

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ И ТЕЛА МАТКИ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАСШИРЕННОГО ОБЪЕМА

**Ю.М. Крейнина, В.А. Титова, Л.Н. Шевченко, А.Р. Иксанова, С.П. Бурнашкина**

Российский научный центр рентгенорадиологии Минздравсоцразвития России, г. Москва

**Цель:** исследование было запланировано и проводилось для сравнения двух хирургических методов лечения (лапаротомного и эндоскопического) больных раком тела матки.

**Материалы и методы.** В настоящей работе проанализирован опыт реабилитации 219 больных раком шейки и тела матки с метастатическим поражением тазовых лимфоузлов после расширенных вариантов лучевого лечения, включающего адъювантное облучение зоны парааортальных лимфоузлов. Из них 100 (45,7%) больных раком шейки матки и 40 (18,3%) больных раком тела матки были прооперированы, а 73 (33,3%) больных раком шейки матки и шестеро (2,7%) больных раком тела матки хирургическому лечению не подвергались. У 159 (72,6%) пациенток облучение расширенного объема сочеталось с ПХТ в неoadъювантном (в 86 (54%) наблюдениях), альтернирующем (в 43 (27%) наблюдениях) или адъювантном (в 30 (18,8%) наблюдениях) режимах. В обязательную терапию сопровождения с целью профилактики гастроинтестинальных осложнений и улучшения переносимости лечения с первого сеанса лучевой терапии включались гастропротекторы (H<sub>2</sub>-блокаторы), антиэметики центрального действия (антагонисты 5-HT<sub>3</sub>- и NK<sub>1</sub>-рецепторов серотонина), жидкие антациды (альмагель, фосфалюгель, маалокс). Для коррекции гепатотоксичности в комплекс сопроводительной терапии был включен адеметионин (Гептрал®) в качестве этиотропной гепатопротекторной терапии.

**Результаты.** У всех больных, включенных в сравнительный анализ, на момент начала гепатотропной терапии были признаки гепатотоксичности. По результатам сравнительного анализа в целом подгруппа больных, получавших Гептрал®, характеризовалась достоверно лучшими результатами коррекции гепатотоксичности. Нормализация функциональных печеночных показателей у описываемой категории пациенток по окончании курса терапии Гептралом® отмечалась в 2,2 раза чаще, чем у больных, получавших гепатотропную терапию в контрольной группе; гепатотоксичность I степени — в 1,7 раза. Нарастания степени гепатотоксичности, развития печеночной недостаточности в группе больных, получавших курс терапии Гептралом®, отмечено не было, в то время как в контрольной группе, несмотря на проводимую терапию, зафиксирован случай нарастания гепатотоксичности до III степени с развитием печеночной недостаточности. Побочных и аллергических реакций, связанных с приемом препарата Гептрал®, зафиксировано не было.

**Выводы.** Разработанная методика комплексной реабилитации была эффективна у 143 (94%) больных раком шейки и тела матки, получавших многокомпонентное лечение с расширенным вариантом лучевой терапии. Ее применение позволило минимизировать частоту поздних осложнений, снизить на 22–28% предполагаемую частоту поздних местных осложнений, уменьшить сроки репарации локальных повреждений в три раза, улучшить качество жизни больных и сократить среднюю продолжительность перерывов в адъювантном лечении на 10,4+7,8 дня ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** гинекологический рак, рак шейки матки, рак тела матки, лучевая терапия, парааортальные лимфоузлы, химиотерапия, токсичность, адеметионин (Гептрал®).

**REHABILITATION OF CERVICAL CANCER AND ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS AFTER EXTENDED-VOLUME RADIATION THERAPY: TOPICAL ISSUES****Yu.M. Kreynina, V.A. Titova, L.N. Shevchenko, A.R. Iksanova, S.P. Burnashkina***Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow*

**Objective:** This study was planned and conducted with the aim of comparing two surgical methods of treatment (laparotomic and endoscopic) of the patients with endometrial cancer.

**Materials and Methods:** The present paper analyzed the experience in rehabilitation of 219 patients with cervical cancer and endometrial cancer with pelvic lymph node metastases after extended-volume radiation therapy including adjuvant radiation of para-aortic lymph node region. 100 patients (45,7%) with cervical cancer and 40 patients (18,3%) with endometrial cancer of these 219 were operated, but 73 patients (33,3%) with cervical cancer and 6 (2,7%) with endometrial cancer didn't undergo surgery. 159 patients (72,6%) underwent extended-volume radiation treatment combined with maintenance chemotherapy in neoadjuvant regimen (in 86 (54 %) observations), alternating (in 43 (27%) observations) or adjuvant (in 30 (18,8%) observations) regimens. Obligatory maintenance therapy aimed at the prevention of gastrointestinal complications and improved tolerability of treatment at the start of the first session of radiotherapy included gastroprotectors (H2 blockers), drugs with central antiemetic action (serotonin 5-HT3 — and Nki-receptors antagonists), liquid antacids (almagel, phosphalugel, Maalox). For the correction of hepatotoxicity ademetonine (Heptral®) as an agent of etiotropic hepatoprotective therapy was used in the maintenance therapy.

**Results:** All patients included in the comparative analysis at the start of hepatotropic therapy had signs and symptoms of hepatotoxicity. According to the results of comparative analysis in general subgroup of patients who received Heptral® showed significantly better results of the correction of hepatotoxicity. Normalized liver function parameters in the above mentioned category of patients after the course of Heptral® therapy was observed 2,2 times more frequently than in patients who received hepatotropic therapy in the control group; and hepatotoxicity grade 1 — was observed 1,7 times more frequently. There were no cases of upgrading of hepatotoxicity severity, of development of liver failure in a group of patients who received the course of Heptral® therapy, whereas there was a case of increased hepatotoxicity severity up to grade 3 with the development of liver failure, despite the therapy received, in the control group. There were no Heptral®-induced side effects or allergic reactions reported.

**Conclusions:** The developed method of rehabilitation was effective in 143 (94%) patients with cervical cancer and endometrial cancer who received multi-component treatment with extended-volume radiation therapy. Its use allowed to minimize the long-term complication rate, to decrease the expected long-term local complication rate by 22-28%, to reduce the period for repair of local damages three-fold, to improve patients' quality of life and to shorten the mean length of rest periods in adjuvant treatment by 10,4+7,8 days ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** gynecologic cancer, cervical cancer, endometrial cancer, radiation therapy, para-aortic lymph nodes, chemotherapy, toxicity, ademetonine (Heptral®).

Несмотря на очевидные успехи в ранней диагностике и лечении начальных стадий опухолевых заболеваний органов женской репродуктивной системы, эффективное лечение диссеминированных процессов остается нерешенной проблемой, требующей мультидисциплинарного подхода [1, 3, 5, 12, 13, 20, 22]. Метастатическое поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов — независимый и один из самых влиятельных факторов неблагоприятного прогноза для опухолей органов женской репродуктивной системы [2, 10, 15, 16, 20, 23, 33]. Однако несмотря на высокую вероятность развития рецидивов заболевания

у таких больных (12,5% — 44% при раке шейки (РШМ) и тела матки (РТМ)), на сегодняшний день не выработана единая тактика по профилактике и лечению этой патологии [5, 16, 17, 18, 19, 24, 28, 35]. Приходится признать, что расширение показаний к неоднократному проведению противоопухолевого лечения у таких больных неизбежно повышает риск развития осложнений истинно комбинированного генеза, с возможным потенцированием повреждающего воздействия всех компонентов лечения, обуславливая необходимость оптимизации подходов к сопроводительной терапии и последующей реабилитации [2, 6, 9, 21, 25].

Эффективность терапевтического и адьювантного облучения данной зоны также многократно оспаривалась. По данным центра M.D. Anderson [22], расширение верхней границы облучаемого объема до Th12 при метастазах в парааортальных и до L2 при метастазах в общих подвздошных лимфоузлах увеличило показатели общей пятилетней выживаемости больных РШМ до 50% при T2–T3a стадии и до 25% — при T3b–4a стадии. В исследовании EORTC (Haie C., 1988) [23], включавшем 441 больную РШМ Ib–III клинической стадии с метастазами в тазовых лимфатических узлах без признаков метастазов в поясничных лимфоузлах, облучение парааортальных лимфоузлов в дозе 45Гр не оказало значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость и уровень локального контроля. В более позднем исследовании RTOG 79–20 (Rotman M., 1995)[31], включавшем прогностически более благоприятную группу из 335 больных РШМ Ib>4 см –Ib стадии, облучение лимфоузлов парааортальной группы на 11% (66% vs 55%,  $p=0,0043$ ) улучшило результаты пятилетней и на 13% (55% vs 42%) — 10-летней выживаемости; больные с расширенным вариантом облучения продемонстрировали лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с контрольной группой со стандартным облучением таза, однако не было достигнуто значимых различий в опухоль-специфической выживаемости больных. В обоих исследованиях отмечено значимое увеличение частоты гематологических, гастро-интестинальных осложнений и нарушений функции почек и печени на ранних и поздних сроках после лечения.

В дальнейшем было проведено несколько нерандомизированных одно-и многоцентровых исследований по изучению влияния расширенных программ облучения на эффективность лечения метастатических вариантов рака шейки и тела матки. Были продемонстрированы качественно новые подходы к лучевой терапии на область парааортальных лимфатических узлов в комплексе с химиотерапией и радикальным хирургическим лечением. При включении области парааортальных лимфатических узлов в объем облучения имело место улучшение контроля над заболеванием, увеличение периода до прогрессирования, изменение сро-

ков и структуры прогрессирования, однако успехи лечения нивелировались значимой частотой комбинированных осложнений [19, 21, 24, 32, 34].

В клинике РНЦРР в течение последнего десятилетия также ведутся исследования по применению расширенных вариантов облучения в лечении онкогинекологических больных [4, 7, 8, 11, 27]. Отмечая позитивный вклад расширенных вариантов лучевой терапии в улучшение общих результатов лечения, мы неоднократно подчеркивали, что профилактика осложнений на лучевом этапе должна включать в первую очередь рациональное пространственное дозиметрическое планирование и выбор дозо-временных соотношений. При этом не следует забывать про разумный подход к выбору схем лекарственной терапии, объему хирургического вмешательства, базирующихся на четком представлении о возможностях химиотерапии и операции в каждом конкретном случае, а также про своевременную коррекцию сопутствующей патологии и облигатное применение комплексной сопроводительной терапии медикаментозного и немедикаментозного характера [4, 7, 9]. Поэтому вопросы последующей реабилитации указанного контингента больных приобретают особо важное значение.

**Материалы и методы.** В работе проанализирован опыт реабилитации 219 больных раком шейки и тела матки с метастатическим поражением тазовых лимфоузлов после расширенных вариантов лучевого лечения, включающего адьювантное облучение зоны парааортальных лимфоузлов. Из них 100 (45,7%) больных раком шейки матки и 40 (18,3%) больных раком тела матки были прооперированы, а 73 (33,3%) больных раком шейки матки и 6 (2,7%) больных раком тела матки хирургическому лечению не подвергались. У 159 (72,6%) пациенток облучение расширенного объема сочеталось с ПХТ в неoadьювантном (в 86 (54%) наблюдениях), альтернирующем (в 43 (27%) наблюдениях) или адьювантном (в 30 (18,8%) наблюдениях) режимах. Использовались комбинированные схемы с включением препаратов платины (цисплатин, карбоплатин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел), гемцитабина, капецитабина в терапевтических дозах, с числом циклов

от одного до 9, по 3–4 цикла у 137 (86,2%) пациенток.

У оперированных больных с общим статусом ECOG 0–I профилактическое облучение парааортальных лимфоузлов начиналось на 14–20 сутки неосложненного послеоперационного периода в режиме дробления общей суточной дозы облучения до или после внутривидеооблучения вагинального рубца и/или влагалитической трубки (6–13 сеансов), продолжаясь до 20 фракций симультанно с облучением всего объема таза. У больных с соматическим статусом ECOG II–III парааортальная зона облучалась на этапе облучения лимфатических коллекторов. В обязательную терапию сопровождения с целью профилактики гастроинтестинальных осложнений и улучшения переносимости лечения с первого сеанса лучевой терапии включались гастропротекторы (H<sub>2</sub>-блокаторы), чаще ранитидин и его аналоги в терапевтических дозах, а при наличии в анамнезе НАХТ с таксанами, 5-ФУ, капецитабином препарат вводили дополнительно (по 20–40 мг парентерально три раза в неделю).

Антиэметики центрального действия (антагонисты 5-HT<sub>3</sub>- и NK<sub>1</sub>-рецепторов серотонина) — гранисетрон (китрил), ондасетрон (латран, зофран, эмесет), трописетрон (навобан, тропиндол) применяли по меньшей мере однократно за час до сеанса облучения; жидкие антациды (альмагель, фосфалюгель, маалокс) — по 20–40 мл за 30 мин. до сеанса облучения. Это, наряду с установленным пищевым режимом с преобладанием полужидкой и кашцеобразной пищи определенного объема (стол 1, 250–300 мл пищи за 30 мин. до сеанса облучения), позволило решить задачи воспроизводимости условий облучения от сеанса к сеансу с определенной степенью наполнения полых органов, входящих в зону облучения. При реализации облучения на гамма-терапевтических установках и ЛУЭ 5–6 мЭВ, оснащенных только системами двухмерного планирования, преимущественно использовали оптимизированные статические многопольные и ротационные режимы для минимизации поглощенных доз в спинном мозге, почках и их ножках, тонком кишечнике, коже.

При облучении на линейном ускорителе электронов энергией 6–18 мЭВ терапевтичес-

кий объем определялся индивидуально на основе анализа данных объемного планирования и сравнительных гистограмм «доза-объем» с максимально точным соответствием границ облучения (максимально +0,5–0,7 см) условному очагу, оконтуренному как зона визуально неизменных парааортальных лимфатических узлов с преимущественным щажением почек с ножками, печени и спинного мозга. Задачи оптимизации решались как за счет применения многолепесткового коллиматора, так и варьирования числа, размера и направления полей облучения. РОД при профилактическом облучении в этой зоне составляли 1,8–2,0 Гр, СОД экв 40 Гр. (рис. 1).

Выбор направлений при формировании программы ранней реабилитации вышеописываемой категории больных, как залога профилактики поздних осложнений, основывался на данных о частоте и степени тяжести ранних осложнений, приведенных в табл. 1. В целом частота и спектр осложнений соответствовали ожидаемому, однако и нами зафиксировано некоторое расширение спектра и относительное увеличение частоты органных осложнений в указанной группе больных по сравнению с конвенциональными программами лечения.

**Результаты.** Так, у 5% больных зафиксированы сохраняющиеся с предлучевых этапов явления периферической полинейропатии сенсорного типа I степени (все пациентки получали НАХТ в таксано-платиновом режиме). У 13,8±2,2% больных РШМ и 16,7±3,8% больных РТМ в этот период сохранялись гематологические нарушения, преимущественно, I степени, с показателями Hb крови не ниже 90 г/л. При сравнении между подгруппами различия в частоте анемии статистически не были значимы (P=0,432) и при дальнейшем анализе не позволили связать общее возрастание частоты анемии только с применением цитостатиков. Больше значение имели фоновые значения показателя до начала облучения, в том числе в раннем послеоперационном периоде, ассоциированные с объемом интраоперационной кровопотери, полнотой и темпами реконвалесценции в ходе послеоперационного периода.

Результаты купирования местных реакций также были неоднозначны. Так, частота небактериальных циститов и уретритов I–II степени

## Опухоли тела матки

тяжести составила  $17,7 \pm 3,9\%$  у больных РТМ и  $9,3 \pm 1,9\%$  — РШМ соответственно ( $P=0,047$ ). При межгрупповом сравнении групп различия статистически не были значимы ( $P>0,1$ ), однако только при варианте консервативного лечения в этот период у  $4,3\%$  больных регистрировались явления цистита/уретрита III степени, требовавшие интенсивной восстановительной терапии. Эти осложнения развились на фоне симультанного химиолучевого лечения. Различия в сохраняющейся частоте нарушений функции почек I–II степени между группами не были статистически значимы.

Хотя достоверных различий между группами в частоте энтероколитов I–II степени в этот период не было выявлено, в то же время мы отметили значимое превышение частоты энтероколитов II–III степени у неоперированных больных РШМ по сравнению с группой больных РТМ и подгруппой оперированных больных РШМ. У 19 ( $7,4\%$ ) больных данной подгруппы спустя три месяца после окончания лечения сохранялись явления энтероколита III степени; у всех этих пациенток на этапе НАХТ в терапию входили препараты платины

и 5-фторурацил или капецитабин, что акцентирует внимание на ведущем значении профиля токсичности используемого цитостатика в сочетании расширенных вариантов облучения и ПХТ.

Гепатотоксичность также один из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии, создающих дополнительную угрозу развития клинически значимой печеночной и полиорганной недостаточности при сочетании с расширенными вариантами облучения, в особенности на фоне гастроинтестинальных осложнений, характерных для облучения таза. Согласно данным ведущих исследователей [6, 19, 25, 29, 30], цитостатики могут вызывать любые известные повреждения печени, включая некроз, стеатоз, фиброз, холестаза и поражение сосудов. Авторы практических рекомендаций RUSSCO подчеркивают, что, несмотря на различие механизмов развития повреждений печени, каждая группа препаратов, используемая в современном лекарственном лечении злокачественных опухолей женской половой сферы, в большей или меньшей степени оказывает неблагоприятное воздействие на

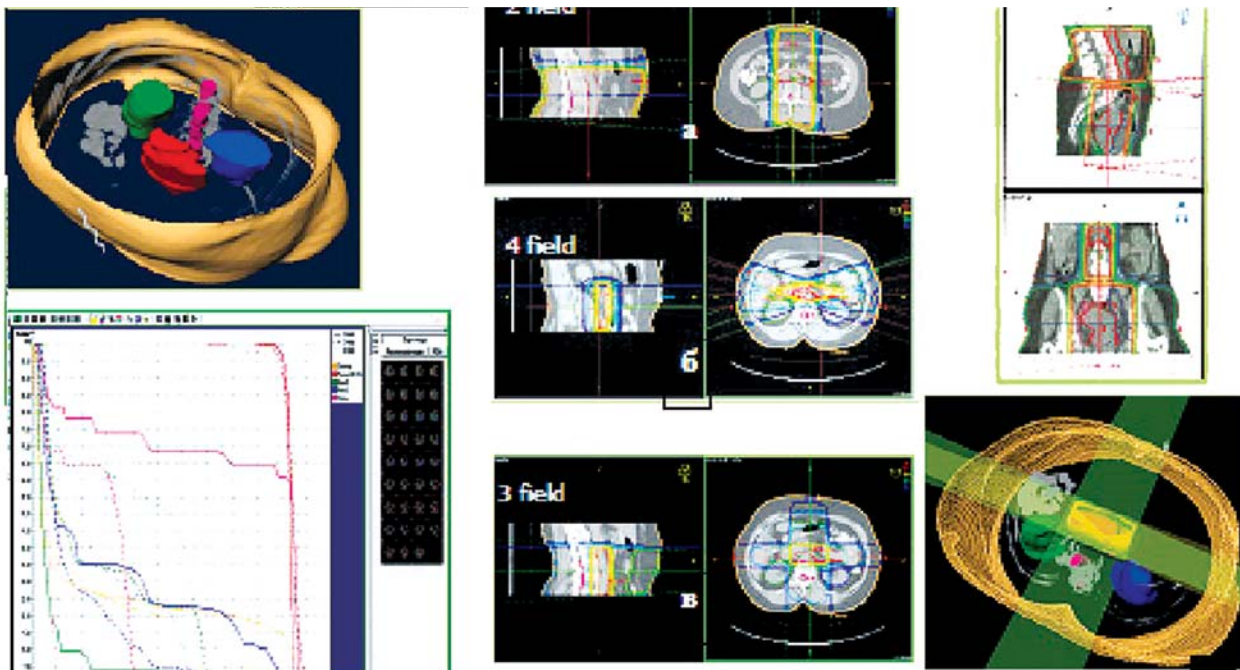


Рис. 1. Выбор варианта оптимизации облучения лимфоузлов парааортальной группы при объемном планировании на основании сравнительной гистограммы «доза-объем» (Oncentra® Masterplan): дозы на почки, включая «ножку», и мочеточники снижаются от вариантов (а) к (в) на 40% при сохранении гомогенного охвата мишени 90% изодозным контуром

функциональное состояние печени. Особого внимания заслуживают препараты таксанового ряда, так как развившаяся на фоне их применения гепатотоксичность требует безотлагательной редукции дозировки или отмены [6].

Среди наших пациенток также зафиксировано значимое число случаев развития гепатотоксичности во всех группах, несколько чаще наблюдавшееся при сочетании расширенных вариантов облучения и ПХТ (см. табл. 1). Хронический воспалительный процесс в печени и вирусоносительство, предшествовавшая луче-

вому лечению полихимиотерапия, использование гепатотоксичных наркотических веществ на хирургическом этапе, прямое повреждающее воздействие на участки печеночной ткани при облучении верхних отделов парааортальной зоны (Th12 — L1), а также опосредованный гепатотоксичный эффект нарушений со стороны верхних отделов ЖКТ обусловили полиэтиологичный характер формирования нарушений со стороны печени в 53 (24,2%) наблюдениях.

Для коррекции этого вида в комплекс сопроводительной терапии был включен адеметионин

Таблица 1

**Ранние осложнения противоопухолевого лечения у больных раком шейки и тела матки после облучения расширенного объема**

| Вид осложнения по степеням (RTOG, 1995) (орган, ткань)        | Частота осложнений, абс., %±р, % | РАК ШЕЙКИ МАТКИ             |                              |             | РАК ТЕЛА МАТКИ N=46 |
|---|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------|---------------------|
|   |                                  | Оперированные больные N=100 | Неоперированные больные N=73 | Всего N=173 |                     |
| Гематологические лейкопения, нейтропения                      | I-II                             | 6,6                         | 25,5                         | 13,8±2,2    | 16,7±3,8            |
|   | III                              | —                           | 4,3                          | 1,6±0,8     | 1,1                 |
|   | IV                               | —                           | —                            | —           | —                   |
| Анемия  | I-II                             | 14,5                        | 19,2                         | 16,3±2,4    | 5,2±2,3             |
|   | III                              | —                           | —                            | —           | —                   |
|   | IV                               | —                           | —                            | —           | —                   |
| Тромбоцитопения   | I-II                             | 2,6                         | 7,4                          | 4,5±1,3     | 3,1                 |
|   | III                              | —                           | —                            | —           | —                   |
|   | IV                               | —                           | —                            | —           | —                   |
| Мочевыделительная система: небактериальный цистит, уретрит    | I-II                             | 7,2                         | 13,8                         | 9,3±1,9     | 17,7±3,9            |
|   | III                              | —                           | 4,3                          | 1,6         | —                   |
|   | IV                               | —                           | —                            | —           | —                   |
| Почки: почечная недостаточность                               | I-II                             | 1,3                         | 6,4                          | 3,3±1,1     | 1,1                 |
|   | III                              | —                           | —                            | —           | —                   |
|   | IV                               | —                           | —                            | —           | —                   |
| Гастроинтестинальные: верхние отделы ЖКТ (анорексия, тошнота) | I-II                             | 7,9                         | 17,0                         | 11,4±2,0    | 7,3±2,7             |
|   | III                              | —                           | —                            | —           | —                   |
|   | IV                               | —                           | —                            | —           | —                   |
| нижние отделы ЖКТ (энтероколит, ректит)                       | I-II                             | 13,8                        | 29,8                         | 19,9±2,5    | 15,6±3,7            |
|   | III                              | —                           | 7,4                          | 2,8±1,1     | —                   |
| Печень: печеночная недостаточность                            | I-II                             | 4,0                         | 9,3                          | 6,9±1,1     | 8,8±1,5             |
|   | III                              | —                           | —                            | —           | —                   |
|   | IV                               | —                           | —                            | —           | —                   |
| Кожа, слизистые: эпителиит, эпидермит                         | I-II                             | 17,1                        | 23,4                         | 19,5±2,5    | 30,2±4,7            |
|   | III                              | —                           | 2,1                          | 0,8         | —                   |
|   | IV                               | —                           | —                            | —           | —                   |

\* N—число больных в подгруппе лечения, %±р, % — выборочная доля и стандартная ошибка доли в %.

(Гептрал®) в качестве этиотропной гепатопротекторной терапии. Подгруппу сравнения составили 30 пациенток, отобранных методом подбора пар, не получавших терапию адеметионином. Указанные подгруппы были сопоставимы по возрасту, спектру, стадиям и методам лечения онкогинекологических заболеваний, характеру, дозам и объемам лучевого воздействия; среди леченых не было пациенток с метастатическим поражением печени и органов ЖКТ.

У всех больных, включенных в сравнительный анализ, на момент начала гепатотропной терапии были признаки гепатотоксичности, в том числе I степени — у 41 (78,8%) пациентки основной и 23 (76,6%) — контрольной групп, II степени — у 11 (21,1%) пациенток в основной и 7 (23,3%) в контрольной группах соответственно. В основной группе 14 (26,9%) пациенток получали 4–10 ежедневных инфузий Гептрала® в дозе 800 мг в сутки, затем переходили на пероральный прием таблетированной формы препарата по 400 мг два раза в день, у остальных пациенток основной группы использовались только таблетированные формы препарата, общая длительность приема которых составляла 28–65 дней, в среднем  $34,8 \pm 11,3$  дня. В контрольной группе лечение проводилось в соответствии с рутинной практикой: у 13 (43,3%) больных гепатопротекторы парентерально не вводились, проводилась неспецифическая инфузионная терапия, 17 (56,7%) больных получали инфузии других гепатотропных препаратов, отличных от адеметионина, далее 27 (90%) пациенток контрольной группы принимали перорально различные гепатотропные препараты в течение 15–48 дней. Уровни трансаминаз, прямого и связанного билирубина, щелочной фосфатазы контролировались один раз в 4–5 дней на фоне инфузий препарата, далее один раз в 10–12 дней. В обеих группах в процессе лечения также оценивались общее состояние больных, степень астенизации, необходимость применения дополнительной дезинтоксикационной терапии, учитывались отсрочки в лечении и редукция доз противоопухолевых препаратов, обусловленных нарастанием степени гепатотоксичности.

По результатам сравнительного анализа в целом подгруппа больных, получавших Гептрал®, характеризовалась достоверно лучшими

результатами коррекции гепатотоксичности. Нормализация функциональных печеночных показателей у описываемой категории пациентов по окончании курса терапии Гептралом® отмечалась в 2,2 раза чаще, чем у больных, получавших гепатотропную терапию в контрольной группе; гепатотоксичность I степени — в 1,7 раза. Нарастания степени гепатотоксичности, развития печеночной недостаточности в группе больных, получавших курс терапии Гептралом®, отмечено не было, в то время как в контрольной группе, несмотря на проводимую терапию, зафиксирован случай нарастания гепатотоксичности до III степени с развитием печеночной недостаточности. Побочных и аллергических реакций, связанных с приемом препарата Гептрал®, зафиксировано не было.

В ходе последующей адъювантной ПХТ, входившей в первоначальные планы лечения 26 (50%) больных основной группы, запланированный курс без дополнительных перерывов и редукции доз препаратов был проведен у 23 (88,4%) больных, в том числе без отрицательной динамики показателей печеночных проб и нарастания степени астенизации — у 19 (73%) из них. В группе сравнения запланированная изначально адъювантная ПХТ была проведена 13 (43,3%) пациенткам, что составило только 70% от общего числа больных контрольной группы, подвергнувшейся данному виду лечения. Нарастание степени гепатотоксичности до II степени отмечено по окончании лечения у восьми (61,5%) из них, 10 (33%) больным потребовалось удлинить интервалы между курсами ПХТ и/или редуцировать дозы таксанов.

Учитывая лекарственную нагрузку у больных, получавших лечение по описываемым программам, в комплекс реабилитационных мероприятий мы широко применяли и немедикаментозную терапию, в частности, широко использовали жидкие и газовые озонотерапевтические смеси и низкоинтенсивное лазерное облучение, оригинальные методики использования которых подробно излагались нами ранее [4, 11].

Если системная озонотерапия назначалась на фоне адъювантной химиотерапии, то в/в инфузии проводились ежедневно за три дня до проведения ПХТ и продолжались через день после последнего введения химиопрепарата.

В дни введения химиопрепаратов озонотерапию не проводили. Озонированный физиологический раствор вводили внутривенно капельно со скоростью 30–60 кап./мин. в первые 10 мин. процедуры для предотвращения флебитов. Для внутривенных инфузий с целью достижения дезинтоксикационного, противовоспалительного, гемостатического, бактерицидного эффекта использовали физиологический раствор с повышенной концентрацией озона в жидкости — 6–10 мг/л. Для достижения общетонизирующего, иммуно-, гемостимулирующего эффекта концентрацию озона в физиологическом растворе снижали до 2–5 мг/л. В первые три дня терапии внутривенные инфузии проводились ежедневно, далее — три раза в неделю. Курс терапии — 10–15 внутривенных инфузий.

В терапии циститов использовались внутрипузырные инстилляциии озонированной дистиллированной воды. Барботирование жидкости производили в специальной стеклянной или пластмассовой емкости до достижения необходимой концентрации в рабочем растворе (от 5 до 15–30 мг/л в растворе). Более высокие концентрации озона использовали для достижения бактерицидного, анальгезирующего, противовоспалительного, противоотечного, гемостатического эффекта. В дальнейшем для стимуляции

эпителизации, местной иммуностимуляции концентрация озона снижалась. Озонированный раствор использовался в первые 30 минут после приготовления, поскольку в растворе через 30 мин. оставалось 50% изначальной концентрации озона. Количество процедур на курс составляло от 10 до 20.

В терапии энтеритов и ректитов применяли ректальные инсуффляции озono-кислородной смеси как местное противовоспалительное и дезинфицирующее средство, нормализующее состав кишечной микрофлоры. Кроме того, получены свидетельства о том, что эти процедуры оказывают системное воздействие на организм пациента, способствуют коррекции различных метаболических нарушений и по своему характеру, являясь методикой общей озонотерапии, служат альтернативным вариантом внутривенному введению озонированного физиологического раствора. Газ в количестве 150–500 мл с концентрацией озона 30–60 мг/л через специальный пластмассовый наконечник вводится в прямую кишку в течение 1–2 минут. После этого пациентка остается лежать в положении на боку в течение 5–15 мин. для наилучшего усвоения озonoкислородной смеси. Более высокие концентрации озона оказывают бактерицидный, противовоспалительный, анальгезирующий, гемостатический эффект,

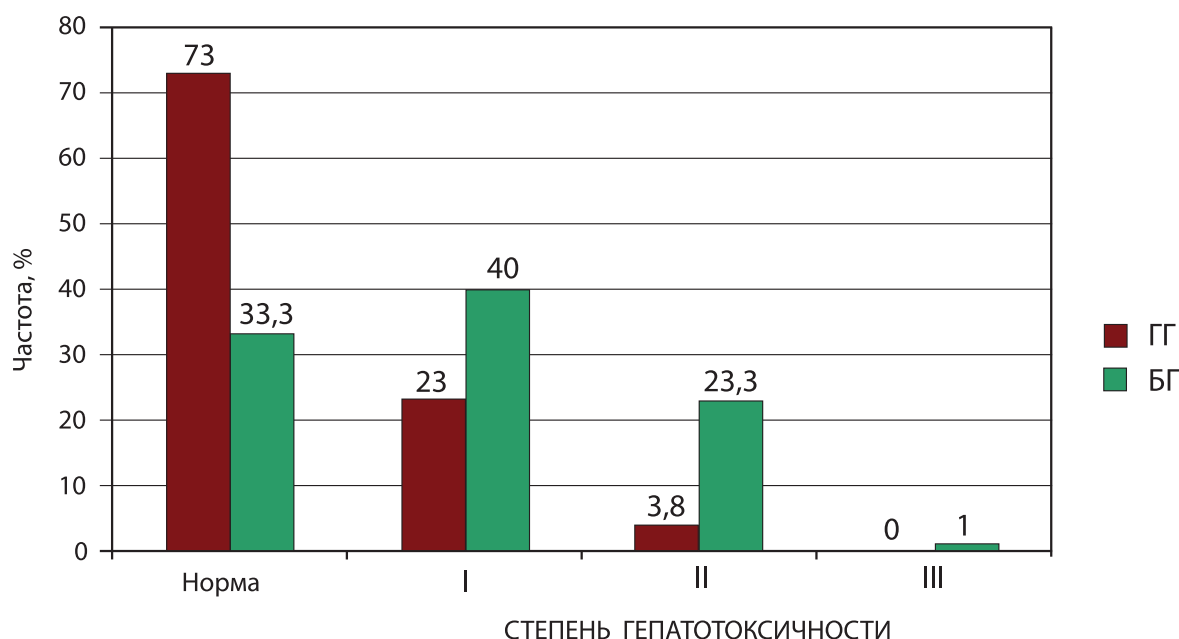


Рис. 2. Сравнительная характеристика частоты и степени гепатотоксичности у больных раком шейки и тела матки после комбинированного лечения с проведением лучевой терапии расширенного объема, получавших (ГГ) и не получавших (БГ) терапию Гентралом®



уменьшают перистальтику кишечника и используются во время первых двух процедур. Более низкие концентрации способствуют регенерации эпителия, нормализации кишечной микрофлоры и применяются все последующие процедуры до конца курса. Для данной процедуры требуется предварительное очищение кишечника.

В реабилитационных программах мы также применяли НИЛИ в форме системной надвенозной чрезкожной и местной терапии. Для НИЛИ-терапии использовали торцевой световод, длина волны 0,67 мкм в импульсном режиме излучения с мощностью излучения 0,01–0,1 Вт. За один сеанс использовали 5–6 режимов лазерного излучения с разными длительностями импульсов. Время одного сеанса составляло 6–7 мин., доза 15–20 Дж за сеанс, количество сеансов в неделю 3–5. В случае сливных эпителиитов производилось сканирование всей зоны эпителиита и неповрежденной слизистой на расстоянии 0,5–1 см от краев эпителиита. При островковых эпителиитах световод устанавливали под контролем лазер-пилота на пораженную зону, фиксировали в кронштейне, включали рабочее излучение. Время одного сеанса 7–11 мин. Доза 20–30 Дж за сеанс. Количество сеансов за неделю — 3–5. Всего мы проводили по 10–15 сеансов системной озонотерапии и от трех до

10 сеансов надвенозной терапии НИЛИ у каждой леченой от гинекологического рака.

В случае продолжительного курса противоопухолевого лечения повторение курса системной озонотерапии было возможно с трехнедельным интервалом. Критерием завершения системной озонотерапии была нормализация гематологических показателей, улучшение общего самочувствия пациента, нормализация биохимических показателей крови. При местной озонотерапии критерием завершения лечения являлась эпителизация зон эпителиита, купирование симптомов цистита, уретрита. Всего проводилось от пяти до 20 сеансов местной озонотерапии и 10–15 сеансов НИЛИ.

**Выводы.** Разработанная методика комплексной реабилитации была эффективна у 143 (94%) больных раком шейки и тела матки, получавших многокомпонентное лечение с расширенным вариантом лучевой терапии. Ее применение позволило минимизировать частоту поздних осложнений, снизить на 22–28% предполагаемую частоту поздних местных осложнений, уменьшить сроки репарации локальных повреждений в три раза, улучшить качество жизни больных и сократить среднюю продолжительность перерывов в адьювантном лечении на  $10,4 \pm 7,8$  дня ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 18–23.
2. Важенин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии: практическое руководство // М.: Стром. 2010. С. 6–30.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013.
4. Каприн А.Д., Титова В.А., Крейнина Ю.М., Костин А.А. Урологические осложнения в онкогинекологической практике: диагностика, интервенционная и консервативная коррекция. М. 2011.
5. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2013. С. 138–158.
6. Там же. С. 328–345.
7. Крейнина Ю.М., Титова В.А., Нечеснюк А.В., Ивашихин А.В., Шитилова А.Н., Шевченко Л.Н. Адьювантное облучение парааортальных лимфатических узлов в многокомпонентных программах лечения местнораспространенного рака шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. Москва, 2007. 52. 1. С. 134–140.
8. Крейнина Ю.М. Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Дисс... докт. мед. наук. М., 2011.
9. Крейнина Ю.М., Титова В.А. Современная сопроводительная терапия в практике радиогинеколога // Онкогинекология. 2012. № 2. С. 23–32.
10. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина. 2005.
11. Титова В.А., Столярова И.В., Крейнина Ю.М. Современные технологии комплексного лечения рака эндометрия. М.-СПб.: Фолиант. 2012.

12. Amato N.A., Partipilo V., Mele F. et al. Pelvic lymphadenectomy as an alternative to adjuvant radiotherapy in early stage endometrial cancer at high risk of recurrent lymphatic metastases (stage I) // *Minerva Ginecol.* 2009. 61(1). P. 1–12.
13. Barakat R.R., Lev G., Hummer A.J. et al. Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: A change in surgical and postoperative radiation approaches // *Gynecol. Oncol.* 2007. 105(1). P. 150–156.
14. Boran N., Akdag D., Halici F. et al. A retrospective analysis of the diameter of metastatic lymph nodes in apparently early stage endometrial cancer. *Tumori.* 2008 Sep-Oct;94(5): 681–5.
15. Brown A.P., Gaffney D.K., Dodson M.K. et al. Survival analysis of endometrial cancer patients with positive lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Jun;23(5): 861–8.
16. Chino J.P., Jones E., Berchuck A. et al. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5).
17. Dewdney S.B., Mutch D.G. Evidence-based review of the utility of radiation therapy in the treatment of endometrial cancer. *Women's Health (2010)* 6(5), 695–704.
18. Fujimoto T., Nanjyo H., Nakamura A. et al.: Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Nov; 107(2): 253–9.
19. Greven K., Winter K., Underhill K. et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Oct; 103(1): 155–9.
20. Gultekin M., Guler Z., Velipasaoglu M. et al. Pathologic correlations with respect to grade in squamous cell cervical carcinomas // In: *Textbook of Gynecological Oncology.* Turkey: Güneş Publishing, 2009. P. 434-439.
21. Gaffney D. Gynecological Radiotherapy Toxicity: Promises and Perils [Электронный ресурс] // 2009 ABS School of GYN Brachytherapy. Chicago, 2009. Режим доступа: [www.americanbrachytherapy.org/meetings/index.cfm](http://www.americanbrachytherapy.org/meetings/index.cfm).
22. Green J., Kirwan J., Tierney J. et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005. № 3.
23. Haie C., Pejovic M.H., Gerbaulet A., et al. Is prophylactic paraaortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of controlled clinical trial of EORTC radiotherapy group // *Radiother Oncol.* 1988. 11. P. 101–112.
24. Hoekstra A.V., Kim R.J., Small W.Jr. et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. *Gynecol Oncol.* 2009 Aug; 114(2): 273–8.
25. Hogberg T., Signorelli M., Freire de Oliveira C. et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer — results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010 September; 46(13): 2422–2431.
26. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // *The Oncologist.* 2001. 6. P. 162–76.
27. Kristensen G., Tropé C. Endometrial cancer: the management of high-risk disease. *Current Oncology Reports* 2004 Nov; 6(6): 471–5.
28. Kreinina J.M., Titova V.A., Shipilova A.N., Shevchenko L.N. The benefits of adjuvant extra-field radiotherapy in multimodal treatment of advanced cervical cancer // *Radiotherapy and Oncology.* 81(1). 2006. P. 330.
29. Mariani A., Dowdy S.C., Cliby W.A. et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2006 May; 101.
30. Randall M., Filiaci V., Muss H. et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 24(1): 36–44, 2006.
31. Rotman M., Sedlis A., Piwiedmonte M. et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of GOG study. — *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. 65(1). P. 169–76.
32. Secord A.A., Geller M.A., Broadwater G. et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Jan;128(1):65-70.
33. Smith R.S., Kapp D.S., Chen Q. et al. Treatment of high-risk uterine cancer with whole abdominopelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Oct 1; 48(3): 767–78.
34. Sutton G., Axelrod J.H., Bundy B.N. et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 97: 755–63, 2005.
35. Todo Y., Kato H., Minobe S. et al. A validation study of the new revised FIGO staging system to estimate prognosis for patients with stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 Apr;121(1):126–30.
36. Watari H., Todo Y., Takeda M. et al. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):651-7.
37. Yahara K., Ohguri T., Imada H. et al. Cancer of the pelvis: definitive three-dimensional conformal radiotherapy for patients with isolated recurrence in the para-aortic lymph nodes. *Journal of Radiation Research,* 2012, 53, 735–741.