

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

НЕСТЕРЕНКО ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА

УДК 618.146–006.6–036.2–08–037

**ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ РАК ШИЙКИ МАТКИ
З УРАХУВАННЯМ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ**

14.01.23 – променева діагностика та променева терапія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Іванкова Валентина Степанівна,
Національний інститут раку,
завідувач науково-дослідного відділення
радіаційної онкології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Щербіна Олег Володимирович,
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України,
завідувач кафедри радіології

доктор медичних наук, професор
Сухіна Олена Миколаївна,
ДУ «Інститут медичної радіології
ім. С. П. Григор'єва НАМН України»,
головний науковий співробітник
відділення променевої терапії

Захист відбудеться «27» грудня 2017 року о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «17» листопада 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С.О. Родзаєвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак шийки матки (РШМ) в Україні посідає друге місце серед онкологічної патології жіночої статеві системи. Динаміка захворюваності відзначається щорічним зростанням (2016 р. – 20,0 випадків на 100 тис. населення), особливо серед жінок репродуктивного віку. Унаслідок прогресування захворювання гине 30–45 % хворих на РШМ, смертність впродовж року після встановлення діагнозу – 15,2 % (Воробйова Л. І., 2013; Колеснік О. О., Федоренко З. П., 2016, 2017).

Місцево поширені (МП) та метастатичні форми РШМ потребують консервативного лікування: променевої (ПТ) та/або хіміопроменевої терапії (ХПТ). Ефективність ПТ за 5-річною виживаністю, залежно від поширеності процесу, складає 39–80 % (Yeung A., 2009; Виноградов В. М., 2012; Давыдов М. И., 2009, 2014; Винокуров В. Л., 2012, 2015).

До факторів, що формують індивідуальний прогноз консервативного лікування МП РШМ, відносять: вік хворих, поширеність пухлинного процесу, його морфологічні та анатомічні особливості, агресивний потенціал, чутливість до цитотоксичних впливів. Інтенсивність циторедуктивних процесів у пухлинах у відповідь на дію іонізуючого випромінювання, тобто їх радіочутливість, залежить від маси пухлини, її клітинного складу, рівня гетерогенності та кисневої насиченості (Голдобенко Г. В., 2009; Ашрафян Л. А., 2009, 2014; Горбунова В. В., 2013, 2016). Прогресування РШМ супроводжується збільшенням пухлинної маси, диспропорцією співвідношення паренхіми та строми, зростанням неоднорідності клітинного складу і кисневої гетерогенності через недосконалість васкуляризації (Канаев С. В., 2009, 2016; Палійчук О. В., 2011, 2014). Під впливом іонізуючого випромінювання у клітинах біологічного об'єкта можуть виникати летальні, сублетальні та потенційно летальні ушкодження ДНК. З терапевтичною метою енергію фотонів застосовують у діапазонах, які спричиняють переважно сублетальні та потенційно летальні структурні зміни ДНК. При повторних променевих та/або додаткових цитотоксичних впливах такі ушкодження генетичних структур накопичуються, що призводить до деструкції новоутворення. Наразі, коли цитостатичні впливи не є достатніми і репаративні зміни превалюють над деструктивними, можливе відновлення життєздатності і мітотичної активності пухлинних клонів (репопуляція) та подальше прогресування захворювання (Davey D., 2009; Голдобенко Г. В., 2009; Манихас Г. М., 2012; Ярмоненко С. П., 2012).

Базовим засобом лікування МП РШМ є поєднана променева терапія (ППТ) із застосуванням радіомодифікуючих заходів та системної хіміотерапії (ХТ) – хіміопроменева терапія. Результати ПТ МП РШМ за критерієм 5-річної виживаності коливаються у межах 39–80 % (Duenas-Gonzalez A., 2009; Мар'яна Л.А., 2010; Ашрафян Л. А., 2009, 2014; Баженов А. Г., 2015).

Умови опромінення: сумарні осередкові дози (СОД), адекватність розподілу енергії фотонів, дотримання рівня радіотолерантності оточуючих неушкоджених органів і тканин зумовлюють лікувальний ефект радіотерапії.

Досягти максимальної резорбції МП РШМ з мінімальними ушкодженнями можна шляхом використання засобів, що селективно модулюють радіочутливість (Іванкова В. С., 2011, 2016; Некласова Н. Ю., 2012, 2015; Демидова Л. В., 2013; Кузнецов В. В., 2013; Максимов С. Я., 2015).

Посилення локорегіонарного лікувального ефекту ПТ пов'язують з використанням радіомодулюючих властивостей цитостатичних препаратів, які при ефективному поєднанні з опроміненням можуть забезпечити аддитивність місцевих терапевтичних впливів, не призводячи до надмірної токсичності. Перевагою хіміорадіомодифікуючих агентів є полівалентність механізму їх дії: безпосередній цитотоксичний ефект, можливість посилення променевої деструкції пухлини за рахунок девіталізації резистентних до опромінення пухлинних клонів, синхронізації клітинних циклів та порушення механізмів репарації ДНК. Поєднання опромінення з цитотоксичною дією хіміопрепаратів створює додаткові, втім ще недостатньо вивчені, циторедуктивні ефекти (Жаринов Г. М., 2011; Некласова Н. Ю., 2012, 2015; Манзюк Л. В., 2012, 2016).

Одна з важливих невирішених проблем сучасної онкології – визначення факторів, що містять інформацію про реакцію пухлини на терапевтичні впливи, для вибору оптимальної індивідуальної тактики консервативної терапії. Перспективним є визначення агресивного потенціалу та кінетичних параметрів пухлинного процесу за методом лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії (ПЦФ) (Гриневич Ю. А., 2009, 2012; Демидова Л. В., 2013). Вміст та плоїдність ДНК у ядрах пухлинних клонів характеризують агресивність та проліферативну активність пухлини і зумовлюють її чутливість до цитотоксичних впливів. Показники ДНК-статусу пухлини, її проліферативної активності, в зіставленні з клініко-морфологічними параметрами злоякісного процесу, можуть бути використані для визначення оптимальної тактики цитостатичної терапії та її корекції у процесі лікування. Дослідження динаміки вмісту і плоїдності ДНК, а також апоптичного індексу на етапах та після консервативного лікування у хворих на МП РШМ, можна застосовувати як додатковий критерій терапевтичного ефекту (Gasinska A., 2013; Косенко І. А., 2014, 2016; Крикунова Л. І., 2014, 2016; Maliev F., 2015). Недостатня ефективність ПТ МП РШМ зумовлює необхідність пошуку нових підходів до лікування даної патології (Демидова Л. В., 2013; Тітова В. А., 2011, 2015; Канаєв С. В., 2013, 2016). Тому необхідні подальші дослідження для вдосконалення ХПТ з урахуванням клінічних та молекулярно-генетичних факторів для підвищення ефективності лікування, подовження тривалості та поліпшення якості життя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана за планом НДР Національного інституту раку за темами: «Дослідити вплив хіміорадіомодифікаторів на ефективність променевої терапії хворих на місцево поширені форми раку шийки матки» (номер державної реєстрації 0108U000195, шифр теми ВН.14.01.23.111–08; 2008–2010 рр.); «Розробити методи конформної променевої терапії резистентних форм раку шийки матки» (номер державної реєстрації 0114U001062, шифр теми ВН.14.01.23.151–14; 2014–2016 рр.).

Мета дослідження: підвищити ефективність променевого лікування хворих на місцево поширені форми раку шийки матки шляхом застосування хіміорадіомодифікаторів з урахуванням агресивності пухлини та її чутливості до цитостатичних впливів за допомогою визначення молекулярно-генетичних ознак пухлинного вогнища.

Завдання дослідження

1. Розробити методи променевого лікування хворих на місцево поширені форми раку шийки матки з несприятливими прогностичними факторами захворювання з використанням хіміорадіомодифікаторів.

2. Розробити комплекс досліджень у хворих на місцево поширений рак шийки матки для визначення індивідуальних параметрів пухлинного процесу та моніторингу ефективності лікування.

3. Визначити критерії агресивності пухлинного росту карцином шийки матки за допомогою ДНК-проточної цитофлуорометрії. Дослідити можливість визначення оптимальної тактики консервативної терапії із застосуванням хіміорадіомодифікаторів на субклітинному рівні за допомогою методу ПЦФ у хворих на місцево поширений рак шийки матки та моніторингу ефективності лікування.

4. Оцінити ефективність розроблених методів поєднаної променевої терапії і вивчити найближчі результати лікування хворих на місцево поширений рак шийки матки за ступенем регресії пухлини.

5. Визначити показання та протипоказання до застосування розроблених методів хіміопроменевої терапії з урахуванням індивідуальних особливостей пухлинного процесу та інших клінічно значущих факторів прогнозу захворювання. Вивчити віддалені результати лікування хворих на місцево поширений рак шийки матки.

6. Розробити алгоритм обстеження хворих на місцево поширений рак шийки матки з метою визначення поширеності пухлинного процесу та моніторингу його ефективності.

Об'єкт дослідження: місцево поширені форми раку шийки матки.

Предмет дослідження: результати променевої терапії у хворих на рак шийки матки із застосуванням хіміорадіомодифікаторів.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, радіологічні, сонографічні, цитологічні, патоморфологічні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна. Розроблені нові та удосконалені існуючі методи консервативної терапії хворих на МП РШМ, що включають застосування ППТ та цитостатичних препаратів у радіомодифікуючих дозах.

Обґрунтована доцільність диференційованого підходу до вибору відповідного хіміорадіомодифікатора залежно від індивідуальних особливостей пухлинного процесу та інших факторів прогнозу захворювання.

Вперше досліджена можливість прогнозування чутливості місцево поширених карцином шийки матки до антинеопластичних впливів та ефективності лікування на субклітинному рівні, визначених за допомогою ДНК-проточної цитофлуорометрії.

Вперше визначені показання та протипоказання до застосування розроблених методів ХПТ з урахуванням індивідуальних особливостей пухлинного процесу та інших клінічно значущих факторів прогнозу.

Розроблено алгоритм обстеження хворих на місцево поширений рак шийки матки з метою отримання інформації про розміри первинного пухлинного вогнища та його анатомічних параметрів, що є необхідним для клініко-дозиметричного планування поєднаної променевої терапії і моніторингу ефективності лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено науково-методичні пропозиції і рекомендації щодо проведення променевого лікування хворих на МП РШМ на фоні хіміорадіомодифікаторів.

Сформульовано чіткі показання та протипоказання до призначення хіміорадіомодифікаторів та проведення своєчасної корекції лікування.

Особистий внесок здобувача. Автором визначено мету і завдання дослідження, здійснено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової вітчизняної і зарубіжної літератури. Взято участь у теоретичному обґрунтуванні, розробці і практичному застосуванні розроблених методів променевої терапії хворих на місцево поширений рак шийки матки на фоні хіміорадіомодифікаторів. Проведено збір, вивчення, аналіз та узагальнення клінічного матеріалу. Самостійно написані розділи дисертації, сформульовані основні положення, висновки і практичні рекомендації, виконаний статистичний аналіз результатів дослідження. У роботах, написаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорено на: Ольвійських форумах (Ялта, 2013; Одеса, 2015); Невських радіологічних форумах (Санкт-Петербург, 2014, 2015); ХУ Конгресі СФУЛТ (Чернівці, 2014); Національних конгресах з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (Київ, 2015–2017); 16th International Young Scientists Conference Optics and High Technology (Kyiv, 2015, 2016); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); VII з'їзді Українського товариства радіаційних онкологів (УТРО) за участі міжнародних фахівців (Чернівці, 2017); науково-практичних конференціях «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні» (Харків, 2014; Львів, 2015; Ужгород, 2016); науково-практичному семінарі Першої Таврійської школи з питань онкології (Херсон, 2016, 2017).

Публікації. Результати дисертації відображено в 24 наукових працях: 11 статей, з них 5 – у профільних виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 – в міжнародних виданнях; 11 – тези і матеріали конференцій, форумів, конгресів; інформаційний лист; отримано 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 164 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, що містить 246 найменувань, у тому числі 136 кирилицею та 110 латиницею. Робота ілюстрована 15 таблицями, 44 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи. В основу дослідження покладено аналіз результатів консервативного лікування 149 хворих з поширеними формами РШМ, які перебували у відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку у 2010–2016 рр., з метою вивчення можливості покращення результатів лікування за рахунок радіомодифікуючого підсилення пошкоджуючої дії опромінення.

Для визначення стадії захворювання за системою TNM використано міжнародні класифікації РШМ (код МКХ–10; С 53; 6-те вид., 2002 р.) та FIGO: III стадії – 77 %, II – 23 %. За морфологічною структурою у 96 (64,4 %) хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня: високодиференційований – 12 (8,0 %), помірно диференційований – у 59 (39,6 %), низькодиференційований – 25 (16,8 %) хворих; у 38 (25,5 %) – пухлини аденогенного походження; у 10 (6,7 %) – інші гістологічні форми (світлоклітинний, дрібноклітинний та ін.), у 5 (3,4 %) пацієнток – недиференційовані пухлини.

За характером росту – лише змішані форми: екзо-ендофітні карциноми з вираженим екзофітним компонентом епідермоїдного походження різного ступеня виявлено у 75 (50,3 %) хворих, переважно помірно диференційовані – у 52 (34,9 %), високодиференційовані – в 11 (7,4 %) і низькодиференційовані – у 12 (2,0 %); з більш вираженим ендофітним компонентом – у 74 (49,7 %) пацієнток: у 21 (14,1 %) – епідермоїдний рак, у 13 (8,7 %) – низького ступеня диференціації, у 7 (4,7 %) – помірного, в 1 (0,7 %) – високодиференційовані форми; карциноми аденогенного походження – у 38 (25,5 %), у 5 (3,4 %) – недиференційовані пухлини, у решти – пухлини інших гістологічних форм.

За поширенням процесу ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) і тактикою лікування хворих було розподілено на 4 групи: 3 основних (114 хворих) та 1 контрольну (35 хворих):

- I (ППТ+цисплатин) основна (n=37) – курс ППТ із дистанційним опроміненням на фоні цисплатину (30 мг/м² 1 раз на тиждень в/в крапельно);
- II (ППТ+фторафур) основна (n=43) – ППТ на фоні фторафуру – по 250 мг/м² кожні 12 год, перорально;
- III (ППТ+гідроксисечовина) основна (n=34) – ППТ на фоні гідроксисечовини у дозі 40 мг/м², внутрішньо, 1 раз у 3 доби;
- IV (ППТ) контрольна (n=35) – отримували ППТ за радикальною програмою у стандартному режимі без хіміорадіомодифікаторів.

Діагноз встановлено на основі: загальноклінічних аналізів; бактеріологічного посіву сечі з визначенням чутливості; біохімічного аналізу крові (сечовина, креатинін, калій, натрій); фіброколоноскопія; УЗД нирок, сечоводів, сечового міхура; КТ або МРТ (за виявлення стриктури сечоводу і визначення причини і рівня обструкції), внутрішньовенна урографія; динамічна нефросцинтиграфія і непрямая ангіографія; оцінка функціональної здатності паренхіми нирок і ниркового кровотоку; ретроградна пієлографія (за наявності нефростомічного дренажу з метою оцінки прохідності сечоводу).

Допроменеву топOMETричну підготовку здійснювали на рентгенівському симуляторі SimView 3000 (Siemens, Німеччина), на апараті ТераТрон з енергією 1,25 MeV або лінійному прискорювачі електронів (ЛПЕ) Clinac 2100 CD, енергією 6 Мев. Комп'ютерне дозиметричне планування ПТ проводили індивідуально, з урахуванням особливостей пухлинного процесу. Розрахунок доз на «патологічне вогнище» та «критичні органи» проводили за допомогою тривимірної плануючої системи Theraplan Plus (MDS Nordion, Канада). Усім хворим на МП РШМ проводили ППТ з чергуванням дистанційного опромінення первинного пухлинного осередку і зон його регіонарного поширення з внутрішньопорожнинною брахітерапією (ВПБТ), мішенню якої є безпосередньо пухлинне вогнище (канцероматозно змінена шийка матки, частково тіло матки та зона парацервікального трикутника) (рис. 1, 2).

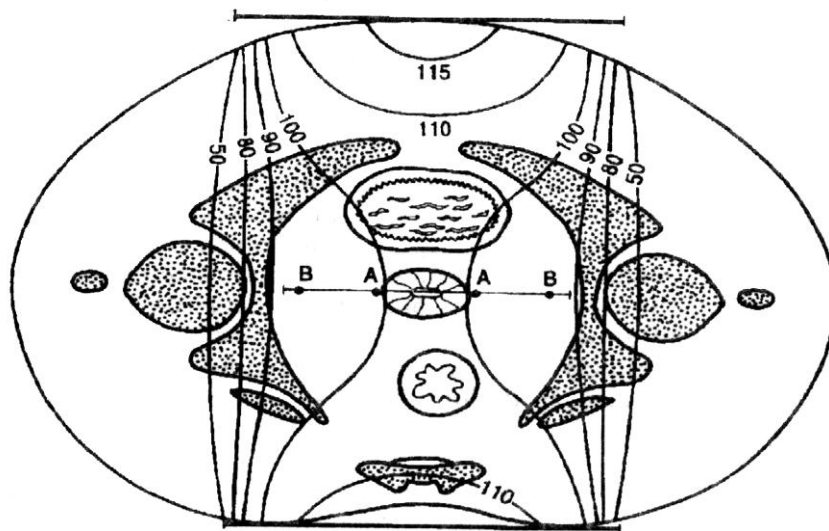


Рис. 1. Дозний розподіл при статичному опроміненні з 2 протилежних полів

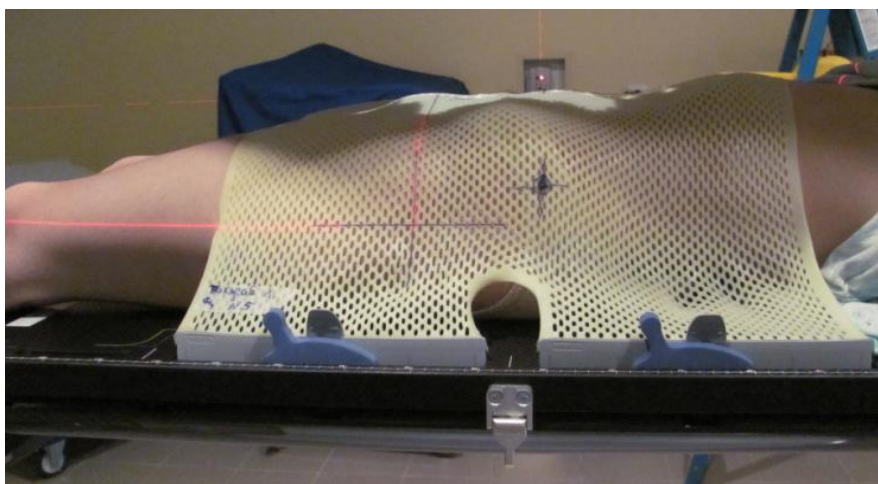


Рис. 2. Портальна візуалізація сеансу опромінення при лікуванні на лінійному прискорювачі електронів Clinac 2100 CD

Курс ППТ реалізовували за два етапи: на I – дистанційне опромінення малого таза разовою осередковою дозою (РОД) 1,8–2 Гр x 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози 30 Гр за 15 фракцій; на II – первинне пухлинне вогнище екранували за допомогою свинцевих блоків. Дистанційну променеву терапію (ДПТ) проводили методом чергування з ВПБТ, РОД = 1,8–2 Гр x 4 рази на тиждень, сумарно до 44–46 Гр на т. В. При лікуванні на ЛПЕ Clinac 2100 CD використовували багатопільне опромінення до СОД 46 Гр. Контактну ПТ на первинну мішень проводили на шланговій гамма-терапевтичній установці Gyne Source (Eckert and Ziegler Bebig) з джерелами Co^{60} , активністю 28,6 Гр/год (HDR) (рис. 3). РОД у т. А становила 5 Гр за 7–8 фракцій з інтервалами 6–7 діб. У цілому СОД на т. А складала 77–86 Гр, на т. В – СОД = 54–60 Гр, з урахуванням радіотолерантності органів, що оточують пухлину (проксимальні відділи товстої кишки, сечовий міхур, сечоводи).

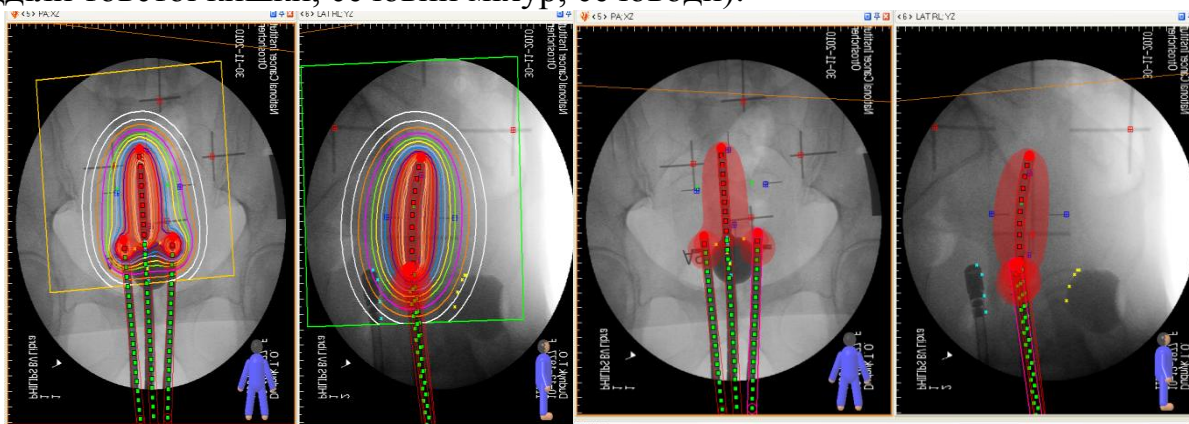


Рис. 3. Схема оптимізації ізодозного розподілу при комп'ютерному дозиметричному плануванні сеансу HDR ВПБТ на апараті Gyne Source за допомогою плануючої системи Plus

При призначенні хіміорадіомодифікуючих препаратів враховували молекулярно-генетичні ознаки пухлини, що свідчать про її відносну радіорезистентність: високий ($\geq 14\%$) вміст S-фазних клітин, кількість пухлинних клітин у G0/1-фазі клітинного циклу $< 70\%$; індекс ДНК $> 30\%$.

Для оцінки агресивного потенціалу та проліферативної активності пухлин, що характеризує їх здатність реагувати на цитотоксичні впливи, вивчали:

- вміст диплоїдних і анеуплоїдних клітин у зразку (%);
- індекс ДНК – показник, що характеризує відношення інтенсивності флюоресценції піку анеуплоїдних клітин, тобто номер його каналу, до диплоїдного;
- співвідношення вмісту анеуплоїдних клітин до диплоїдних; вміст клітин за фазами клітинного циклу для кожної популяції (окремо для диплоїдних і анеуплоїдних типів пухлин);
- індекс проліферації, який відображає інтенсивність проліферативних процесів у пухлині та визначається часткою клітин у S-фазі життєвого циклу.

Чутливість до цитотоксичних впливів корелює з дольовим вмістом фракції S-фазних клітин та кількісно характеризується наступним чином:

- $\leq 7\%$ — низький вміст;
- $= 7\%$ — $< 14\%$ — середній;
- $\geq 14\%$ — високий.

На несприятливий прогноз і високий ризик прогресування вказує:

- вміст анеуплоїдних клітин $\geq 40\%$;
- кількість пухлинних клітин у G0/1-фазі клітинного циклу $< 70\%$;
- вміст S-фазних клітин $\geq 10\%$;
- проліферативний індекс більш ніж 30% .

Для аналізу результатів дослідження використовували методи статистичної обробки варіаційної статистики, t-критерій Стьюдента, χ^2 Пірсона, метод Фішера. Перевірку нормальності розподілу кількісних змінних визначали за критерієм Колмогорова–Смірнова, Манна–Уїтні, Краскела–Уолліса та W-Уїлкоксона. Оцінку функцій виживаності проводили методом множинних оцінок Каплана–Мейєра. Попарне порівняння виживаності у групах проводили з використанням критерію Гехана–Вілкоксона.

Розбіжність вважали статистично значимою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відгук місцево поширеного раку шийки матки на цитотоксичну терапію залежно від методу лікування. Для моніторингу ефективності консервативного лікування хворих на МП РШМ проводили комплексне обстеження (клінічне, сонографічне, радіологічне та молекулярно-генетичне) за таким алгоритмом:

– до лікування: клінічне обстеження для визначення вихідних візуальних параметрів первинного пухлинного вогнища; комплексне ультрасонографічне – трансабдомінальне УЗД (ТА УЗД), трансвагінальне УЗД (ТВ УЗД), кольорове доплерівське картування; КТ органів черевної порожнини (ОЧП), органів малого таза (ОМТ) та позаочеревинних лімфатичних вузлів; МРТ ОМТ; молекулярно-генетичні дослідження з визначенням вмісту анеуплоїдних та диплоїдних клітин, кількості пухлинних клітин у G0/1-фазі клітинного циклу, дольового вмісту S-фазних клітин та індексу проліферації; лабораторні – аналіз гемограм та дослідження сечі, дані біохімічних показників крові та коагулограма;

– для оцінки проміжного відгуку пухлин після I етапу ХПТ: клінічне обстеження з визначенням візуальних параметрів регресії первинного пухлинного вогнища; комплексне сонографічне – ТА УЗД, ТВ УЗД, доплерівське кольорове та енергетичне картування, МРТ ОМТ; молекулярно-генетичні і лабораторні дослідження;

– з метою встановлення остаточного відгуку карцином шийки матки на ПТ і ХПТ хворим після завершення курсу лікування здійснювали: клінічне обстеження; комплексне сонографічне дослідження, МРТ ОМТ; вивчення динаміки показників ДНК-статусу клітин, індексу Ап/Н;

– зважаючи на відстрочений ефект ПТ і ХПТ, остаточні результати лікування визначали через 3 міс. після завершення: клінічне обстеження; цитологічне дослідження мазка зі слизової оболонки шийки матки/піхви; комплексне сонографічне обстеження, за необхідності – МРТ; при наявності клінічних ознак променевого циститу та/або проктиту і проктосигмоїдиту – цистоскопію та/або фіброректосигмоскопію. У подальшому, за сприятливого перебігу захворювання, комплексне обстеження – кожних 6 міс. упродовж 2 років і раз на рік – упродовж 3 років.

За проявів прогресування та/або токсичних ускладнень лікування застосовували додаткові обстеження відповідно до конкретної ситуації.

Прояви загальної і місцевої токсичності відстежували упродовж курсу терапії: щоденний ретельний огляд хворих, кожних 7–10 діб – контроль гемограми та аналіз сечі, при наявності ускладнень – за необхідністю; біохімічні показники крові та коагулограми аналізували тричі: до лікування, після I етапу та після завершення (за відсутності суттєвих відхилень від норми цих показників). У разі ускладнень з боку критичних органів та інших органів і систем, проводили додаткові адекватні обстеження.

Проміжний відгук у хворих на МП РШМ після I етапу ППТ визначали з метою оцінки регресії пухлини та адекватності лікувальних заходів (табл. 1).

Таблиця 1

Регресія пухлини після I етапу ППТ за методом консервативної терапії

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, n (%)				(Ср ± Ош) ρ*
	повна	часткова (> 50 %)	стабілізація (< 50 %)	прогресування	
ППТ + цисплатин (n=37)	12 (32,4)	11 (29,8)	12 (32,4)	2 (5,4)	(63,4 ± 4,8) ρ=0,02
ППТ + фторафур (n=43)	14 (32,5)	12 (27,9)	15 (34,9)	2 (4,7)	(69,1 ± 4,3) ρ=0,00
ППТ+гідроксисечовина (n=34)	7 (20,6)	9 (26,5)	15 (44,1)	3 (8,8)	(57,2 ± 5,3) ρ=0,05
ППТ (n=35)	5 (14,3)	9 (25,7)	17 (48,6)	4 (11,4)	(43,4 ± 5,0)

Примітка. * – порівняння основних груп з контрольною.

Оцінювали регресію МП РШМ з урахуванням методу лікування за результатами клінічних і радіологічних досліджень безпосередньо після завершення ППТ і ХПТ та через 3 міс. спостереження (табл. 2, рис. 4).

Таблиця 2

Регресія пухлини після лікування та через 3 міс. спостереження

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, n (%)				(Ср ± Ош) ρ*
	повна	часткова (> 50 %)	стабілізація (< 50 %)	прогресування	
Після лікування					
ППТ + цисплатин (n=37)	14 (37,9)	13 (35,1)	8 (21,6)	2 (5,4)	(67,8 ± 4,7) ρ=0,01
ППТ + фторафур (n=43)	17 (39,5)	15 (34,9)	9 (20,9)	2 (4,7)	(74,3 ± 4,2) ρ=0,0004
ППТ + гідроксисечовина (n=34)	12 (35,3)	12 (35,3)	7 (20,6)	3 (8,8)	(67,4 ± 5,5) ρ=0,02
ППТ (n=35)	7 (20,0)	12 (34,3)	12 (34,3)	4 (11,4)	(49,2 ± 5,5)
Через 3 міс. спостереження					
ППТ + цисплатин (n=37)	15 (40,5)	16 (43,3)	5 (13,5)	1 (2,7)	(71,6 ± 4,3) ρ=0,0002
ППТ + фторафур (n=43)	18 (41,9)	17 (39,5)	7 (16,3)	1 (2,3)	(77,5 ± 3,8) ρ=0,000
ППТ+гідроксисечовина (n=34)	10 (29,4)	12 (35,3)	8 (23,5)	4 (11,8)	(62,3 ± 5,8) ρ=0,03
ППТ (n=35)	6 (17,1)	10 (28,6)	14 (40,0)	5 (14,3)	(44,7 ± 5,4)

Примітка. * – порівняння основних груп з контрольною.

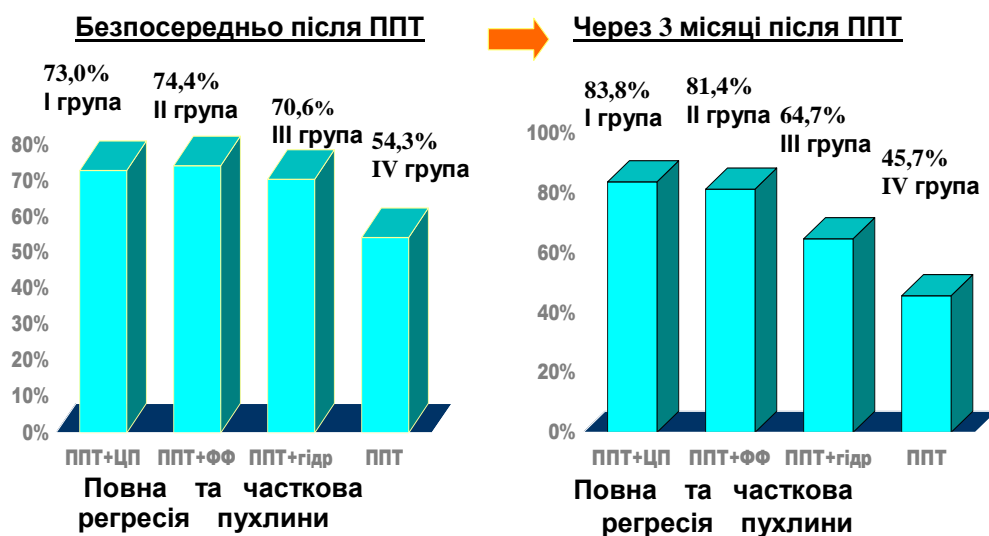


Рис. 4. Регресія пухлини після ППТ та через 3 міс. спостереження

Молекулярно-генетичні показники реакції пухлини на цитотоксичну терапію для анеуплоїдних і диплоїдних типів. Позитивний ефект лікування за даними клінічних і молекулярно-генетичних показників відзначено у 60 % хворих I групи з диплоїдним варіантом, які отримували ППТ із застосуванням цисплатину в радіомодифікуючій дозі (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка розподілу пухлинних клітин за фазами клітинного циклу у хворих на МП РШМ I основної групи з диплоїдним варіантом пухлини

Етап лікування	Частка клітин, %	Фаза клітинного циклу, %		
		G0/G1	G2/M	S
До початку	100,0	61,09 ± 6,16	10,03 ± 2,58	28,89 ± 4,71
Після I етапу	100,0	74,06 ± 9,92	8,74 ± 4,86	17,20 ± 5,59
Після закінчення	100,0	63,73 ± 21,76	7,83 ± 4,94	28,44 ± 16,82

Після I етапу спостерігали зниження проліферативного потенціалу і зростання рівня Ап/Н-клітин після завершення лікування (табл. 4).

Таблиця 4

Рівень Ап/Н-клітин в диплоїдних пухлинах залежно від методу лікування

Метод лікування	Етап лікування	Ап/Н клітин, %
ППТ + цисплатин (n=37)	до початку	24,64 ± 14,03
	після I етапу	21,35 ± 7,26
	після закінчення	35,59 ± 14,93
ППТ + фторафур (n=43)	до початку	16,13 ± 3,27
	після I етапу	37,57 ± 12,14
	після закінчення	58,51 ± 3,52*
ППТ + гідроксисечовина (n=34)	до початку	20,88 ± 2,74
	після I етапу	32,73 ± 7,33
	після закінчення	40,61 ± 8,03*
ППТ (n=35)	до початку	19,22 ± 10,02
	після I етапу	28,71 ± 17,89
	після закінчення	30,05 ± 18,45

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування.

У хворих II групи з диплоїдним варіантом пухлини, яким ППТ проводили на фоні фторафуру, позитивна відповідь на I етапі лікування супроводжувалась зменшенням частки клітин проліферативного пулу – в S та G2 + M-фазах клітинного циклу ($p < 0,05$) (табл. 5).

Таблиця 5

**Динаміка розподілу пухлинних клітин за фазами клітинного циклу
у хворих на МП РШМ II основної групи з диплоїдним варіантом пухлини**

Етап лікування	Частка клітин, %	Фаза клітинного циклу, %		
		G0/G1	G2/M	S
До початку	100,0	72,32 ± 4,92	9,41 ± 3,50	18,27 ± 3,40
Після I етапу	100,0	81,84 ± 3,54	4,39 ± 0,95	13,77 ± 3,13
Після закінчення	100,0	84,96 ± 2,13	2,31 ± 0,76	12,47 ± 1,86

Після закінчення лікування у хворих відмічали значне збільшення вмісту Ап/Н-клітин у пухлині (58,51 ± 3,52) % порівняно з таким до лікування (16,13 ± 3,27) % (див. табл. 4). Динаміка позитивної відповіді на ХПТ з диплоїдним варіантом пухлин асоціювалась із зміною частки клітин у S-фазі мітотичного циклу на етапах лікування.

У хворих II групи з анеуплоїдним варіантом після I етапу лікування спостерігалось зникнення клітин анеуплоїдного клону та суттєве зменшення S-фазних клітин, що на молекулярному рівні свідчить про ефективність терапії.

Після закінчення курсу ППТ на тлі застосування фторафуру в пухлинах РШМ хворих II групи значно зростав рівень Ап/Н-клітин: з (22,38 ± 6,04) % – до лікування до показника (65,08 ± 10,33) % – після завершення.

За динамікою молекулярно-генетичних ознак пухлини в процесі лікування хворих на МП РШМ більш ефективною є ППТ на фоні препарату фторафуру. Ефективність лікування хворих III групи, яким ППТ проводили з використанням гідроксисечовини у радіомодифікуючих дозах, була нижчою: частка позитивних відповідей після I етапу – 47,4 %, а в контрольній IV групі – 43,8 %.

У хворих на МП РШМ III основної групи з вираженим клінічним ефектом вже після I етапу ХПТ спостерігали суттєве зменшення пулу S-фазних клітин з (33,49 ± 3,67) % до (21,64 ± 3,33) % (p < 0,05) (табл. 6), зростання індексу Ап/Н у пацієток з диплоїдним типом пухлини; зникнення клітин анеуплоїдного клону за анеуплоїдного варіанта.

Таблиця 6

**Розподіл пухлинних клітин за фазами клітинного циклу
у хворих на МП РШМ III основної групи з диплоїдним варіантом пухлини**

Етап лікування	Частка клітин, %	Фаза клітинного циклу, %		
		G0/G1	G2/M	S
До початку	100,0	53,99 ± 6,84	12,52 ± 6,29	33,49 ± 3,67
Після I етапу	100,0	72,91 ± 4,61	5,44 ± 2,09	31,78 ± 8,33*
Після закінчення	100,0	65,47 ± 8,29	–	21,64 ± 3,33

Примітка. * – p < 0,05 порівняно з показником до лікування.

Динаміку показників ДНК-статусу клітин у хворих контрольної IV групи диплоїдного типу оцінили як таку, що характеризує переважно частковий терапевтичний ефект: зменшення частки клітин в активних фазах циклу S та G2/M (табл. 7), несуттєве підвищення Ап/Н порівняно з основними групами.

Таблиця 7

Розподіл пухлинних клітин за фазами клітинного циклу у хворих на МП РШМ контрольної групи

Етап лікування	Частка клітин, %	Фаза клітинного циклу, %		
		G0/G1	G2/M	S
До початку	100,0	72,25 ± 6,33	9,06 ± 5,27	16,6 ± 7,71
Після I етапу	100,0	89,10 ± 2,43	2,88 ± 0,38	8,02 ± 2,06
Після закінчення	100,0	–	–	–

Отже, встановлена кореляція між інтенсивністю циторедуктивних процесів у карциномах шийки матки під впливом іонізуючого випромінювання та/чи хіміорадіомодифікаторів і динамікою молекулярно-генетичних та кінетичних ознак пухлини. Проведене дослідження свідчить про наявність прямого кореляційного зв'язку між відповіддю МП РШМ на цитотоксичну терапію та динамікою молекулярно-генетичних ознак пухлини. Таким чином, ДНК-статус пухлинних клонів та кінетика проліферативних процесів поширених карцином шийки матки є показником чутливості пухлини до цитотоксичних впливів та допоміжним критерієм ефективності лікування.

Оцінка токсичності розроблених методів консервативного лікування хворих на місцево поширений рак шийки матки. Застосовуючи ППТ у хворих на МП РШМ з використанням хіміорадіомодифікаторів, зважали на синергізм токсичної дії променевої та цитостатичної терапії, толерантність критичних органів і тканин до хіміопромених впливів, а також на можливість непрогнозованих індивідуальних реакцій. Прояви загальної і місцевої токсичності відстежували упродовж консервативної терапії за клінічними ознаками, результатами клініко-лабораторних, радіологічних та ендоскопічних досліджень. Радіологічними ознаками проявів локальної токсичності з боку сечового міхура та проксимальних відділів товстої кишки, розташованих у зонах ризику, є вогнищеві потовщення ділянок органів.

Відсутність токсичних проявів ПТ у хворих вважали свідченням недостатнього використання терапевтичних можливостей методу, короткочасні токсичні реакції ≤ II ступеня – невід'ємною характеристикою лікувального процесу. Разом з тим, ступінь ранніх місцевих промених реакцій, як прояв індивідуальної радіочутливості, корелює з частотою виникнення і проявами пізніх промених ушкоджень, які погіршують якість життя хворих.

У наших спостереженнях не відзначено жодного випадку токсичних проявів лікування та променевих реакцій, що перевищували II ступінь (табл. 8, рис. 5–6).

Таблиця 8

Ранні загальні прояви токсичності та ранні місцеві променеві реакції у процесі ХПТ у хворих на РШМ залежно від методу радіомодифікації

Загальні та місцеві реакції ПТ	Група хворих, n (%)			
	ППТ + цисплатин n=37	ППТ + фторафур n=43	ППТ+ гідроксисечови- на n=34	ППТ n=35
Ранні загальні прояви токсичності				
Шлунково-кишкові прояви (нудота, блювота), ступінь				
I	6 (16,2)	7 (16,3)	8 (23,5)	6 (17,1)
II	2 (5,4)	2 (4,7)	2 (5,9)	2 (5,7)
Гематологічні прояви (вторинна анемія/лейкопенія/тромбоцитопенія), ступінь				
I	4 (10,8)/ 5 (13,5)/ 3 (8,1)	4 (9,3)/ 6 (13,9)/ 5 (11,6)	4 (11,8)/ 6 (17,6)/ 7 (20,6)	5 (14,3)/ 4 (11,4)/ 3 (8,6)
II	2 (5,4)/ 2 (5,4)/ 0	2 (4,7)/ 2 (4,7)/ 2 (4,7)	2 (5,9)/ 2 (5,9)/ 2 (5,9)	2 (5,7)/ 2 (5,7)/ 0
Інтоксикаційний синдром	7 (18,9)	10 (23,3)	9 (26,5)	9 (25,7)
Хронічні крововиливи маткові до/під час ППТ	14 (37,8)	17 (39,5)	15 (44,1)	16 (45,7)
Ранні місцеві променеві реакції				
Епідерміти/епітеліти наприкінці курсу ППТ, ступінь				
I	17 (45,9)/ 21 (56,8)	20 (46,5)/ 24 (55,8)	17 (50,0)/ 19 (55,9)	18 (51,4)/ 21 (60,0)
II	4 (10,8)/ 4 (10,8)	4 (9,3)/ 4 (9,3)	3 (8,8)/ 3 (8,8)	2 (5,7)/ 2 (5,7)
Ректити/ентероколіти, ступінь				
I	5 (13,5)/ 4 (10,8)	7 (16,3)/ 5 (11,6)	8 (23,5)/ 6 (17,6)	6 (17,1)/ 5 (14,3)
II	2 (5,4)/ 2 (5,4)	4 (9,3)/ 4 (9,3)	2 (5,9)/ 2 (5,9)	3 (8,6)/ 2 (5,7)
Цистити, ступінь				
I	10 (27,0)	12 (27,9)	8 (23,5)	9 (25,7)
II	2 (5,4)	2 (4,7)	2 (5,9)	2 (5,7)

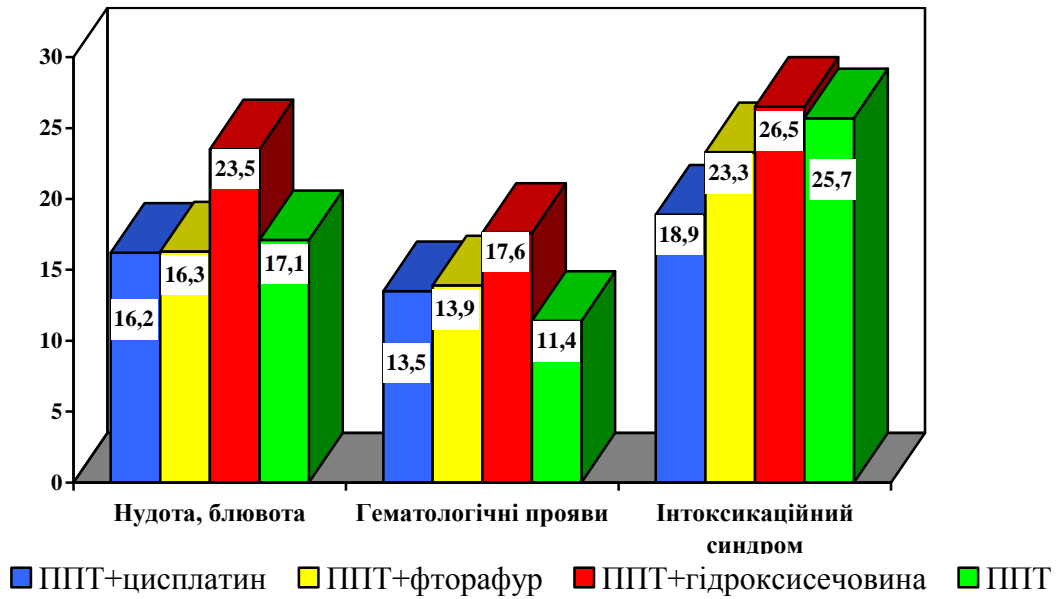


Рис. 5. Характеристика ранніх загальних проявів токсичності I ступеня, %

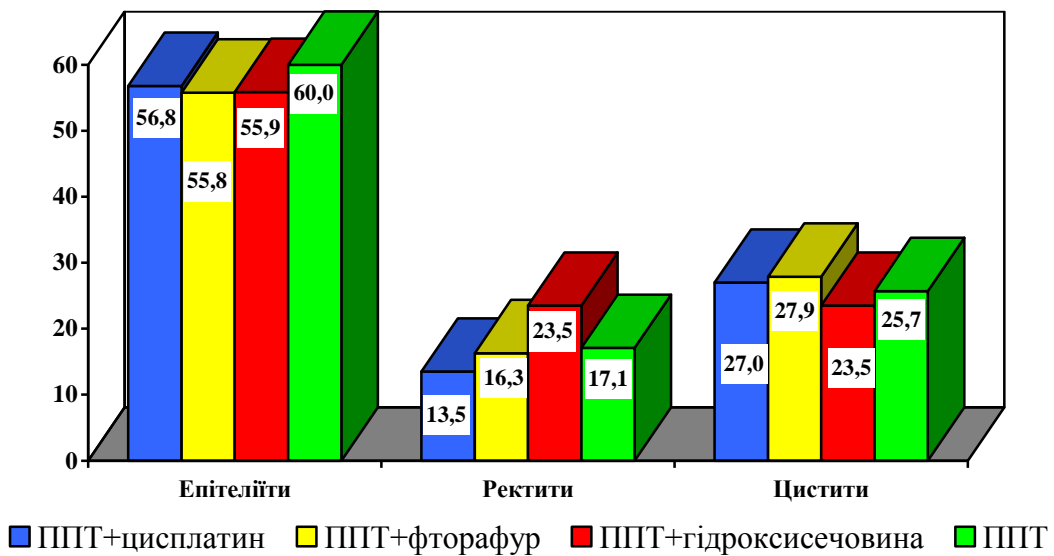


Рис. 6. Характеристика ранніх місцевих проявів токсичності I ступеня, %

Показання до застосування хіміорадіомодифікуючих препаратів. За результатами дослідження визначено показання до застосування хіміорадіомодифікуючих препаратів. Критеріями доцільності призначення цисплатину і фторафуру є клінічні, морфологічні і молекулярно-генетичні ознаки відносної радіорезистентності пухлин: місцево поширені форми РШМ аденогенного походження; карциноми шийки матки ендоефітного/змішаного характеру (з ендоефітним компонентом) за значного збільшення розмірів шийки матки; масивні інфільтрати у малому тазові; залучення до процесу тіла матки; кількість пухлинних клітин у G0/1-фазі клітинного циклу < 70 %; вміст S-фазних клітин ≥ 14 %; проліферативний індекс ДНК > 30 %.

Абсолютних протипоказань до використання цих препаратів не встановлено. Відносними протипоказаннями є вторинна анемія, нейтропенія, тяжка супутня патологія та виражений інтоксикаційний синдром. Протипоказанням при застосуванні цисплатину, окрім зазначених, є недостатність сечовидільної системи за клініко-лабораторними та функціональними показниками.

Показання для застосування гідроксисечовини: МП РШМ епідермоїдного походження екзофітного характеру чи з вираженим екзофітним компонентом, поширенням пухлинного процесу на піхву. Абсолютних протипоказань для використання її не встановлено. Відносними протипоказаннями є наявність вираженого інтоксикаційного синдрому, вторинна анемія, нейтропенія та/або тяжка супутня патологія, що може спричинити надмірну токсичність лікування.

Пацієнткам з регіонарно метастатичними формами РШМ та пацієнткам з іншими ознаками несприятливого прогнозу проводили системну ПХТ за індивідуалізованою тактикою, узгоджуючи її з хіміотерапевтами.

Віддалені результати ППТ у хворих на МП РШМ за розробленими методами порівняно з контрольною групою оцінено за актурiальним методом Каплана–Майєра. Термін спостереження – від 6 до 36 міс. (табл. 9, рис. 7).

Таблиця 9

3-річна виживаність хворих залежно від методу радіомодифікації

Термін, міс.	Група хворих, n (%)			
	ППТ + цисплатин, n=37	ППТ + фторафур, n=43	ППТ+ гідроксисечовина, n=34	ППТ, n=35
12	29 (83 ± 4,7)	37 (91 ± 3,9)	27 (79 ± 6,6)	32 (83 ± 7,2)
24	22 (64 ± 6,3)	31 (76 ± 6,5)	19 (55 ± 8,2)	23 (58 ± 11,3)
36	20 (58 ± 7,6)	26 (63 ± 8,1)	16 (46 ± 8,2)	18 (46 ± 14,3)

Графічні показники трирічної загальної виживаності хворих на МП РШМ залежно від застосованого методу радіомодифікації

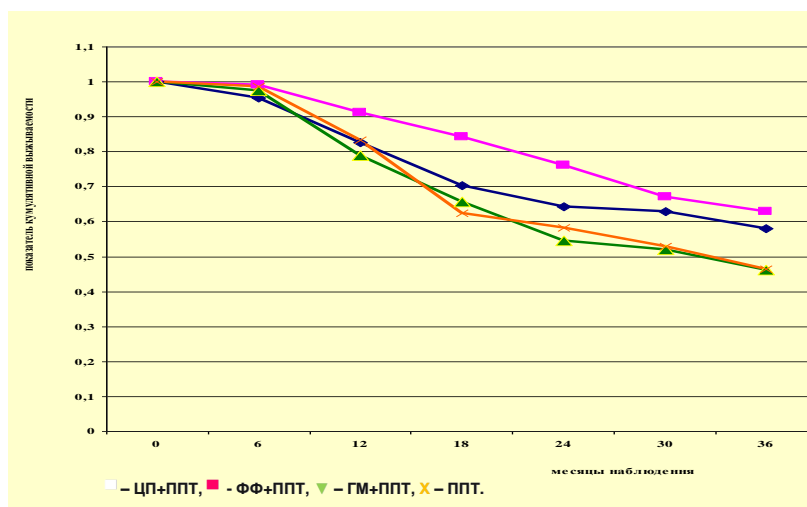


Рис. 7. Показники 3-річної загальної виживаності хворих на МП РШМ після застосування різних методів лікування

Отже, ефективність ХПТ за критерієм 3-річної виживаності у хворих на МП РШМ I і II основних груп була найвищою: $(58 \pm 7,6) \%$ – при використанні цисплатину, $(63 \pm 8,1) \%$ – при використанні фторафуру порівняно з групою контролю $(46 \pm 14,3) \%$.

У хворих III основної групи, яким ППТ проводили на фоні застосування гідроксисечовини у радіомодифікуючих дозах, показники 3-річної виживаності не відрізнялись від групи контролю $(46 \pm 8,2) \%$.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення наукового завдання: підвищення ефективності променевої терапії хворих з місцево поширеними формами раку шийки матки шляхом застосування хіміорадіомодифікаторів з урахуванням агресивності пухлини і визначенням молекулярно-генетичних ознак пухлинного вогнища та своєчасної корекції лікувальних програм.

1. Застосування розроблених методик з використанням хіміорадіомодифікаторів у хворих на МП РШМ під час проведення курсу ППТ забезпечує достовірне підвищення ступеня регресії пухлин ШМ (на $18,7\text{--}20,1 \%$ ($\rho=0,001$); порівняно з використанням лише ПТ, без підвищення частоти й проявів місцевої токсичності лікування з боку критичних органів.

2. Метод лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії дає можливість одержати суттєву інформацію для оцінки клітинного циклу пухлини при використанні різних хіміорадіомодифікаторів на фоні ПТ, необхідну для своєчасної корекції та індивідуалізації лікувального процесу: зменшення кількості клітин проліферативного пулу – в S та G2 + M-фазах клітинного циклу ($\rho < 0,05$) корелює з позитивною відповіддю пухлини після лікування.

3. Визначення проліферативної активності пухлинних клітин дозволяє охарактеризувати важливі особливості біологічних властивостей пухлини, що визначають перебіг і прогноз захворювання: значне збільшення вмісту Ап/Н-клітин у пухлині після закінчення лікування у хворих II групи $(58,51 \pm 3,52) \%$ порівняно з таким до лікування $(16,13 \pm 3,27) \%$ свідчить про ефективність застосованої методики.

4. Встановлена відповідність між клінічним відгуком карцином шийки матки на консервативну терапію і динамікою молекулярно-генетичних ознак пухлини та індексом Ап/Н: зміни статусу ДНК, показників проліферативної активності та індексу Ап/Н свідчать про ефективність консервативного лікування МП РШМ.

5. Розроблені методики радіомодифікації ППТ покращують безпосередні результати: об'єктивна відповідь пухлини (повна + часткова регресія) при застосуванні цисплатину збільшилась на $18,7 \%$ ($\rho=0,02$), фторафуру – на $20,1 \%$ ($\rho=0,001$); при використанні гідроксисечовини – на $16,3 \%$ ($\rho=0,05$) порівняно з групою контролю, які отримували тільки ППТ, що свідчить про їх ефективність.

6. Індивідуальний підхід та динамічний моніторинг відгуку пухлини на антинеопластичні впливи сприяє більш ефективному застосуванню консервативної терапії у хворих на МП РШМ, про що свідчить аналіз віддалених результатів: показники 3-річної виживаності хворих при застосуванні цисплатину підвищились на 12,0 % ($p=0,01$), а при використанні фторафуру – на 17,0 % ($p=0,01$) порівняно з контрольною групою.

7. Дослідження молекулярно-генетичних і кінетичних параметрів пухлин у хворих на МП РШМ сприяє індивідуалізації хіміопроменевої терапії, вибору оптимальних технологій консервативного лікування та своєчасній їх корекції. Визначення динаміки вмісту і плоідності ДНК клітин може бути додатковим критерієм ефективності лікування.

8. Розроблено алгоритм досліджень (клінічних, сонографічних, радіологічних, молекулярно-генетичних і кінетичних) для моніторингу ефективності ХПТ у хворих на МП РШМ на етапах лікування. Визначені показання та протипоказання до застосування розроблених методик.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Використання хіміорадіомодифікаторів при поєднаній променевої терапії дозволяє покращити безпосередні, найближчі та віддалені результати лікування у хворих на місцево поширений рак шийки матки.

Доведено переваги розроблених методик лікування, за якими об'єктивний ефект лікування у вигляді часткової та повної регресії пухлини вірогідно підвищився на 20,1 %.

Дослідження молекулярно-генетичних параметрів пухлин у хворих на МП РШМ є додатковим критерієм ефективності лікування та вибору оптимальних технологій консервативного лікування і своєчасної їх корекції.

Розроблені методики консервативного лікування хворих на МП РШМ впроваджені в практику радіологічних відділень онкологічних центрів і диспансерів.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Собственный опыт контактной лучевой терапии местно распространенного рака шейки матки / В. С. Иванкова, Г. Н. Шевченко, Т. В. Хруленко, Л. М. Барановская, М. И. Палий, Т. Н. Нестеренко, И. П. Магдич // Радиационная онкология и ядерная медицина. – 2012. – № 12. – С. 24–29. *(Внесок дисертанта: аналіз наукової літератури, узагальнення результатів власних досліджень.)*

2. Новые подходы к консервативному лечению и профилактике лучевых осложнений при радиотерапии рака шейки матки / В. С. Иванкова, Т. Н. Нестеренко, Т. В. Хруленко, Л. М. Барановская // Евразийский онкологический журнал. – 2015. – № 4 (07). – С. 105–120. *(Внесок дисертанта: аналіз сучасної наукової літератури з теми, результати власних досліджень.)*

3. Методи оцінки ефективності хіміопроменевого лікування хворих на поширений рак шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Н. М. Храновська, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко, Г. М. Шевченко // Укр. радіол. журн. – 2014. – Т. 22, вип. 2. – С. 22–26. *(Внесок дисертанта: моніторинг ефективності консервативного лікування хворих на РШМ, статистична обробка результатів.)*

4. Роль агресивного потенціалу в індивідуалізації хіміопроменевого лікування хворих на рак шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Барановська, Н. М. Храновська // Клин. онкологія. – 2015. – № 4 (20). – С. 77–80. *(Внесок дисертанта: узагальнення результатів лікування, підготовка статті до друку.)*

5. Лікування і профілактика променевих ускладнень при радіотерапії раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко // Променева діагностика, променева терапія. – 2016. – № 1. – С. 60–64. *(Внесок дисертанта: узагальнення клінічного матеріалу, структурування статті.)*

6. Профілактичні заходи запобігання пізнім променевим ускладненням при консервативному хіміопроменевому лікуванні місцево-поширених форм раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко // Укр. радіол. журн. – 2016. – Т. 24, вип. 2. – С. 59–63. *(Внесок дисертанта: аналіз ускладнень при консервативному хіміопроменевому лікуванні, підготовка статті до друку.)*

7. Моніторинг ефективності хіміопроменевої терапії раку шийки матки на молекулярно-генетичному рівні / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Н. М. Храновська, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко // Укр. радіол. журн. – 2017. – Т. 22, вип. 2. – С. 111–116. *(Внесок дисертанта: оцінка і узагальнення результатів лікування пацієнтів.)*

8. Сучасні технології високоенергетичної брахітерапії у променевому лікуванні раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. В. Хруленко, Г. М. Шевченко, Л. М. Барановська, Л. Т. Хруленко, Г. Л. Гореліна, М. І. Палій, Т. М. Нестеренко, І. П. Магдич, Г. В. Галяс // Променева діагностика, променева терапія. – 2013. – № 1–2. – С. 48–50. *(Внесок дисертанта: зібрано й проаналізовано клінічний матеріал, оформлено статтю.)*

9. Проблеми лікування інвазивних форм раку шийки матки та сучасні перспективи його вдосконалення / В. С. Іванкова, Г. М. Шевченко, Т. В. Хруленко, Л. Т. Хруленко, Т. М. Нестеренко, І. П. Магдич // Наукові праці. Сер. Техногенна безпека. Радіоекологія. – 2013. – Т. 210, вип. 198. – С. 101–108. *(Внесок дисертанта: узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку.)*

10. Вивчення можливості прогнозування чутливості карциноми шийки матки до цитостатичної терапії на субклітинному рівні / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко // Наукові праці. Сер. Техногенна безпека. Радіоекологія. – 2014. – Т. 238, вип. 226. – С. 81–86. *(Внесок дисертанта: формулювання мети, узагальнення клінічного матеріалу.)*

11. Вивчення агресивності пухлини – додатковий метод оцінки ефективності променевої терапії раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Храновська, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко // Променева діагностика, променева терапія. – 2015. – № 1. – С. 34–37. *(Внесок дисертанта: формулювання мети дослідження, узагальнення клінічного матеріалу, структурування статті, формулювання висновків.)*

12. Патент 90066, UA, МПК А 61 N 5/00. Спосіб HDR брахітерапії хворих на місцево поширені форми раку шийки матки ІІb стадії / Іванкова В. С., Хруленко Т. В., Шевченко Г. М., Барановська Л. М., Скоморохова Т. В., Нестеренко Т. М., Магдич І. П. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку (UA). – З. № u 201314586 ; заявл. 13.12.2013 ; опубл. 12.05.2014. – Бюл. 9.

13. Застосування радіомодифікаторів при конформній променевій терапії резистентних форм раку шийки матки : інформаційний лист / В. С. Іванкова, Л. М. Барановська, Т. М. Нестеренко, Т. В. Хруленко, Г. В. Галас, Т. В. Скоморохова. – Київ, 2014. – 4 с.

14. Оптимизация сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием высокоэнергетической аппаратуры / В. С. Иванкова, Л. М. Барановская, Т. В. Хруленко, Т. Н. Нестеренко // Невский радиологический форум – 2014 : сб. науч. работ, 4–6 апреля 2014 г. – СПб., 2014. – С. 139–140.

15. Запобігання надмірної токсичності консервативної терапії хворих на місцево поширені форми раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Т. В. Хруленко, Л. М. Барановська, Т. В. Скоморохова, Г. Л. Гореліна, І. П. Отрощенко, О. В. Галяс // Актуальні питання радіаційної онкології в Україні : матеріали наук.-практ. конф. Українського товариства радіаційних онкологів за участю міжнар. фахівців, 24–25 червня 2015 р., Львів. – Укр. радіол. журн. – 2015. – Т. 23, вип. 2. – С. 87–91.

16. Прогнозирование эффективности химиолучевой терапии больных раком шейки матки путем определения агрессивности опухоли / В. С. Иванкова, Т. Н. Нестеренко, Л. М. Барановская, Т. В. Хруленко // Невский радиологический форум – 2015 : сб. науч. работ. – СПб., 2015. – С. 264–265.

17. Совершенствование технологии радиотерапии рака шейки матки / В. С. Иванкова, Л. М. Барановская, Т. Н. Нестеренко, Т. В. Хруленко, Т. В. Скоморохова // Там само. – С. 267–268.

18. Conformal radiotherapy technique with radiobiological support in patients with locally advanced cervical cancer / V. S. Ivankova, L. M. Baranovska, E. A. Domina, N. M. Ryabchenko, T. M. Nesterenko // Radiotherapy&Oncology. – 2015. – Vol. 115, suppl. 1. – P. S373.

19. Профілактика променевих реакцій при радіотерапевтичному лікуванні раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко, І. П. Отрощенко, В. А. Пильнов // XIII з'їзд онкологів та радіологів України, 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 171.

20. Cytogenetic monitoring of patients with cervical cancer at conformal radiotherapy and HDR brachytherapy / V. Ivankova, L. Baranovska, T. Nesterenko, N. Ryabchenko // 16th International Young Scientists Conference Optics and High Technology Material Science Devoted to International Year of Light and Light-based Technologies & 75th anniversary of Faculty of Physics of Taras Shevchenko National University of Kyiv / SPO 2015 Scientific Works October 22–25, 2015 Kyiv Ukraine. – Kyiv, 2015. – P. 302.

21. Визначення агресивного потенціалу пухлини, як чинника прогнозу при хіміопроменевій терапії раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко, І. П. Отрощенко, І. М. Іванкова // Радіологія в Україні : IV Національний конгрес з міжнар. участю, м. Київ, 23–25 березня 2016 р. – Радіол. вісник. – 2016. – № 1–2 (58–59). – С. 72.

22. Заходи підвищення якості життя хворих на місцевопоширені форми раку шийки матки при консервативній хіміорадіотерапії за рахунок профілактики пізніх післяпроменевих ускладнень / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко // Актуальні питання радіаційної онкології в Україні : матеріали наук.-практ. конф. (30 червня–1 липня 2016 р., м. Ужгород). – Радіол. вісник. – 2016. – № 3–4. – С. 52.

23. Оцінка ефективності хіміорадіотерапії за даними ДНК-проточної цитометрії при поширених карциномах шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко, І. П. Отрощенко, І. П. Магдич // Актуальні питання радіаційної онкології в Україні : матеріали наук.-практ. конф. (30 червня–1 липня 2016 р., м. Ужгород). – Радіол. вісник. – 2016. – № 3–4. – С. 53.

24. Іванкова В. С. Молекулярно-генетичний моніторинг ефективності хіміорадіотерапії раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Л. М. Барановська // VII з'їзд Українського товариства радіаційних онкологів за участі міжнар. фахівців, 28–30 червня 2017 р., м. Чернівці. – Укр. радіол. журн. – 2017. – Додаток 3. – С. 65–66.

АНОТАЦІЯ

Нестеренко Т. М. Індивідуалізація консервативного лікування хворих на місцево поширений рак шийки матки з урахуванням факторів прогнозу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія. – Національний інститут раку. – Київ, 2017.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності променевого лікування хворих на місцево поширені форми раку шийки матки шляхом застосування хіміорадіомодифікаторів з урахуванням агресивності пухлини та її чутливості до цитостатичних впливів за допомогою визначення молекулярно-генетичних ознак пухлинного вогнища.

Робота базується на аналізі результатів консервативного лікування 149 хворих з МП РШМ. Застосування розроблених методик з використанням хіміорадіомодифікаторів у хворих на МП РШМ під час проведення курсу поєднаної променевої терапії забезпечує достовірне підвищення ступеня регресії пухлин порівняно з використанням лише ПТ, без підвищення частоти й проявів місцевої токсичності лікування з боку критичних органів. Розроблені методики радіомодифікації ППТ покращують безпосередні результати: об'єктивна відповідь пухлини (повна + часткова регресія) при застосуванні цисплатину збільшилась на 18,7 % ($p=0,02$), фторафуру – на 20,1 % ($p=0,001$); при використанні гідроксисечовини – на 16,3 % ($p=0,05$), порівняно з групою контролю, які отримували тільки ППТ, що свідчить про їх ефективність.

Ключові слова: рак шийки матки, поєднана променева терапія, хіміорадіомодифікатори, хіміопроменева терапія, моніторинг ефективності консервативного лікування.

АННОТАЦІЯ

Нестеренко Т. Н. Индивидуализация консервативного лечения больных с местно-распространенным раком шейки матки с учетом факторов прогноза. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика и лучевая терапия. – Национальный институт рака. – Киев, 2017.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лучевого лечения больных с местно-распространенными формами рака шейки матки путем применения химиорадиомодификаторов, с учетом агрессивности опухоли и ее чувствительности к цитостатическим воздействиям посредством определения молекулярно-генетических признаков опухолевого очага.

Работа базируется на анализе результатов консервативного лечения 149 больных местно-распространенным раком шейки матки, которые были распределены на 4 группы: 3 основных (114 больных) и 1 контрольную (35 больных): I (сочетанная лучевая терапия + цисплатин) основная ($n=37$) – курс сочетанной лучевой терапии с дистанционным облучением на фоне цисплатина (30 мг/м^2 1 раз в неделю в/в капельно); II (сочетанная лучевая терапия + фторафур) основная ($n=43$) – сочетанная лучевая терапия на фоне фторафура – по 250 мг/м^2 каждые 12 ч внутрь; III (сочетанная лучевая терапия + гидроксимочевина) основная ($n=34$) – сочетанная лучевая терапия на фоне гидроксимочевини в дозе 40 мг/м^2 , внутрь 1 раз в 3 суток; IV (сочетанная лучевая терапия) контрольная ($n=35$) – сочетанная лучевая терапия по радикальной программе в стандартном режиме без химиорадиомодификаторов. Оценивали регрессию опухоли в зависимости от метода лечения по результатам клинических и радиологических исследований непосредственно после I этапа терапии, после завершения лучевой и химиолучевой терапии, а также через 3 месяца наблюдения.

Установлена корреляция между интенсивностью циторедуктивных процессов в карциномах шейки матки под влиянием ионизирующего излучения и/или химиорадиомодификаторов и динамикой молекулярно-генетических и кинетических характеристик опухоли.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии прямой корреляционной связи между ответом местно-распространенного рака шейки матки на цитотоксическую терапию и динамикой молекулярно-генетических признаков опухоли. Таким образом, ДНК-статус опухолевых клонов и кинетика пролиферативных процессов распространенных карцином шейки матки является показателем чувствительности опухолей к цитотоксическим воздействиям и дополнительным критерием эффективности лечения.

Отдаленные результаты лечения по критерию 3-летней выживаемости: эффективность химиолучевой терапии с использованием препаратов фторпиримидинового ряда у больных с местно-распространенным раком шейки матки I и II групп: $(58 \pm 7,6) \%$ – при использовании цисплатина; $(63 \pm 8,1) \%$ – при использовании фторафура по сравнению с группой контроля $(46 \pm 14,3) \%$. Следует отметить, что у больных III основной группы, которым сочетанную лучевую терапию проводили на фоне применения гидроксимочевины в радиомодифицирующих дозах, показатели 3-летней выживаемости не отличались от показателя группы контроля – $(46 \pm 8,2) \%$.

Применение разработанных методик с использованием химиорадиомодификаторов у больных местно-распространенным раком шейки матки при проведении курса сочетанной лучевой терапии обеспечивает достоверное повышение степени регрессии опухоли по сравнению с использованием только лучевой терапии, без повышения частоты и проявлений местной токсичности со стороны критических органов.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, химиорадиомодификаторы, химиолучевая терапия, мониторинг эффективности консервативного лечения.

SUMMARY

Nesterenko T. M. Individualization of conservative treatment of patients with the locally widespread cervical cancer taking into consideration factors of prognosis. – Manuscript.

The Dissertation for the scientific degree of the candidate of medical sciences in speciality 14.01.23 – is radiation diagnostic and radiation therapy. National institute of cancer. – Kyiv, 2017.

The Dissertation is devoted to the problem of a significant effectiveness on radiation treatment of patients, with the locally widespread forms of change of cervical cancer of the uterus using chemoradiomodifiers taking into consideration the aggressiveness of tumour and its sensitivity to cytostatic influences by means of the determination molecular-genetic signs of the cancer focus.

This work is based on the analysis of the results of the conservative treatment of 149 patients with the locally widespread forms of cervical cancer. Using the developed methodologies with chemoradiomodifiers for patients who have the locally widespread forms of cervical cancer during the course of the combined radiotreatment provides a real improvement of the level of regression of cervical cancer in comparison with using only radiation therapy, without the increase of frequency and development of local toxicness treatment from the side of critical organs.

The developed methodologies of radiomodifiers of the combined radiation therapy improve direct results: objective response of tumour (complete + partial regression, at the using of Cisplatin it increases for 18,7 % ($p=0,02$), of Ftorafur – 20,1 % ($p=0,001$); of gydroxyurea – for 16,3 % ($p=0,05$), in comparatively with the control group, that got only combined radiation therapy and that's the evidence to their effectiveness.

Keywords: cervical cancer, combined radiation therapy, chemoradiomodifiers, chemoradiation therapy, monitoring of effectiveness of conservative treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВПБТ	–	внутрішньопорожнинна брахітерапія
ДПТ	–	дистанційна променева терапія
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛПЕ	–	лінійний прискорювач електронів
МП	–	місцево поширений
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
ОМТ	–	органи малого таза
ОЧП	–	органи черевної порожнини
ППТ	–	поєднана променева терапія
ПТ	–	променева терапія
ПЦФ	–	проточна цитофлуорометрія
РОД	–	разова осередкова доза
РШМ	–	рак шийки матки
СОД	–	сумарна осередкова доза
ТА УЗД	–	трансабдомінальне ультразвукове дослідження
ТВ УЗД	–	трансвагінальне ультразвукове дослідження
ХПТ	–	хіміопроменева терапія
ХТ	–	хіміотерапія