

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

ДУ «Національний інститут раку МОЗ України», Київ

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку розроблені методи хіміопроменевої терапії (ХПТ) хворих на місцевопоширені форми раку шийки матки (МП РШМ). Перед початком лікування пацієнткам проводили комплексне обстеження, у тому числі визначення індексу ДНК методом лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії за біопсійним матеріалом шийки матки. У процесі поєднаної променевої терапії були використані цитотоксичні препарати в радіомодифікуючих дозах. Проводилося дослідження можливості моніторингу ефективності лікування на субклітинному рівні. Проведено лікування й аналіз одержаних клінічних та інструментальних моніторингових даних у 79 хворих на МП РШМ (63 хворих досліджуваних і 16 — контрольної груп). Ефективність ХПТ оцінювали за ступенем регресії пухлин, за динамікою показників ДНК-статусу клітин шийки матки і вираженості токсичних проявів.

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

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

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 79 больных МР РШМ (63 больных исследуемых и 16 — 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% по сравнению 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.

Efficiency estimation methods of chemical radiation treatment of patients with disseminated cervical cancer

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 79 patients with MR of cervical cancer (63 patients studied and 16 — 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.

Key words: cervical cancer, chemoradiation therapy, cytotoxic therapy.

ВСТУП

Лікування поширених, регіонарно метастатичних та дисемінованих форм раку шийки матки (РШМ) здійснюється переважно консервативними методами — променевою терапією (ПТ) або хіміопроменевою терапією (ХПТ). ПТ місцевопоширених карцином шийки матки (МП РШМ) за радикального програмою має на меті повну регресію пухлинних утворів, проте наслідки лікування не завжди задовільні — 5-річна виживаність хворих за даними різних авторів коливається в межах 27–42% [1–4]. Важливим чинником недостатньої ефективності ПТ хворих на МП РШМ є відносна радіорезистентність масивних пухлинних утворів, що зростає пропорційно поширенню пухлинного процесу [5, 6].

Для більш вираженої деструкції пухлини і посилення локорегіонарного ефекту іонізуючого випромінювання нині під час ПТ хворих на МП РШМ використовують радіомодуючі властивості цитостатичних препаратів, які в разі ефективного поєднання з опроміненням можуть забезпечити адитивність 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 препаратів фторпіримідинового ряду створює додаткові циторедуктивні ефекти ще недостатньо вивчені. Проведені клінічні дослідження виявили синергізм антипроліферативної дії таких проти-пухлинних препаратів, як похідних платини [7–10].

Оцінка та моніторинг ефективності хіміопроменевої терапії МП РШМ передбачає обстеження хворих на різних етапах лікування з метою оцінки регресії пухлинного утворення та наявності/відсутності його токсичних проявів [11–13].

Ступінь регресії пухлин шийки матки, згідно з критеріями Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST), можна визначати з допомогою сучасних засобів візуалізації за динамікою найбільших розмірів первинного пухлинного вогнища у зіставленні з клінічними та морфологічними даними. Повна регресія передбачає елімінацію пухлинного утворення; часткова — зменшення найбільших його

діаметрів на 50% і більше; стабілізація — регресія менше 50% або відсутність змін у пухлині, достатніх, аби кваліфікувати результат лікування як часткову регресію, так і прогресування хвороби (порівнюються максимальні розміри мішеней). Прогресування пухлинного процесу діагностується на підставі рестації зростання найбільших діаметрів утворень мішеней не менш ніж на 20% та/або появи додаткових новоутворень [15–17].

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

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку з метою посилення деструктивного локорегіонарного впливу розроблені технології ХПТ МП РШМ з використанням поєднаної променевої терапії (ППТ) та хіміорадіомодифікаторів (фторафур, цисплатин, гідроксисечовина) [2, 14, 18, 19].

У дослідження були включені пацієнти з морфологічною ідентифікацією РШМ, віком від 20 до 74 років, у разі відсутності попереднього спеціального лікування РШМ і протипоказань до ПТ та ХПТ.

Особливості патологічного осередку оцінювали за сукупністю інформації, отриманої за допомогою засобів візуалізації, у зіставленні з клінічними, морфологічними та молекулярно-генетичними даними.

У результаті дослідження визначено алгоритм радіодіагностичних обстежень хворих. До лікування всім хворим проводилося комплексне ультрасонографічне обстеження, комп'ютерна томографія (КТ) та/чи магнітно-резонансне (МРТ) обстеження малого таза.

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

Обстеження розпочинали з традиційного ТАУЗД ОМТ (перетворювач із частотою 3,5 МГц), яке є базовим під час обстеження 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 звужує діагностичні можливості ТАУЗД.

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

За допомогою УЗД одержували загальні візуальні критерії злоякісного процесу в шийці матки — збільшення її розмірів, зниження ехогенності, неоднорідність ехоструктури, нерівність, горбистість 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 під час доплерівського картування. Застосування доплерівських методик УЗД дозволяє оцінити стан судин шийки матки, їх розгалуженість, характер анастомозування. Зважаючи на те, що неоваскуляризація є ранньою й постійною ознакою прогресування 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 комп'ютерну томографію (КТ), за допомогою якої можна також отримати більш вірогідну інформацію щодо стану лімфатичних вузлів малого таза та позаочеревинного простору.

Більш інформативним під час дослідження пухлин шийки матки порівняно з УЗД і КТ є магнітно-резонансна томографія (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.

До лікування всім хворим проводилась топометрична підготовка та комп'ютерне планування ПТ. Сумарні осередкові дози (СОД) від поєднаної променевої терапії (ППТ) становили 80–85 Гр у т. А та 60–65 Гр у т. В. Залежно від методу ХПТ хворі на МП РШМ були розподілені на 3 основні групи:

I — (ППТ + цисплатин) представлена 20 хворими на МП РШМ (ТЗВН0–1М0), яким проводили ППТ на тлі цисплатину в радіомодифікуючих дозах (50 мг — кожні 7 днів, внутрішньовенно, крапельно);

II — (ППТ + фторафур) складала 25 хворих на РШМ ТЗВН0–1М0, що упродовж ППТ отримували фторафур по 400 мг кожні 12 годин, перорально;

III основна група (ППТ + гідроксисечовина) репрезентована 18 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 16 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 у процесі цитотоксичної терапії та безпосередньо після її завершення. У разі необхідності проводили відповідну корекцію лікувальних заходів.

Регресію пухлин визначали зіставленням 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 осередку.

Досліджували динаміку ДНК-статусу пухлин методом проточної цитофлуориметрії (ПЦФ) за біоптатами шийки матки. Цитологічний контроль здійснювали під час динамічного спостереження за хворими після завершення консервативної терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінена ефективність ППТ та ХПТ хворих на поширені форми раку шийки матки на етапах лікування, безпосередньо після його закінчення та впродовж наступних 60 місяців. Клінічні результати підтверджені даними УЗД у динаміці, цитологічними дослідженнями, МРТ, ПЦФ. Оцінку ефективності консервативного лікування проводили за критеріями ВООЗ.

Для оцінки відгуку пухлин після I етапу ХПТ та з метою оцінки безпосередніх результатів ХПТ за ступенем регресії новоутворів, хворим після завершення курсу лікування проводили такі обстеження:

- клінічне, з метою визначення візуальних параметрів регресії первинного пухлинного осередку;
- комплексне сонографічне обстеження, у сумнівних випадках — КТ/МРТ;

– вивчали динаміку показників вмісту і плоідності ДНК пухлинних клонів біоптату шийки матки.

У разі виникнення ускладнень із боку критичних та інших органів і систем, проводили додаткові адекватні обстеження.

У подальшому кратність обстеження була кожні 3 місяці протягом року після лікування, потім кожні 6 місяців за сприятливого перебігу захворювання. У випадках прогресування захворювання та/чи наявності токсичних ускладнень терапії застосовували додаткові обстеження відповідно до конкретної клінічної ситуації. 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. У разі сприятливого перебігу захворювання комплексне обстеження проводили кожні 6 місяців.

Регресію пухлини оцінювали шляхом зіставлення динаміки клінічних показників з інформацією, отриманою за допомогою засобів візуалізації (комплексне сонографічне обстеження, КТ, МРТ). Клінічними ознаками лікувального ефекту під час консервативної терапії РШМ є: зменшення обсягу пухлинного утвору, його щільності, вирівнювання контурів шийки матки та відновлення її рухомості. На зображеннях, отриманих за допомогою засобів візуалізації, 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 цитофлуорометрії характеризують динаміку плоідності 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. Цитологічний контроль проводили під час динамічного спостереження хворих на МП РШМ після завершення консервативного лікування.

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

відстроченого ефекту консервативної терапії. Результати подані в табл. 1.

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

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Токсичних проявів лікування, що перевищували II ступінь токсичності, не спостерігалось. Була встановлена кореляція між динамікою молекулярно-генетичних показників МП РШМ і відгуком пухлин шийки матки на консервативне лікування. Дослідження агресивного потенціалу та кінетичних параметрів пухлинного процесу за допомогою методу лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії дає можливість прогнозувати реакцію пухлини на антинеопластичні впливи на клітинному рівні. Визначення цих прогностичних параметрів у хворих на МП РШМ до початку і в процесі лікування сприяє вибору оптимальної тактики консервативної терапії та своєчасної її корекції. Динаміка вмісту і плоідності ДНК пухлинних клонів у процесі хіміопроменевої терапії може бути об'єктивним показником відгуку пухлини на цитотоксичні впливи.

ВИСНОВКИ

Отже, використання радіомодифікаторів під час ППТ у хворих на поширений РШМ дозволило збільшити темпи та обсяг регресії пухлин шийки матки порівняно із самостійним опроміненням.

Комплексне радіологічне діагностичне обстеження хворих на МП РШМ дає змогу отримати максимально достовірну інформацію відносно первинного пухлинного утвору, його індивідуальних особливостей, сприяє вибору оптимальної тактики ХПТ та моніторингу його ефективності.

Таким чином, вивчення показників ДНК-статусу пухлинних клонів у комплексі з іншими клініко-морфологічними характеристиками злоякісного процесу, можуть бути використані для визначення оптимальної тактики хіміопроменевого лікування МП РШМ, прогнозування його ефективності та подальшого моніторингу захворювання.

Таблиця 1

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

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, n(%)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу
ППТ + цисплатин, n = 20	8 (40,0)	7 (35,0)	4 (20,0)	1 (5,0)
ППТ + фторафур, n = 25	9 (36,0)	8 (32,0)	6 (24,0)	2 (8,0)
ППТ + гідроксисечовина, n = 18	6 (33,3)	6 (33,3)	4 (22,2)	2 (11,2)
ППТ, n = 16	3 (18,8)	5 (31,2)	6 (37,5)	2 (12,5)

ЛІТЕРАТУРА

1. Болтенко А. И. Современное лечение рака шейки матки. Новые подходы к комплексному лечению / А. И. Болтенко // ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий». — М., 2008. — 4 с.
2. Воробьева Л. И. Стратегия ВОЗ по борьбе с цервикальным раком / Л. И. Воробьева // Репродуктивное здоровье женщины — 2007. — № 3 (32). — С. 19–23.
3. Голдобенко Г. В. Прогнозирование результатов лучевой терапии онкологических больных с использованием математических моделей: материалы к докладу (Москва, 2001) / Г. В. Голдобенко, В. Н. Чехонадский. — М., 2001. — 40 с.
4. Демидова Л. В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: дисс. ... д-ра мед. наук / Л. В. Демидова. — М., 2006. — 341 с.
5. Іванкова В. С. Онкопатологія: проблеми та перспективи лікування / В. С. Іванкова // Український радіологічний журнал. — 2005. — Т. 13. — Вип. 3. — С. 300–302.
6. Іванкова В. С. Променева терапія в лікуванні раку / В. С. Іванкова // Здоров'я України. — 2008. — № 2 (1). — С. 64–65.
7. Кравец О. А. Результаты лучевой терапии рака шейки матки / О. А. Кравец, Л. А. Марьина, М. И. Нечушкин // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21. — № 1. — С. 12–16.
8. Рак шейки 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-АПП», 2010. — С. 369–378.
9. Рак шейки и тела матки / Л. А. Марьина, В. Н. Чехонадский, М. И. Нечушкин, М. В. Киселева. — М.: Медицина, 2008. — 144 с.
10. Рак шейки, тела матки и яичников: итоги и перспективы исследований в ЦНИРРИ Минздрава РФ / В. Л. Винокуров // Вопросы онкологии. — 2004. — Т. 50. — № 3. — С. 656–663.
11. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (ІІб–ІІІб стадий) / Л. А. Ашрафян, И. Б. Антонова, О. И. Алешикова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 5. — С. 17–22.
12. Сучасні технології високоенергетичної брахітерапії у променевому лікуванні раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. В. Хруленко, Г. М. Шевченко [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. — 2013. — № 1,2. — С. 48–50.
13. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2011–2012: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюлетень нац. канцер-реєстру України. — 2013. — № 14. — К., 2013. — 120 с.
14. Шакирова Э. Ж. Местнораспространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения / Э. Ж. Шакирова, А. М. Муллагалиева, Р. Ш. Хасанов, Л. К. Сухорукова // Казанский медицинский журнал. — 2007. — Т. 88. — № 6. — С. 627–630.
15. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced cervical cancer / X. Wang, R. Liu, B. Ma [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — Vol. 7. — P. 2.
16. Limbergen E. V. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки / E. V. Limbergen // Современные аспекты онкогинекологии: материалы Европейской школы онкологии. — М., 2009. — С. 11–27.
17. 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.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. — 2005. — Vol. 23. — № 33. — P. 8289–8295.
18. Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer / G. Rao, P. Rogers, R. Drake [et al.] // Gynecologic Oncology. — 2005. — Vol. 96. — № 1. — P. 168–172.
19. Willmott L. J. Cervical cancer therapy: current, future and anti-angiogenesis targeted treatment / L. J. Willmott, B. J. Monk // Expert Review of Anticancer Therapy. — 2009. — Vol. 9. — № 7. — P. 895–903.