

## ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IIb СТАДИИ

**А.В. Панов<sup>1</sup>, М.В. Бурмистров<sup>1</sup>, И.С. Рагинов<sup>2</sup>, А.В. Бердников<sup>3</sup>,  
Э.Ю. Миндубаев<sup>1</sup>, П.М. Маненков<sup>2</sup>, С.В. Габитова<sup>1</sup>**

*Республиканский клинический онкологический диспансер  
Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань<sup>1</sup>  
Казанский государственный медицинский университет<sup>2</sup>  
Казанский национальный исследовательский технический  
университет им. А.Н. Туполева<sup>3</sup>  
420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29, e-mail: burma71@mail.ru*

Представлены результаты комплексного лечения 53 больных плоскоклеточным раком шейки матки IIb стадии, которым проводилась предоперационная сочетанная лучевая терапия (дистанционная + внутривенная) на фоне внутривенного введения цисплатина с последующей операцией Вертгейма. На этапе предоперационной химиолучевой терапии 31 больным выполнялась трансректальная инсуффляция озон-кислородной смеси в качестве радиомодификатора. При этом использована оригинальная методика и аппаратно-программная реализация пульсоксиметрической оценки насыщения опухоли кислородом. При сравнительном анализе выраженности лечебного патоморфоза опухоли и количества побочных эффектов химиолучевой терапии доказаны преимущества комплексного лечения плоскоклеточного рака шейки матки в условиях радиомодификации озон-кислородной смесью.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак шейки матки, химиолучевая терапия, радиомодификация, озон, лечебный патоморфоз, осложнения.

### POLYRADIOMODIFICATION IN MULTIPLE MODALITY TREATMENT OF STAGE IIb SQUAMOUS CELL CERVICAL CANCER

A.V. Panov<sup>1</sup>, M.V. Burmistrov<sup>1</sup>, I.S. Raginov<sup>2</sup>, A.V. Berdnikov<sup>3</sup>, E.Yu. Mindubaev<sup>1</sup>, P.M. Manenkov<sup>2</sup>, S.V. Gabitova<sup>1</sup>  
*Republic Clinical Cancer Center, Kazan, Republic of Tatarstan<sup>1</sup>*

*Kazan State Medical University<sup>2</sup>  
Kazan National Research Technical University named after A.N. Tupolev<sup>3</sup>  
29, Sibirsky Tract, Russia, 420029-Kazan, e-mail: burma71@mail.ru*

The paper presents the results of multiple modality treatment of 53 patients with stage IIb squamous cell cervical cancer. All patients received preoperative cisplatin-based chemotherapy with combination of preoperative external beam radiotherapy and intracavitary brachytherapy followed by Wertheim surgery. Thirty-one patients underwent transrectal insufflation of ozone-oxygen mix as a radiomodifier. A special method and apparatus-computer program realization of pulsoximetric assessment of oxygen saturation were used. The comparative analysis of pathological tumor response and chemotherapy side effects showed the advantage of the multimodality treatment of squamous cell cervical cancer under conditions of radiomodification with ozone-oxygen mix.

Key words: squamous cell cervical cancer, chemotherapy, radiomodification, ozone, pathological response, complications.

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО). В структуре заболеваемости РШМ занимает 7-е место в общей популяции и 3-е место среди ЗНО у женщин, конкурируя с такими опухолевыми заболеваниями, как рак молочной железы и рак толстой кишки. В мире ежегодно выявляется более 450 тыс. новых случаев РШМ и регистрируются около 300 тыс. умерших от этого заболевания. В России ежегодно регистрируется

около 14000 вновь заболевших и умирает от РШМ около 6000 женщин. В Республике Татарстан в среднем в год регистрируется около 370 случаев рака шейки матки и умирает около 100 женщин от данной патологии [19].

Прогноз заболевания в значительной мере определяется распространенностью опухолевого процесса. У больных РШМ I стадии показатель 5-летней выживаемости составляет 78–99 %, тогда как при II–III стадиях только 43–68 % больных пере-

живают 5-летний срок. У значительной части пациенток рак шейки матки диагностируется на поздних стадиях, в 2011 г. в Российской Федерации РШМ I–II стадий выявлен в 62,0 %, III стадии – в 27,3 %, в Республике Татарстан – в 72,5 % и 16,5 % соответственно [11].

Известно, что лучевая терапия (ЛТ) является основным методом лечения больных РШМ, в большинстве случаев (до 75 %) ЛТ являлась самостоятельным, а порой и единственным методом лечения [2, 12, 17]. Данные литературы за последние 25 лет свидетельствуют о том, что ЛТ является не только эффективным, но и перспективным методом лечения РШМ. Однако 30–40 % больных умирают в ближайшие годы после завершения ЛТ, чаще всего от прогрессирования основного заболевания. При этом рецидивы в зоне облучения регистрируются у 10–40 %, а отдаленные метастазы – у 35 % больных [2, 20].

Такая ситуация диктует необходимость модификации традиционных режимов лучевого лечения РШМ. Одним из перспективных направлений повышения эффективности ЛТ является использование методик, которые позволяют расширить радиотерапевтический потенциал с помощью радиомодифицирующих агентов (РА), т.е. избирательно усилить повреждение опухоли и одновременно снизить лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани [6, 14]. В качестве РА в клинической онкогинекологии активно используются электроноакцепторные соединения (метронидазол), ингибиторы постлучевой репарации ДНК (8-хлоркофеин, 8-бромкофеин), гипербарическая оксигенация, искусственная гипергликемия, локальная гипертермия и химиотерапия [3–5, 7–10, 13, 15, 16]. Применение радиомодификаторов позволило увеличить безрецидивный период у больных РШМ, продолжительность жизни и снизить количество постлучевых осложнений [8, 9, 18, 21].

Однако тяжелые побочные эффекты радиомодификаторов (электроноакцепторные соединения, химиотерапевтические препараты); техническая сложность проведения радиомодификации и невозможность определения кислородного статуса опухоли в процессе вдыхания кислорода (гипербарическая оксигенация); топографо-анатомические ограничения и небезопасность использования самого метода (локальная гипертермия, искусственная гипергликемия) лимитировали применение РА в комплексной

терапии местнораспространенного РШМ [1, 6, 14, 22]. Таким образом, очевиден факт, что при комплексном лечении местнораспространенного РШМ отсутствует оптимальный радиомодификатор, отвечающий двум основным требованиям: высокой эффективности и безопасности применения.

**Целью исследования** является улучшение результатов комплексного лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака шейки матки ПЬ стадии с использованием различных радиомодифицирующих агентов.

#### **Материал и методы**

Исследование проведено на базе Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан в период с 2008 по 2011 г. В исследование включены 53 пациентки с местнораспространенным плоскоклеточным РШМ ПЬ стадии ( $T_{2b}N_0M_0$ ) FIGO (2002), проходившие лечение в отделениях радиологии № 2 и онкологии № 7. Возраст больных – 24–63 года, средний возраст в основной группе составил  $42,1 \pm 1,3$  года, в группе контроля –  $43,3 \pm 1,2$  года. Сравнимые группы больных по возрастному критерию репрезентативны.

Основную группу составили 31 (58,5 %) пациентка, которым была проведена на первом предоперационном этапе лечения химиолучевая терапия (ХЛТ) по схеме НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (1997) [8]. Выполнялась дистанционная ЛТ на очаг и зоны регионарного метастазирования (подвздошные и парааортальные лимфатические узлы) на линейных ускорителях SL-75, SL-20 в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр до СОД 30 Гр на точки А и В, в комбинации с внутрисполостной ЛТ  $^{60}\text{Co}$  на аппарате АГАТ-В в РОД 10 Гр до СОД 20 Гр. В течение 3 нед, 1 раз в 7 дней внутривенно капельно вводился цисплатин в суммарной дозе 120 мг (по 40 мг в нед). Кроме того, проводили трансректальную инсуффляцию озон-кислородной смеси (ОКС) в качестве радиомодификатора перед каждым сеансом облучения. Контрольную группу составили 22 (41,5 %) пациентки, которым проводили предоперационную ХЛТ по вышеописанной схеме без применения ОКС.

Для проведения трансректальной инсуффляции ОКС в качестве радиомодификатора перед каждым сеансом облучения использовали аппарат «Медозон-ВМ» (г. Нижний Новгород) с подачей озона на выходе 10  $\mu\text{ml}$  на 1,5 л (суммарная доза



Рис. 1. Модифицированный зажим с фотоплетизмографическими датчиками пульсоксиметра



Рис. 2. Монитор реаниматолога прикроватный МПП5-02

15 мг). Применяя данный метод лечения, мы оттачивались от концепции, что оксигенация опухоли повышает ее чувствительность к воздействию ионизирующей радиации, тем самым усиливая радиомодифицирующий эффект ЛТ. При этом была использована оригинальная методика и аппаратно-программная реализация пульсоксиметрической оценки насыщения опухоли кислородом (приоритетная справка на изобретение № 2011139690 от 29.09.11). В качестве регистрирующего устройства, определяющего кислородный статус опухоли, мы применили фотоплетизмографические датчики пульсоксиметра, размещенные на концах браншей зажима (рис. 1). Помещая между браншами зажима опухолевую ткань, определяли сатурацию кислорода в ней (положительное решение о выдаче патента РФ по заявке за №2012123879/14 от 10.08.12). В качестве интерпретирующего устройства был использован электронный блок прикроватного монитора МПП5-02 (рис. 2). Показатели сатурации кислорода до введения в прямую кишку ОКС колебались от 76 до 84 % (в среднем – 80 %), что свидетельствовало о гипоксии опухоли. После инсуффляции ОКС показатели оксигенации опухоли достигали своего максимума до 99 %, в среднем к 20-й мин от начала манипуляции (интервал – 16–28 мин), после чего сразу начинали сеанс ЛТ. Таким образом, реализован принцип системной полирадиомодификации (ОКС + химиотерапия) при комплексном лечении больных РШМ IIb стадии.

На втором этапе комплексного лечения, через 3 нед после ХЛТ, всем 53 пациенткам выполнили радикальную гистерэктомию с двухсторонней подвздошной лимфаденэктомией по методу Вертгейма–Мейгса.

Для определения степени лечебного патоморфоза в опухоли использовался метод качественной морфологической оценки, предложенный Г.А. Лавниковой, З.В. Гольберт (1979).

#### Результаты и обсуждение

Для оценки переносимости предоперационной ХЛТ проведен анализ частоты осложнений в ходе лечения по критериям NCI–СТС. Все осложнения носили транзиторный характер и хорошо поддавались симптоматическому лечению. Однако была отмечена тенденция к их значительному снижению в основной группе. Так, постлучевые циститы возникли у 1 (3 %) пациентки, получившей ОКС, тогда как в контрольной группе они наблюдались у 2 (9 %) больных, постлучевые ректиты зарегистрированы в 5 (16 %) и 4 (18 %) случаях соответственно. Из гематологических осложнений, которые рассматривались как побочные явления введения цитостатиков, чаще всего наблюдалась лейкопения I–II степени – у 7 (22 %) больных в основной и у 17 (72,2 %) в контрольной группе. Гриппоподобный синдром в сравниваемых группах отмечен в 1 (3 %) и в 2 (9 %) случаях соответственно. Во всех наблюдениях побочных реакций III или IV степени не было (таблица).

Так как число наблюдений мало ( $n < 30$ ), для оценки существенности различий применяли сопоставление доверительных интервалов показателей (интервалы, в границах которых с заданной вероятностью находятся истинные показатели), определяемых на основе параметра распределения Пуассона. Поскольку доверительные интервалы оцениваемых показателей при  $p = 95$  % накладываются, можно сделать вывод о несущественности выявленных различий. Таким образом, уменьшение

Таблица

## Анализ частоты токсичности предоперационной химиолучевой терапии

Вид осложнений	Частота осложнений		Коэффициент Стьюдента (t)	Уровни значимости (p=0,1)	Число свободы (k)	Доверительный интервал
	Основная группа (n=31)	Контрольная группа (n=22)				
Цистит	1 (3 %)	2 (9 %)	0,222	0,645	2	0,000–0,328
Ректит	5 (16 %)	4 (18 %)	0,316	0,789	2	0,052–0,465
Лейкопения I–II ст.	7 (22 %)	17 (72 %)	0,041	0,971	2	0,090–1,237
Гриппоподобный синдром	1 (3 %)	2 (9 %)	0,222	0,645	2	0,000–0,328

частоты осложнений предоперационной химиотерапии можно считать статистически не значимым.

При ректальной инфузии ОКС осложнений не было, у 8 (25,8 %) пациенток наблюдались незначительные болевые ощущения и явления метеоризма в процессе инфузии, которые купировались самостоятельно. Предоперационная ХЛТ не оказала отрицательного влияния на ход оперативного вмешательства, интраоперационных и послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Лечебный патоморфоз опухоли IV степени установлен у 14 (44,8 %) больных основной и у 6 (27,2 %) контрольной группы; III степени – у 10 (32,2 %) и 9 (41 %) контрольной группы; II степени – у 6 (20 %) и 6 (27,3 %); I степени – у 1 (3 %) и 1 (4,5 %) пациентки соответственно. При плановом гистологическом исследовании удаленного препарата метастазы в подвздошные лимфатические узлы обнаружены у 7 (22,6 %) и у 3 (13,6 %) пациенток в основной и контрольной группах соответственно, что явилось основанием для проведения ЛТ в послеоперационном периоде. Кроме того, показанием для послеоперационной ЛТ явилось наличие следующих факторов риска: глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, I–III степень лечебного патоморфоза, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах. В основной группе послеоперационная ЛТ в РОД 2 Гр до СОД 10–20 Гр проведена 17 (55,2 %) пациенткам, в контрольной группе по аналогичной методике – 16 (72,8 %) больным.

Отдалённые результаты лечения по группам установлены на основании одногодичной выживаемости. За период наблюдения (2008–2011 гг.) в обеих группах от прогрессирования основного заболевания погибло по 2 пациентки к окончанию первого года с момента установления диагноза.

Одногодичная выживаемость больных местнораспространённым плоскоклеточным раком шейки матки ПЬ стадии, рассчитанная по методу Каплана–Мейера, в основной группе составила –  $95,5 \pm 0,05 \%$ , в контрольной –  $95,2 \pm 0,06 \%$  ( $p=0,136$ ). Показатели одногодичной выживаемости в основной группы несколько выше, однако из-за небольшого числа наблюдений эти различия выживаемости статистически незначимы.

Таким образом, предложенная схема предоперационной ХЛТ местнораспространённого РШМ ПЬ стадии в условиях радиомодификации ОКС характеризуется высокими показателями лечебного патоморфоза IV степени опухолевой ткани, который наблюдается в 44,8 %. Применение ректальной инфузии ОКС позволило снизить абсолютное количество постлучевых и химиотерапевтических осложнений у больных РШМ. Одногодичная выживаемость в сравниваемых группах пациенток составила 95,5 % и 95,2 % и статистически незначима на данном этапе исследования. Для достоверной оценки эффективности предложенного метода радиомодификации необходимо большее количество и длительность срока наблюдений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д. и др. // Радиобиологические основы лучевой терапии: Всероссийская конференция. Тезисы докладов. М., 2005. С. 14.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Медицина, 2002. 544 с.
3. Вагнер О.Е. // Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Ростов н/Д., 1999. С. 185.
4. Волчков В.А., Вартанян Л.П., Михайлова Н.Я. Радиосенсибилизирующее влияние некоторых галоидированных аналогов пурина на нормальные и опухолевые клетки кровяной системы // Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982. С. 116–117.
5. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Борисов В.И. и др. 5-фторурацил и препараты платины как радиосенсибилизаторы при лучевом лечении больных местнораспространённым дифференцированным раком легкого // Российский онкологический журнал. 1999. № 1. С. 20–24.

6. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаяева Л.И. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 4. С. 63–67.
7. Крутилина Н.И. Общие принципы и методы лучевой терапии злокачественных опухолей: Методические рекомендации. Минск, 2008. 35 с.
8. Максимов С.Я., Гусейнов Л.Д., Баранов С.Б., Бахидзе Е.В. Комплексное лечение рака шейки матки: Методические рекомендации. СПб., 2008. 20 с.
9. Некласова Н.Ю. Оптимизация локальной и системной модификации лучевой терапии больных раком шейки матки: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 224 с.
10. Нестеренко В.С., Яценко Е.М., Чуреева Л.Н. и др. // Радиобиологические основы лучевой терапии: Тезисы докладов Всерос. конф. М., 2005. С. 26.
11. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. М., 2005. 230 с.
12. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Руководство по онкологии. М., 2008. 840 с.
13. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 1988. 424 с.
14. Ярмоненко С.П., Вайсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 2004. 317 с.
15. Azria D., Coelho M., Larbouret C. et al. Concomitant use of radiotherapy and gemcitabine: preclinical findings and clinical practice // Cancer Radiother. 2004. Vol. 8. Suppl. 1. P. 106–113.
16. Blackstock A.W., Richards F., White D., Lesser G. Twice-weekly gemcitabine and concurrent thoracic radiation for advanced non small-cell lung cancer // Clin. Lung. Cancer. 1999. Vol. 1 (2). P. 153–154.
17. Gaffney D.K., Du Bois A., Narayan K. et al. Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among groups of the gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) // Int. J. Radiat. Biol. Phys. 2007. Vol. 68. P. 485–490.
18. Kob D., Liliental A., Bauhardt H. et al. The radiation-sensitizing effect of isometronidazole following its intravesical application in bladder carcinoma. A clinical phase-II study // Strahlenther. Oncol. 1991. Bd. 167. S. 530–533.
19. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55. P. 74–108.
20. Ries L.G., Reichman M.E., Lewis D.R. et al. Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program // The Oncologist. 2003. Vol. 8. P. 541–552.
21. Stehman F.B., Rose P.G., Greer B.E. et al. Innovations in the treatment of invasive cervical cancer // Cancer. 2003. Vol. 98. P. 2052–2061.
22. Urtasun R., Coleman C., Wasserman T., Philips T. Clinical trials with hypoxic cell sensitizers time to retrench or time to push forward? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984. Vol. 10 (9). P. 1691–1696.

Поступила 27.08.12