

пособий. Напротив, при пенетрации опухоли в паренхиматозные ткани использовались более щадящие резекции. Исключение было сделано лишь в отношении селезенки, что не связано с нашими принципами, а лишь с невозможность проведения достойного гемостаза.

Таким образом, суммируя ранее опубликованные материалы и полученные данные, считаем целесообразным дальнейшее расширение показаний к мультиорганным операциям. В подтверждение данному постулату приводим относительно благоприятные отдаленные результаты, малое количество послеоперационных осложнений. Количество интраоперационных осложнений в исследуемой группе значимо больше, что связано в первую очередь с нарушениями нормальной анатомии при массивных опухолевых поражениях. Однако все возникшие осложнения были купированы и не привели к фатальным последствиям. Говоря о расширении показаний к мультиорганным операциям, необходимо сделать два важных замечания. Данные операции должны выполняться только в специализированных клиниках, и при проведении данной группы операций необходимо применение всех современных знаний об особенностях опухолевого роста, в частности, теории опухолевой пенетрации.

#### Выводы

1. Отдаленные результаты лечения пациентов с местнораспространенным колоректальным раком

статистически сопоставимы с результатами лечения больных с локализованными формами рака толстой кишки.

2. Подтверждена состоятельность теории опухолевой пенетрации.

3. Обосновано расширение показаний к мультиорганным операциям при условии их проведения в специализированных клиниках с учетом современных знаний особенностей опухолевого роста.

#### Список литературы

1. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М., Парфенов А.Ю. Обоснование объема мультиорганных операций при колоректальном раке // Креативная хирургия и онкология. – 2011. - №1. – С. 4.
2. Ганцев Ш.Х., Аюпов Р.Т., Акмалов Ю.М. Нестандартные операции при раке толстой кишки // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2007. - №6 (приложение). - С. 43-45.
3. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - №4. - С. 5-11.
4. Струков А.И., Серов В.В. // Патологическая анатомия. - М.: Литера, 2011. - С. 848.
5. Vieira Rene A.C. et al. Prognostic factors in locally advanced colon cancer treated by extended resection // Rev. Hosp. Clin. – 2004. - Vol. 59. - №6. – P. 361-368.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФТОРАФУРА

**Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов, А.В. Султанбаев**

ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

**Сакаева Дина Дамировна,**

зам. главного врача РКОД по лекарственной терапии,

д-р мед. наук,

450054, Россия, Республика Башкортостан,

г. Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,

тел. 8 (347) 248-51-50,

e-mail: d\_sakaeva@mail.ru

**Муфазалов Фагим Фанисович,**

зам. главного врача РКОД по радиологии, д-р. мед. наук,

профессор кафедры лучевой терапии и лечевой диагностики БГМУ,

**Султанбаев Александр Валерьевич,**

врач-онколог (химиотерапевт) РКОД,

канд. мед. наук

Представлены результаты сравнительно-клинического исследования эффективности лучевой терапии в комбинации с фторафуром и цисплатином в сравнении с лучевой терапией и с лучевой терапией в комбинации с фторурацилом и цисплатином у больных раком шейки матки. Результаты предварительных исследований свидетельствуют о том, что лучевая терапия в комбинации с фторафуром и цисплатином влияют на более длительный безрецидивный период. Вопрос о химиолучевом лечении рака шейки матки остается открытым, и результаты исследования указывают на

необходимость дальнейших исследований химиолучевой терапии с использованием радиомодифицирующих производных фторпиримидинового ряда.

**Ключевые слова:** химиолучевая терапия, рак шейки матки, онкогинекологические больные, фторафур.

## THE RESULTS OF CHEMORADIATION FOR CERVICAL CANCER USING FTORAFUR

**D.D. Sakaeva, F.F. Mufazalov, A.A. Sultanbaev**

Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

*The results of clinical and experimental studies of the effectiveness of radiotherapy in combination with cisplatin and Ftorafur in the comparative analysis with radiation therapy, radiation therapy in kombintsii with fluorouracil and cisplatin. Preliminary studies indicate that radiation therapy in combination with cisplatin and ftorafur affect longer disease-free period. The question of chemoradiation therapy for cervical cancer remains open, and the results of the study indicate the need for further studies using chemoradiation radiomodifying derivatives fluoropyrimidines series.*

**Keywords:** chemoradiation therapy, cervical cancer, gynecological cancer patients, ftorafur.

### Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований женских половых органов [3].

Рост числа пациенток с запущенными формами РШМ обуславливает высокие показатели смертности среди женщин репродуктивного возраста [3,8]. Лучевая терапия на сегодняшний день остается стандартным подходом в терапии местнораспространенных форм РШМ [5,7,12]. При проведении только лучевой терапии у 35% пациентов возникает рецидив. Проведение неoadъювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией, по данным некоторых авторов, не приводит к улучшению непосредственных и отдаленных результатов [11,16]. Результаты исследований одновременной химио-лучевой терапии показали уменьшение частоты развития отдаленных метастазов, рецидивов, снижение риска смерти и повышение 5-летней выживаемости [13,15].

Известно, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения репарации ДНК, уменьшения количества опухолевых клеток, находящихся в интерфазе клеточного цикла, и способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки [14]. Из вышесказанного следует, что в настоящее время ведущее место в лечении больных РШМ II-III стадии занимает химиолучевая терапия [1,2]. Использование цитостатиков в качестве радиомодификаторов позволило повысить эффективность лечения [4,10], но клинический опыт свидетельствует, что полного цитотоксического эффекта у больных не всегда удается достичь [6,17]. В химиолучевой терапии злокачественных новообразований женских половых органов с целью радиомодификации

чаще всего применяют 5-фторурацил. Основанием для применения 5-фторурацила является его свойство значительно большего поглощения опухолевыми клетками по сравнению с нормальными. 5-фторурацил действует на опухолевую клетку в интерфазе жизненного цикла и приводит к переходу большинства клеток в радиочувствительную фазу цикла – митоз [18].

Для поддержания необходимой концентрации фторурацила в крови необходима длительная внутривенная инфузия препарата, что доставляет неудобства для пациента и вызывает как гематологические осложнения, так и токсические осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. При проведении химиолучевой терапии частота сопутствующих реакций остается высокой [4,10], что является причиной перерыва или прекращения лечения [9] и, как следствие, ведет к ухудшению результатов лечения. Использование фторафура позволяет поддерживать такую концентрацию фторурацила в плазме крови, как при пролонгированных внутривенных инфузиях.

### Цель исследования

Изучение эффективности лучевой терапии в комбинации с фторафуром и цисплатином у больных с местнораспространенными формами рака шейки матки в сравнительном аспекте с лучевой терапией, а так же с лучевой терапией в комбинации с фторурацилом и цисплатином.

### Материалы и методы

В группу исследования вошли первичные пациентки с морфологически подтвержденным раком шейки матки IIIb стадии. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ РКОД МЗ РБ,

а все пациентки подписали информированное согласие на участие. К участию в исследовании допускались больные с измеряемыми и оцениваемыми опухолевыми очагами согласно RECIST 2.

Исследование проводилось с 2007 года по 2012 год. В исследование включено 120 пациенток раком шейки матки III стадии, которым лечение проводилось на базе отделения радигинекологии ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Возраст пациенток, включенных в исследование, составлял 48 - 72 лет. Средний возраст пациенток составил  $58 \pm 9,5$  лет.

С целью стадирования процесса проводилось КТ ОГК, КТ-исследование органов брюшной полости и малого таза, УЗИ периферических лимфоузлов.

Отвечающие критериям включения пациенток рандомизировали на 3 группы: лучевая терапия (I группа); лучевая терапия + 5-фторурацил  $500 \text{ мг/м}^2$  + цисплатин  $50 \text{ мг/м}^2$  (II группа); лучевая терапия + цисплатин  $50 \text{ мг/м}^2$  + фторафур  $500 \text{ мг/м}^2$  (III группа). В качестве радиосенсибилизирующего препарата во 2 группе пациенток мы использовали два препарата: цисплатин (CDDP) и фторурацил (F). В 3 группе пациенток для радиосенсибилизации использовали цисплатин (CDDP) и фторафур. Препарат цисплатин во 2 и 3 группах вводился дважды внутривенно из расчета  $50 \text{ мг/м}^2$  на 1 и 22 дни. Фторурацил вводился во 2 группе пациенток внутривенно в дозе  $500 \text{ мг/м}^2$  с 1 по 5 и с 22 по 26 дни. В третьей группе пациенток фторафур вводился ежедневно, per os, в течение всего курса лучевого воздействия. На фоне лечения проводилась симптоматическая терапия. Пациенткам во всех группах проводилась дистанционная лучевая терапия (ДГТ) на аппарате SL-75 с СОД=46 Гр, разовая доза облучения составляла 2 Гр. Равномерное облучение таза выполнялось с 2-х противоположных полей размером  $16 \times 16 \text{ см}$  в режиме обычного фракционирования (РОД=2Гр ежедневно 5 раз в неделю). В последующем лечение дополнилось внутриволостным компонентом облучения. Внутриволостная гамматерапия проводилась на аппарате АГАТ-В с СОД=51 Гр.

В исследование вошли пациентки, соответствующие следующим критериям:

1. Гистологически подтвержденный рак шейки матки.
2. Наличие одного и более очагов поражения, поддающийся измерению с помощью компьютерной томографии.
3. Отсутствие в анамнезе химиотерапии, лучевой терапии, хирургических вмешательств по поводу рака шейки матки.
4. Возраст не менее 18 лет.
5. Стадия IIIb.
6. Общее состояние по ECOG 0-1 балл.
7. Прогнозируемая продолжительность жизни должна быть не менее 6 месяцев.
8. Соответствие результатов лабораторных анализов должны соответствовать ниже перечисленным параметрам:

- абсолютное число нейтрофилов  $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- число тромбоцитов  $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- гемоглобин  $\geq 90 \text{ г/л}$ ;
- Уровень креатинина сыворотки крови  $\leq 1,5 \cdot$  верхняя границы нормы (ВГН);
- уровень общего билирубина  $\leq 1,5 \cdot$  ВГН;
- АЛТ и АСТ  $\leq 2,5 \cdot$  ВГН.

В исследование не включались пациенты, кото-  
рые:

1. Принимают какие-либо другие противоопухолевые препараты, кроме препаратов, включенных в исследование.
2. Проходили в прошлом лечение по поводу злокачественных новообразований.
3. Имели отдаленные метастазы, в том числе в головной мозг.
4. Были беременной или кормящей женщиной.
5. В случае невозможности получения информированного согласия пациента.
6. При наличии сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Характеристика больных и стадии заболевания в группах исследования представлены в таблице 1.

В 1 таблице представлена информация по методам лечения, в зависимости от стадии заболевания по системе TNM.

Исходное состояние пациенток, включаемых в исследование, определяли по шкале ECOG.

После завершения лечения динамика заболевания определялась по данным гинекологического осмотра и результатам КТ-исследований, R- граммы органов грудной клетки, ультразвукового исследования органов брюшной полости, ультразвукового исследования органов малого таза и ультразвукового исследования периферических лимфоузлов.

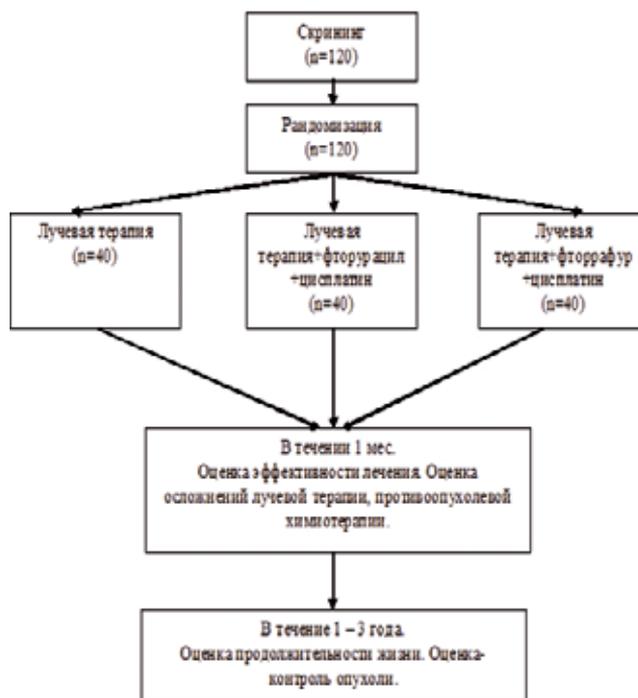


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1

## Характеристика групп больных

Стадия	TNM	ДГТ	ДГТ+СДРР+Ф	ДГТ+СДРР+фторафур
IIIb	T1bN1M0	0	0	0
	T2bN1M0	10	10	12
	T3bN0M0	30	30	28
	T3bN1M0	0	0	0

Проводилась оценка годичной летальности. Лабораторно-инструментальные методы исследований включали ОАК, БХ крови, ОАМ, коагулограмму.

Кумулятивную вероятность выживаемости пациенток в исследуемых группах определяли методом Kaplan-Meier. Оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения.

## Результаты и обсуждение

При оценке отдаленных результатов лечения выяснено что в группе пациенток, получавших фторафур с цисплатином на фоне лучевой терапии в течение 1 года живы 100%, а 2 года – 87,5% больных. Во II группе - в течение 1 года живы 100%, а 2 года 80%. В I группе больных в течение 1 года живы 82,5 % пациенток, а 2 года - 67,5 %.

В таблице 2 представлены результаты местно-регионарных рецидивов, годичной и 2 летней выживаемости.

Таблица 2

## Характеристика выживаемости больных РШМ и опухолевого прогрессирования в группах исследования

Параметры сравнения	Группа I	Группа II	Группа III
1-летняя выживаемость	82,50%	100%	100%
2-летняя выживаемость	67,50%	80,00%	87,50%

Изучение частоты развития местно-регионарных рецидивов не выявило существенной разницы в исследуемых группах. Безрецидивный период в I группе пациенток составила  $12,7 \pm 4,7$  мес, во II группе пациенток -  $15,6 \pm 3,5$  мес, в III группе пациенток -  $17,4 \pm 2,4$  мес. По результатам сравнительного анализа отмечено, что по длительности безрецидивного периода между I группой пациенток, получавших лучевую терапию, и III группой больных, прошедших лучевую терапию в комбинации с фторафуром и цисплатином определяются статистически значимые различия ( $p=0,048$ ). Между II и III, а также I и II группами статистически значимых различий нет,  $p=0,35$  и  $p=0,14$  соответственно.

Показатель годичной и 2-летней выживаемости в группе пациенток получавших лучевую терапию в комбинации с фторафуром и цисплатином оказался выше в сравнении с I и II группами. Наименьший показатель 1-летней и 2-летней выживаемости отмечен в группе пациенток, получавших только лучевую терапию.

Анализ кумулятивной выживаемости по группам проводился методом Kaplan-Meier. Результаты общей выживаемости по группам представлены на рис. 2.

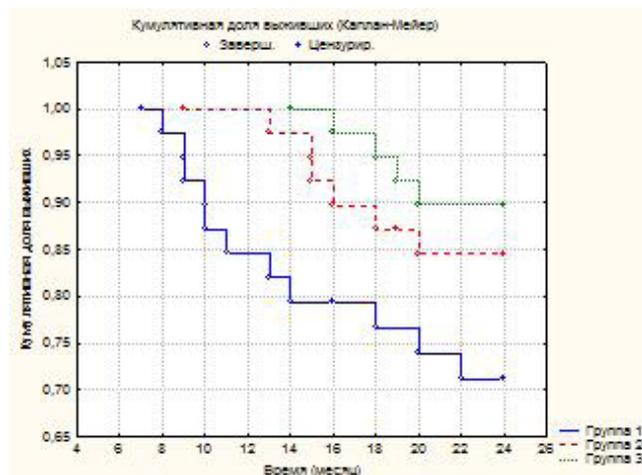


Рис. 2. Кумулятивная доля выживаемости пациенток по группам

Тенденция к улучшению показателя общей выживаемости больных наблюдается во II и III группе пациенток, проходивших лучевую терапию в комбинации с химиотерапией.

Из результатов исследований следует, что включение цитостатиков в программу лучевой терапии увеличивает годичную и 2-летнюю выживаемость. В проводимом исследовании большая эффективность наблюдалась при назначении комбинации фторафура в сочетании с цисплатином, чем в группе фторурацила с цисплатином. Из полученных результатов можно заключить, что эффективность лечения напрямую связана с применением радиомодифицирующих агентов и длительностью их воздействия.

## Выводы

1. Проведение одновременной химиолучевой терапии у больных с раком шейки матки IIIb стадии позволило добиться улучшения отдаленных результатов лечения. Отмечена тенденция к улучшению результатов лечения в группе пациенток, получавших фторафур с цисплатином на фоне лучевой терапии, в сравнении с группой пациенток, получавшей только лучевую терапию, и группой, получавшей фторурацил с цисплатином на фоне лучевой терапии.

2. В группе пациенток, получавших лучевую терапию в сочетании с цисплатином и фторафуром, 1-летняя и 2-летняя выживаемость выше в сравнении с лучевой терапией, лучевой терапией в комбинации с фторурацилом и цисплатином.

## Список литературы

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - СПб., 2002.
2. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. - Минск, 2002.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные ново-

образования в России и странах СНГ в 2002 г. - М., 2004.

4. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // *Практ. онкол.* - 2002. - Т. 3. - №3. - С. 211-219.

5. Ермаков Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // *Практ. Онкол.* - 2002. - №3(3). - С. 211-219.

6. Киселева Е.С., Голобенко Г.В., Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1996. - 464 с.

7. Киселева Е.С., Голобенко Г.В., Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1996. - 464 с.

8. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // *Практ. онкол.* - 2002. - Т. 3. - №3. - С. 156-165.

9. Столярова И.В. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) // *Практ. онкол.* - 2002. - Т. 3. - №3. - С. 220-227.

10. Тюляндин С.А., Марьина Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // *Материалы VII Российского онкологического конгресса.* - М., 2003. - С. 111-115.

11. Jammell J.K., Rao V.S., Cawkwell L. Drew P.J. Radioresistance in carcinoma of the breast // *Breast.* - 2004. - Vol. 13. - №6. - P. 452-460.

12. Leborgne F. et al. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix : A pilot study and phase III randomized trial // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1997. - Vol. 37. - P. 343-50.

13. Mmagawa Y. et al. Outcome of radiation therapy in elderly patients with advanced cervical cancer // *In J Gyn Obst.* - 1997. - Vol. 58. - P. 305-309.

14. Morris M. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // *N Engl J Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 1175-1178.

15. Rose P.G., Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation // *Semin Oncol.* - 1994. - Vol. 21. - P. 47-52.

16. Rose P.G. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // *N Engl J Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 1144-1153.

17. Tattersall M.H.N. et al. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer // *J Clin oncol.* - 1995. - Vol. 13. - P. 444-451.

18. Vanderwilt C.L., Marinelli A., Pinedo H.M. et al. The effect of different routes of administration of 5-fluorouracil on thymidylate synthase inhibition in the rat // *Europ. J. Cancer.* - 1995. - Vol. 31. - P. 743-760.

## БОЛЬШОЙ САЛЬНИК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

**Л.В. Халикова**

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии

**Халикова Лариса Вячеславовна,**

аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, 450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. 8 (347) 237-43-58, e-mail: anifas09@mail.ru

*Проведено сравнительное исследование большого сальника 40 здоровых женщин и 60 больных раком яичников. Установлено, что при заболевании большой сальник уменьшается в размерах, уменьшается плотность и размеры лимфоидных элементов. Эта морфологическая картина свидетельствует об уменьшении иммунных свойств большого сальника.*

**Ключевые слова:** рак яичника, большой сальник, лимфоидная ткань.

## THE GREATER OMENTUM IN WOMEN WITH OVARIAN CANCER

**L.V. Khalikova**

Bashkir State Medical University, Oncology Chair with courses of oncology and pathanatomy Scientific

*A comparative study of the greater omentum 60 healthy women and 40 patients with ovarian cancer has done. Found that when the disease omentum reduced in size, density decreases and size of lymphoid elements. This morphological pattern indicates a decrease in the immune properties of the greater omentum.*

**Keywords:** ovarian cancer, greater omentum, lymphoid tissue.