

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до клінічної онкології, радіології і може бути використана при комплексному консервативному лікуванні хворих на інвазивні форми раку шийки матки (РШМ) IIb-IIIb стадій.

РШМ займає одне з провідних місць в структурі жіночої онкологічної захворюваності та смертності у світі. На сучасному етапі розвитку онкогінекології відомі такі основні методи лікування хворих на РШМ: хірургічний [1], променевий [2], хіміотерапевтичний [3, 4] та біотерапія яка не має самостійного значення, але належить до системного проапоптичного, специфічного та неспецифічного імунотропічного лікування [3, 5]. Поєднання двох методів належить до комбінованого [1-4], а поєднання трьох і більше-до комплексного лікування [3].

Променева лікування, завдяки впровадженню в клінічну практику сучасних технологій, розширило свої терапевтичні можливості. При початкових стадіях РШМ поєднана променева терапія (ППТ) може бути успішною альтернативою хірургічному та комбінованому лікуванню [1]. Методом вибору лікування хворих на РШМ II-III стадій є ППТ [2]. При лікуванні інвазивних форм РШМ (місцевопоширених, регіонарнومتастатичних) та дисемінованих переважно використовується променева та хіміопроменева терапія (ХПТ). Залежно від поширеності пухлинного процесу ефективність променевого лікування карцином шийки матки за критерієм 5-річної виживаності становить від 39 до 80 % [1-4]. Разом з тим, протягом перших років в зоні опромінення виникає від 10% до 40% рецидивів, а у 35% від пролікованих хворих реєструються віддалені метастази [3, 4].

Застосування основних методів спеціального лікування місцевопоширених пухлинних процесів шийки матки пригнічує імунологічну реактивність організму, послаблюючи і без того слабку імунну систему хворих [5].

Дослідження останніх років встановили роль вірусів простого герпесу 2 типу (ВПГ-2) та вірусів папіломи людини (ВПЛ) високоонкогенних типів (ВПЛ-16, 18, 31, 33, 35) в етіопатогенезі РШМ та його рецидивів. ДНК ВПЛ виявляються у близько 99 % хворих з передпухлинною патологією шийки матки та з початковим РШМ [5, 6].

Важливим стратегічним напрямком удосконалення ППТ хворих на інвазивні форми РШМ є застосування хіморадіомодифікаторів та індукторів апоптозу (інтерферонів (ІФН), цитокінів). Окрім того, на експериментальних моделях було встановлено, що ІФН пригнічують метастатичний процес, особливо на ранніх стадіях його розвитку, підвищують антиметастатичну ефективність поліхіміотерапії при поєднаному застосуванні з цитостатичними препаратами, підвищують чутливість пухлинних клітин до цитотоксичного впливу опромінення [3-5]. Тому, все вищезазначене обумовило необхідність пошуку нових методів підвищення ефективності лікування хворих на РШМ, включення в схему комплексного лікування цитостатичних препаратів у якості радіомодифікаторів (цисплатин, метотрексат, 5-фторурацил, гідроксисечовина тощо) та біотерапії (ІФН) в плані проведення системного проапоптичного, антипроліферативного, антивірусного, специфічного та неспецифічного імунотропічного лікування [5-8].

За прототип нами взято роботу Stehman F. (Stehman F. et.al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of GOG trial // J. Clin. Onkol. -1993.-Vol. 11, № 8.-P. 1523 -1528), у якій представлено спосіб консервативного лікування хворих на РШМ IIb-IVa стадій, які отримували на фоні променевої терапії перорально Гідроксисечовину у дозі 80мг/кг кожні 3 доби протягом 12 тижнів та мезонідазол у середньотерапевтичних дозах у якості радіосенсибілізатора гіпоксичних клітин пухлини. Застосування цього способу лікування дало змогу досягти часткової та повної девіталізації злоякісної пухлини шляхом модифікованого посилення протипухлинної дії променевої терапії, а також призвело до покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування.

Позитивним у прототипі є можливість посилення антибластомного ефекту за рахунок використання радіомодифікуючих доз Гідроксисечовини та мезонідазолу у середньотерапевтичних дозах при проведенні ППТ.

Недоліками прототипу є великий спектр токсичних ефектів, нерідко II-III ступеню (до 47%) за рахунок дії токсичних препаратів Гідроксисечовини та мезонідазолу як на пухлинну тканину, так і на весь організм в цілому. Суттєві токсичні зміни у стані пацієнтів нерідко призводять до порушення ритму лікування, впливають на якість лікувального процесу, призводять до тяжких пізніх хіміопроменевих ускладнень, які негативно позначаються на якості життя хворих.

В основу корисної моделі поставлено задачу-удосконалити спосіб комплексного лікування хворих на інвазивні форми раку шийки матки IIb-IIIb стадій шляхом поєднання антинеопластичної дії іонізуючого випромінювання, радіомодифікуючого ефекту Гідроксисечовини і проапоптичного, антипроліферативного та антиметастатичного впливу рекомбінантного α -2b-ІНФ людини-Лаферону або його аналогу-Інтрон А, що дасть змогу зменшити загальну токсичність хіміопроменевого лікування за рахунок імуномодельючої, антимутагенної (радіопротекторної) дії ІНФ, поліпшити якість життя хворих.

Поставлена задача вирішується таким чином.

Кожній хворій на інвазивний РШМ IIb-IIIb стадій перед початком ХПТ обов'язково визначають анатомічне поширення пухлинного процесу згідно з усіма трьома компонентами системи TNM (клінічна класифікація РШМ, де Т-первинна пухлина, N-регіонарні лімфовузли, М-віддалені метастази) шляхом використання алгоритму сучасних методів діагностики (ультрасонографія, при можливості комп'ютерна томографія, комплекс клініко-лабораторних та ендоскопічних досліджень), проводять якісну топометричну підготовку та клініко-дозиметричне планування лікувального процесу.

Хвора протягом всього курсу ППТ перорально кожну третю добу приймає Гідроксисечовину медак (Медак ГмбХ, Німеччина) у радіомодифікуючій дозі 40мг/кг та щоденно, внутрішньом'язово α -2b-ІНФ людини-Лаферон (Україна) по $1 \cdot 10^6$ МО (міжнародних одиниць) або його аналог-Інтрон А (Schering-Plough, США) у дозі $1,5 \cdot 10^6$ МО. Потім, після повного курсу ППТ, призначають підтримувальну терапію α -2b-ІНФ (Лаферон, Інтрон А)-короткі курси по десять днів кожного місяця упродовж 6 місяців внутрішньом'язово, щоденно Лаферон по $1 \cdot 10^6$ МО або Інтрон А у дозі $1,5 \cdot 10^6$ МО.

Курс ППТ проводять двома етапами за традиційною методикою.

На I етапі ППТ дистанційне опромінення малого тазу проводять на гамма терапевтичних апаратах типу РОКУС або ТЕРАПРОН з енергією 1,25Мев в статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 14-16х16-18см, разовою осередковою дозою (РОД)-2 Гр в тт.ОАВ, 5 разів на тиждень сумарно до 20-30Гр за 10-15 фракцій. Розміри полів опромінення та сумарна осередкова доза (СОД) визначається поширеністю процесу та його індивідуальними особливостями.

На II етапі ППТ дистанційна променева терапія (ДПТ) чергується з брахітерапією. Дистанційне опромінення латеральних відділів малого тазу проводять чотирма скошеними полями 8х16-18см, РОД-2 Гр, 4 рази на тиждень до СОД-40Гр в тт.В за 5-10фракцій. В подальшому ДПТ здійснюється в рухомому режимі методом двовісного

коливання. СОД на тт.В доводяться до 46-48 Гр, РОД-2 Гр, 4 рази на тиждень. При неможливості проведення ДПТ в коливному режимі необхідно обмежитись СОД в тт.В-40 Гр.

Брахітерапію проводять у вільні від дистанційного опромінення дні при використанні джерел Со60 середньої потужності дози на апаратах АГАТ-В та АГАТ-ВУ до СОД в тт.А-40-48 Гр.

Важливою запорукою успішного лікування є ретельне спостереження за хворими, контроль показників крові не рідше ніж 1 раз на 10 діб. При наявності мієлосупрессії-своєчасне призначення гемостимулюючих засобів. Хворим пропонується дробне харчування, білково-вітамінна дієта з обмеженим використанням сирих овочів та фруктів, необхідно проводити корекцію бактеріальної флори кишечника, призначаються ензими. З метою запобігання місцевих мукозитів-потрібна регулярна ретельна санація піхви, проведення вагінальних аплікацій жировими сумішами, збагаченими ретинола-ацетатом, щоденні жирові мікроклізми.

Прикладами конкретного виконання способу можуть бути витяги з 2 історій хвороб.

Приклад 1. Хвора Л.Г.Г., 42 р. Історія хвороби № 2513. Діагноз-РШМ IIIb стадії (Т3bN1M0). ПГЗ № 4752- елементи плоскоклітинної карциноми. При гінекологічному огляді до лікування: шийка матки канцероматозно змінена, пальпаторно різко гіпертрофована, фіксована, горбиста. Пухлинний процес поширюється на вагіну до середньої третини. Тіло матки збільшене у розмірах (до 10 тижнів). В малому тазі з обох сторін параметральні, та паракольпальні інфільтрати, що зліва доходять до стінок таза. За даними ультразвукового дослідження (УЗД): тіло матки збільшене за розмірами (92мм x 50мм x 62мм), міометрій гіперехогенний, контури рівні, у порожнині матки ВМС; шийка матки збільшена у розмірах (56мм x 42мм x 49мм), з горбистими контурами, неоднорідної структури. Цервікальний канал ділянками не візуалізується, стінки його нерівномірно потовщені. Хворій проведено курс ППТ на фоні радіомодифікації з використанням Гідроксисечовини та α -2b-ІНФ за розробленою методикою.

Протягом всього курсу ХПТ хвора перорально кожну третю добу приймала Гідроксисечовину медак у дозі 40 мг/кг та Інtron А у дозі 1,5¹⁰ МО внутрішньом'язово щоденно, сумарно за курс отримала-28г Гідроксисечовини та 60 млн. МО Інтрону А.

На I етапі ППТ дистанційне опромінення малого таза з захватом вагіни проводилося на апараті РОКУС в статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 16 x 18 см, РОД-2 Гр в тт.ОАВ, 5 разів на тиждень сумарно до 30Гр за 15 фракцій.

При огляді хворої після I етапу ХПТ відмічався значний клінічний ефект, що підтвердився даними УЗД (розміри тіла матки зменшились 64ммx43ммx52мм, в порожнині матки-ВМС, міометрій неоднорідний, контури рівні; шийка матки 37мм x 33мм x 34мм, цервікальний канал потовщений до 3мм, ступінчастий). Об'єм пухлини зменшився більше, ніж на 70%. Була видалена ВМС. Рекомендовано продовжувати курс ППТ.

На II етапі ППТ продовжувалось дистанційне опромінення латеральних відділів малого таза чотирма скошеними полями 8x18см, РОД-2 Гр, 4 рази на тиждень, до СОД-40 Гр в тт.В за 5 фракцій. В подальшому ДПТ здійснювалась в рухомому режимі методом 2-секторного коливання, полями 5x16 см. Дози в тт.В були доведені до 46 Гр, РОД -2 Гр, 4 рази на тиждень. Брахітерапія проводилася у вільні від ДПТ дні на апараті АГАТ-ВУ до СОД в тт.А-48 Гр.

Після проведення повного курсу лікування при гінекологічному огляді: шийка матки без пухлинних змін, ектоцервікс згладжений. У верхній третині вагіни, а також на ектоцервіксі-явища постпроменевого катарального епітелію. Матка не збільшена. Специфічні інфільтрати в малому тазі не виявляються. За клінічними даними, та УЗД (тіло матки-46ммx32ммx48мм, міометрій однорідний, шийка матки 24ммx21ммx26мм контури рівні, чіткі) - регресія пухлини більш ніж на 85%. Вираженість проявів загальної токсичності не перевищувала II ступеня і не призводила до порушення режиму лікування.

Після курсу ППТ хвора отримувала підтримувальну терапію - десятиденні курси Інтрону А кожного місяця по 1,5¹⁰МО внутрішньом'язово щоденно, упродовж 6 місяців.

Безрецидивний перебіг спостереження за хворою складає 23 місяці. Приклад 2. Хвора К.І.В., 34 р. Історія хвороби № 3046. Діагноз-рак шийки матки III стадії (Т3bN1M0). ПГЗ № 1015 - елементи інфільтративної плоскоклітинної карциноми. При гінекологічному огляді до лікування: шийка матки канцероматозно змінена, за рахунок змішаної ендо-екзофітної пухлини, з некрозом на поверхні. Спостерігаються часті контактні крововиливи. Процес поширюється на верхню третину вагіни та по задній стінці до середньої третини. Шийка матки пальпаторно гіпертрофована, щільна, фіксована, горбиста. Тіло матки у розмірах не збільшене. В малому тазі з обох сторін параметральні та паракольпальні інфільтрати, зліва масивний, доходить до стінки тазу. За даними комп'ютерної томографії (КТ): тіло матки не збільшене у розмірах 45ммx30мм, міометрій неоднорідний, контури рівні, збільшена порожнина матки до 20ммx18мм, серометра; шийка матки розмірами 60ммx55ммx46мм, з горбистими контурами, неоднорідної структури. Зліва сечовід ущільнений, розширений до вічка, відмічається інфільтрація стінки сечового міхура зліва, на рівні вічка сечовода. Хворій проведено курс ППТ на фоні радіомодифікації з використанням Гідроксисечовини та α -2b-ІНФ за розробленою методикою.

Протягом всього курсу ХПТ хвора перорально кожну третю добу приймала Гідроксисечовину медак у дозі 40 мг/кг та Лаферон у дозі 1¹⁰МО внутрішньом'язово щоденно, сумарно за курс отримала - 38г Гідроксисечовини та 45 млн. МО Лаферону.

На I етапі ППТ дистанційне опромінення малого таза з захватом верхньої половини вагіни проводилося на гама-терапевтичному апараті ТЕРАТРОН в статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 16x18см, РОД-2 Гр в тт.ОАВ, 5 разів на тиждень сумарно до 30Гр за 15 фракцій.

При огляді хворої після I етапу ХПТ відмічався виражений клінічний ефект, що підтверджувався даними УЗД (тіло матки - 41ммx25ммx34мм, шийка матки 40ммx34ммx45мм, задній контур горбистий, цервікальний канал потовщений). Об'єм пухлини зменшився майже на 65%. Рекомендовано продовжувати курс ППТ.

На II етапі ППТ продовжувалось дистанційне опромінення латеральних відділів малого таза на фоні Гідроксисечовини та Лаферону, дози в тт.В були доведені до 46 Гр, РОД-2 Гр, 4 рази на тиждень. Брахітерапія проводилася у вільні від ДПТ дні при використанні джерел Со60 середньої потужності дози на апараті АГАТ-ВУ до СОД в тт.А-48 Гр.

Після проведення повного курсу ППТ при гінекологічному огляді: шийка матки та стінки вагіни - без пухлинних змін, ектоцервікс згладжений. У верхній третині вагіни, а також на ектоцервіксі - явища постпроменевого катарального епітелію. Матка не збільшена. В малому тазі лівий параметрій тяжистий. За клінічними даними та УЗД (тіло матки-39мм x 26мм x 34мм, шийка матки 16мм x 15мм x 25мм, задній контур рівний, чіткий,

цервікальний канал з гіперехогенними включеннями кальцинатів)-регресія пухлини більш ніж на 90%. Вираженість проявів загальної токсичності не перевищувала II ступеня і не призводила до порушення режиму лікування.

Після курсу ППТ хвора отримувала підтримувальну терапію - десятиденні курси Лаферону кожного місяця по $1 \cdot 10^6$ МО внутрішньом'язово щоденно, упродовж 6 місяців.

Безрецидивний перебіг спостереження за хворою складає 18 місяців.

У такий спосіб нами проведено лікування більше як 50 хворим на РШМ IIb-IIIb стадій.

Поєднане використання Гідроксисечовини в якості радіомодифікатора і проапоптичного, антипроліферативного та антиметастатичного впливу рекомбінантного α -2b-ІНФ людини (Лаферон і його аналог Інtron А) під час проведення ППТ-посилює циторедуктивний вплив опромінення на пухлину у хворих на інвазивні форми РШМ, при цьому не призводить до виражених проявів токсичності лікування та ускладнень і не погіршує якість життя хворих.

Джерела інформації:

1. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки//Практическая онкология.-2002.-Т. 3, № 3.-С. 200-210.

2. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки//Практическая онкология.-2002.-Т. 3, № 3.-С. 194-199.

3. Іванкова В.С., Хруленко Т.В., Курило Г.О. та інші. Хіміопроменеве лікування хворих на рак шийки матки з урахуванням прогностичних факторів//Здор. Женщ.-2005.-№ 2 (22).-С. 35-39.

4. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки//Практическая онкология.-2002.-Т. 3, № 3.-С. 211-219.

5. Воробйова Л.І., Долик С.С., Крижанівська А.Є. Хіміотерапія і лаферонотерапія в комплексному лікуванні хворих раком шийки матки Т1b стадії//Здор. Женщ.-2005.-№ 2 (22).-С. 24-26.

6. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф., Воронцова А.Л. та інші. Комплексне органозберігаюче лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнток: Методичні рекомендації.-Київ,-2004.-23 с.

7. Piver M. et. al. Hydroxyurea and radiation therapy in advanced cervical cancer//Am. J Obstet. Gynecol.-1974.-Vol. 120.-P. 969-972.

8. Stehman F. et.al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of GOG trial//J. Clin. Onkol.-1993.-Vol. 11, № 8.-P. 1523-1528 (прототип).