

ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ІНВАЗИВНИХ ФОРМ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ТА СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВИ ЙОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку впродовж 15 років проводяться дослідження з визначення індивідуальних підходів до консервативного лікування хворих на місцево поширені форми раку шийки матки (МП РШМ). Розроблені ефективні методи комплексної консервативної терапії хворих на МП РШМ. Застосовані цитотоксичні препарати в радіомодифікуючих дозах у процесі поєднаної променевої терапії. Проведено лікування й аналіз отриманих клінічних та інструментальних моніторингових даних у 149 хворих на МП РШМ, що склали 3 досліджувані (110 хворих) та контрольну (39 хворих) групи. Ефективність хіміопроменевої терапії (ХПТ) оцінювали за ступенем регресії пухлин, динамікою показників моніторингових обстежень і динамікою молекулярно-генетичних параметрів пухлини, отриманих за допомогою ДНК-проточної цитофлуорометрії та вираженістю токсичних проявів. Позитивний відгук пухлин у хворих на МП РШМ після повного курсу ХПТ досліджених груп збільшився, порівняно зі стандартним методом. Токсичні ефекти лікування за їх кількістю і ступенем проявів у досліджених групах хворих не перевищували II ступеня. Використання радіомодифікуючих засобів у процесі ППТ сприяло прискоренню темпів і збільшенню ступеня регресії пухлин шийки матки.

Ключові слова: рак шийки матки, хіміопроменева терапія, радіомодифікатори, молекулярно-генетичні параметри пухлини.

В отделении радиационной онкологии Национального института рака в течении 15 лет проводятся исследования по определению индивидуальных подходов к консервативному лечению больных местно распространенными формами рака шейки матки (MP PШM). Разработаны эффективные методы комплексной консервативной терапии больных MP PШM. В процессе сочетанной лучевой терапии применялись цитотоксические препараты в радиомодифицирующих дозах. Проведено лечение и анализ полученных клинических и инструментальных мониторинговых данных 149 больных MP PШM, которые составили 3 исследованные (110 больных) и одну контрольную (39 больных) группы. Эффективность химиолучевой терапии (ХЛТ) оценивали по степени регрессии опухолей, динамике показателей мониторинговых исследований и динамике молекулярно-генетических параметров опухоли, полученных при помощи ДНК-проточной цитофлуорометрии и выраженностью токсических проявлений. Положительный ответ опухолей у больных MP PШM после полного курса ХЛТ исследованных групп увеличился, сравнительно со стандартным методом. Токсические эффекты лечения по их количеству и степени проявлений в исследованных группах больных не превышали II степени. Использование радиомодифицирующих средств в процессе сочетанной лучевой терапии способствовало ускорению темпов и увеличению степени регрессии опухолей шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевая терапия, радиомодификаторы, молекулярно-генетические параметры опухоли.

Methods of individual attack to the conservative treatment of patients with advanced forms of cervical cancer (ACC) are investigated during 15 years in the department for radiooncology of National Cancer Institute. Effective methods of combined conservative therapy of patients with ACC are developed. Cytotoxic medications in radiomodified doses are used by combined radiation treatment. 149 patients with ACC, who formed 3 researched groups (110 patients) and one control group (39 patients), were treated and obtained results of clinical and instrument data were analyzed. The effectiveness of the chemical radiotherapy (CRT) was assessed by the regress degree of tumor, the index dynamics of monitoring and the dynamics of molecular-

genetic parameters of tumor. The positive report of patients with ACC increased after full course of CRT in comparison with standard methods. On account of number and degree of toxic expressions the effect of treatment didn't exceed II grade. The use of radiomodifying remedies during the process of combined radiotherapy contributed to regressing acceleration and expansion of cervical cancer.

Key words: *cervical cancer, chemical radiotherapy, radiomodifier, molecular-genetics parameters of tumor.*

Вступ. За оперативною інформацією Національного канцерреєстру в 2011 р., у структурі онкологічної захворюваності РШМ в Україні посідав IV місце, показник захворюваності на 100 тис. жіночого населення складав 20,3. Особливу стурбованість викликає той факт, що в структурі смертності від онкологічних захворювань протягом останніх років у віковій групі 15-29 та 30-54 р. РШМ займає 2-3 місце (понад 10 %), 15,9 % первинних хворих не пережили й року після встановлення діагнозу [1-5].

На сучасному етапі розвитку онкогінекології відомі такі основні методи лікування хворих на РШМ: хірургічний, променевий, хіміотерапевтичний та біотерапія, яка не має самостійного значення, але належить до системного проапоптотичного, специфічного та неспецифічного імунокоригуючого лікування. Поєднання двох методів належить до комбі-нованого, а поєднання трьох і більше – до комп-лексного лікування [1-5].

Основними засобами лікувального впливу на інфільтративні форми РШМ є поєднана променева терапія (ППТ), хірургічне і комбіноване лікування.

Однією з найбільш поширених помилок при лікуванні РШМ є недостатня первинна діагностика, недооцінка розповсюдженості процесу і, як наслідок, застосування неадекватних технологій лікування [6-8].

На ранніх стадіях інвазивного РШМ (ІВ₁, ІА, Т < 4 см) прогноз захворювання сприятливий. За результатами рандомізованих досліджень, цілко-овитого одужання пацієнток можна досягти за допомогою радикального оперативного втручання або променевої терапії (ПТ). Вибір тактики лікування залежить від досвіду лікарів, наявності ресурсів лікувального закладу, супутньої патології пацієнтки, віку та її бажання [6-8; 12].

Згідно з даними FIGO (2006 р.) про результати лікування злоякісних пухлин жіночої статевої сфери, загальна 5-річна виживаність хворих на РШМ, яким проводили тільки оперативне лікування, складає при ІА₁ стадії – 98,2 %, при ІА₂ – 99,0 %, при ІВ₁ – 94,8 %, ІВ₂ – 87,4 %, ІА – 83,8 %, при ІВ – 82,1 %. Вирішальним фактором прогнозу для хворих на операбельні форми РШМ ІВ – ІА стадій є наявність метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. При поширенні процесу на регіонарні лімфовузли тазу загальна 5-річна виживаність хворих знижується на 15-30 %, залежно від поширеності процесу, і не перевищує 25 % при метастазах у поперекові лімфатичні вузли. За даними РОНЦ ім. Н. Н. Блохіна РАМН, загальна і безрецидивна 5-річна виживаність хворих на РШМ із рT_{1b}N₀M₀ становить 93,5 %, при рT_{1b}N₁M₀ – 70,0 % [6; 8-12].

За даними Perez С. А, частота локорегіонального лімфогенного метастазування у хворих на місцево поширені форми (МП) РШМ корелює з розмірами пухлини та її агресивним потенціалом. При розмірі первинного вогнища до 4 см метастатичний процес уражає регіонарні лімфовузли не частіше, ніж у 6 % випадків, при розмірі пухлини більше 4 см – у 35,1 % [6; 12; 13].

Можливості оперативного втручання при поширених карциномах шийки матки обмежуються резектабельністю пухлини та її поширеністю на оточуючі тканини. При операбельних чи умовно операбельних формах РШМ методом вибору є комбіноване лікування із застосуванням технологій доопераційного чи післяопераційного опромінення. Останнім часом дискутується питання про доцільність застосування неoad'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) та хіміопроменевої терапії (ХПТ). У НДЦ ім. Н. Н. Петрова МОЗ РФ досліджували можливість застосування доопераційної ХПТ із використанням препаратів платини (СР) у комбінованому лікуванні карцином шийки матки T_{1b-2ab}N₀₋₁M₀. Аналізуючи результати комбінованого лікування і неoad'ювантної ПТ та ХПТ автори дійшли висновку, що у хворих на РШМ, яким проводили доопераційну ХПТ із препаратами платини, можливість виконання радикального хірургічного втручання зросла з 69 % до 87 %, а 2-річна загальна і безрецидивна виживаність пацієнток – із 89,4 % до 92,6 % [9-11; 14].

Нерезектабельні локально регіонарні та регіонарно метастатичні форми РШМ, які становлять близько 70 % із числа вперше виявлених в Україні, потребують застосування консервативних методів лікування: ПТ та/або ХПТ [11; 12; 14-16; 20].

Ефективність ПТ поширених форм карцином шийки матки за критерієм 5-річної виживаності коливається в межах 39-80 %. Від 30 до 45 % хворих гинуть упродовж найближчих 5 років, унаслідок прогресування основного захворювання. На результати променевого лікування МП РШМ суттєво впливає поширеність пухлинного процесу, його морфологічна структура, анатомічні особливості, чутливість/резистентність пухлини до цитотоксичного впливу опромінення та інші фактори, що формують індивідуальний прогноз захворювання [5; 15; 16].

Вибір адекватної тактики лікування РШМ передбачає:

- визначення меж пухлинного процесу, його морфологічних та молекулярно-генетичних характеристик;
- раціональний вибір засобів та методів лікування;
- вибір відповідних схем і режимів впливів, послідовне застосування сучасних технологій лікування;

- моніторинг ефективності лікування і прогнозу захворювання;
- визначення і оцінка співвідношення біоетики та якості життя хворих [6; 12; 16; 20].

Індивідуальний прогноз злоякісних захворювань формується за сукупністю клінічних, морфологічних і генетичних параметрів пухлини, стану хворого, адекватністю лікувальних програм.

Головними чинниками прогнозу консервативної терапії регіонарно поширених форм РШМ є:

- об'єм новоутворення, його анатомічні особливості (ступінь залучення до пухлинного процесу цервікального каналу, ендометрію і т. п.);
- морфологічна структура пухлини;
- наявність/відсутність відомостей про метастатичне ураження регіональних лімфатичних вузлів;
- молекулярно-генетичні особливості пухлинного процесу, що характеризують його агресивний потенціал і чутливість до цитотоксичних впливів;
- наявність/відсутність відомостей про інфікованість високоонкогенними ДНК-вірусами людини;
- вік хворих, їх конституційний склад та оцінка якості життя;
- наявність/відсутність вторинної анемії, зумовленої основним процесом, нейтро- та/або тромбоцитопенії;
- наявність/відсутність екстрагенітальної патології, що може посилити імовірність токсичних проявів цитотоксичної терапії;
- тривалість курсу ПТ, сумарні осередкові дози (СОД) і режими їх дроблення;
- застосування технологій, що посилюють терапевтичний ефект ПТ [15-17; 20].

Чутливість/резистентність пухлин шийки матки до цитотоксичних впливів зумовлюється їх молекулярно-генетичними і кінетичними характеристиками. Тому визначення цих параметрів у матеріалі біопсій шийки матки за допомогою методу проточної ДНК-цитофлуориметрії (ПЦФ) до початку лікування є важливим етапом у виборі індивідуальної тактики консервативної терапії. У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку (НІР) із 2005 р. проводиться дослідження щодо впливу агресивності та проліферативної активності місцево поширених злоякісних пухлин шийки матки на прогноз консервативного лікування. Враховуючи, що у хворих на інвазивні форми РШМ анеуплоїдія і збільшення фракції S-фазних клітин (> 14 %) асоціюється з негативним прогнозом захворювання, зниження проліферативної активності і зникнення анеуплоїдії впродовж та/або після проведення ПТ може розглядатись як свідчення вираженого протипухлинного ефекту. Наявність анеуплоїдних клітин у біопсійному матеріалі шийки матки по завершенню консервативної терапії вказує на високу ймовірність раннього рецидивування пухлини [4; 15-20].

На кінцевий біологічний ефект радіотерапії суттєво впливають умови опромінення: адекватність розподілу енергії фотонів у просторі й часі, дотримання рівня радіотолерантності оточуючих пухлину неушкоджених органів і тканин. Досягти максимальної резорбції місцево поширених карцином шийки матки з мінімальним

ушкодженням у зонах ризику, тобто розширити радіотерапевтичний інтервал, можна шляхом використання засобів, що селективно модулюють радіочутливість [6; 12; 15; 16; 20].

Вибір хіміорадіомодифікуючих агентів у ролі радіомодифікаторів зумовлено полівалентністю механізмів їх дії, а саме: безпосередньо цитотоксичний вплив на пухлину, посилення її променевої деструкції за рахунок девіталізації резистентних до опромінення пухлинних клонів, синхронізація клітинних циклів і порушення механізмів репарації сублетальних ушкоджень ДНК, вплив на гіпоксію, комбіновані ефекти. Важливою перевагою препаратів фторпіримідинового ряду є те, що при поєднанні цитотоксичної дії цих препаратів й опромінення створюються додаткові, ще недостатньо вивчені, циторедуктивні ефекти, що засвідчено в наукових повідомленнях [11; 15; 16-20].

Застосування ІФН сприяє підвищенню чутливості пухлинних клонів до терапевтичного цитотоксичного впливу опромінення й вищезазначених хіміопрепаратів, а також їх здатності посилювати апоптоз пухлинних клонів, зумовлений впливом іонізуючого випромінювання. Клінічні дослідження виявили синергізм антипроліферативної дії фторпі-римідинів та ІФН. Існують наукові дані про антиметастатичну дію ІФН, особливо на ранніх стадіях метастатичного процесу (сприяє ірадикації мікрOMETASTAZIV) [15; 18; 20].

У відділенні радіаційної онкології НІР розроблені методи ХПТ при МП РШМ, які ґрунтуються на використанні радіомодельючих властивостей цитостатичних препаратів: фторпіримідинового ряду (5-ФУ, кселода/ентал, фторафур), цисплатину (СР), гідроксисечовини та інтерферону (ІФН). Визначені показання та протипоказання до їх застосування [15; 16; 20].

Найважливішими факторами прогнозу консервативної терапії МП РШМ є ступінь і темпи регресії пухлини у відповідь на цитотоксичні впливи [11; 12; 16; 20].

У 1994 р. Європейська організація з дослідження та лікування раку (ЕОРТС), Національний інститут раку США (NCI) та Дослідницька клінічна група Національного інституту раку Канади з метою уніфікації результатів клінічних досліджень затвердили критерії оцінки регресії солідних пухлин – Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST). Згідно з критеріями RECIST, ступінь регресії пухлинних утворень можна визначати за динамікою найбільших розмірів зображення первинного пухлинного вогнища (дані сучасних засобів візуалізації) у порівнянні з клінічними та морфологічними показниками. Повна регресія передбачає зникнення утвореннямішені; часткова – зменшення суми найбільших діаметрів утвореннямішені хоча б на 30 %; стабілізація – відсутність достатнього зменшення пухлинного утворення, щоб кваліфікувати результат лікування як часткову регресію, і збільшення пухлини, щоб розцінювати це як прогресування хвороби (порівнюється найменша сума найбільших діаметрів від початку дослідження); прогресування – зростання суми найбільших діаметрів утвореннямішені не менш ніж на 20 % (порівнюється найменша сума найбільших діаметрів, зафіксованих від початку

лікування) або поява одного чи більше нових утворень.

У ролі додаткового критерію ефективності консервативного лікування МП РШМ можна використовувати динаміку молекулярно-генетичних параметрів пухлини, отриманих за допомогою ПЦФ та морфологічний контроль.

Матеріал та методи дослідження. У відділенні радіаційної онкології НР упродовж останніх 15 років проводяться дослідження з визначення індивідуальних підходів до консервативного лікування хворих на МП РШМ. Із 2001 р. при лікуванні хворих на МП РШМ у ролі хіміорадіомодифікаторів використовуються препарати фторпіримідинового ряду.

У 2009-2012 роках продовжено дослідження з метою підвищення ефективності ХПТ за допомогою хіміорадіомодифікаторів. Проведено лікування 149 хворих на МП РШМ за попередньо розробленими методами.

Критерії відбору пацієнтів для включення в дослідження:

- морфологічна ідентифікація РШМ;
- вік від 20 до 74 років;
- відсутність попереднього спеціального лікування з приводу РШМ;
- відсутність протипоказань до цитотоксичної терапії;
- ретельне обстеження з метою визначення параметрів пухлинного процесу та інших факторів прогнозу консервативної терапії МП РШМ, а також наявності/відсутності екстрагенітальної патології, що може посилити його токсичні прояви;
- письмова згода пацієнтів на участь у дослідженні та їх інформованість про можливі токсичні наслідки лікування

Індивідуальні підходи до консервативного лікування хворих на МП РШМ формували на підставі поширеності процесу, морфологічних особливостей пухлини, характеру і форми її анатомічного поширення, особливостей ДНК-статусу, наявності/відсутності інфікованості високоонкогенними папіломавірусами людини, метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів та інших факторів прогнозу.

Первинне пухлинне вогнище оцінювали згідно з даними клінічного обстеження хворих на МП РШМ з урахуванням зображень, отриманих за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), магніторезонансної томографії (МРТ).

Високоонкогенні ДНК- папіломавіруси людини виявлено у 104 хворих (69,8 %) зі 149 обстежених.

Залежно від методу терапії, пацієнтки були розподілені на 4 групи: 3 основні (110 хворих) та 1 контрольна (39 пацієнток).

До I основної групи (ППТ + кселода/ентал + лаферон) увійшли 35 хворих на МП РШМ ($T_{2b}-3bN_0-1M_0$), яким проводили ППТ за радикальною програмою на фоні кселоди/енталу в радіомодифікуючих дозах (450-500 мг кожні 12 годин, перорально) і лаферону (1 млн од., внутрішньом'язово, щодоби).

II основну групу (ППТ + фторафур + лаферон) склали 41 хворих на МП РШМ ($T_{2b}-3bN_0-1M_0$), які

впродовж ППТ отримували фторафур у радіомодифікуючих дозах (по 400 мг кожні 12 годин, перорально) та лаферон (1 млн од., внутрішньом'язово, щодоби).

I та II основні групи сформовані хворими на МП РШМ переважно аденогенного походження, ендоефітного характеру або змішаного з вираженим ендоефітним компонентом, із пухлинами великих розмірів та/або із залученням до пухлинного процесу тіла матки, із масивною інфільтрацією клітковини малого тазу.

III основну групу (ППТ+ гідроксисечовина + лаферон) становили 34 хворих на МП РШМ ($T_{2b}-3bN_0-1M_0$), епідермоїдного походження екзофітного характеру або з вираженим екзофітним компонентом, поширенням процесу на піхву, що отримували ППТ на тлі застосування лаферону (по 1 млн од. щоденно) та гідроксисечовини у дозі 40 мг/м², перорально, кожні 3 доби.

IV, контрольна група, представлена 39 хворими на МП РШМ ($T_{2b}-3bN_0-1M_0$), яким проводили курс ППТ за радикальною програмою без застосування радіомодельюючих засобів.

Хворим на регіонарно-метастатичні форми РШМ і пацієнткам з іншими ознаками негативного прогнозу захворювання, окрім посиленого місцево деструктивного пливу та ІНФ, проводили системну ПХТ із препаратами платини.

Для оцінки агресивного потенціалу, проліферативної активності пухлин та їх здатності реагувати на цитотоксичні впливи вивчали такі показники:

- уміст диплоїдних й анеуплоїдних клітин у зразку (у відсотках);
- індекс ДНК, що характеризує відношення піку інтенсивності флюоресценції анеуплоїдних клітин до диплоїдного;
- уміст клітин у різних фазах клітинного циклу для кожної популяції (окремо для диплоїдних й анеуплоїдних типів пухлин);
- індекс проліферації, який відображає інтенсивність проліферативних процесів у пухлині і визначається дольовим вмістом клітин у S-фазі життєвого циклу.

Дослідження ДНК проточної цитофлуориметрії проводили тричі: до початку консервативної терапії, після I етапу лікування та безпосередньо по його завершенню.

Чутливість до цитотоксичних впливів корелює з дольовим вмістом фракції S-фазних клітин у пухлин. Кількісно цей показник характеризується так:

- $\leq 7\%$ – низький вміст;
- $= 7\% - < 14\%$ – середній;
- $\geq 14\%$ – високий.

На несприятливий прогноз захворювання з високим ризиком прогресування пухлинного процесу вказує:

- уміст анеуплоїдних клітин $\geq 40\%$;
- кількість пухлинних клітин у G0/1-фазі клітинного циклу $< 70\%$;
- уміст S-фазних клітин $\geq 10\%$;
- проліферативний індекс понад 30% [18; 19].

Розрахунки при допроменевої топометричній підготовці (індивідуальна центрація та орієнтація полів

опромінення) проводили за допомогою тривимірної плануючої системи (ТПС) «Theraplan Plus».

Усім хворим на МП РШМ проводили ППТ, суть якої полягає в поєднанні дистанційного опромінення первинного пухлинного осередку і зон його регіонарного поширення з контактною ПТ, мішенню якої є безпосередньо пухлинне вогнище (канцероматозно змінена шийка матки, частково тіло матки та зона парацервікального трикутника).

ДПТ здійснювали на апараті ТЕРАТРОН енергією 1,25 МеВ, внутрішньопорожнинну брахіте-рапію – на гамматерапевтичній установці АГАТ-ВУ з джерелами випромінювання ⁶⁰Co (MDR).

Курс ППТ реалізовували за два етапи лікування: сумарні вогнищеві дози (СОД) від ППТ становили 80-85 Гр у тт. А та 60-65 Гр. у тт. В. Значення фактору ЧДФ не перевищували 195 оди-ниць у тт. А та 74 у тт. В.

Результати. Ефективність консервативної терапії хворих на МП РШМ оцінювали за регресією первинного пухлинного вогнища і наявністю/ відсутністю токсичних проявів лікування. Ступінь регресії пухлини визначали згідно з критеріями RECIST за динамікою найбільших розмірів первинного пух-линного вогнища.

У ролі додаткового критерію ефективності консервативного лікування МП РШМ використовували динаміку молекулярно-генетичних параметрів пухлини згідно даних ПЦФ. Свідченням ефективності лікування були такі зміни ДНК-статусу клітин пухлини: зникнення анеуплоїдії; зменшення кількості S-фазних клітин; збільшення значення індексу апоптоза.

Позитивна динаміка всіх показників ДНК-статусу клітин розглядалась як показник вираженого

лікувального ефекту. У випадках, коли в клітинах пухлини визначали лише зникнення анеуплоїдії, ефект лікування оцінювався як частковий.

Цитологічний контроль проводили при динамічному спостереженні хворих на МП РШМ після завершення консервативного лікування.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників [6; 12; 15; 16; 20].

Прояви загальної і місцевої токсичності лікування відстежували впродовж курсу ППТ і ХПТ. Проводили профілактику токсичних ускладнень лікування, яка полягала в оптимізації топометричної підготовки і дозиметричного планування курсу променевого лікування, ретельному відтворенню запланованого курсу ППТ, а також місцевій і системній медикаментозній профілактиці.

Дослідження статусу ДНК пухлин шийки матки 72 хворих виявили, що у 24 випадках (33,3 %) карциноми мали переважно анеуплоїдний характер, що є свідченням їх високого агресивного потенціалу, у 48 (66,7 %) – переважно диплоїдний, прогностично більш сприятливий.

Отримані результати молекулярно-генетичних досліджень біопсійного матеріалу пухлин шийки матки відносно агресивного потенціалу і проліферативної активності злоякісних клітин корелюють з клінічними і анатомо-морфологічними характеристиками пухлин.

У таблиці 1.1 представлені дані про реакцію пухлин шийки матки на перший етап променевої і хіміопроменевої терапії за результатами клінічних та радіологічних досліджень.

Таблиця 1.1

Позитивний відгук пухлин шийки матки у хворих на МП РШМ після I етапу ППТ залежно від методів консервативного лікування

Метод лікування	Позитивний відгук пухлин шийки матки у хворих на МП РШМ після I етапу ППТ	
	Абсолютна кількість хворих	Відсоток хворих (%)
ППТ + капецитабін +лаферон n = 35	21	60,0 %
ППТ + фторафур +лаферон n = 41	24	58,5 %
ППТ+ Гідроксисечовина + лаферон n = 34	16	47,1 %
ППТ n = 39	15	38,5 %

Із метою оцінки темпів регресії місцево поширених карцином шийки матки досліджували відгук пухлинних утворів після I етапу цитотоксичної терапії, безпосередньо після закінчення лікування і через 3 місяці по тому, зважаючи на можливість відстроченого ефекту консервативної терапії.

Дані про регресію місцево поширених карцином шийки матки безпосередньо після завершення променевої та хіміопроменевої терапії за результатами клінічних і радіологічних досліджень залежно від методу лікування наведені в таблицях 1.2, 1.3.

Таблиця 1.2

Регресія пухлин у хворих на МП РШМ безпосередньо після лікування залежно від методу консервативної терапії

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та %)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу
ППТ + капецитабін/ентал + лаферон n = 35	9 (25,7 %)	14 (40,0 %)	12 (34,3 %)	–
ППТ + фторафур+ лаферон n = 41	10 (24,4 %)	16 (39,0 %)	15 (36,6 %)	–
ППТ+ Гідроксисечовина + лаферон n = 34	8 (23,5 %)	11 (32,4 %)	13 (38,2 %)	3 (8,8 %)
ППТ n = 39	7 (17,9 %)	9 (23,1 %)	18 (46,2 %)	5 (12,8 %)

Таблиця 1.3

**Регресія пухлин шийки матки залежно від методу консервативної терапії
у хворих на МП РШМ через 3 місяці після лікування**

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та %)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу
ППТ + капецитабін/ентал+ лаферон n = 35	11 (31,4 %)	15 (42,9 %)	9 (25,7 %)	
ППТ + фторафур + лаферон n = 41	12 (29,3 %)	18 (43,9 %)	11 (26,8 %)	
ППТ+ Гідроксисечовина + лаферон n = 34	8 (23,5 %)	13 (38,2 %)	9 (26,5 %)	4 (11,8 %)
ППТ n = 39	8 (20,5 %)	11 (28,2 %)	15 (38,5 %)	5 (12,8 %)

Представлені дані свідчать про збільшення ступеня та прискорення темпів регресії пухлинних утворень у хворих із місцево поширеними карциномами шийки матки основних груп, яким ППТ проводили фон застосування препаратів фторпіримідинового ряду в радіомодифікуючих дозах і лаферону.

Застосовуючи ППТ хворих на МП РШМ із використанням хіміорадіомодифікаторів й індукторів апоптозу, враховували синергізм токсичної дії

променевої та цитостатичної терапії, толерантність критичних органів і тканин до хіміопроменевих впливів, а також можливість непрогнозованих індивідуальних реакцій. У наших спостереженнях не відзначено жодного випадку токсичних проявів лікування, що перевищували б II-й ступінь. Характеристика проявів місцевої та загальної токсичності консервативної терапії хворих на МП РШМ представлені у таблицях 1.4, 1.5.

Таблиця 1.4

**Характеристика ранніх загальних проявів токсичності
в процесі ХПТ у хворих на РШМ залежно від застосованого методу радіомодифікації**

Реакції та ускладнення	Групи хворих залежно від методу радіомодифікації			
	ППТ + капецитабін/ентал + лаферон n = 35	ППТ + фторафур+ лаферон n = 41	ППТ+ гідроксисечовина + лаферон n = 34	ППТ n = 39
	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)
Шлунково-кишкові прояви (нудота, блювота):				
I ступеня	6 (17,1)	7 (17,1)	8 (23,5)	6 (15,4)
II ступеня	2 (5,7)	2 (4,9)	2 (5,9)	2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
Гематологічні прояви (вторинна анемія / лейкопенія / тромбоцитопенія):				
I ступеня	4 (11,4) / 5 (14,3) / 3 (8,6)	4 (9,8) / 6 (14,6) / 5 (12,2)	4 (11,8) / 6 (17,6) / 7 (20,6)	5 (12,8) / 4 (10,3) / 3 (7,7)
II ступеня	2 (5,7) / 2 (5,7) / 0	2 (4,9) / 2 (4,9) / 2 (4,9)	2 (5,9) / 2 (5,9) / 2 (5,9)	2 (5,1) / 2 (5,1) / 0
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
Інтоксикаційний синдром	7 (20,0)	10 (24,4)	9 (26,5)	9 (23,1)
Хронічні маткові крововиливи до та під час ППТ	14 (40,0)	17 (41,5)	15 (44,1)	16 (41,0)

Таблиця 1.5

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

Реакції та ускладнення	Групи хворих залежно від методу радіомодифікації			
	ППТ + Капецитабін + Лаферон n = 35	ППТ + Фторафур + Лаферон n = 41	ППТ + Гідроксисечовина + лаферон n = 34	ППТ n = 39
	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)
Епідерматити / епітеліти наприкінці курсу ППТ:				
I ступеня	17 (48,6) / 21 (60,0)	20 (48,8) / 24 (58,5)	17 (44,1) / 19 (55,9)	18 (46,2) / 21 (53,8)
II ступеня	4 (11,4) / 4 (11,4)	4 (9,8) / 4 (9,8)	3 (8,8) / 3 (8,8)	2 (5,1) / 2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–

IV ступеня	–	–	–	–
Ректити / ентероколіти:				
I ступеня	5 (14,3) / 4 (11,4)	7 (17,1) / 5 (12,2)	8 (23,5) / 6 (17,6)	6 (15,4) / 5 (12,8)
II ступеня	2 (5,7) / 2 (5,7)	4 (9,8) / 4 (9,8)	2 (5,9) / 2 (5,9)	3 (7,7) / 2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
Цистити:				
I ступеня	10 (28,6)	12 (29,3)	8 (23,5)	9 (23,1)
II ступеня	2 (5,7)	2 (4,9)	2 (5,9)	2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–

Висновки.

1. У процесі дослідження була визначена відповідність показників динаміки ДНК-статусу і мітотичної активності ракових пухлин шийки матки (за даними проточної ДНК-цитофлуорометрії) та інтенсивності циторедуктивних процесів унаслідок ППТ і ХПТ, що дозволяє застосовувати вищезазначені показники як додатковий критерій ефективності консервативного лікування хворих на МП РШМ.

2. Результати проведених досліджень свідчать, що індивідуальний підхід до консервативної терапії МП РШМ, динамічний моніторинг ефективності та токсичності лікування, а також своєчасна корекція лікувальних програм дозволяє підвищити ефективність променевої терапії і не призводить до надмірної токсичності.

ЛІТЕРАТУРА

- Кезик Весна Скрининг рака шейки матки / Кезик Весна // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 59–61.
- Кутушева Г. Ф. Проблемы вакцинопрофилактики рака шейки матки / Г. Ф. Кутушева, Е. А. Ульрих, А. Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 62–70.
- Jordan J. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2 / J. Jordan, M. Arbyn, P. Martin-Hirsch, U. Schenck, J. J. Baldauf, D. Da Silva, A. Anttila, P. Nieminen, W. Prendiville // Cytopathology. – 2009, Feb. – Vol. 20(1). – P. 5–16.
- Meijer C. J. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirement for primary cervical cancer screening in women 30 years and older / C. J. Meijer, J. Berkhof, P. E. Castle, A. T. Hesselink, E. L. Franco, G. Ronco, M. Arbyn, F. X. Bosch, J. Cuzick, J. Dillner, D. A. Heideman, P. J. Snijders // Int. J. Cancer. – 2009, Feb 1. – Vol. 124(3). – P. 516–520.
- Федоренко З. П. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох [та ін.] // Київ. Бюлетень Націон. канцер-реєстру України. – 2012. – № 13. – С. 48–49.
- Морхов К. Ю. Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки / К. Ю. Морхов, В. М. Нечушкина, В. В. Кузнецов // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 93–100.
- DiSaia P. J., Creasman W. T. (eds.). Clinical gynaecologic oncology. – 7th ed. – Mosby Elsevier, 2007. – 812 p.
- Quinn M. A., Benedet J. L., Odicino F. et al. Carcinoma of the cervix uteri // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2006. – Vol. 95(suppl 1.1). – P. S 43–S104.
- Баранов С. Б. Оценка эффективности предоперационной химиолучевой терапии больных раком шейки матки T1b-2avN0-1M0 / С. Б. Баранов, К. Д. Гусейнов // Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 612–615.
- Максимов С. Я. Комбинированное лечение рака шейки матки / С. Я. Максимов, К. Д. Гусейнов // Практ. онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 200–209.
- Кузнецов В. В. Комбинированное и комплексное лечение РШМ / В. В. Кузнецов, А. И. Лебедев, К. Ю. Морхов. и др. // III съезд онкологов СНГ: Материалы съезда. – Минск, 2004. – С. 204–205.
- Шакирова Э. Ж. Местнораспространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения / Э. Ж. Шакирова, А. М. Муллагалиева, Р. Ш. Хасанов, Л. К. Сухорукова // Казанский медиц. журнал. – 2007. – Т. 88, № 6. – С. 627–630.
- Perez C. A. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone / Perez C. A., Grigsby P. W., Nene S. M. [et al.] // Cancer. – 1992. – Vol. 69, № 11. – P. 2796–2806.
- Ашрафян Л. А. Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном лечении рака шейки матки IIb – IIIb стадии / Л. А. Ашрафян, И. Б. Антонова, О. И. Алешикова, Н. Ю. Добровольская // Рос. онкол. журн. – 2007. – № 3. – С. 21–28.
- Иванкова В. С. Дослідження агресивного потенціалу пухлин як фактора прогнозу захворювання та показника лікувального патоморфозу при консервативній терапії місцево поширених форм раку шийки матки / В. С. Иванкова, Н. М. Храновська, Г. М. Шевченко, Т. В. Хруленко, Л. М. Барановська // Актуальні питання променевої терапії: Матеріали науково-практ. конф. УТТРО (м. Харків, 11-12 червня 2007 р.). – Опубл. : Укр. радіол. журнал. – 2007. – № 2. – С. 162–164.
- Иванкова В. С. Застосування фторафура як радіомодифікатора при променевому лікуванні хворих на рак шийки матки / В. С. Иванкова, Т. В. Хруленко, Г. О. Курило, Г. М. Шевченко, Н. М. Храновська // Променева діагностика, променева терапія. – 2007. – № 3. – С. 61–65.
- Ault K. A. for the The Future II Stud) Group: Effects of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials / K. A. Ault // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1861–1868.
- Maliev F. M. Laser DNA-flow cytofluorometry in the differential diagnosis and prognosis of the cervix uteri cancer / F. M. Maliev, V. M. Bogatturev, M. J. Nechushkin // Klin. Lab. Diagn. – 2005. – № 8. – P. 40–43.
- Davey D. D. Prognostic significance of DNA cytometry of postirradiation cervicovaginal smears / D. D. Davey, S. Zaleski, M. Sattich, H. Gallion // Cancer. – 1998. – Vol. 84. – P. 11–16.
- Иванкова В. С. Можливість прогнозувати чутливість місцевопоширених карцином шийки матки до цитостатичної терапії на субклітинному рівні / В. С. Иванкова, Н. М. Храновська, Т. В. Хруленко // Укр. радіологіч. журнал. – 2008 – № 3. – С. 301–305.

Рецензенти: **Кутлахмедов Ю. О.**, д.б.н., професор Інституту клітинної біології та генетичної інженерії НАН України (м. Київ);
Петрук В. Г., д.х.н., професор Вінницького національного технічного університету (м. Вінниця).

© Іванкова В. С., Шевченко Г. М., Хруленко Т. В.,
Хруленко Л. Т., Нестеренко Т. М., Магдич І. П., 2013 *Дата надходження статті до редколегії 11.04.2013 р.*

ІВАНКОВА Валентина Степанівна – д.м.н., професор, лікар-радіолог вищої категорії, зав. науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку (НІР).

Коло наукових інтересів: радіологія, радіоонкологія, онкогінекологія.

ШЕВЧЕНКО Галина Миколаївна – лікар-радіолог вищої категорії відділення клінічної радіоонкології НІР.

Коло наукових інтересів: радіологія, радіоонкологія, онкогінекологія.

ХРУЛЕНКО Тетяна Валеріївна – к.м.н., лікар-радіолог вищої категорії, зав. блоком брахітерапії відділення клінічної радіоонкології НІР.

Коло наукових інтересів: радіологія, радіоонкологія, онкогінекологія.

ХРУЛЕНКО Людмила Терентіївна – лікар-радіолог вищої категорії відділення дистанційної променевої терапії НІР.

Коло наукових інтересів: радіологія, радіоонкологія, онкогінекологія.

НЕСТЕРЕНКО Тетяна Миколаївна – лікар-радіолог вищої категорії.

Коло наукових інтересів: радіологія, радіоонкологія, онкогінекологія.

МАГДИЧ Інна Петрівна – медичний фізик НІР.

Коло наукових інтересів: радіологія, радіоонкологія, онкогінекологія.