

Іванкова В. С.,

*д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення
радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ, Україна*

Нестеренко Т. М.,

*лікар-радіолог, аспірант науково-дослідного відділення
радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ, Україна*

Храновська Н. М.,

*к. б. н., завідувач лабораторії експериментальної онкології
Національного інституту раку, м. Київ, Україна*

Барановська Л. М.,

*к. мед. н., старший науковий співробітник відділення
радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ, Україна*

Хруленко Т. В.,

*к. мед. н., лікар-радіолог, завідувач блоку брахітерапії відділення клінічної радіоонкології
Національного інституту раку, м. Київ, Україна*

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ КАРЦИНОМ ШИЙКИ МАТКИ ДО ЦИТОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА СУБКЛІТИННОМУ РІВНІ

Дослідження агресивності пухлини за допомогою лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії дає можливість прогнозувати ефективність цитостатичної терапії та проводити своєчасну її корекцію.

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку розроблено методи хіміопроменевої терапії (ХПТ) хворих на місцево поширені форми раку шийки матки (МП РШМ). Перед початком лікування пацієнтам проводили комплексне обстеження, включаючи визначення індексу ДНК методом лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії за матеріалом біопсій шийки матки. У процесі поєднаної променевої терапії було застосовано цитотоксичні препарати в радіомодифікуючих дозах. Проводилося дослідження можливості моніторингу ефективності лікування на субклітинному рівні. Проведено лікування та аналіз отриманих клінічних і інструментальних моніторингових даних у 87 хворих на МП РШМ (69 хворих досліджуваних і 18 контрольної груп). Ефективність ХПТ оцінювалася за ступенем регресії пухлин, динамікою показників ДНК-статусу клітин шийки матки та вираженістю токсичних проявів.

Аналіз безпосередніх результатів методу ХПТ показав, що динаміка ДНК-статусу пухлинних клонів корелює з клінічними даними, отриманими у відповідь на цитотоксичну терапію МП РШМ. Позитивна відповідь пухлин у хворих на МП РШМ після повного курсу ХПТ збільшилась на 25,0 % порівняно зі стандартними методами. Токсичні ефекти лікування за кількістю і ступенем вираженості в досліджуваній групі хворих не відрізнялися від контрольної, не перевищували II ступеня.

Ключові слова: рак шийки матки; хіміопроменева терапія; цитотоксична терапія.

Вступ. Рак шийки матки (РШМ) в Україні займає 5-те за захворюваністю і 7-ме рангове місце в структурі смертності від усіх онкологічних захворювань. Щорічно виникає біля 5500 нових випадків РШМ, а у 40 % хворих діагностуються поширені форми захворювання [1; 2].

Променева терапія (ПТ) поряд з хірургічним втручанням завжди вважалась найбільш ефективним методом лікування хворих на місцево-поширений РШМ (МП РШМ) [3-5]. За допомогою ПТ сьогодні

виліковується близько 65 % хворих РШМ I-III стадій. Прогресування хвороби у ділянці малого тазу стає частою причиною смерті хворих з параметральними інфільтратами і метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів. Проведення ПТ з використанням підвищених доз опромінення призводить до зменшення частоти місцевого рецидивування, але променеві ушкодження тканин і органів малого тазу лімітують подальше збільшення дози.

Перспективним підходом до підвищення ефективності лікування хворих на РШМ є втілення в клінічну практику хіміотерапії (ХТ) у поєднанні з ПТ і/чи хірургічним лікуванням. Подібний підхід має низку теоретичних обґрунтувань [6-9]. Протипухлинні препарати підсилюють променеве ушкодження пухлинних клітин за рахунок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації переходу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, найбільш чутливі до променевого ушкодження, зменшення кількості пухлинних клітин, які знаходяться у фазі спокою, а також можливість девіталізувати резистентні до опромінення пухлинні клітини, що знаходяться у гіпоксії.

Окрім того, самі протипухлинні препарати володіють цитотоксичним ефектом не тільки по відношенню до первинної пухлини і регіонарних метастазів, але і спроможні діяти на віддалені метастази. Пухлина може бути більш хіміочутлива перед ПТ або оперативним втручанням, і зменшення об'єму пухлини за рахунок ХТ буде збільшувати ефективність ПТ або сприяти підвищенню можливості видалення пухлини. Використання неoad'ювантною ХТ знижує ризик інтраопераційної дисемінації пухлинних клітин [10-12].

Проте поєднання опромінення з цитотоксичною дією препаратів фторпіримідинового ряду створює додаткові, ще недостатньо вивчені, циторедуктивні ефекти. Проведені клінічні дослідження виявили синергізм антипроліферативної дії таких протипухлинних препаратів, як похідних платини [13; 14].

Незважаючи на удосконалення технологічних можливостей, визначення відгуку солідних пухлин у процесі ПТ чи хіміопроменевої терапії (ХПТ) дотепер є достатньо проблематичним і потребує уточнення, особливо щодо можливості прогнозу чутливості місцево поширених карцином шийки матки до антинеопластичних впливів та ефективності лікування на субклітинному рівні, визначених за допомогою ДНК-проточної цитофлуорометрії.

Матеріали та методи дослідження. У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку з метою посилення деструктивного локорегіонального впливу розроблено технології ХПТ хворих на МП РШМ з використанням поєднаної променевої терапії (ППТ) та хіміорадіомодифікаторів (фторафур, цисплатин, гідроксисечовина) [15; 16].

Було сформовано 3 основні досліджувані групи (69 пацієнток), що отримували хіміопроменеву терапію (ХПТ) за розробленими методами і 1 контрольна група (18 хворих), які отримували ППТ без застосування радіомодифікаторів.

Вік пацієнток коливався від 20 до 74 років і в середньому становив $(54,9 \pm 6,7)$ років. У репродуктивному віці перебувало 25 хворих (28,7 %), з них 10 пацієнток (11,5 %) – віком до 35 років. У дослідження були включені пацієнти з морфологічною ідентифікацією РШМ, за відсутності попереднього спецікування РШМ і протипоказань до ПТ та ХПТ.

Епідермоїдний рак різного ступеня диференціації ідентифіковано в 69 хворих (79,3 %); у 4-х (4,6 %) – світлоклітинний РШМ; у 14 хворих (16,1 %) виявлено пухлини аденогенного походження. Змішаний характер росту пухлин шийки матки діагностовано у всіх хворих.

Переважали екзо-ендофітні пухлини з вираженим екзофітним компонентом епідермоїдного походження низького ступеня диференціації – 44 хворі (50,6 %). МП РШМ змішаного характеру з більш вираженим ендоефітним компонентом діагностовано у 41 хворої (47,1 %), з них у 26 (30,0 %) мав місце епідермоїдний рак. У 14-ти з цих хворих (16,1 %) виявлено низькодиференційовані карциноми, у 12 хворих (13,7 %) ступінь диференціації не визначено, рак аденогенного походження – у 11 (12,6 %). У 8 (5,3%) хворих мали місце недиференційовані карциноми шийки матки.

У 21 пацієнтки (24,1 %) відзначалась масивна інфільтрація параметральної клітковини до стінок тазу з одного боку, з іншого – інфільтрація була менш вираженою. Масивні інфільтрати з обох боків спостерігали у 42 хворих (48,2 %). У 22 хворих (25,3 %) мала місце вторинна гідронефротична трансформація однієї нирки.

З метою визначення поширеності пухлинного процесу, його індивідуальних параметрів та інших факторів прогнозу перед початком лікування пацієнткам проводили комплексне обстеження, яке включало ультрасонографічне обстеження, комп'ютерну томографію (КТ) та/чи магнітно-резонансне (МРТ) обстеження малого тазу і завершувалось визначенням індексу ДНК та її плоідності, вмісту анеуплоїдних клітин та клітин у G0/1, S, G2, M-фазах клітинного циклу, методом лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії за матеріалом біопсій шийки матки.

На сьогодні технології ультразвукового дослідження (УЗД) утримують лідируючі позиції під час обстеження хворих на МП РШМ завдяки своїй неінвазивності та доступності. Етапи та послідовність комплексного УЗД органів малого тазу (ОМТ) згідно з розробленим алгоритмом у хворих на МП РШМ були: трансабомінальне УЗД (ТАУЗД), трансвагінальне УЗД (ТВУЗД), кольорове доплерівське картування.

Обстеження розпочинали з традиційного ТАУЗД ОМТ (перетворювач з частотою 3,5 МГц), яке є базовим в обстеженні хворих на МП РШМ. Використання наповненого сечового міхура, як акустичного вікна дає змогу досить чітко візуалізувати тіло і шийку матки, яєчники, позаматковий простір, сечовий міхур, передусім, структуру задньої стінки в наближених до шийки матки місцях, контури тіла матки, структуру міометрія, ділянку перешийка, стан порожнини, а також ендометрій. ТАУЗД використовували також для оцінки стану органів черевної порожнини та нирок. На жаль, не існує прямих акустичних ознак інфільтрації параметральної клітковини, що звукує діагностичні можливості ТАУЗД.

Більш висока частота перетворювача (6 МГц) при ТВУЗД ОМТ дозволяє детальніше дослідити архітектоніку шийки матки, її контури, наявність дрібних дефектів у структурі цервікального каналу. Окрім того, при ТВУЗД краще візуалізується структура перешийка та ендоцервікса, що дає змогу діагностувати/виключити поширення РШМ на тіло матки.

За допомогою УЗД одержували загальні візуальні критерії злякисного процесу у шийці матки – збільшення її розмірів, зниження ехогенності, неоднорідність ехоструктури, нерівність, бугристість контурів,

відсутність чітких меж шийки матки, переривчатість та/або потовщення цервікального каналу.

Додаткову інформацію щодо особливостей васкуляризації шийки матки за кількістю кольорових локусів на одиницю площини отримували від доплерівського картування. Застосування доплерівських методик УЗД дозволяє оцінити стан судин шийки матки, їхню розгалуженість, характер анастомозування. Зважаючи на те, що неоваскуляризація є ранньою і постійною ознакою прогресії пухлинного процесу, реєстрація неоангіогенеза може бути додатковим ехографічним критерієм рецидивування захворювання. На жаль, можливості методу не завжди дають змогу чіткої диференціації між неконтрольованим ангіогенезом злоякісних пухлин і гіперемією, зумовленою запальним процесом.

Як уточнюючий метод обстеження застосовували КТ, за допомогою якого можна було також отримати більш вірогідну інформацію щодо стану лімфатичних вузлів малого тазу та позаочеревного простору.

Більш інформативним у дослідженні пухлин шийки матки, порівняно з УЗД і КТ, є МРТ ОМТ. Головна перевага методу – можливість візуалізації параметральних інфільтратів, інфільтрації зв'язкового апарату матки, включаючи інфільтрати, не доступні пальпації та іншим методам діагностики. Метод дає можливість діагностики метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Діагностичні дослідження з додатковим контрастуванням застосовували лише після виконання нативних МРТ.

Метод МРТ не є загальнодоступним методом обстеження, його використання для динамічного спостереження за хворими на МП РШМ у процесі консервативного лікування стикається з певними організаційними труднощами.

Перед лікуванням усім хворим проводилась топографічна підготовка та комп'ютерне планування ПТ. Сумарні вогнищеві дози (СОД) від ППТ становили 80-85 Гр у тт. А та 60-65 Гр. у тт. В. Залежно від методу ХПТ хворі на МП РШМ були розподілені на 3 основні групи:

I – (ППТ + цисплатин) представлена 23 хворими на МП РШМ ($T_{3b}N_{0-1}M_0$), яким проводили ППТ на фоні цисплатину в радіомодифікуючих дозах (50 мг – кожні 7 днів, внутрішньовенно, крапельно);

II – (ППТ + фторафур) складала 26 хворих на РШМ $T_{3b}N_{0-1}M_0$, що упродовж ППТ отримували фторафур по 400 мг кожні 12 годин, перорально;

III основна група (ППТ + гідроксисечовина) репрезентована 20 хворими на МП РШМ, які отримували ППТ на тлі гідроксисечовини по 40 мг/м² перорально кожну 3 добу, як зазначено вище.

До IV, контрольної, групи входило 18 хворих на МП РШМ, яким проводився курс ППТ за радикальною програмою. Радіомодифікуючі засоби у хворих IV групи не застосовувались.

Відгук пухлин на цитотоксичну терапію за ступенем її регресії та динамікою молекулярно-генетичних показників оцінювали в процесі цитотоксичної терапії та безпосередньо після її завершення. У разі необхідності проводили відповідну корекцію лікувальних заходів.

Регресію пухлин визначали співставленням динаміки клінічних показників з інформацією, отриманою за допомогою засобів візуалізації. Ступінь регресії пухлини оцінювали відповідно до критеріїв RECIST (1994 р.) за змінами найбільших розмірів первинного пухлинного вогнища.

Після лікування комплексне обстеження також завершувалось визначенням індексу ДНК клітин та їхньої плідності за матеріалом біопсій шийки матки методом лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії. Цитологічний контроль здійснювали у холі динамічного спостереження за хворими після завершення консервативної терапії.

Результати та їх обговорення. Ефективність консервативної терапії хворих на МП РШМ визначали за ступенем і темпами регресії первинного пухлинного вогнища, динамікою показників ДНК-статусу пухлинних клонів та показниками їхньої проліферативної активності, а також, наявністю/відсутністю токсичних проявів лікування. Моніторинг регресії пухлини здійснювали за критеріями, рекомендованими ВООЗ, тобто співставленням клінічних даних з інформацією, отриманою за допомогою сучасних засобів візуалізації (комплексне УЗД, МРТ, КТ).

Критерії оцінки ефективності цитотоксичної терапії, за даними проточної цитофлуорометрії (ПЦФ), були такими:

- зникнення анеуплоїдії у пухлинних геномах;
- зменшення вмісту S-фазних клітин у пухлині;
- зростання співвідношення апоптоз/некроз (Ап/Н)

у пухлині.

Наявність усіх вищезазначених ознак розглядали як свідчення вираженого лікувального ефекту. При реєстрації лише однієї з перерахованих змін ДНК-статусу – вважали частковим терапевтичним впливом.

Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Ст'юдента. Різницю середніх величин вважали вірогідною за $p < 0,05$.

З метою оцінки безпосередніх результатів ХПТ за ступенем їх регресії, хворим після завершення курсу лікування проводили такі обстеження:

- клінічне, з метою визначення візуальних параметрів регресії первинного пухлинного вогнища;
- комплексне сонографічне обстеження, у сумнівних випадках – КТ/МРТ;
- вивчали динаміку показників вмісту і плідності ДНК пухлинних клонів біоптату шийки матки.

За необхідності або в разі виникнення ускладнень з боку критичних та інших органів проводили додаткові адекватні обстеження.

У подальшому обстеження проводилось кожні 3 місяці протягом року після лікування, далі кожні 6 місяців за сприятливого перебігу захворювання. Зважаючи на відстрочений ефект хіміопроменевого лікування, остаточні результати ПТ та ХПТ хворих на МП РШМ за розробленими методами зазвичай визначали лише через 3 місяці після його завершення.

Результати лікування оцінювали за допомогою динаміки клінічних показників, а також засобів візуалізації (комплексне сонографічне обстеження, КТ, МРТ). Позитивну динаміку пухлинного процесу у відповідь на цитотоксичну терапію оцінювали за

зменшенням розмірів шийки матки, відновленням чіткості та рівності її контурів, включаючи цервікальний канал, нормалізацією ехоструктури.

Як додатковий критерій ефективності консервативного лікування МП РШМ використовували динаміку молекулярно-генетичних параметрів пухлини, отриманих за допомогою ПЦФ. Результати ДНК-проточної цитофлуориметрії характеризують динаміку плідності

пухлини та її проліферативний потенціал у процесі консервативного лікування хворих на МП РШМ і свідчать про більшу ефективність поєданого впливу ПТ та радіомодифікаторів на поширені карциноми шийки матки. Було встановлено кореляцію між динамікою молекулярно-генетичних показників МП РШМ і відгуком пухлин шийки матки на консервативне лікування на МП РШМ (табл. 1).

Таблиця 1

Кількість позитивних ефектів у хворих на МП РШМ залежно від методу консервативного лікування

Метод терапії	Кількість позитивних змін, %	
	Пухлини з диплоїдним набором ДНК	Пухлини з анеуплоїдним набором ДНК
ППТ + цисплатин	70	72 + 28 частковий
ППТ + фторафур	100	50 + 50 частковий
ППТ + гідроксисечовина	50	50 частковий
ППТ	50	–

Моніторинг регресії утвору-мішені здійснювали безпосередньо після закінчення лікування та через 3 місяці потому, зважаючи на можливість відстро-

ченого ефекту консервативної терапії. Результати представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Регресія пухлин шийки матки залежно від методу консервативної терапії у хворих на МП РШМ через 3 місяці після лікування

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (абсолютна та % кількість хворих)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу
ППТ+ цисплатин n = 23	9 (39,1 %)	8 (34,7 %)	5 (21,2,0 %)	1 (5,0 %)
ППТ + фторафур n = 26	10 (38,5 %)	8 (30,4 %)	6 (23,2 %)	2(7,9%)
ППТ + гідроксисечовина n = 20	6 (30,0 %)	7 (35,0 %)	5 (25,0 %)	2 (10,0 %)
ППТ, n = 18	4 (22,2 %)	6 (33,3 %)	6 (33,3 %)	2 (11,2 %)

Одержані результати свідчать про збільшення ступеня та прискорення темпів регресії пухлинних утворів у хворих з МП РШМ основних груп, яким ППТ проводили на фоні хіміорадіомодифікуючих засобів.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC (1995), доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Токсичних проявів лікування, що перевищували II-й ступінь токсичності не спостерігалося. У трьох хворих з III основної групи (ППТ + гідроксисечовина) після I етапу лікування спостерігали прояви гематологічної токсичності III ступеня (зниження рівня гемоглобіну у периферичній крові до Нг 71 та 78 г/л; рівня лейкоцитів до 1,8 x 10⁹/л та 2,1 x 10⁹/л; вмісту тромбоцитів до 70 x 10⁹/л та 75 x 10⁹/л). Це потребувало призначення відповідних терапевтичних заходів (дезінтоксикаційна, гемостимулююча терапія) і короткочасної перерви в лікуванні, що не перевищувала 7 діб.

Профілактика променевих ушкоджень полягала в раціональному просторовому дозиметричному плануванні, виборі обґрунтованих співвідношень доза – час – простір, а також місцевій і системній медикаментозній профілактиці, яка включала антиеметичні засоби, дезінтоксикаційну, гемостимулюючу та симптоматичну терапію у процесі хіміопроменевого та променевого лікування.

Висновки. Динаміка вмісту і плідності ДНК пухлинних клонів у процесі хіміопроменевої терапії може бути об'єктивним показником відгуку пухлини на цитотоксичні впливи. Дослідження агресивного потенціалу та кінетичних параметрів пухлинного процесу за допомогою методу лазерної ДНК-проточної цитофлуориметрії дає можливість прогнозувати реакцію пухлини на антинеопластичні впливи на клітинному рівні. Визначення агресивності пухлини у хворих на місцево поширені форми до початку і в процесі лікування сприяє вибору оптимальної тактики консервативної терапії та своєчасній її корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2011 – 2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / уклад.: З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – К., 2013. – № 14. – 120 с.
2. Рак в Україні, 2012 – 2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / уклад.: З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – К., 2014. – № 15. – 124 с.
3. Рак шийки матки / Л. И. Крикунова, Л. С. Мкртчян, Н. И. Шентерева, Н. И. Сыченкова // Терапевтическая радиология : руководство для врачей / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. – М. : ООО «МК», 2010. – С. 369–378.
4. Рак шийки и тела матки / Л. А. Марьина, В. Н. Чехонадский, М. И. Нечушкин, М. В. Киселева. – М. : Медицина, 2008. – 144 с.
5. Местнораспространенный рак шийки матки: проблемы диагностики и лечения / Э. Ж. Шакирова, А. М. Муллагалиева,

- Р. Ш. Хасанов, Л. К. Сухорукова // Казанский мед. журн. – 2007. – Т. 88, № 6. – С. 627–630.
6. Індивідуальні підходи до консервативного лікування хворих на поширені форми раку шийки матки / В. С. Іванкова, Г. О. Курило, Г. М. Шевченко [та ін.] // Укр. радіол. журн. – 2005. – Т. 13, вип 3. – С. 304–307.
 7. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / P. G. Rose, B. N. Bundy, E. B. Watkins [et al.] // N Engl J Med, 1999; 340: 1144–1153.
 8. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer / Morris M., Eifel P. J., Lu J. et al. // N Engl J Med 1999; 340: 1175–1178.
 9. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma / Keys H. M., Bundy B. N., Stehman F. B. et al. // N Engl J Med 1999; 340: 1154–1161.
 10. Phase one dose finding study of capecitabine (Xeloda), radiotherapy and cisplatin in the treatment of locally advanced squamous cervical cancer / Z. Stokes, P. Symonds, T. Habeshaw [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 97, № 3. – P. 790–795.
 11. Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer / G. G. Rao, P. Rogers, R. D. Drake [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 96, № 1. – P. 168–172.
 12. Phase II trial of capecitabine in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix / A. D. Jenkins, L. M. Ramondetta, C. Sun [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 97, № 3. – P. 840–844.
 13. Демидова Л. В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов : дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Демидова. – М., 2006. – 341 с.
 14. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study / R. Lanciano, A. Calkins, B. Bundy [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 33. – P. 8289–8295.
 15. Болтенко А. И. Современное лечение рака шейки матки. Новые подходы к комплексному лечению / А. И. Болтенко. – ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий». – М., 2008. – 4 с.
 16. Кравец О. А. Результаты лучевой терапии рака шейки матки / О. А. Кравец, Л. А. Марьяна, М. И. Нечушкин // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 1. – С. 12–16.

**В. С. Іванкова, Т. Н. Нестеренко,
Н. Н. Храновська, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко,
Національний інститут раку, г. Київ, Україна**

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КАРЦИНОМ ШЕЙКИ МАТКИ К ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СУБКЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

Исследование агрессивности опухоли с помощью лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии дает возможность прогнозировать эффективность цитостатической терапии и проводить своевременную ее коррекцию.

В отделении радиационной онкологии Национального института рака разработаны методы химиолучевой терапии (ХЛТ) больных местно распространенными формами рака шейки матки (МР РШМ). Перед началом лечения пациенткам проводили комплексное обследование, включая определение индекса ДНК методом лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии по материалам биопсий шейки матки. В процессе сочетанной лучевой терапии были применены цитотоксические препараты в радиомодифицирующих дозах. Проводилось исследование возможности мониторинга эффективности лечения на субклеточном уровне. Проведено лечение и анализ полученных клинических и инструментальных мониторинговых данных у 87 больных МР РШМ (69 больных исследуемых и 18 – контрольной группы). Эффективность ХЛТ оценивалась по степени регрессии опухолей, динамике показателей ДНК-статуса клеток шейки матки и выраженности токсических проявлений.

Анализ непосредственных результатов метода ХЛТ показал, что динамика ДНК-статуса опухолевых клонов коррелирует с клиническими данными, полученными в ответ на цитотоксическую терапию МР РШМ. Положительный ответ опухолей у больных МР РШМ после полного курса ХЛТ увеличился на 25,0 % в сравнении со стандартными методами. Токсические эффекты лечения по количеству и степени выраженности в исследуемой группе больных не отличались от контрольной, не превышали II степени.

Ключевые слова: рак шейки матки; химиолучевая терапия; цитотоксическая терапия.

**V. S. Ivankova, T. M. Nesterenko,
N. M. Khranovska, L. M. Baranovska, T. V. Khrulenko,
National Cancer Institute, Kiev, Ukraine**

RESEARCH OF PREDICTING SENSITIVITY OF CERVICAL CARCINOMA TO CYTOSTATIC THERAPY AT THE SUBCELLULAR LEVEL

Study of tumor aggressiveness by laser DNA flow cytometry enables prediction of cytostatic therapy effectiveness and timely conduct of its correction.

The Department of Radiation Oncology, National Cancer Institute developed methods chemoradiotherapy (CRT) patients with locally advanced cancers of the cervix (cervical cancer MR). Before treatment patients underwent complex examination, including DNA index determination by laser DNA flow cytometry based on biopsies of the cervix.

During concomitant radiotherapy were used cytotoxic drugs in radiomodifying doses. Conducted to investigate the possibility of monitoring the effectiveness of treatment at the subcellular level. The treatment and analysis of the clinical and instrumental monitoring data in 87 patients with MR of cervical cancer (69 patients studied and 18 – control group). Effectiveness of CRT was evaluated by the degree of tumor regression, the dynamics of indicators DNA status of cervical cells and severity of toxic effects.

Analysis of the direct method results CRT showed that the dynamics of DNA clones of tumor status correlates with clinical data obtained in response to cytotoxic therapy MR cervical cancer. Positive response of tumors in patients with cervical cancer MR after a full course chemoradiation increased by 25,0 % in comparison with standard methods. Toxic effects of treatment on the number and severity of patients in the study group did not differ from the control group, did not exceed the second degree.

Keywords: *cervical cancer; chemoradiation therapy; cytotoxic therapy.*

Рецензенти: *Хворостенко М. І., д. т. н., професор;
Мельнов С. Б., д. б. н., професор.*

© Іванкова В. С., Нестеренко Т. М., Храновська Н. М.,
Барановська Л. М., Хруленко Т. В., 2014

Дата надходження статті до редколегії 26.11.2014