЮ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЄЮ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКА ЛЕГКИХ З УРАХУВАННЯМ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ ОПУХОЛИ – С помощью иммуногистохимических методов проанализирован уровень экспрессии (EFG) в операционном материале 50 больных раком легких. Мы установили наличие ER у 34 больных, EFGFR – у 23, ER та EFGFR – у 16. У 7 больных они не найдены. Учитывая полученные результаты, мы провели 56 больным с местнораспространенным немелкоклеточным раком легких химиотерапевтическое лечение на фоне высокодозной тамоксифенотерапии на базе Запорожского областного клинического онкологического диспансера. Контрольную группу составили 47 больных, которым было проведено только химиотерапевтическое лечение. По общему статусу все больные относились к категории 0-2 по шкале EGOG, которым ранее не проводились химио- или гормонотерапия. Все больные получили лучевую терапию по стандартной схеме. Доза тамоксифена составляла 120 мг в сутки и распределялась на два приема: 60 мг утром и 60 мг вечером, причем лечение начинали за 3-4 дня до начала химиотерапии, продолжали на протяжении всего цикла и 3-4 дней после ее окончания. Объективный лечебный эффект тамоксифена у больных с местнораспространенным немелкоклеточным раком легких был оценен после 3-4-х курсов лечения. Мы установили, что в группе пациентов, получавших в комбинации терапию тамоксифеном, частичный регресс был в более чем в 2 раза больше, что составило 32,4% по сравнению с контрольной группой