**Віддалені результати комбінованного лікування хворих на рак тіла матки з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу променевої терапії**

**ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України»**

**Міхановський О.А., Слободянюк О.В., Щіт Н.М.**

**АННОТАЦИЯ**

Комбинированное лечение больных раком тела матки с предоперационной радиохимиотерапией.

Цель исследования – повысить эффективность комбинированного лечения больных раком тела матки путем радиомодификации 5-фторурацилом предоперационного курса лучевой терапии.

В работе оценено влияние проводимого предоперационного облучения РТМ с радиомодификацией 5-фторурацилом на частоту обнаружения опухолевых клеток в области операционного поля и на влагалищном рубце во время хирургических вмешательств, проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных раком тела матки с радиомодификацией 5-фторурацилом предоперационного курса лучевой терапии.

Объектом исследования явились материалы, полученные при обследовании 133 больных с аденокарциномой эндометрия Т1b-2aN0M0 РТМ в возрасте от 42 до 74 лет, которым проводилось комбинированное лечение.

Установлено, что проведение предоперационного курса лучевой терапии СОД 30 Гр с радиомодификацией 5-Fu достоверно улучшает абластику хирургических вмешательств у больных РТМ. После проведения предоперационного курса ДГТ СОД 30 Гр с радиомодификацией 5-Fu ОК в области операционного поля и на влагалищном рубце выявлены не были.

Применение предоперационного курса ДГТ СОД 30 Гр с радиомодификацией 5-Fu приводит к увеличению длительности безрецидивного периода на 14,2 % и увеличению продолжительности 5-летней выживаемости на 12,2 %, по сравнению с контрольной группой.

***Ключові слова***: рак тіла матки, радіомодифікація, 5-фторурацил, променева терапія.

Останнім часом у світі спостерігається неухильне зростання захворюваності на рак тіла матки (РТМ), який займає перше місце серед злоякісних пухлин геніталій. В Україні захворюваність на РТМ складає 26,4 на 100 тис. населення за даними 2005 року. Підвищення частоти захворюваності безпосередньо пов’язане з прогресуючим зростанням хвороб цивілізації (цукровий діабет, гіперестрогенія, гіперхолестерінемія) (Трапезников Н.Н., 2001, Федоренко З.П., 2007).

Незважаючи на широке застосування різних методів лікування хворих на РТМ, істотного поліпшення результатів терапії досягти не вдається (Гранов А.М., Винокуров В.Л., 2002). Нині понад 80% хворих на РТМ піддають комбінованому методу лікування, яке включає хірургічне втручання і променеву терапію. Проте за останнє десятиріччя показник 5-річної виживаності хворих з цією патологією істотно не змінився. За даними різних авторів, для всіх стадій РТМ 5-річна виживаність складає 52,5% (Гранов А.М., Винокуров В.Л., 2002, Столярова И.В., 2002).

Проведені раніше дослідження показали, що виникнення рецидивів і метастазів, як правило, зумовлені такими чинниками: дисемінацією пухлинних клітин (ПК) під час хірургічного лікування, а також відносною радіорезистентністю аденокарциноми ендометрія. (Воробьева Л.И., 2000, Водолажская П.П., 2000). У зв’язку з цим виникає необхідність у розробці нових способів лікування, які направлені як на поліпшення абластики хірургічних втручань, так і на підвищення радіочутливості аденокарциноми ендометрія. Одним з них, є радіомодифікація 5-фторурацилом (5-Fu) передопераційного курсу променевої терапії.

Відомо, що хіміопрепарати підсилюють променеве ушкодження ПК за рахунок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації вступу ПК до фази клітинного циклу, зменшення числа ПК, що перебувають у фазі спокою, а також здатності девіталізувати резистентні до опромінювання ПК, які перебувають у гіпоксії. Використання передопераційного хіміопроменевого лікування знижує ризик інтраопераційної дисемінації ПК (Гранов А.М., Винокуров В.Л., 2002). Втім у літературі недостатньо спеціальних робіт, присвячених фундаментальним дослідженням радіомодифікації променевої терапії РТМ.

Таким чином, вивчення зазначених актуальних питань є підставою для проведення дослідження, присвяченого комплексному вивченню ефективності використання 5-Fu як радіомодифікатора при комбінованому лікуванні РТМ.

**Мета дослідження**– провести аналіз віддалених результатів комбінованого лікування хворих на рак тіла матки з радіомодифікацією 5-фторурацилом передопераційного курсу променевої терапії.

***Матеріали і методи дослідження.*** У роботі представлені матеріали, отримані при обстеженні 133 хворих на РТМ Т1b-2aN0M0 віком 42 – 74 роки, яким проводили комбіноване лікування.

Досліджувану групу склали 30 хворих на РТМ Т1b-2aN0M0, пролікованих комбінованим методом із радіомодифікацією 5-Fu (СД – 3,75 г) передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр на область таза.

Групу контроля склали 103 хворі на РТМ Т1b-2aN0M0, проліковані традиційним комбінованим методом (операція з подальшим курсом променевої терапії до СОД 40–46 Гр).

Розподіл хворих на РТМ залежно від стадії захворювання та гістологічної структури пухлини наведено в табл. 1 та 2.

Таблиця 1

Розподіл хворих на РТМ в залежності від стадії захворювання

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадія  захворювання | **Група хворих** | | | |
| **досліджувана** | | **контрольна** | |
| абс. | % | абс. | % |
| T1bN0M0 | 17 | 56,7±9,0 | 49 | 47,6±4,9 |
| T1сN0M0 | 1 | 3,3±3,3 | 14 | 13,6±3,4 |
| T2aN0M0 | 12 | 40,0±8,9 | 40 | 38,8±4,8 |
| Разом | 30 | 100,0 | 103 | 100,0 |

Таблиця 2

Розподіл хворих на РТМ   
в залежності від гістологічної структури пухлини

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Гістологічна структура  пухлини** | **Група хворих** | | | |
| **досліджувана** | | **контрольна** | |
| абс. | % | абс. | % |
| Високодифер.  аденокарцинома | 5 | 16,6±6,8 | 13 | 12,6±3,3 |
| Помірнодифер.  аденокарцинома | 15 | 50,0±9,1 | 64 | 62,1±4,8 |
| Низькодифер.  аденокарцинома | 6 | 20,0±7,3 | 26 | 25,3±4,3 |
| Аденоакантома | 2 | 6,7±4,6 | – | – |
| Недиференційов. аденокарцинома | 2 | 6,7±4,6 | – | – |
| Разом | 30 | 100,0 | 103 | 100,0 |

З метою радіомодифікації передопераційного курсу ДГТ хворим на РТМ досліджуваної групи за 30 хв до початку кожного сеансу променевої терапії внутрівенно вводили розчин 5-Fu в разовій дозі 250 мг.

Пацієнткам досліджуваної групи передопераційний курс ДГТ проводили на апараті РОКУС-АМ у режимі класичного фракціонування на ділянку малого таза й шляхи регіонального метастазування СОД на точки А/В –30 Гр. Опромінювання проводили щодня (5 разів на тиждень), разова осередкова доза становила 2 Гр. Післяопераційний курс ДГТ тривав за 10 – 12 діб після операції до досягнення СОД на точки А/В – 40–45 Гр. (Патент на корисну модель № U 200508227 – 2006).

Хворим контрольної групи післяопераційний курс ДГТ також проводили на апараті РОКУС-АМ на зону малого таза й шляхи регіонального метастазування в режимі класичного дрібного фракціонування (РОД – 2 Гр) щодня СОД на точки А/В – 40–46 Гр.

Хворим на РТМ T2aN0M0 усіх груп додатково проводили опромінювання піхвового рубця на апараті АГАТ-В шляхом підведення системи овоїдів. РОД складала 3,5 Гр, СОД – 21 Гр за 6 фракцій.

Пацієнток із T1b-сN0M0 піддавали оперативному втручанню в об’ємі екстирпації матки з придатками. Розширену екстирпацію матки з придатками за методом Бохмана виконували хворим на РТМ з T2aN0M0. Будь-яких технічних ускладнень при виконанні операцій, пов’язаних із проведенням передопераційного курсу ДГТ, не спостерігалося. В деяких випадках у пацієнток досліджуваної групи відзначали підвищену кровоточивість і набряк тканин.

Для морфологічних досліджень використовували стандартні методи обробки тканини.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою пакета програм “STATISTICA” (для визначення достовірності отриманих даних використовували точний метод Фішера, t-критерій Cтьюдента).

***Результати досліджень***

Аналіз частоти виявлення ПК під час хірургічних втручань показав, що ПК вірогідно рідше виявляються у хворих на РТМ з радіомодифікацією передопераційного курсу променевої терапії СОД 30 Гр в порівнянні з пацієнтками контрольної групи (р = 0,04 і р < 0,01, критерій ТМФ відповідно) (табл. 6).

Таким чином, цитологічне обстеження хворих на РТМ показало, що упродовж хірургічного втручання також відбувається дисемінація ПК. Частіше ПК були виявлені на поверхні піхвового рубця, ніж в ділянці операційного поля. Проведення передопераційного курсу променевої терапії у хворих на РТМ вірогідно покращує абластику хірургічних втручань.

Таблиця 6

Частота виявлення ПК у хворих на РТМ   
з передопераційним курсом променевої терапії і без неї

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Хворі на РТМ | Група хворих | | | |
| Досліджувана | | Контрольна | |
| абс. | % | абс. | % |
| З наявністю ПК | – | – | 16 | 32,1±6,2 |
| Без ПК | 25 | 100\* | 40 | 67,9±6,2 |
| Всього | 25 | 100 | 56 | 100 |

Примітка. Відмінності вірогідні відносно даного показника:

\* – між контрольною групою і групою з радіомодифікацією передопераційного курсу ДГТ СОД – 30 Гр, р < 0,01, ТМФ;

У роботі проведена оцінка ефективності комбінованого лікування 290 хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ і без неї, яка включає вивчення частоти виникнення рецидивів і метастазів залежно від їх локалізації і термінів виникнення, стадії захворювання і ступеня диференціювання аденокарциноми ендометрія. Результати лікування наведені в табл. 7.

Таблиця 7

Результати комбінованого лікування хворих на РТМ   
з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ і без неї

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група хворих | К-сть хворих | Рецидиви  та метастази | | Виживаність | | | |
| безрецидивна | | 5-річна | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Досліджувана | 30 | 1 | 3,3±3,3\* | 29 | 96,7±3,3\* | 29 | 96,7±3,3\* |
| Контрольна | 103 | 18 | 17,5±3,7 | 85 | 82,5±3,7 | 87 | 84,5±3,6 |

Примітка. Відмінності вірогідні відносно даного показника:

\* – між контрольною групою і групою з радіомодифікацією передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр, р = 0,05, ТМФ.

Аналіз ефективності традиційного комбінованого лікування хворих на РТМ (котрольна група) показав, що частота рецидивів і метастазів складає 17,5 ± 3,7 %, безрецидивна 5-річна виживаність – 82,5 ± 3,7 %, загальна 5-річна виживаність – 84,5 ± 3,6 %.

Рецидиви і метастази виникали найчастіше протягом першого року після закінчення лікування, рідше протягом другого і украй рідко на 3-му році.

Порівняльний аналіз ефективності комбінованого лікування РТМ залежно від стадії захворювання показав, що рецидиви і метастази вірогідно частіше виникають у хворих на РТМ T2aN0M0 (р < 0,01).

У хворих з низькодиференційованою аденокарциномою ендометрія рецидиви і метастази (28,2 ± 5,3 %) виникають вірогідно частіше (р < 0,01, ТМФ), в порівнянні з хворими на високо- (2,2 %) і помірнодиференційовану аденокарциному (9,0 ± 2,3 %).

Аналіз частоти розвитку рецидивів та метастазів РТМ в залежності від їх локалізації показав, що найчастіше рецидиви виникали на піхвовому рубці – 6,9 %, метастази у піхві – 4,5 %, в лімфатичних вузлах – 5,0 %.

Порівняння ефективності проведеного лікування РТМ показало, що у хворих досліджуваной групи частота рецидивів і метастазів вірогідно менше (3,3 %), а безрецидивна виживаність вірогідно більше (96,7 ± 3,3 %) (р = 0,05, ТМФ), в порівнянні з пацієнтками контрольної групи (17,5 ± 3,7% і 82,5 ± 3,7 % відповідно). Аналіз 5-річної загальної виживаності показав, що вона вірогідно вище (р < 0,05, ТМФ) у хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ в порівнянні з хворими, контрольної групи (84,5 ± 3,6 %).

Дані відносно променевих реакцій у хворих на РТМ у процесі комбінованого лікування наведені в табл. 8.

Таблиця 8

Променеві реакції у хворих на РТМ,   
лікованих комбінованим методом з радіомодифікацією 5-Fu   
передопераційного курсу ДГТ і без нього

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Променева реакція | Група хворих | | | |
| Досліджувана  (n=30) | | Контрольна  (n=81) | |
| абс. | % | абс. | % |
| Променевий цистіт | 7 | 23,3±7,7 | 19 | 23,5±4,7 |
| Блювання | 5 | 16,7±6,8 | 7 | 8,6±3,1 |
| Променевий ентероколіт | 11 | 36,7±8,8 | 28 | 34,6±5,3 |
| Лейкопенія | 4 | 13,3±6,2 | 8 | 9,9±3,3 |

Частота променевих реакцій, що мали місце, у хворих на РТМ з радіомодифікацією 5-Fu передопераційного курсу ДГТ 30 Гр, вірогідно не відрізнялася від даного показника у хворих контрольної групи. У всіх хворих спостерігався помірний ступінь їх враженості, що не впливало негативно на проведення спеціального лікування.

Висновки:

1. Результати цитологічного дослідження показали, що проведення передопераційного курсу ДГТ з радіомодифікацією 5-Fu вірогідно покращує абластику хірургічних втручань у хворих на РТМ. Пухлинні клітини в 2 рази рідше виявляються у хворих на РТМ з передопераційним опромінюванням, ніж у пацієнток без нього.

3. Застосування радіомодифікації 5-Fu передопераційного курсу ДГТ СОД 30 Гр вірогідно (р < 0,05) знижує кількість рецидивів і метастазів та підвищує безрецидивну виживаність хворих на РТМ Т1b-2aN0M0 на 14,2% в порівнянні з контрольною групою.

**СПИСОК ПРАЦЬ**

2. *Михановский А.А., Слободянюк О.В.* Современные аспекты комбинированного лечения больных раком тела матки // Междунар. мед. журн. –2006. – Т.12, №4. – С. 94-98. (Відбір літератури; аналіз даних літератури).