

О.М. Сухіна

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України, Харків, Україна

Ключові слова: рак яєчника, комплексне лікування, променева терапія, виживаність, прогностичні фактори.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКА

Резюме. Розглядаються результати застосування променевої терапії в схемі комплексного лікування хворих на рак яєчника. На підставі порівняльного аналізу клінічних факторів, які впливають на ефективність комплексного лікування з використанням іонізуючого випромінювання і без нього, встановлено, що при застосуванні всіх досліджених схем лікування статистично вірогідними прогностичними факторами є стадія захворювання, наявність асцити, спайкового процесу, обсяг залишкової пухлини. Проведення променевої терапії збільшує медіану виживаності хворих на рак яєчника при поширеному пухлинному процесі.

ВСТУП

Рак яєчника (РЯ) є однією з найскладніших проблем онкогінекології. В структурі захворюваності жіночого населення в Україні і в Харківській області злоякісні новоутворення яєчника складають 5,6% і займають 7-ме місце. Ця патологія є основною причиною смерті серед хворих із злоякісними новоутвореннями жіночої статеві системи, а 41% вперше виявлених хворих гинуть протягом 1 року [1]. До 70% хворих отримують комплексне лікування з використанням хіміотерапії [2, 3]. Але, незважаючи на постійне удосконалення терапевтичних схем, це не приводить до кардинального зниження рівня смертності від РЯ, яка досягає 10,8 на 100 000 населення України за 1 рік [1]. Особливі надії при лікуванні хворих на РЯ поклалися на використання препаратів платини та таксонів. Однак у науковій літературі протягом останніх років все частіше зустрічаються повідомлення про значну кількість випадків прогресування РЯ на фоні терапії цими препаратами [4, 5]. Тому першочерговим завданням лікування хворих на РЯ є використання усіх відомих протипухлинних методів, у тому числі променевої терапії (ПТ), і повне інтегрування останньої у схеми комплексного лікування хворих на РЯ для максимального використання переваг кожного з методів.

Мета дослідження — визначення ефективності ПТ в комплексному лікуванні хворих на РЯ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано 269 історій хвороб пацієнток з РЯ, яких лікували протягом 1985–2000 рр. в Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України. В усіх випадках діагноз був підтверджений результатами гістологічного дослідження. Середній вік хворих складав $50,9 \pm 13,9$ року. Узагальнена характеристика хворих, які були залучені у дослідження, наведена в табл. 1. Більшість (70,3%) хворих були у віці 40–69 років. У них виявлено поширений пухлинний

процес: пацієнтки з РЯ T2–3N0–1M0 та T1–3NxM1 (тобто 2–4-ї стадії за класифікацією FIGO) склали 62,8%. Епітеліальні карциноми яєчника були діагностовані у 87,1%, пухлини строми статевих органів — в 11,3%, герміногенні пухлини — в 1,2%, ліпідноклітинні пухлини — у 0,4% хворих.

Хірургічне лікування різного обсягу — від двосторонньої аднексектомії до екстирпації матки з придатками та від резекції великого сальника до його екстирпації — було виконано 247 пацієнткам.

Хіміотерапію (6–10 циклів) залежно від радикальності операції проводили з інтервалами 3–4 тиж за схемою СР (цисплатин — 75 мг/м², циклофосфамід — 600 мг/м² внутрішньовенно у 1-й день) або САР (цисплатин — 100 мг/м², циклофосфамід — 500 мг/м², доксорубіцин — 50 мг/м²). В окремих випадках використовували схему СМФ (флуороурацил — 600 мг/м² і метотрексат — 40 мг/м² у 1-й та 8-й день, циклофосфамід у дозі 200 мг/м² внутрішньом'язово з 1-го по 14-й день). В схемі комплексного лікування 104 (38,7%) хворим призначали ПТ.

Опромінювали стандартні ділянки малого таза за допомогою апаратів ЛУЕВ-14М і РОКУС-М на 12–14-й день після операції, а у хворих, оперованих в інших медичних закладах або з післяопераційними ускладненнями, — через 3 тиж після проведення хіміотерапії. Залежно від радикальності оперативного втручання, крім дистанційного опромінювання, додатково проводили внутрішньопорожнинне («АгатВ»), а також внутрішньопіхвову рентгенотерапію (РУМ-17).

Особливостями дистанційної гамма-терапії було проведення опромінювання у 2 полях до досягнення у точках А і В сумарної вогнищевої дози (СВД) 30 Гр, а також те, що у разі впливу гальмівним випромінюванням не застосовували блок до досягнення СВД 20 Гр у зазначених точках. Сумарна доза (СД) при ад'ювантному курсі складала 45 Гр на ложе первинної пухлини та до 60 Гр — на залишки пухлини; опромінювання проводили в режимі класичного

Таблиця 1

Відомості про хворих на РЯ, які були залучені у дослідження

Показник	Кількість хворих	
	Абс. число	%
Вік хворих (роки)		
10–39	53	19,7
40–69	189	70,3
> 70	27	10,0
Категорії TNM		
T1NxM0	36	13,4
T2NxM0	64	23,8
T2–3N0–1M0	108	40,1
T1–3NxM1	61	22,7
Гістологічна структура пухлини		
Серозна папілярна аденокарцинома	150	60,7
Муциозна аденокарцинома	18	7,3
Ендометріодна аденокарцинома	6	2,4
Світлоклітинна аденокарцинома	8	3,3
Недиференційована карцинома	30	12,2
Гранульозоклітинна пухлина	28	11,3
Ліпідноклітинна пухлина	1	0,4
Герміногенна пухлина	3	1,2
Некласифікований рак	3	1,2
Обсяг хірургічного втручання		
Операція за радикальною програмою	162	65,6
Нерадикальна операція	85	34,4
Використання ПТ		
З ПТ	104	38,7
Без ПТ	165	61,3

дрібного фракціонування з розщепленням дози, розмір поля становив — 14–16–18x18–20 см². Внутрішньопорожнинну брахітерапію з використанням апарата «АгатВ» виконували 10 хворим у післяопераційний період не в повному обсязі з введенням метростату в порожнину матки 2–3 рази на тиждень. Разова вогнищева доза (РВД) у точках А і В складала 5 та 1,25 Гр, СВД — 35–40 та 8–10 Гр відповідно.

За наявності інфільтратів у ректовагінальній перегородці 5 хворим, крім дистанційного опромінювання, виконували внутрішньопіхвову рентгенотерапію в дозі 500 Р через день до досягнення СВД 10 000–12 000 Р за допомогою апарата РУМ-17 (напряга електричного струму 200 В, сила — 10 А, фільтри 1Cu + 1Al).

Ефективність лікування оцінювали за критерієм медіани виживаності при спостереженні протягом 60 міс.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерних програмних комплексів EXCEL 5.0 та STATISTICA 5.0. Показник загальної виживаності оцінювали за методом Kaplan—Meier. Результати порівнювали за допомогою тесту LOGRANK (уніваріантний аналіз) та Cox-регресивної моделі (мультиваріантний аналіз) [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати уніваріантного аналізу прогностичних факторів виживаності хворих на РЯ наведені в табл. 2. Встановлено, що на ефективність лікування суттєво впливає стадія пухлинного процесу: максимальна медіана виживаності (61 міс) спостерігається при T1NxM0 і вірогідно зменшується при поширенні пухлинного ураження. У хворих віком до

Таблиця 2

Уніваріантний аналіз прогностичних факторів виживаності

Показник	Кількість хворих	Медіана виживаності (міс)	Вірогідність (p)
Вік хворих (роки)			
10–39	53	55	
40–69	189	24	0,006
> 70	27	11	0,00032
Категорії TNM			
T1NxM0	36	61	
T2NxM0	64	60	0,003
T2–3N0–1M0	108	18	0,0001
T1–3NxM1	61	11	0,002
Поширеність пухлинного ураження			
З асцитом	133	17	
Без асциту	136	58	0,0001
З плевритом	33	11	
Без плевриту	236	37	0,0001
З дисемінацією по очеревині	109	20	
Без дисемінації по очеревині	116	60	0,0001
З ураженням сальника	118	18	
Без ураження сальника	107	60	0,0001
З ураженням печінки	20	8	
Без ураження печінки	205	43	0,0001
З ураженням лімфовузлів	32	10,5	
Без ураження лімфовузлів	183	46	0,0001
З залишковою пухлиною	130	17	
Без залишкової пухлини	95	60	0,0001
Зі спайковим процесом	173	21	
Без спайкового процесу	52	60	0,0001
Обсяг хірургічного втручання			
Операція за радикальною програмою	162	60	
Нерадикальна операція	85	14,5	0,0001
Гістологічна структура пухлини			
Серозна папілярна аденокарцинома	150	40	
Муциозна аденокарцинома	18	51,5	0,94
Ендометріодна аденокарцинома	6	55,5	0,43
Світлоклітинна аденокарцинома	8	51	0,98
Недиференційована карцинома	30	14	0,001
Гранульозоклітинна пухлина	28	50	0,54
Ліпідноклітинна пухлина	1	—	—
Герміногенна пухлина	3	56	0,32
Некласифікований рак	3	8	0,06
Використання ПТ			
З ПТ	104	41	
Без ПТ	165	19	0,017

40 років кращий прогноз порівняно з пацієнтками старшого віку; це, мабуть, зумовлено відсутністю супутньої патології, що дає змогу провести лікування у повному обсязі (p < 0,05). Наявність асциту є прогностично несприятливим фактором при будь-якій стадії РЯ і зменшує медіану виживаності більш ніж у 3 рази (p < 0,05). При РЯ стадії T2–3N0–1M0 вірогідно зменшується медіана виживаності внаслідок ураження сальника або заочеревинних лімфовузлів: відповідно до 18 проти 60 міс та до 10,5 проти 46 міс за відсутності ураження (p < 0,05). Ушкодження плеври і печінки, що спостерігаються при T1–3NxM1 (4-та стадія за FIGO), зменшують медіану виживаності відповідно в 3,5 та 5,4 рази. Вірогідно погіршують показник виживаності дисемінація РЯ по парієтальній та вісцеральній очеревині, а також наявність спайкового процесу. За відсутності (візуально) залишкової пухлини при всіх стадіях РЯ медіана виживаності складає 60 міс, за наявності залишкової пухлини різного об'єму — 17 міс, що ко-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

релює з обсягом хірургічного втручання: при радикальному — 60 міс, при циторедуктивному — 14,5 міс ($p < 0,05$). Слід зазначити, що, за умови відсутності дисемінації по очеревині, ураження сальника або заочеревинних лімфатичних вузлів, спайкового процесу, залишкової пухлини, медіана виживаності при РЯ T1NxM0 та T2NxM0 практично однакова — 60–61 міс.

Певне значення має гістологічна структура пухлини. Так, лікування хворих з герміногенною, ендометріюїдною, муцинозною, світлоклітинною аденокарциною та гранульозоклітинною пухлиною більш ефективне, ніж з недиференційованою та некласифікованою карциною, про що свідчить медіана виживаності, яка в останніх випадках вірогідно менше і складає 14 і 8 міс відповідно (див. табл. 2).

Застосування ПТ в комплексному лікуванні хворих на РЯ вірогідно збільшує медіану виживаності (без урахування стадії процесу) більш ніж у 2 рази.

Результати мультиваріантного аналізу прогностичних факторів наведені у табл. 3. Статистично вірогідними та незалежними прогностичними факторами, які впливають на виживаність, є наявність асцити, об'єм залишкової пухлини, стадія захворювання, проведення ПТ.

Таблиця 3

Мультиваріантний аналіз прогностичних факторів виживаності

Показник	Вірогідність (p)
Асцит	0,001
Об'єм залишкової пухлини	0,005
Стадія захворювання	0,01
ПТ	0,017

В табл. 4 представлено порівняльний аналіз медіани виживаності залежно від застосування ПТ. Вікові коливання медіани виживаності зберігаються. Як було встановлено, проведення ПТ збільшує медіану виживаності, визначену без урахування стадії РЯ. Проте під час аналізу ефективності ПТ залежно від стадії пухлинного процесу встановлено, що її застосування у хворих на РЯ T1NxM0 та T2NxM0 не сприяло покращанню показників виживаності. Вірогідний ефект ПТ не був виявлений і при порівнянні медіани виживаності за умов відсутності дисемінації по очеревині, ураження сальника, залишкової пухлини та спайкового процесу, при проведенні операцій за радикальною програмою. В той же час при РЯ T2–3N0–1M0 та T1–3NxM1 відзначено вірогідне збільшення медіани виживаності в порівнянні з такою хворих, під час лікування яких ПТ не застосовували. Це підтверджено даними порівняльного аналізу, які свідчать, що використання ПТ в комплексному лікуванні хворих на РЯ за наявності ознак поширеного процесу (пухлинна дисемінація по очеревині, ураження сальника, заочеревинних лімфатичних вузлів, наявність спайкового процесу, залишкової пухлини, нерадикальна операція) збільшує медіану виживаності ($p < 0,05$). Як встановлено нами раніше [8], наявність асцити не є протипоказанням до проведення ПТ, що підтверджується даними медіани виживаності хворих

з асцитом, яка збільшилася більш ніж у 2 рази (див. табл. 4). Вірогідний вплив ПТ на медіану виживаності у випадку ураження печінки може бути пов'язаний як зі зниженням токсичного впливу на печінку внаслідок зменшення пухлинної маси в черевній порожнині під впливом ПТ, так і з підвищенням радикальності протипухлинного лікування. Але це потребує додаткового аналізу. Гістологічна структура пухлини за умови проведення ПТ мало впливає на медіану виживаності хворих на РЯ, що співпадає з результатами досліджень інших авторів [5].

Таблиця 4

Порівняльний аналіз медіани виживаності хворих на РЯ залежно від застосування ПТ

Показник	Кількість хворих	Медіана виживаності (міс)		Тест LOGRANK p
		з ПТ	без ПТ	
Вік хворих (роки)				
10–39	53	60	44	0,82
40–69	189	28,5	17	0,68
> 70	27	60	6,5	0,09
Категорії TNM				
T1NxM0	36	60	61	0,43
T2NxM0	64	60	60	0,22
T2–3N0–1M0	108	37	13	0,014
T1–3NxM1	61	16	8	0,051
Поширеність пухлинного ураження				
3 асцитом	133	25,5	11	0,013
Без асцити	136	60	47	0,54
3 плевритом	33	16	9	0,16
Без плевриту	236	57,5	24,5	0,45
3 дисемінацією по очеревині	109	24	17,5	0,39
Без дисемінації по очеревині	116	60	60	0,25
3 ураженням сальника	118	23	12,5	0,1
Без ураження сальника	107	60	60	0,06
3 ураженням печінки	20	11,5	5,5	0,03
Без ураження печінки	205	48,5	40	0,43
3 ураженням лімфовузлів	32	18	5	0,015
Без ураження лімфовузлів	183	60	43,5	0,41
3 залишковою пухлиною	130	20,5	11,5	0,048
Без залишкової пухлини	95	60	60	0,41
із спайковим процесом	173	26	17	0,21
Без спайкового процесу	52	60	61	0,073
Обсяг хірургічного втручання				
Операція за радикальною програмою	162	60	60	0,34
Нерадикальна операція	85	20	9,0	0,02
Гістологічна структура пухлини				
Серозна папілярна аденокарцинома	150	53	36	0,81
Муциозна аденокарцинома	18	43	60	0,24
Ендометріюїдна аденокарцинома	6	60	5	0,37
Світлоклітинна аденокарцинома	8	51	5	0,8
Недиференційована карцинома	30	21,5	5	0,059
Гранульозоклітинна пухлина	28	36	7,5	0,19
Ліпідноклітинна пухлина	1	—	—	—
Герміногенна пухлина	3	60	5	0,18
Некласифікований рак	3	28	5	0,79

ВИСНОВКИ

1. У хворих на РЯ факторами, що статистично вірогідно впливають на прогноз виживаності, є стадія процесу, наявність асцити, спайкового процесу, об'єм залишкової пухлини.

2. Незалежними прогностичними факторами кращої виживаності є відсутність асцити, залишкової пухлини в черевній порожнині, стадія захворювання, проведення ПТ у складі комплексного лікування.

3. Застосування ПТ в комплексному лікуванні хворих на РЯ вірогідно збільшує медіану виживаності при поширеному пухлинному процесі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Міщенко АН, Гулак ЛО та ін. Статистика раку в Україні, 1992–1997 рр., Київ, 1998. 117 с.
2. Piver VS, Malfetano J, Hempling RE. Cisplatin-based chemotherapy for Stage II ovarian adenocarcinoma: A preliminary report. *Gynecol Oncol* 1990; **39**: 249–52.
3. Противоопухолевая терапия. Под ред Переводчиковой НИ. Москва, 1996. 211 с.
4. Шпарик ЯВ, Томич МВ. Внутрішньоочеревинна хемотерапія хворих на рак яєчника. Лік справа 1995; (1–2): 29–35.
5. Einhorn N, Lundell M, Nilsson B, *et al.* Is there Place for Radiotherapy in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer? *Radiotherap Oncol* 1999; **53**: 213–8.
6. Kaplan EL, Mejer P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* 1958; **53**: 457–81.
7. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Statist Soc B* 1972; **34**: 187–220.
8. Сухіна ОМ, Кругова ІМ, Шустов ІБ та ін. Досвід використання променевої терапії асцитних форм раку яєчників. *Укр радіол журн* 1998; (2): 163–5.

EFFICIENCY OF RADIOTHERAPY IN COMBINED TREATMENT OF OVARIAN CANCER

O.M. Sukhina

Summary. *The paper investigates the possibilities of application of the radial component of a combined treatment schedule in patients with ovarian cancer. Based on a comparative analysis of clinical factors which determine the efficiency of combined treatment schedules involving and not involving ionizing radiation, a conclusion is drawn that statistically reliable prognostic factors in all the treatment schedules investigated include: stage; presence of ascites and intercourse; and volume of the residual tumor. Application of radiotherapy increases the survival median in patients with ovarian cancer at advanced stages.*

Key Words: ovarian cancer, combined treatment, radiotherapy, survival, prognostic factors.