

В.С. Іванкова

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

Ключові слова: поєднана променева терапія, капецитабін, гідроксисечовина, адеметіонін, глюкозаминилмурамилпентапептид, аміфостин, токсичність лікування.

Резюме. Уданій роботі наведені методики хіміопроменевої терапії у хворих на рак шийки матки (РШМ) з використанням комплексу методів профілактики і зменшення виражених проявів токсичності лікування. Об'єктом спостереження були 96 хворих на РШМ Т3N0-1M0. Досліджувані групи: 36 пацієнток, яким проводили поєднану променево-хіміотерапію на фоні капецитабіну у радіомодифікуючих дозах і 32 пацієнтки, які отримували хіміопроменево-хіміотерапію на фоні гідроксисечовини. Контрольна група — 28 хворих, які отримували тільки променево-хіміотерапію. З метою гепатопротекції, посилення лейкопоезу та імуномодуляції деяким пацієнтам вводили адеметіонін (активна форма метіоніну) і глюкозаминилмурамилпентапептид (пробіотичний імуномодулятор). З метою профілактики променевих циститів, ректитів хворі 1-ї та 2-ї груп отримували аміфостин *per rectum* і у сечовий міхур. Застосування системних профілактичних заходів у процесі хіміопроменевої терапії хворих на РШМ дає можливість знизити частоту виникнення ранніх та пізніх променевих реакцій і запобігти калічуючим пошкодженням, а також провести хіміопроменево-хіміотерапію без перерви і у повному об'ємі.

ВСТУП

Розвиток променевих методів лікування значною мірою обмежений променевими ушкодженнями нормальних тканин, що знижує якість життя, підвищує ризик виникнення індукованого раку і може навіть призвести до смерті пацієнтів. Успіх променевої терапії (ПТ) лише приблизно на 50% залежить від індивідуальної чутливості пухлини. Це означає, що сучасний етап забезпечення якості потребує не тільки технічного переоснащення радіологічних відділень і покращання топографічних параметрів. Підвищення якості ПТ не може і не повинно поширюватися тільки на нові технології. Це більш широкий комплекс заходів щодо контролю якості променевого лікування [7], який має на меті не тільки підвищення його ефективності, але й зменшення негативної побічної дії.

Проблема якості життя пацієнтів онкологічного профілю в цілому за останні роки викликає особливий інтерес у дослідників. Якість життя — один із ключових параметрів при вивченні кінцевих результатів лікування хворих і один із критеріїв ефективності терапії. За визначенням ВООЗ якість життя, пов'язана із здоров'ям, — це поєднання фізичного, психологічного, соціального благополуччя, а не просто відсутність захворювання. Лікування поширених злоякісних новоутворень потребує виконання комбінованих оперативних втручань, що призводить до стійкого порушення таких важливих функцій, як здатність до пересування, жування, ковтання, мови, дихання та формування виражених косметичних дефектів. У результаті страждає психіка хворого, він стає замкнутим, дратівливим, ускладнюється спілкування з оточую-

чими людьми. Раннє і повноцінне включення реабілітаційних міроприємств сприяє попередженню важких психічних, функціональних і косметичних порушень, що приводять до інвалідизації хворих. Дослідження якості життя в онкології відіграє виключно важливу роль як в клінічних дослідженнях, так і у клінічній практиці. Зміни показників визначаються етапом розвитку пухлинного процесу. На ранніх стадіях онкологічного захворювання фізичний стан пацієнта, як правило, не порушений, проте існують зміни психологічної та соціальної функції. На більш пізніх стадіях хворий переживає критичні зміни у всіх сферах діяльності. Унікальність дослідження якості життя заключається в тому, що саме ця методологія відкриває можливості точного опису і виміру складної гама багатопланових зрушень, що відбуваються у хворих онкологічного профілю у процесі розвитку злоякісної пухлини [7, 10].

Як самостійний засіб лікування поєднана променево-хіміотерапія (ППТ) застосовується у 75% хворих на поширені форми раку шийки матки (РШМ) [4, 5, 13]. Радикальні програми ППТ передбачають підведення до пухлинного осередка та шляхів лімфогенного метастазування максимальних канцероцидних доз іонізуючого опромінення. Дозолімітуючим фактором ППТ є толерантність оточуючих пухлину критичних органів. Променеві ушкодження прямої кишки та сечового міхура є основою пізньої променевої патології у цього контингенту хворих і визначають якість їх подальшого життя [2, 12, 13, 14, 16]. Частота пізніх променевих реакцій вказаних суміжних органів за даними різних авторів коливається від 5–10% до 45–50% [2, 17]. Частота виразкових та фістульних променевих ушкоджень даних

органів у різних клініках становить від 0,4–5,5% до 9–11% [3, 8, 15]. Визначальними параметрами пізніх променевих ускладнень є величини сумарних поглинальних доз, режими їх фракціонування, об'єм опромінюваної мішені, супутня екстрагенітальна патологія, а також індивідуальна радіочутливість [6, 12, 15]. Профілактика променевих ускладнень здійснюється за допомогою удосконалення засобів візуалізації пухлини, її топографо-анатомічних особливостей; оптимізації допроменевої підготовки, методів планування променевої ПТ та контролю за її відтворенням; дотримання принципу толерантності доз; застосування профілактичних засобів, спрямованих на попередження променевих реакцій.

Застосування радіомодифікуючих засобів з метою посилення деструктивних процесів у первинному вогнищі при місцево-поширених формах РШМ потребує особливо ретельного дотримання усіх вищезазначених принципів [1, 11].

У відділі променевої терапії Інституту онкології АМН України розроблений метод променевої терапії при РШМ з використанням радіомодифікаторів, а саме капецитабіну і гідроксисечовини у радіомодифікуючих дозах. Метою даної роботи є аналіз результатів застосування цих препаратів, а також засобів для гепатопротекції, стимуляції лейкопоезу і імунотерапії при проведенні ППТ у хворих з поширеними формами РШМ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкт дослідження — 96 хворих на РШМ Т3N0–1M0 віком від 31 до 68 років, які увійшли у 3 групи. До 1-ї входили 36 пацієнток, до 2-ї — 32, до 3-ї (контрольної) — 28. Морфологічно у всіх хворих 1-ї групи діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації: у 12 — високодиференційований, 19 — низькодиференційований і 5 — недиференційований рак. У пацієнток 2-ї групи відповідно: у 9 — високодиференційований, 15 — низькодиференційований, 8 — недиференційований. За характером пухлинного росту у хворих відзначали: у 25 — ендодифузну форму, 43 — змішану. На тіло матки процес поширювався у 18 пацієнток, у 34 — на регіональні лімфовузли. У 11 хворих виявлена гідронефротична трансформація однієї з нирок, зумовлена пухлинним процесом. У 28 пацієнтів до початку лікування діагностована вторинна залізодефіцитна анемія, 19 — патологія серцево-судинної системи в анамнезі, 23 — захворювання шлунково-кишкового тракту. Хронічний проктосигмоїд виявили у 18 хворих, хронічний цистит — 15.

У 3-й контрольній групі високодиференційований плоскоклітинний рак діагностовано у 5 пацієнток, у 15 — низькодиференційований, у 8 — недиференційований. У 10 хворих встановлено місцево-ендодифузну форму раку, 18 — змішану. Поширення процесу на тіло матки виявлене у 13 пацієнток, ураження регіональних лімфовузлів — 19.

Гідронефротична трансформація нирок діагностована у 6 випадках, вторинна анемія — 11. Патологія серцево-судинної системи виявлена у 8, шлунково-кишкового тракту — 11. Хронічний проктосигмоїдит та цистит в анамнезі мали відповідно 9 і 5 пацієнток.

Усім пацієнткам з вираженою соматичною патологією проводили превентивне медикаментозне лікування з метою запобігання загострень, зумовлених променевим та хіміопроменевим впливом.

Допроменеву топографічну підготовку здійснювали на рентгенівському симуляторі SimView 3000 («Siemens», Німеччина). Комп'ютерне дозиметричне планування ПТ проводили індивідуально, з урахуванням особливостей пухлинного процесу.

Хворі 1-ї досліджуваної групи отримували ППТ на фоні капецитабіну у радіомодифікуючих дозах по 300 мг/м², 2-ї групи — гідроксисечовини у дозі 40 мг/м² перорально кожні 3 доби протягом усього курсу променевої терапії.

На першому етапі здійснювали гомогенне дистанційне опромінення малого таза в статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 14–16 x 16–18 см. Разова осередкова доза (РОД) становила 2 Гр у тт.ОАВ. Опромінення проводили 5 разів на тиждень. Сумарна осередкова доза (СОД) становила 30 Гр за 15 фракцій.

На другому етапі дистанційну променеву терапію (ДПТ) поєднували з брахітерапією на апараті АГАТ-ВУ з джерелом випромінювання Со60. Тактику подальшого дистанційного опромінення визначали особливостями пухлинного процесу. Залежно від поширення процесу застосовували технології рухомого опромінення — методики двовісного та чотиривісного коливання. СОД у тт.В становили 46–50 Гр, РОД 2 Гр 4 рази на тиждень за 8–10 фракцій. ЧДФ становила 25–33 одиниці. Сеанси брахітерапії проводили раз на тиждень, РОД у тт.А 10 Гр, СОД до 40–50 Гр за 4–5 фракцій.

З метою дезінтоксикації і як гепатопротектор при проведенні ППТ 42 досліджуваним хворим застосовували адеметіонін — активну форму незамінної амінокислоти метіоніну, що займає центральне місце в амінокислотному обміні і є джерелом для утворення інших амінокислот і пептидів, що беруть участь у великій кількості біохімічних реакцій. Препарат є атипичним антидепресантом, що стимулює активність дофамінергічних і серотонінергічних систем. Його прийом дозволяє підвищити загальну активність організму, м'язевий тонус, покращити переносимість навантажень. На сьогодні він є єдиним гепатопротектором з антидепресивним ефектом. Застосування препарату дозволяє не тільки покращити функціональний стан печінки, але й зменшити депресивний стан хворих, зменшити слабкість, підвищити настрій і знизити ризик прийому наркотичних препаратів; поєднання гепатопротекторних і антидепресивних властивостей обґрунтовує застосування для підвищення ефек-

тивності лікування досліджуваних груп хворих. Застосовували його внутрішньовенно по 400–800 мг впродовж 2–3 тиж лікування [6, 10].

Експериментальні та клінічні дослідження впродовж 70–80 років показали, що порушення імунного стану організму може істотно впливати на ефективність і прогноз лікування. Оскільки під час проведення хіміопроменевої терапії часто виникають порушення імунного статусу організму, то для його корекції досить широко використовують імунотропні препарати. Проте у ряді випадків інтенсивна імуностимуляція призводить до прогресування злоякісного захворювання. У зв'язку з цим поступово інтерес до імунотерапії, як спеціального методу лікування хворих з онкопатологією, істотно знизився. Останнім часом з розвитком нових уявлень про багатостадійність процесу взаємовідносин пухлини і захисних сил організму і появою оригінальних препаратів з імуномодулюючими властивостями інтерес до імунотерапії у комплексному лікуванні при раку помітно виріс у всьому світі. Все більшу увагу дослідників привертають препарати природного пробіотичного походження, що позитивно впливають на організм, стабілізують і нормалізують функції як імунної, так і інших систем. Одним із нових препаратів групи природних імуномодуляторів є вітчизняний препарат глюкозаминилмурамилпентапептид, який представляє собою фрагменти клітинної стінки лактобактерій [9]. Препарат можна застосовувати для стимуляції лейкопоезу, при лейкопеніях та імунодефіцитних станах, у період реабілітації після проведення оперативних втручань, для зменшення побічних ефектів хіміо- та променевої терапії хворих онкологічного профілю. Існують також дані про протипухлинну та антиметастатичну активність препарату, зумовлену його властивістю підвищувати синтез низки цитокинів (ФНП, ІЛ-1, ІЛ-2 тощо), підсилювати цитотоксичні властивості макрофагів і кілерних клітин. Призначали імуномодулятор по 200 мг підшкірно або внутрішньом'язево до 3–5 ін'єкцій з інтервалом 5–7 діб.

Протягом усього лікування хворим проводили санацію піхви, щоденні аплікації жирових сумішей, збагачених ретинол-ацетатом та метилурацилом. З метою профілактики променевої ректитів та циститів хворим досліджуваних груп вводили аміфостин *per rectum* і в сечовий міхур у дозі 500 мг у вигляді водного розчину (50 мг/мл) на 3 хв за півгодини до кожного сеансу променевої терапії, а після опромінення вводили мікроклізмами з лікувальними сумішами (жирові суміші, збагачені метилурацилом та ретинола-ацетатом). Хворі контрольної групи отримували тільки жирові аплікації та мікроклізмами з жировими сумішами.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При спостереженні хворих протягом 18 міс ознак прогресування основного процесу не виявлено у жодної пацієнтки.

З проявів загальної токсичності лікування лейкопенію I ступеня відзначали у 11 хворих 1-ї групи, 13 — 2-ї групи та 8 пацієнток контрольної групи, лейкопенію II ступеня токсичності — у 12 хворих 1-ї досліджуваної групи, 9 — 2-ї та 8 — контрольної групи. Невиражена нудота та поодинокі епізоди блювоти протягом хіміопроменевої терапії, що не вимагали медикаментозної корекції, відзначали у переважної більшості хворих усіх груп. Нудоту та блювоту II ступеня токсичності відзначали у 11 хворих 1-ї групи, 8 — 2-ї і у 4 — контрольної групи. Ентероколіти I ступеня токсичності відзначали у 13 пацієнтів 1-ї групи, 9 — 2-ї та у 10 — контрольної групи. Ентероколіти II ступеня токсичності відзначали у 8 хворих 1-ї групи, 7 — 2-ї та у 6 — 3-ї групи. Слід зазначити, що у хворих, яким лікування проводили на фоні гепатопротекції та імуномодуляції проявів токсичності II ступеня не відзначали. Використання пробіотичного імуномодулятора знижувало побічні токсичні ефекти протипухлинних засобів на лейкопоез і давало можливість завершити курс лікування без перерви і в повному обсязі.

Після завершення лікування протягом місяця стан пацієнт нормалізувався. Проявів пізньої загальної токсичності при обстеженні через 18 міс після лікування не спостерігали у жодної хворої.

Окрім того, проаналізовані місцеві променеві реакції з боку критичних органів. Аналізуючи місцеві мукозити, автори звернулись до більш звичної для радіоонкологів країн СНГ традиційної класифікації за Бардичевим (1985), згідно з якою усі прояви токсичності у критичних органах поділяються на променеві реакції та променеві ускладнення різного ступеня вираженості, а за часом їх проявів — на ранні та пізні.

У процесі лікування та у найближчі 3 міс катаральні епітеліїти піхви виявлені у 15 пацієнток 1-ї групи, 11 — 2-ї та 19 — 3-ї групи, плівчасті — у 1-й групі у 7 пацієнток, 2-й групі — 5, у контрольній — 10. Ранні променеві ректити відзначали у 23 хворих досліджуваних груп та у 16 — контрольній. При шестимісячному спостереженні лише у однієї хворої контрольної групи з хронічним проктосигмоїдитом в анамнезі виявлено ознаки променевого ерозивного проктосигмоїдиту. Ранні променеві цистити відзначали у 15 пацієнток 1-ї групи, 13 — 2-ї та 12 — 3-ї. За 6 міс після лікування пізній ерозивний цистит діагностовано у 1 хворої досліджуваної групи з хронічним сольовим діатезом.

Таким чином застосування системних профілактичних заходів у процесі хіміопроменевої терапії хворих на РШМ дає змогу знизити частоту ранніх та пізніх променевоїх реакцій та уникнути ушкоджень, що призводять до каліцтва.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашрафян ЛА, Харченко НВ, Огрызкова ВЛ і др. Системний підхід к формированию новых технологий пер-

вичной диагностики гинекологического рака. IV съезд онкол и радиол СНГ. Избранные лекции и доклады. Баку, 2006: 277–9.

2. Бардычев МС. Лучевые повреждения. Лучевая терапия злокачественных новообразований / Под ред ЕС Киселевой / М: Медицина, 1996: 437–59.

3. Винокуров ВЛ, Жаринов ГМ, Валькович АА и др. Профилактика лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки. Вопр онкологии 1990; 36 (9): 1119–20.

4. Вишневская ЕЕ. Эффективность сочетанной лучевой терапии с использованием различных вариантов внутриволновой гамма-терапии при лечении больных раком шейки матки. Мед радиол и радиац безопасн 1998; 43 (4): 44–50.

5. Гранов АМ, Винокуров ВЛ. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб: ФОЛИАНТ, 2002: 29

6. Жаринов ГМ. Лучевая терапия больных раком шейки матки в условиях модификации радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей. [Автореф дис ... д-ра мед наук]. СПб, 1993. 30 с.

7. Лебеденко ИМ, Ставицкий РВ. Новые направления повышения и контроля качества лучевой терапии онкологических больных. IV съезд онкол и радиол СНГ. Избранные лекции и доклады. Баку, 2006: 460–2

8. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство ВООЗ. М: Медицина, 2000. 338 с.

9. Мосієнко ВС, Мосієнко МД, Савцова ЗД та ін. Бластен — новий вітчизняний імуномодулятор біологічного походження. Журн АМНУ 1999; (5): 79–85.

10. Мосієнко ВС. Химиотерапія опухолової хвороби і перспективи її розвитку в третьому тисячолітті. Тез докл II съезда онкологів країн СНГ. Онкологія. К, 2000: 266.

11. Некласова НЮ, Жаринов ГМ, Винокуров ВЛ, Скрындина ГМ. Эффективность локальной и системной радиомодификации лучевой терапии больных раком шейки матки. IV съезд онкол и радиол СНГ. Избранные лекции и доклады. Баку, 2006: 300–4.

12. Столярова ИВ, Винокуров ВЛ. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений). Практ онкология 2002; 3 (3): 220–7.

13. Чиссов ВИ, Дарьялова СЛ (отв редакторы). Избранные лекции по клинической онкологии. М, 2000. 736 с.

14. Хансон КП, Барчук АС, Манихас ГМ и др. Состояние и перспективы развития онкологической помощи населению Санкт-Петербурга. Вопр онкологии 1999; 45 (2): 111–7.

15. Basic clinical radiobiology for Radiation Oncologist / Ed G Gordon Steel / London, 1993: 233.

16. Chassagne D, Sismondi PJC, et al. A glossary for complications of ment in ginecological cancers. Radiother Oncol 1993; 26: 195–202.

17. Crentzberg C, Althof V, de Hoog M, et al. Quality control study of the accuracy of patient positioning in irradiation of pelvic fields. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1996; 34 (3): 697–708.

SUPPORT THERAPY IN CHEMO-RADIATION TREATMENT IN CERVICAL CANCER PATIENTS

V.S. Ivankova

Summary. *The work presents describes a technique of chemoradiotherapy for cervical cancer (OC) using complex of preventive methods and decrease of toxicities. 96 OC patients T3N0-1M0 were involved to the study. Groups of study included 36 patients who received combination radiotherapy on the background of capecytabine at radiomodifying doses and 32 patients receiving radiation therapy on the background of hydroxiurea. Control group consisted of 28 patients receiving radiation therapy alone. Some of the patients received ademetoninum and glucosaminilmuramilpentapeptidum for detoxication and leucopoiesis and immunomodulation. For prevention of radiation cystitis, rectitis patients of both groups received amifostinum per rectum and into the bladder. The obtained results demonstrate that use of systemic prophylactics during chemoradiotherapy of OC patients decreases frequency of early and late radiation reactions and escape cripple damages as well as perform radiotherapy without intervals and at a full extent.*

Key Words: combination radiation therapy, capecytabine, hydroxiurea, ademetoninum, glucosaminilmuramilpentapeptidum, amifostinum, toxic therapy.