

VILNIAUS UNIVERSITETAS

**Lina Daukantiė**

**ORGANIZMO ANTIOKSIDACINĖS SISTEMOS MOLEKULINIŲ IR  
GENETINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA GIMDOS KAKLELIO  
KANCEROGENEZEI BEI ŠIŲ VEIKSNIŲ REIKŠMĖ GYDANT  
VIETIŠKAI IŠPLITUSĮ GIMDOS KAKLELIO VĖŽĮ**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2015

Disertacija rengta 2010–2014 metais Nacionaliniame vėžio institute (anksčiau - Vilniaus universiteto Onkologijos institutas).

Disertacija ginama eksternu.

**Moksliniai konsultantai:**

prof. habil. dr. Konstantinas Povilas Valuckas (Nacionalinis vėžio institutas; biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

prof.dr. Janina Didžiapetrienė (Nacionalinis vėžio institutas; biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

**Kalbos redaktorė**

Gražina Pruskuvienė

## TURINYS

SANTRUMPOS.....	6
1. ĮVADAS.....	9
1.1. Darbo aktualumas.....	9
1.2. Darbo tikslas.....	12
1.3. Darbo uždaviniai.....	12
1.4. Ginamieji teiginiai.....	13
1.5. Darbo mokslinis naujumas.....	13
1.6. Autorės indėlis.....	14
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	15
2.1. Gimdos kaklelio vėžio epidemiologijos ypatumai ir rizikos veiksniai .	15
2.2. Oksidacinis stresas sergant onkologinėmis ligomis.....	18
2.2.1. Oksidacinio streso apibūdinimas.....	18
2.2.2. Oksidacinis stresas sergant įvairių lokalizacijų vėžiu.....	20
2.2.3. Oksidacinis stresas ir gimdos kaklelio vėžys.....	22
2.2.3.1. Oksidacinio streso lygis gimdos kaklelio vėžio gydomojo proceso metu.....	28
2.2.4. Glutatio S-transferazės genų polimorfizmas ir gimdos kaklelio vėžys.....	34
2.3. Vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymas.....	40
2.3.1. Standartinis vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymas .....	40

2.3.2. Naujų citostatikų ar jų derinių panaudojimas kartu su spinduliniu gydymu.....	44
2.3.3. Adjuvantinė chemoterapija.....	51
2.3.4. Neoadjuvantinė chemoterapija.....	55
3. MEDŽIAGA IR METODAI.....	64
3.1. Tyrimo dalyvių charakteristika.....	64
3.2. Klinikinė tyrimo dalis.....	66
3.2.1. Pacienčių atrankos kriterijai.....	66
3.2.2. Pacienčių charakteristika.....	67
3.2.3. Gydymo ir tyrimų metodika.....	67
3.2.4. Gydymo efektyvumo vertinimas.....	70
3.3. Laboratorinė tyrimo dalis.....	71
3.3.1. Redukuoto glutationo ir glutationo S-transferazės lygių nustatymas.....	71
3.3.2. Glutationo S-transferazės <i>GSTM1</i> ir <i>GSTT1</i> genų polimorfizmo nustatymas.....	73
3.4. Statistinė duomenų analizė.....	74
4. REZULTATAI.....	76
4.1. Klinikinė tyrimo dalis.....	76
4.1.1. Planuoto pagal protokolą gydymo realizavimas.....	76
4.1.2. Gydymo efektyvumas.....	77
4.1.3. Gydymo saugumas.....	83

4.2. Laboratorinė tyrimo dalis.....	85
4.2.1. Redukuoto glutationo ir glutationo S-transferazės lygis moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, moterų, kurioms nustatyti intraepiteliniai gimdos kaklelio pakitimai (ikinavikinė gimdos kaklelio patologija), bei sveikų moterų kraujo serume.....	85
4.2.2. Redukuoto glutationo ir glutationo S-transferazės lygių pokyčiai gydomojo proceso metu.....	87
4.2.3. Glutationo S-transferazės <i>GSTM1</i> ir <i>GSTT1</i> genų polimorfizmo tyrimai.....	94
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	101
5.1. Redukuoto glutationo ir glutationo S-transferazės lygiai moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, moterų, kurioms diagnozuota ikinavikinė gimdos kaklelio patologija, ir sveikų moterų kraujyje.....	102
5.2. Glutationo S-transferazės <i>GSTM1</i> ir <i>GSTT1</i> genų polimorfizmo įtaka gimdos kaklelio vėžiui išsivystyti.....	104
5.3. Naujo vietiška išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo paieškos....	106
5.4. Redukuoto glutationo ir glutationo S-transferazės lygių pokyčiai gimdos kaklelio vėžio gydomojo proceso metu.....	115
6. IŠVADOS.....	121
7. DARBO PRAK TINĖ REIKŠMĖ.....	122
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	123
9. MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS DISERTACIJOS TEMA.....	150
10. PRIEDAI.....	152
PADĖKA.....	168

## **SANTRUMPOS**

ALT – alanininė aminotferazė

AST – asparagininė aminotferazė

ASCUS – nenustatytos kilmės atipinės plokščiojo epitelio ląstelės (angl. *atypical squamous epithelium of uncertain significance*)

BAA – bendrasis antioksidacinis aktyvumas

*Boost* – švitinimo tūris sumažintu lauku

CAT – katalazė

ChT – chemoterapija

ChST – chemospindulinis gydymas

CIN – gimdos kaklelio intraepiteliniai pokyčiai

CIS – karcinoma *in situ*

CTCAE –nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

DNR – deoksiribonukleorūgštis

EDTA – etilendiamintetraacto rūgštis

ELISA – imunofermentinis tyrimo metodas (angl. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*)

ECOG – Rytų jungtinė onkologijos grupė (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

EORTC – Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacija (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*)

FIGO – Tarptautinė akušerių ir ginekologų federacija (angl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*)

Gy – grėjai (jonizuojamosios spinduliuotės dozės matavimo vienetai)

GR – glutationo reduktazė

GPx – glutationo peroksidazė

GS – galimybių santykis (OR; angl. *odds ratio*)

GSH – redukuotas glutationas

GSSG – oksiduotas glutationas

GSH+GSSH – bendrasis glutationas

GST – glutationo S-transferazė

G6PDH – gliukozės 6-fosfato dehidrogenazė

HSIL – didelio laipsnio plokščialąsteliniai intraepiteliniai gimdos kaklelio pokyčiai (angl. *High-grade squamous intraepithelial lesion*)

KT – kompiuterinė tomografija

LR – laisvieji radikalai

LSIL – nedidelio (žemo) laipsnio plokščialąsteliniai intraepiteliniai gimdos kaklelio pokyčiai (angl. *Low-grade squamous intraepithelial lesion*)

MDA – malono dialdehidas

NChT – neoadjuvantinė chemoterapija

p – reikšmingumo lygmuo

PI – pasikliautinis intervalas (CI; angl. *confidence interval*)

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

RS – rizikos santykis (HR; angl. *hazard ratio*)

RTOG - Spindulinio gydymo onkologijos grupė (angl. *Radiation Therapy Oncology Group*)

SN – standartinis nuokrypis

SOD – superoksido dismutazė

ST – spindulinis gydymas/terapija

SWOG – Pietvakarių onkologijos grupė (angl. *Southwest Oncology Group*)

SŽD – suminė židininė dozė

ŠF – šarminė fosfatazė

VŽD – vienkartinė židininė dozė

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

ŽPV – žmogaus papilomos virusas



# 1. ĮVADAS

## 1.1. Darbo aktualumas

Gimdos kaklelio vėžys pasaulyje yra ketvirta pagal susirgimų dažnį moterų onkologinė liga ir ketvirta pagal dažnį moterų mirties nuo vėžio priežastis bei pagal sergamumo dažnį antra jaunų moterų vėžio forma. Kasmet pasaulyje diagnozuojama daugiau nei 500 tūkst. naujų gimdos kaklelio vėžio atvejų, iš kurių daugiau nei 85 proc. nustatomi ekonomiškai silpnose šalyse [1]. Nacionalinio vėžio instituto (buvusio Vilniaus universiteto Onkologijos instituto) duomenimis, Lietuvoje 2011 metais gimdos kaklelio vėžys buvo ketvirta pagal sergamumo dažnį bei pagal mirčių nuo vėžio dažnį moterų onkologinė liga, o 30–54 metų amžiaus moterų grupėje gimdos kaklelio vėžys užėmė antrą vietą pagal susirgimų dažnį ir mirtingumą nuo vėžio [2].

Nustatyta, jog vienas svarbiausių gimdos kaklelio vėžio rizikos veiksnių yra žmogaus papilomos virusas (ŽPV). Persistuojanti infekcija vienu iš onkogeninių tipų ŽPV yra būtinas, tačiau nepakankamas veiksnys gimdos kaklelio vėžiui vystytis [3, 4]. Gimdos kaklelio vėžiui susiformuoti turi reikšmės virusiniai, genetiniai, etniniai, aplinkos veiksniai, mitybos įpročiai bei gyvenimo būdas.

Svarbi vieta formuojantis įvairių lokalizacijų, tarp jų ir gimdos kaklelio vėžiui, tenka oksidacinių-redukcinių procesų pokyčiams organizme, kuriuos parodo lipidų peroksidacijos intensyvumas bei antioksidacinės sistemos fermentų aktyvumas. Padaugėjus laisvųjų radikalų (LR) ir susilpnėjus antioksidacinės sistemos pajėgumui juos neutralizuoti, vystosi oksidacinis stresas. LR perteklius pažeidžia nukleorūgštis, baltymus, slopina fermentus, inicijuoja lipidų peroksidacijos grandininės reakcijas, sutrikdo ląstelės viduląstelinio signalo perdavimo kelius, ir taip daro įtaką kancerogenezei iniciacijos ir promocijos stadijose [5].

Onkologiniams pacientams oksidacinio streso pokyčius gali stimuliuoti ir pagilinti, be kitų veiksnių, ir spindulinis gydymas bei chemoterapija, kurie

tiesioginiu ar netiesioginiu būdu padidina LR kiekį ląstelėse [6]. Antra vertus, antioksidacinės sistemos būklę atspindintys rodikliai organizmo lygiu yra reikšmingi siekiant prognozuoti ligos eigą bei numatyti atsaką į gydymą [7].

Vienas pagrindinių antioksidantų ir detoksikuojančių agentų yra redukuotas glutationas (GSH), kuris reguliuoja kitų antioksidantų veiklą, detoksikuoja kenksmingus junginius, moduluoja imuninės sistemos veiklą ir uždegiminių procesų vystymąsi, dalyvauja transportuojant aminorūgštis per ląstelės membraną, padidina toksiškų medžiagų ar vaistų tirpumą vandenyje sudarydamas su jais konjugatus, yra kai kurių fermentinių reakcijų koveiksnys [8]. GSH kaip substratą naudoja fermentai, tarp jų ir glutationo S-transferazė (GST).

Formuojantis navikui svarbus vaidmuo tenka tiek pirminių, tiek ir antrinių antioksidacinių fermentų aktyvumui, tarp kurių yra GST, dalyvaujanti prijungiant toksiškus junginius prie glutationo. Viena vertus, sumažėjus GST fermento aktyvumui, sumažėja organizmo geba metabolizuoti kancerogenus ir tai padidina citogenetinių pažeidimų atsiradimo kiekį ir vėžio išsivystymo riziką. Kita vertus, esant dideliame GST fermentų aktyvumui greičiau metabolizuojami vaistai, kas sumažina citotoksinės terapijos poveikį navikinėms ląstelėms ir tai gali būti susiję su blogesniu atsaku į gydymą bei trumpesne pacientų išgyvenimo trukme [9].

Atlikta tyrimų, kurių metu nustatyti GSH ir GST lygiai įvairių lokalizacijų piktybiniais navikais, tarp jų ir gimdos kaklelio vėžiu, sergančiųjų kraujyje bei naviko audiniuose [10, 11]. Apžvelgtos literatūros duomenys liudija, jog nustatyti reikšmingi šių lygių skirtumai sergančiųjų vėžiu ir sveikų asmenų kraujyje, taip pat nustatyta GSH ir GST lygių kraujyje skirtumų sąsaja su įvairiais klinikiniais, tokiais kaip vėžio stadija, veiksniais bei pokyčiais gydomojo proceso (chemoterapijos, spindulinio gydymo) metu, kas gali būti reikšminga tiek prognoziniu, tiek ir predikciniu aspektais [12].

Nustatyta sąsaja tarp GST genų polimorfizmo ir krūties, viršutinių kvėpavimo takų, plaučių, šlapimo pūslės ir priešinės liaukos vėžio išsivystymo rizikos [13]. Nėra daug duomenų apie GST genų polimorfizmo ir gimdos

kaklelio vėžio ryšį. Apie 50 proc. europietiškos kilmės asmenų nustatytas visiškas *GSTMI* aktyvumo praradimas ir apie 25 proc. asmenų – *GSTTI* aktyvumo praradimas (iškrita, *null* genotipas), susijęs su homozigotinio geno delecija [14].

Taigi, atsižvelgiant į GST fermento aktyvumo bei GST genų polimorfizmo, taip pat šio fermento substrato GSH svarbą formuojantis įvairių lokalizacijų vėžiui bei galimą jų prognozinę ir predikcinę vertę, yra pagrįsti tolesni jų vaidmens formuojantis gimdos kaklelio vėžiui tyrimai.

Nepaisant atliekamos patikros programos dėl gimdos kaklelio patologijos ir taikomų profilaktinių priemonių, apie 50 proc. atvejų diagnozuojamas jau vietiškai išplitęs IIB–IVA stadijos gimdos kaklelio vėžys [1, 2]. Vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo standartas yra suderintas chemospindulinis gydymas cisplatinos pagrindu, tačiau gydymo rezultatai išlieka nepatenkinami, dažnas tiek lokalus, tiek atokus ligos atkrytis. Tai skatina ieškoti naujų, efektyvesnių gydymo galimybių – mėginama įdiegti į praktiką naujus citostatikus, taikinių terapijos preparatus, atliekami klinikiniai tyrimai, kurių metu kartu su spinduliniu gydymu naudojami nauji citostatikų deriniai be cisplatinos ar nauji deriniai cisplatinos pagrindu, kurie taikomi kaip neoajuvantinė ar adjuvantinė terapija, mėginami nauji citostatikų vartojimo būdai, režimai, dozės. Siekiant individualizuoti gydymą, ieškoma naujų prognozinių ir predikcinių žymenų, kurie įgalintų suskirstyti pacientes į grupes pagal ligos agresyvumą ir leistų parinkti kuo efektyvesnę gydymo taktiką. Neabejotiną prognozinę reikšmę turi jau žinomi klinikiniai ir patologiniai veiksniai: ligos stadija, naviko dydis, sritinių limfmazgių būklė, histologinis tipas, piktybiškumo laipsnis, invazija į limfagysles ir kraujagysles, hipoksija, hemoglobino koncentracija kraujo serume. Tačiau, ir esant identiškiems duomenimis tarp pacienčių, ligos atsakas į gydymą bei išgyvenimo trukmė dažnai būna nevienoda. Todėl, siekiant pagerinti gydymo rezultatus, tai skatina tolesnius mokslinius tyrinėjimus, besiremiančius molekulinės biologijos, genetikos pagrindais.

## 1.2. Darbo tikslas

Nustatyti antioksidacinės sistemos veiklą sąlygojančių molekulių (redukuoto glutationo (GSH), glutationo S-transferazės (GST)) ir genetinių (glutaciono S-transferazės (GST) genų polimorfizmo) veiksnių svarbą formuojantis gimdos kaklelio vėžiui bei įvertinti šių veiksnių reikšmę taikant vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti neoadjuvantinę chemoterapiją ir chemospindulinį gydymą.

## 1.3. Darbo uždaviniai

1. Nustatyti redukuoto glutationo (GSH) ir glutaciono S-transferazės (GST) lygį moterų, sergančių invaziniu vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, moterų, kurioms diagnozuoti intraepiteliniai gimdos kaklelio gleivinės pakitimai (CIN3/CIS), ir sveikų moterų kraujo serume.
2. Nustatyti glutaciono S-transferazės genų (*GSTM1* ir *GSTT1*) polimorfizmo pasiskirstymo dažnį tarp moterų, sergančių invaziniu vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, tarp moterų, kurioms diagnozuoti intraepiteliniai gimdos kaklelio gleivinės pakitimai (CIN3/CIS), ir tarp sveikų moterų.
3. Įvertinti pacienčių, sergančių IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu, gydymo efektyvumą ir saugumą taikant intensyvią neoadjuvantinę chemoterapiją cisplatinos ir gemcitabino deriniu bei chemospindulinį gydymą (naudojant tų pačių citostatikų derinį).
4. Nustatyti redukuoto glutationo (GSH) ir glutaciono S-transferazės (GST) lygių pokyčius gydomojo proceso metu bei susieti juos su gimdos kaklelio naviko ir organizmo klinikinėmis ir pataloginėmis charakteristikomis, atsaku į gydymą bei laikotarpiu iki prasidedant ligos progresavimui.

#### 1.4. Ginamieji teiginiai

1. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygiai yra skirtingi moterų, sergančiųjų invaziniu vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, moterų, kurioms nustatyti intraepiteliniai gimdos kaklelio gleivinės pakitimai (CIN3/CIS), bei sveikų moterų kraujo serume. Esant glutationo S-transferazės (GST) genų polimorfizmui, gimdos kaklelio vėžio išsivystymo tikimybė yra didesnė.
2. Intensyvus kassavaitinis neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatina ir gemcitabinu kursas prieš chemospindulinį gydymą (naudojant tų pačių citostatikų derinį) yra efektyvus ir saugus gydant vietiškai išplitusiu IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu sergančias pacientes.
3. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių pokyčių dinamika gydant vietiškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį yra reikšminga numatant gydymo efektyvumą.

#### 1.5. Darbo mokslinis naujumas

1. Moksliniai - klinikiniai oksidacinio streso tyrimai gimdos kaklelio ikinavikinių ligų bei vėžio atveju nėra gausūs, jų duomenys dar nėra susisteminti. Turimi tyrimų rezultatai apie sąsają tarp glutationo S-transferazės (GST) genų polimorfizmo ir gimdos kaklelio vėžio kontroversiški, nedaug duomenų turima apie *GSTM1*, *GSTT1* genų polimorfizmo įtaka gimdos kaklelio vėžio rizikai Europos populiacijose. Mūsų atlikto palyginamojo tyrimo metu nustatyti redukuoto glutationo (GSH) bei glutationo S-transferazės (GST) lygių kraujyje statistiškai reikšmingi skirtumai tarp sergančiųjų invaziniu vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, tarp moterų, kurioms diagnozuoti intraepiteliniai gimdos kaklelio gleivinės pakitimai (CIN3/CIS), bei sveikų moterų rodo antioksidacinės sistemos komponentų svarbą gimdos kaklelio kancerogenezėje, o statistiškai reikšmingas iškritų *GSTM1* ir *GSTT1* genuose dažnis tarp minėtų grupių leidžia teigti, kad, esant minėtų genų polimorfizmui, tikimybė susirgti gimdos kaklelio vėžiu yra padidėjusi.

2. Vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti taikytas naujas intensyvios neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatina ir gemcitabinu ir vėliau chemospindulinio gydymo (šiam naudojant tuos pačius citostaikus) derinys. Nedaug žinoma apie oksidacinio streso rodiklių pokyčius gydomojo gimdos kaklelio vėžio proceso metu. Remiantis mūsų atlikto tyrimo duomenimis, galima teigti, jog redukuoto glutationo (GSH) lygio pokyčiai gydomojo proceso metu gali būti reikšmingi numatant gydymo efektyvumą.

### **1.6. Autorės indėlis**

Šio darbo autorė dalyvavo kuriant tyrimo dizainą bei parengė dokumentus, reikalingus Lietuvos bioetikos komiteto ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos leidimams vykdyti tyrimą gauti. Disertantė koordinavo mokslinio tyrimo eigą, dalyvavo atrenkant ir įtraukiant tiriamąsias, imant kraujo ėminius, tiriant bei gydant pagal tyrimo protokolą sergančiąsias gimdos kaklelio vėžiu pacientes, įsisavino redukuoto glutationo (GSH), glutationo S-transferazės (GST) bei glutationo S-transferazės genų polimorfizmo tyrimų metodikas. Autorė, atlikusi statistinę tyrimo analizę, interpretavo gautus rezultatus, kartu su bendraautoriais parengė 5 mokslinius straipsnius disertacinio darbo tematika, vykdomą mokslo darbą viešino mokslinėse konferencijose.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1. Gimdos kaklelio vėžio epidemiologijos ypatumai ir rizikos veiksniai

Nepaisant tobulėjančių diagnostikos metodų ir naujų pažangių gydymo galimybių, vėžys yra trečia dažniausia mirties priežastis po širdies ir kraujagyslių bei infekcinių ligų pasaulyje [15, 16]. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 2012 metais nuo onkologinių ligų mirė 8,2 mln. žmonių ir tai sudarė apie 13 proc. visų mirčių [1].

Gimdos kaklelio vėžys – tai ketvirta dažniausia onkologinė liga tarp moterų. 2012 metais pasaulyje diagnozuota apie 528 tūkst. naujų gimdos kaklelio vėžio atvejų. Didžiausi sergamumo rodikliai yra Rytų, Vakarų ir Pietų Afrikoje, taip pat Pietų ir Centrinėje Azijoje, Pietų Amerikoje. Mažesni rodikliai Vakarų Azijoje, Australijoje, Naujojoje Zelandijoje ir Šiaurės Amerikoje. Tais pačiais metais apie 266 tūkst. moterų mirė nuo šios lokalizacijos vėžio. Tai ketvirta pagal dažnį moterų mirties dėl vėžio priežastis. Reikia pažymėti, kad jaunų moterų amžiaus grupėje gimdos kaklelio vėžys yra antra pagal dažnį vėžio lokalizacija. Daugiau nei 85 proc. visų gimdos kaklelio atvejų ir mirčių nuo gimdos kaklelio vėžio diagnozuojama ekonomiškai silpnose šalyse [1, 17, 32].

Europoje kasmet gimdos kaklelio vėžiu suseraga apie 54 tūkst. moterų (septinta vieta tarp visų moterų vėžio atvejų), miršta apie 25 tūkst. moterų (septinta vieta tarp moterų mirčių nuo vėžio). Gimdos kaklelio vėžys dažniausiai nustatomas jaunoms moterims. Europoje gimdos kaklelio vėžys – antra pagal dažnį ir mirtingumą priežastis jaunų moterų amžiaus grupėje [18].

Palyginti su kitomis Europos šalimis, Lietuvoje sergamumas šia liga vienas didžiausių. Čia kasmet diagnozuojama daugiau nei 500 gimdos kaklelio vėžio atvejų; nuo šios ligos kasmet miršta apie 200 moterų. Nacionalinio vėžio instituto duomenimis, 2011 metais gimdos kaklelio vėžys buvo ketvirta pagal sergamumo dažnį bei pagal mirčių nuo vėžio dažnį moterų onkologinė liga, o 30–54 metų amžiaus moterų grupėje jis užėmė antrą vietą pagal susirgimų dažnį ir mirtingumą nuo vėžio [2].

Įdiegus profilaktinę moterų patikros programą dėl gimdos kaklelio patologijos, yra vykdomi periodiniai kliniškai sveikų moterų patikrinimai, atliekant citologinį gimdos kaklelio tepinėlio tyrimą (*Papanicolaou (Pap)* testą).

Neproporcingai didelis gimdos kaklelio vėžio atvejų skaičius ekonomiškai silpnose šalyse yra susijęs su atrankinių patikros programų, kurios leistų nustatyti ir gydyti ikivėžines gimdos kaklelio ligas ar ankstyvųjų stadijų vėžį, nebuvimu ar neprieinamumu. Valstybėse, kuriose atrankinė patikra dėl gimdos kaklelio patologijos įdiegta, ženkliai sumažėjo susirgimų šia liga skaičius. Pastebėta tiesioginė sąsaja tarp patikrinimų dažnumo ir mirtingumo dėl gimdos kaklelio vėžio. Gerai organizuotos atrankinės gimdos kaklelio patikros programos, paremtos periodišku sveikų moterų tikrinimu kas treji ar penkeri metai, gali sumažinti sergamumą gimdos kaklelio vėžiu, kartu sumažinti ir mirtingumą nuo jo [19, 20].

Gimdos kaklelio vėžiui atsirasti įtakos turi įvairūs rizikos veiksniai, tarp kurių itin svarbus žmogaus papilomos virusas (ŽPV) [21]. 2008 metais vokiečių mokslininkas Haroldas zur Hauzenas (*Harald zur Hausen*) gavo Nobelio premiją už tai, kad nustatė sąsają tarp ŽPV ir gimdos kaklelio vėžio [22].

Pasaulyje yra apie 630 mln. ŽPV infekuotų asmenų. ŽPV infekcija gali būti diagnozuojama daugiau nei 70–80 proc. seksualiai aktyvių moterų [23, 24]. Didžiausias šios infekcijos paplitimas nustatytas tarp jaunesnių nei 25 metų amžiaus moterų [25, 26]. Yra žinoma daugiau kaip 120 ŽPV tipų. Iš jų apie 40 tipų ŽPV infekuoja lytinių organų gleivinę ir/ar odą. Jie gali sukelti gerybines odos papilomas arba ikivėžines gimdos kaklelio būkles, taip pat ir vėžį. Atliktų tyrimų duomenimis, tarp didelės rizikos, susijusios su gimdos kaklelio patologija, yra 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ir 66 tipų ŽPV. 16 ir 18 tipų ŽPV įtraukti į biologinių kancerogeninių medžiagų sąrašą. Šių tipų ŽPV iki 67 proc. atvejų nustatomas *Pap* tepinėlyje esant didelio laipsnio plokščialąsteliniams intraepiteliniams gimdos kaklelio pokyčiams (HSIL; angl. *High grade intraepithelial lesion*), iki 32 proc. atvejų – esant



nedidelio laipsnio plokščialąsteliniais intraepiteliniais gimdos kaklelio pokyčiams (LSIL; angl. *Low grade intraepithelial lesion*) ir iki 27 proc. – esant nenustatytos kilmės atipinių plokščiojo epitelio ląstelių (ASCUS; angl. *Atypical cells undetermined significance*). 90–100 proc. gimdos kaklelio vėžiu sergančių moterų nustatomi didelės onkogeninės rizikos tipų ŽPV.

Dauguma visų ŽPV infekcijų yra besimptomės ir pasveikstama savaime. 70 proc. naujai infekuotų moterų pasveiksta per 1 metus, o 90 proc. – per 2 metus [27]. Tačiau apie 10 proc. moterų, infekuotų didelės rizikos tipų ŽPV, atsiranda intraepitelinių gimdos kaklelio pokyčių, kurių negydant, apie 20–30 proc. moterų gali formuotis invazinis gimdos kaklelio vėžys [4]. Gimdos kaklelio vėžio išsivystymas, apimantis tiek LSIL etapą, tiek ir HSIL etapą, yra ilgas ir daugiapakopis procesas, vykstantis 10–15 metų.

Išsiaiškinus dėl ŽPV svarbos gimdos kaklelio kancerogenezeje, buvo sukurtos vakcinos nuo ŽPV, skirtos skiepyti 8–12 metų mergaites. Derinant dvi profilaktikos priemones – jaunų mergaičių vakcinaciją ir moterų patikrą, kurios metu atliekamas citologinis gimdos kaklelio tyrimas – galima išvengti net iki 90 proc. gimdos kaklelio vėžio atvejų [28]. Vakcina vėliau buvo pritaikyta ir berniukų bei jaunų moterų vakcinacijai [29, 30].

Persistuojanti infekcija vieno iš onkogeninių tipų ŽPV yra būtinas, tačiau nepakankamas veiksnys gimdos kaklelio vėžiui vystytis [3, 4]. Yra nustatyti ir kiti veiksniai, susiję su ŽPV persistencija ir gimdos kaklelio kancerogeneze, tarp kurių svarbiausi – rūkymas, didelis seksualinių partnerių skaičius, ilgalaikis geriamųjų kontraceptikų vartojimas, didelis gimdymų skaičius, lėtinis uždegimas (pvz., *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex* infekcija), imunosupresinės būklės, ŽIV infekcija, blogos socialinės ekonominės sąlygos, mitybos ypatumai, ypač folio rūgšties, karotinų ir vitamino C trūkumas maiste. Yra nustatyta, jog rūkančių moterų gimdos kaklelio gleivėse ir epitelio ląstelėse randama cigarečių dūmuose esančių kancerogenų, tokių kaip N-nitrozaminas bei nikotinas [31]. Svarbūs ir anksčiau atliktų *Pap* tepinėlių duomenys, nes buvusi gimdos kaklelio epitelio displazija

didina riziką susirgti gimdos kaklelio vėžiu. Ši rizika padidėja moterims, kurioms per 30 metų, nors daugiausia serga 45–55 metų amžiaus moterys.

Taigi, nepaisant atrankinės patikros dėl gimdos kaklelio vėžio bei profilaktinių priemonių (vakcinacijos), gimdos kaklelio vėžys yra viena dažniausių moterų onkologinių ligų bei mirtingumo nuo šių ligų priežasčių. Nors tik nedidelė dalis intraepitelinių gimdos kaklelio pokyčių vystosi iki vėžio, kiekvienas jų privalo būti vertinamas kaip potencialiai galintis progresuoti. Ir tik tolesni tyrimai, skirti naujų žymenų, parodančių navikinės transformacijos/progresijos būklę, paieškai gali padėti identifikuoti grupes pacienčių, kurioms yra didesnė rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu.

Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama atskirų antioksidacinės sistemos komponentų, tarp jų metabolizuojančiųjų fermentų, apsaugančių žmogaus organizmą nuo žalingai veikiančių egzogeninių kancerogenų ir paties organizmo endogeninių žalingai veikiančių produktų, tyrimams. Susilpnėjus organizmo antioksidacinės sistemos fermentų aktyvumui organizme, vystosi oksidacinis stresas, kurio svarba sergant onkologinėmis ligomis toliau bus apžvelgta.

## **2.2 Oksidacinis stresas sergant onkologinėmis ligomis**

### **2.2.1 Oksidacinio streso apibūdinimas**

Laisvieji radikalai (LR) yra chemiškai labai aktyvūs, nestabilūs, trumpos gyvavimo trukmės. LR, reaguodami su kitomis medžiagomis (ne radikalais), skatina naujų radikalų susidarymą, vyksta grandininės reakcijos.

Fiziologinėmis sąlygomis žmogaus organizme susidaro nedidelis LR kiekis. Jie būtini ląstelės gyvybinėms funkcijoms: reguliuoja daugumą signalo perdavimo kelių, tiesiogiai reaguodami su baltymų, transkripcijos veiksnių ir tam tikrų genų struktūromis, taip moduluodami jų funkcijas; dalyvauja perduodant signalus, skatinančius ląstelių augimą bei dalijimąsi; reguliuoja fermentų, sukeliančių uždegimo reakcijas, aktyvumą, padėdami sunaikinti patogenus ir svetimas organizmui daleles.

Veikiant įvairiems išoriniams (aplinkos tarša, jonizuojančioji spinduliuotė, cheminės medžiagos, vaistai) bei vidiniams (uždegimas, navikinis procesas, aterosklerozė, senėjimas) veiksniams, LR gamyba gali ženkliai padidėti. LR perteklius veikia žalojančiai – pažeidžia nukleorūgštis, baltymus, slopina fermentus, inicijuoja lipidų peroksidacijos grandines reakcijas [33].

Priklausomai nuo LR koncentracijos, atakuojamų ląstelių tipo, genetinio fondo bei aplinkos, kurioje jie veikia savo taikinius, LR gali ir slopinti, ir stimuliuoti kancerogenezę [34]. Atsakas į LR poveikį pasireiškia ne tik DNR pažaidomis, bet ir DNR pažaidų taisymo sistemos funkcijos pokyčiais. Jei DNR pažaidų taisymo sistemos funkcija nepakankama – sukeliamas prokancerogeninis atsakas. Taigi, viena vertus, modifikuodami svarbius ląstelėje vykstančius procesus, susijusius su ląstelės proliferacija ir jos ciklu, LR gali slopinti kancerogenezę, antra vertus, sukeldami DNR pažaidas, modifikuodami baltymus, inicijuodami genų pokyčius bei jų koduojamų genų raišką, dalyvauja vėžiui formuojantis [35]. Nežymus LR kiekio padidėjimas gali sukelti tik laikinus ląstelių pažeidimus, o didelis – negrįžtamus oksidacinius pakitimus ir ląstelių žūtį. LR poveikis reikšmingas įvairių ligų patogenezėje. LR sąlygotas mutageninis ir citotoksinis poveikis svarbus kancerogenezei tiek iniciacijos, tiek ir promocijos fazėse [36]. LR homeostazės palaikymas yra būtinas, kad ląstelė augtų normaliai.

Nuo žalojančio LR pertekliaus ląstelę saugo organizmo antioksidacinės sistemos apsaugos mechanizmas, trukdantis formuotis LR bei ribojantis žalingą jų poveikį. Neutralizuojant LR vyksta nefermentiniai ir fermentiniai procesai. Ląstelėse vykstantys nefermentiniai procesai – reakcijos su antioksidantais, LR „gaidikliais“ (angl. *scavengers*), tokiais kaip vitaminai A, C, E, ubichinonai, karotinoidai, merkapto grupę turintys peptidai (pvz., glutationas) bei kai kurie baltymai (pvz., feritinas, ceruloplazminas ir kt.). Šie nefermentiniai antioksidantai – mažos molekulės, kurios gali priimti elektroną iš radikalo arba jį atiduoti jam ir taip sudaryti stabilius tarpinius produktus bei nutraukti grandines reakcijas.

Fermentinei antioksidacinei sistemai priskiriami pirminiai antioksidaciniai fermentai: superoksido dismutazė (SOD), katalazė (CAT), glutationo peroksidazė (GPx) bei antriniai antioksidaciniai fermentai: glutationo reduktazė (GR), glutationo S-transferazė (GST), gliukozės 6-fosfato dehidrogenazė (G6PDH) . Fermentinės antioksidacinės sistemos katalizuoja LR neutralizacijos reakcijas. Jos pasižymi dideliu specifiskumu, veikia tik atitinkamų formų aktyvųjų deguonį ir yra lokalizuotos tam tikrose ląstelės struktūrose. Jų aktyvumui būtini mikroelementai – varis, cinkas, manganas, geležis, selenas.

Sutrikus pusiausvyrai tarp LR formavimosi ir antioksidacinės sistemos pajėgumo juos neutralizuoti ir vyraujant peroksidacinei būklei, organizme vystosi oksidacinis stresas. Nepaisant to, kad veiksniai, sukeliantys oksidacinį stresą navikinėse ląstelėse, nėra tiksliai žinomi, vis dėlto yra nustatyti galimi vidiniai ir išoriniai oksidacinio streso mechanizmai. Onkogenų aktyvinimas, sutrikęs metabolizmas, mitochondrijų disfunkcija, funkcionalaus p53 praradimas – tai vidiniai ląstelės veiksniai, sukeliantys padidėjusią LR gamybą navikinėse ląstelėse. Esant pažengusių stadijų navikams, navikinės ląstelės paprastai būna genetiškai nestabilios, dėl to gamina daugiau LR, susidaro vadinamasis ydingas ratas – LR lemia genų mutacijas (ypač mitochondrijų genomo), o sutrikus jų funkcijai gaminama daugiau LR [37].

Apibendrinant reikia pasakyti, kad LR homeostazės palaikymas yra būtinas ląstelei normaliai augti. Neutralizuojant LR vyksta nefermentiniai ir fermentiniai procesai. Sutrikus pusiausvyrai tarp LR formavimosi ir antioksidacinės sistemos pajėgumo juos neutralizuoti vystosi oksidacinis stresas.

### **2.2.2 Oksidacinis stresas sergant įvairių lokalizacijų vėžiu**

Atliekamų mokslinių tyrimų metu vertinamas oksidacinio streso vaidmuo formuojantis įvairių lokalizacijų navikams ir jiems progresuojant. Didelis dėmesys skiriamas oksidacinio streso tyrimams gydomojo proceso metu.

Oksidacinio streso lygis tiriamas krūties [38, 39, 64], galvos ir kaklo [40, 41, 99, 208], plaučių [42, 43], storosios žarnos [44, 45], šlapimo pūslės [46, 47, 209] ir kitų lokalizacijų piktybinių navikų atvejais.

Pavyzdžiui, sergančiųjų krūties vėžiu kraujo plazmoje yra nustatytas padidėjęs lipidų peroksidacijos produktų – su tiobarbitūrine rūgštimi reaguojančių medžiagų (TBARS; angl. *Thiobarbituric acid reactive substances*) bei lipidų hidroperoksidų lygis, palyginti su jų lygiu sveikų asmenų kraujo plazmoje. Sergančiųjų vėžiu kraujo plazmoje nustatytas didelis GSH lygis bei didelis SOD, CAT, GPx, GST aktyvumas [38]. Panašūs minėtų rodiklių pokyčiai konstatuoti ir krūties vėžio audinyje, palyginti su sveiku krūties audiniu [48]. Reikia pažymėti, kad oksidacinio streso lygis gali svyruoti priklausomai nuo ligos stadijos, pavyzdžiui, esant II stadijos vėžiui, labiausiai padidėja MDA lygis bei sumažėja CAT aktyvumas [49]. Papildomų įrodymų dėl sąsajos tarp oksidacinio streso ir krūties vėžio teikia su mityba susiję tyrimai [50] bei sergančiųjų kraujyje nustatyti pakitę vario, seleno ir kitų antioksidantų kiekiai [51].

Atliktų tyrimų duomenimis, išplitusiu nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergančių pacientų kraujyje nustatomas ženkiai didesnis MDA, nitritų, nitratų, ceruloplazmino, CAT lygis ir ženkiai mažesnis *beta* karoteno, askorbo rūgšties, redukuoto glutationo lygis, palyginti su minėtų rodiklių lygiu sveikų žmonių kraujyje. Taip pat oksidacinio streso rodiklių lygis skirtingas priklausomai nuo morfologinio plaučių vėžio tipo. Nustatytas MDA ir nitritų lygis kraujyje ženkiai didesnis sergančiųjų plokščialąstelinio plaučių vėžiu negu sergančiųjų plaučių adenokarcinoma, o sergančiųjų plokščialąsteline karcinoma MDA lygis kraujyje ženkiai didesnis negu sergančiųjų didelių ląstelių karcinoma [43]. Taip pat tiriama ir oksidacinio streso rodiklių lygių kitimo reikšmė plaučių vėžio gydomojo proceso metu bei sąsaja su atsaku į chemoterapiją [55].

Šlapimo pūslės vėžio atveju, vienu autorių duomenimis, padidėja vario/cinko SOD aktyvumas bei sumažėja MDA lygis [52]. Kitų autorių duomenimis, tiek MDA lygis, tiek antioksidacinių fermentų (pvz., GPx, GST)

aktyvumas padidėja, palyginti su atitinkamais sveikų asmenų rodikliais. Autorių nuomone, vieno iš antioksidacinių fermentų, būtent GST, pokyčiai galėtų būti ankstyvas biocheminis šlapimo pūslės vėžio vystymosi žymuo [53, 54].

Sergančiųjų storosios žarnos vėžiu kraujyje taip pat nustatomi oksidacinį stresą atspindinčių antioksidantų lygiai bei antioksidacinių fermentų aktyvumo pokyčiai, palyginti su sveikų asmenų duomenimis [44, 45].

Taigi, apie oksidacinį stresą kai kurių lokalizacijų vėžio atvejais sukaupta nemažai žinių, vertinant jo lygį priklausomai nuo ligos klinikinių ir pataloginių charakteristikų, tačiau nėra pakankamai duomenų apie oksidacinio streso lygio pokyčius gydomojo proceso metu, kas svarbu siekiant suprasti su antioksidacinės sistemos adaptacija susijusius navikų atsparumo gydymui mechanizmus.

Reikia pažymėti, kad oksidacinio streso gimdos kaklelio vėžio atveju tyrimai nėra gausūs, ypač nedaug žinoma apie jo pokyčius gydomojo proceso metu. Taigi toliau ir apžvelgsime literatūros duomenis, susijusius su oksidacinio streso lygio pokyčiais sergant gimdos kaklelio vėžiu.

### **2.2.3 Oksidacinis stresas ir gimdos kaklelio vėžys**

Yra atlikta pavienių tyrimų, kurių metu vertintas antioksidacinės sistemos pajėgumas sergant gimdos kaklelio ikinavikinėmis ligomis bei vėžiu. Tyrimų duomenys pateikti 2.2.3.1 lentelėje.

2.2.3.1 lentelė. Literatūros duomenys apie oksidacinio streso tyrimus, esant gimdos kaklelio intraepitelinių pokyčių bei esant invaziniam gimdos kaklelio vėžiui

Literatūros šaltinis	Gimdos kaklelio patologija	Tiriamųjų skaičius, n	Oksidacinį stresą apibūdinantis rodiklis	Lygis/aktyvumas, palyginti su sveikų moterų atitinkamų rodiklių reikšmėmis	p reikšmė
Y.T. Kim ir bendr., 2004, [56]	CIN, Ca	90	MDA GPx liuteinas, <i>beta</i> karotenas	padidėjęs sumažėjęs sumažėjęs	Statistiškai reikšminga
T.L. Goncalves ir bendr., 2005, [57]	LSIL, HSIL, Ca	46	TBARS vitaminas C δ-ALA-D	padidėjęs sumažėjęs padidėjęs	<0,01 <0,01 <0,01
S.S. Beevi ir bendr., 2007, [10]	Ca	45	MDA NO GPx SOD CAT GST	padidėjęs padidėjęs sumažėjęs sumažėjęs sumažėjęs padidėjęs	<0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001
M.L. Looi ir bendr., 2008, [58]	CIN, Ca	80	MDA GPx SOD CAT	padidėjęs padidėjęs sumažėjęs sumažėjęsi	0,002 0,0001 0,019 0,0001
H. Cho ir bendr., 2009, [59]	CIN, Ca	147	liuteinas, <i>beta</i> karotenas, likopenas, zeaksantinas, retinolis, <i>alfa</i> tokoferolis, <i>gama</i> tokoferolis	sumažėjęs	Nustatytas atvirkštinis ryšys tarp antioksidantų koncentracijos ir Ca išsivystymo rizikos

Literatūros šaltinis	Gimdos kaklelio patologija	Tiriamųjų skaičius, n	Oksidacinį stresą apibūdinantis rodiklis	Lygis/aktyvumas, palyginti su sveikų moterų atitinkamų rodiklių reikšmėmis	p reikšmė
S. Dasari ir bendr., 2013, [70]	CIN, Ca	159	GSH GR GPx G6PDH CAT SOD GST MDA	sumažėjęs padidėjęs sumažėjęs sumažėjęs sumažėjęs sumažėjęs sumažėjęs padidėjęs	<0,01 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01

CIN – gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija, Ca – gimdos kaklelio vėžys, LSIL – nedidelio (žemo) laipsnio plokščialąsteliniai intraepiteliniai gimdos kaklelio pokyčiai, HSIL – didelio laipsnio plokščialąsteliniai intraepiteliniai gimdos kaklelio pokyčiai, MDA – malono dialdehidas, GPx – glutationo peroksidazė, SOD – superoksidodismutazė, CAT – katalazė, NO – azoto oksidas, GST – glutationo S-transferazė, TBARS – su eritrocitų tiobarbitūrine rūgštimi reaguojančios medžiagos, δ-ALA-D – delta aminolevulinato dehidrogenazė, GR – glutationo reduktazė, G6PDH – gliukozės 6-fosfato dehidrogenazė.



Atliktų tyrimų duomenimis, pacienčių, sergančių tiek ikinavikinėmis gimdos kaklelio ligomis, tiek ir vėžiu, kraujyje būna padidėjęs lipidų peroksidacijos produktų (MDA, TBARS) lygis ir sumažėjęs tirtų antioksidantų (pvz., vitaminų A, C, E, kofermento Q ir kt.) lygis bei pakitęs, dažniausiai sumažėjęs, antioksidacinių fermentų (pvz., SOD, GPx, CAT) aktyvumas.

Kadangi vienas iš mūsų tyrimo uždavinių buvo nustatyti vieno pagrindinių antioksidantų ir detoksikuojančių agentų – glutationo (GSH) ir antioksidacinio fermento glutationo S-transferazės (GST) pokyčius gimdos kaklelio vėžio gydomojo proceso metu, todėl detaliau apžvelgsime literatūros duomenis šiuo aspektu.

Glutationas yra tripeptidas, sudarytas iš glutamato, cisteino ir glicino. Jis reguliuoja kitų antioksidantų veiklą, detoksikuoja kenksmingus junginius, moduliuoja imuninės sistemos veiklą ir uždegiminį procesą, dalyvauja transportuojant aminorūgštis per ląstelės membraną, yra stiprus reduktorius, padidina toksinių medžiagų ar vaistų tirpumą vandenyje, sudarydamas su jais konjugatus, yra kai kurių fermentinių reakcijų kofaktorius [8]. Minėtų procesų metu redukuotos formos glutationas (GSH) virsta oksiduotos formos glutationu (GSSG), kuris turi būti vėl redukuotas, kad šis tripeptidas ir toliau būtų aktyvus. Reikšmingas oksidacinio streso rodiklis – GSH/GSSG santykis [61]. GSH bei GSH/GSSG mažėjimą gali lemti padidėjęs aktyviųjų formų deguonies kiekis bei glutationą, kaip substratą, naudojančių fermentų aktyvumo pokyčiai – padidėjęs GPx ar GST bei sumažėjęs GR aktyvumas.

GST – tai daugiafunkčių viduląstelių fermentų superšeima. Didžiausia GST raiška nustatoma plaučiuose, kepenyse ir viršutinėje gastrointestinalinio trakto dalyje. Svarbiausia GST fermentų funkcija – tiek egzogeninių kancerogenų, tiek dėl endogeninių organizmo oksidacinio–redukcinio streso susidariusių žalingų junginių detoksikacija [62, 63]. Pagrindiniai šių fermentų substratai yra aplinkos kancerogenai, LR ir medikamentai. Dalyvaudami II fazės detoksikacijos reakcijose GST fermentai katalizuoja GSH konjugaciją su junginiais, turinčiais

elektrofilinį centrą, ir taip susidaro mažiau toksiški junginiai [31, 65]. Organizmo ląstelėms žalingi junginiai yra paverčiami tirpiais vandenyje ir eliminuojami iš ląstelių, veikiant III fazės detoksikacijos sistemos. Pastaraisiais metais tapo akivaizdu, jog GST taip pat katalizuoja daugelį kitų nuo glutationo priklausomų reakcijų ir reguliuoja daugelį ląstelių procesų [13, 62, 66].

GST fermentų superšeima sudaryta iš trijų fermentų šeimų, kurių pavadinimai rodo lokalizaciją ląstelėje. Tai – citozolio, mitochondrijų ir mikrosomų GST. Mikrosomų GST savo struktūra ir dydžiu labiausiai išsiskiria iš kitų GST. Ši fermentų šeima susijusi su ląstelės membrana ir kartu su citozolio GST dalyvauja glutationo bei eikozanoidų sintezėje. Didžiausią fermentų šeimą sudaro citozolio GST. Citozolio GST yra dimerai, sudaryti iš 199–244 aminorūgščių subvienetų. Jie skirstomi į septynias atskiras kataliziniu aspektu aktyvias klases, kurios seniau buvo žymimos graikiškomis raidėmis (dabar žymimos lotyniškais raidėmis) – *alpha* – (A), *mu* – (M), *pi* – (P), *theta* – (T), *sigma* – (S), *omega* – (O) ir *zeta* – (Z) [67]. Citozolio GST aktyvumo skirtumai skirtingose populiacijose ir jų genų polimorfizmo reikšmė onkologinių ligų patogenezėje šiuo metu plačiai tiriama, todėl šiame darbe toliau bus plačiau apžvelgta *GSTM1* ir *GSTT1* genotipų svarba gimdos kaklelio vėžiui atsirasti.

Apie GSH koncentracijos pokyčius esant ikinavikinei gimdos kaklelio patologijai apžvelgtoje literatūroje duomenų nedaug. *A. Kumar* ir bendraautorai [68] nustatė statistiškai reikšmingus GSH lygio kraujyje skirtumus tarp moterų, kurioms diagnozuota ikinavikinė gimdos kaklelio patologija, sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu bei sveikų moterų grupių. *P.A. Maldonado* ir bendraautorai [69] lygindami GST lygį kraujyje moterų, kurioms buvo nustatyti HSIL gimdos kaklelio pokyčiai ir taikytas spindulinis ar chirurginis gydymas, ir sveikų moterų kraujyje, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatė. Statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas palyginus GSH lygį kraujyje tarp sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu ir moterų, kurioms buvo konstatuota ikinavikinė gimdos kaklelio patologija. Sergančiųjų vėžiu moterų GSH lygis buvo didesnis. *S. Dasari* ir

bendraautorai [70] palygino moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, moterų esant įtariamai ikinavikinei patologijai (angl. *suspected cases*) ir sveikų moterų GSH lygį kraujyje. Nustatyti GSH lygiai kraujyje ikinavikinės patologijos atvejais buvo statistiškai reikšmingai mažesni, palyginti su sveikų moterų. Reikia pažymėti, kad minėtuose tyrimuose tiriamųjų asmenų grupės buvo mažos, todėl apie GSH, kaip galimo ankstyvojo malignizacijos žymens reikšmę ikinavikinių būklių atvejais, sunku spręsti, reikalingi didesnės apimties tyrimai.

Įvairių autorių duomenimis, gimdos kaklelio vėžio atveju GSH lygis pacienčių kraujyje nustatytas ženkliai mažesnis nei sveikų moterų kraujyje [12, 70, 71, 72, 73]. GSH sumažėjimas vėžio atveju aiškinamas tiek padidėjusiu lipidų peroksidacijos produktų neutralizavimo poreikiu, tiek ir jo sunaudojimu vėžinėse ląstelėse.

GST atžvilgiu tyrimų duomenys yra priešaringi. Vienų tyrėjų duomenimis, GST aktyvumas padidėja tiek ikinavikinių gimdos kaklelio ligų, tiek gimdos kaklelio vėžio atvejais, palyginti su sveikų moterų GST aktyvumu [10, 11], matyt, dėl reaktyvinio antioksidacinės fermentinės sistemos suaktyvėjimo oksidacinio streso metu. Kitų tyrėjų duomenimis, gimdos kaklelio vėžio atveju GST aktyvumas buvo sumažėjęs [12, 70, 71, 73], palyginti su šio fermento aktyvumu sveikų moterų kraujyje. Autorių teigimu, toks GST aktyvumo sumažėjimas galimas tiek dėl padidėjusio šio fermento sunaudojimo esant oksidaciniam stresui ir LR pertekliui, tiek ir dėl tiesioginio LR poveikio.

Apibendrinant reikia pažymėti, kad gimdos kaklelio ikinavikinių pokyčių ir vėžio atveju nustatomi lipidų peroksidacijos pokyčiai bei tiek fermentinės, tiek nefermentinės organizmo antioksidacinės sistemos veiklos susilpnėjimas rodo oksidacinio streso svarbą įvairiais gimdos kaklelio neoplazinės progresijos etapais.

### **2.2.3.1 Oksidacinio streso lygis gimdos kaklelio vėžio gydomojo proceso metu**

Siekiant padidinti vėžio gydymo veiksmingumą, sumažinti nepageidaujamą poveikį organizmui bei išvengti atsparumo vaistams, būtina atsižvelgti į navikinei ląstelei būdingus biocheminius sutrikimus. Daugumai navikinių ląstelių būdingas padidėjęs LR lygis bei susilpnėjęs antioksidacinės sistemos pajėgumas, palyginti su LR lygiu sveikų audinių ląstelėse bei sveikų ląstelių antioksidacinės sistemos pajėgumu. Manoma, kad navikinės ląstelės esant padidėjusiam oksidaciniam stresui turėtų būti daug jautresnės išorinių veiksnių poveikiui. Pagrindiniai vėžiui gydyti taikomi gydymo metodai – spindulinė terapija bei chemoterapija – tiesioginiu ar netiesioginiu būdu, padidindami LR kiekį tiek navikinėse, tiek ir sveikų audinių ląstelėse, pagilina oksidacinį stresą [74]. Tačiau ląstelės, išgyvenusios padidėjusį oksidacinį stresą, gali prie jo prisitaikyti, įgydamos didesnę antioksidacinės sistemos pajėgumą. Šios ląstelės gali mobilizuoti savo adaptacinius mechanizmus, kurie ne tik aktyvina antioksidacinę ląstelės sistemą, bet ir slopina apoptozę. Tokia adaptacija gali būti susijusi su atsparumu vaistams nuo vėžio ar jonizuojančiajai spinduliutei. Toms ląstelėms, kurios prisitaiko prie oksidacinio streso poveikio gali būti visiškai neveiksmingi gydymo metodai, kurių veikimo principas paremtas tik LR poveikiu. Todėl, kuriant naujas vėžio gydymo strategijas, būtina atsižvelgti ir į navikinės ląstelės adaptacinius mechanizmus, inicijuojamus oksidacinio streso.

Oksidacinio streso tyrimai atliekami bei analizuojami jo pokyčiai plaučių, krūties, kiaušidžių vėžio bei kitų lokalizacijų piktybinių navikų gydomojo proceso metu [55, 210, 211, 212]. Taip pat yra atlikta tyrimų, kurių tikslas išsiaiškinti oksidacinio streso lygio pokyčius gimdos kaklelio vėžio atvejais.

*H. Mukundan* ir bendraautorai [72] tyrė GSH ir GPx aktyvumą sergant gimdos kaklelio vėžiu prieš ir po taikyto spindulinio gydymo. Nustatyta, jog GSH ir GPx lygis gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių kraujyje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, palyginti su GSH ir GPx lygiu sveikų moterų kraujyje. Atliekant šį tyrimą nustatyti statistiškai reikšmingi minėtų rodiklių skirtumai

priklausomai nuo vėžio piktybiškumo laipsnio. Tyrimo [72] metu tirtų rodiklių reikšmės po spindulinio gydymo sveikų moterų lygio nepasiekė. *N. Bhuvaramurthy* ir bendraautorii [73] atlikto tyrimo metu gauta duomenų, rodančių GSH, GST ir kai kurių kitų rodiklių normalizaciją po gydymo, ypač po chemospindulinio. *A. Sharma* ir bendraatoriai [12, 75] tyrė gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių lipidų peroksidų, GSH bei GPx lygį ir GST, CAT, SOD aktyvumą kraujyje prieš neoadjuvantinę chemoterapiją, praėjus 2 sav. po chemoterapijos bei praėjus 2 sav. po spindulinio gydymo, taip pat nustatytas reikšmes lygino su sveikų moterų grupės atitinkamų rodiklių reikšmėmis. Prieš gydymą nustatyti vėžiu sergančių pacienčių statistiškai reikšmingai didesni kraujo plazmos lipidų peroksidų ir mažesni GSH kiekiai bei mažesnis GPx, GST, SOD ir CAT aktyvumas, palyginti su sveikų moterų atitinkamų rodiklių reikšmėmis. Po chemoterapijos ženkliai sumažėjo lipidų peroksidų ir nedaug padidėjo GSH, GPx, GST, SOD ir CAT lygis. Reikia pažymėti, kad po chemoterapijos lipidų peroksidacijos intensyvumas statistiškai reikšmingai sumažėjo pacientėms, kurioms buvo pasiektas visiškas atsakas į gydymą, palyginti su lipidų peroksidacijos intensyvumu tų pacienčių, kurioms atsakas buvo dalinis ar atsako negauta. Antioksidacinių fermentų lygis po chemoterapijos neženkliai padidėjo pacientėms esant visiškam atsakui į gydymą, palyginti su tomis pacientėmis, kurioms pasireiškė dalinis atsakas į gydymą ar tomis, kurioms atsako nebuvo. Po spindulinio gydymo tirtų rodiklių reikšmės normalizavosi. Gauti rezultatai rodo, jog antioksidacinės sistemos parametrai gali būti predikciniai žymenys gimdos kaklelio vėžio atveju taikant chemoterapiją ir spindulinį gydymą.

*B. Wozniak* ir bendraatoriai [76] tyrė pacienčių, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, CAT ir GPx lygius. Pacientės buvo suskirstytos į tris grupes priklausomai nuo gydymo metodikos: pirmąją grupę sudarė pacientės, kurioms taikyta brachiterapija prieš chirurginį gydymą; antrąją – pacientės, kurioms taikyta brachitetrapija po išorinio chemospindulinio gydymo; trečiąją – pacientės, kurioms taikyta brachiterapija prieš išorinį spindulinį gydymą. Visose pacienčių

grupėse tiek prieš gydymą, tiek ir po taikyto gydymo CAT aktyvumas buvo didesnis, o GPx aktyvumas mažesnis, palyginti su šių fermentų aktyvumu sveikų moterų grupėje. Vėžiu sergančių pacienčių fermentų aktyvumas normalizavosi praėjus 6 mėn. po gydymo. CAT ir GPx aktyvumo normalizavimasis po gydymo buvo susijęs su teigiamu gydymo efektu. *C. Mila-Kierzenkowska* ir bendraautoriai [77] tyrė gydomų taikant brachiterapiją pacienčių plazmos ir eritrocitų TBARS lygių bei CAT, GPx aktyvumo pokyčius ir lygino gautus duomenis su tirtų rodiklių reikšmėmis sveikų moterų grupėje. Tyrimai buvo atliekami prieš brachiterapiją, po pirmosios ir po antrosios brachiterapijos procedūrų bei praėjus 6 mėn. po gydymo. Praėjus 6 mėn. po gydymo tirtų rodiklių reikšmės normalizavosi, kas, autorių nuomone, koreliavo su geru gydymo efektu. *S. Demirici* ir bendraautoriai [78] tyrė sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu MDA lygį bei GSH, GPx ir SOD aktyvumą prieš spindulinį ar chemospindulinį gydymą ir po šio gydymo bei lygino šių rodiklių reikšmes su sveikų moterų rodiklių reikšmėmis. Nustatyti GSH lygio, taip pat GPx ir SOD aktyvumo statistiškai reikšmingi skirtumai tarp sergančiųjų ir sveikų moterų. Kita vertus, nenustatyta nei GPx, nei SOD aktyvumo pokyčių, lyginant šių rodiklių reikšmes prieš ir po spindulinio gydymo, o GSH lygis po spindulinio gydymo tų pacienčių, kurioms nebuvo efektyvus spindulinis gydymas, buvo ženkliai didesnis negu tų, kurioms spindulinis gydymas buvo efektyvus. Autorių teigimu, GSH gali būti predikcinis žymuo gydant gimdos kaklelio vėžiu sergančias pacientes. GSH, kaip predikcinio žymens, siekiant numatyti atsaką į spindulinį gydymą, reikšmę, taip pat tyrė *G.K. Jadhav* ir bendraautoriai [79]. Buvo tiriami kraujo ir naviko audinio mėginiai, paimti prieš ir po pirmosios spindulinio gydymo frakcijos dozės realizavimo. GSH kiekis statistiškai reikšmingai sumažėjo tiek kraujyje, tiek naviko audinyje po pirmosios jonizuojančiosios spinduliuotės frakcijos dozės realizavimo. Nustatyta koreliacija tarp atsako į gydymą ir GSH sumažėjimo lygio. Visoms pacientėms, kurioms pasireiškė visiškas atsakas į gydymą, GSH kiekis sumažėjo daugiau nei 70 proc. tiek kraujo plazmoje, tiek ir naviko audiniuose. Toms pacientėms,

kurioms nustatytas dalinis atsakas į gydymą, GSH kiekis sumažėjo 50–70 proc. *M.S. Vidyasagar* ir bendraautorių [80] atlikto tyrimo duomenimis, serumo GSH lygis taip pat statistiškai reikšmingai sumažėjo po chemospindulinio gydymo toms pacientėms, kurioms pasiektas visiškas atsakas į gydymą, palyginti su GSH sumažėjimu pacienčių, kurioms atsako į gydymą nebuvo. Taigi, remiantis minėtų autorių tyrimų duomenimis, serumo GSH lygio sumažėjimas gali būti predikcinis žymuo prognozuojant atsaką tiek į spindulinį, tiek į chemospindulinį gydymą.

*D. Subramanyam* ir bendraautoriai [60] tyrė chemoterapijos ir spindulinio gydymo įtaką kraujo serumo mikroelementams bei antioksidacinių fermentų aktyvumui. Autorių išvada – chemoterapija, bet ne spindulinis gydymas – sąlygoja ženklų mikroelementų padaugėjimą ir antioksidacinių fermentų aktyvumą gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių kraujo serume. *S. Dasari* ir bendraautorių [70] nuomone, didesnę įtaką oksidacinio streso rodiklių pokyčiams daro chemospindulinis gydymas, palyginti su vien chemoterapija. *H. Kim* ir bendraautorių [81] atlikto tyrimo duomenimis, spindulinio gydymo metu GSH pokyčių nebuvo nustatyta, tačiau GSH/GSSG santykis, pradėjus spindulinį gydymą, ženkliai sumažėjo. Remiantis daugelio autorių duomenimis, GSH lygio pokyčius gimdos kaklelio vėžio gydomojo proceso metu galima sieti su atsaku į gydymą, o GST atžvilgiu tokių duomenų nepakanka. Tik pavienių tyrimų rezultatai rodo, kad GST aktyvumo pokyčiai gali būti predikcinis žymuo, numatant atsaką į spindulinį gydymą [82].

Iš apžvelgtų literatūros duomenų matyti, kad įvairūs antioksidacinės sistemos veiklą atspindintys molekuliniai veiksniai, tarp jų ypač GSH pokyčiai gimdos kaklelio vėžio sudėtinio gydomojo proceso metu, yra svarbūs vertinant atsaką į gydymą (2.2.3.1.1 lent.).

2.2.3.1.1 lentelė. Literatūros duomenys apie antioksidacinės sistemos būklės pokyčius gimdos kaklelio vėžio gydomojo proceso metu

Literatūros šaltinis	Tiriamasis AO komponentas	AO fermentų aktyvumas ir LP kiekis sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu, palyginti su sveikų moterų	Taikytas gydymas	AO fermentų aktyvumas ir LP kiekio pokyčiai gydomojo proceso metu
<i>H. Mukundan</i> ir bendr., 1999, [72]	GSH GPx	mažesnis toks pats	ST	padidėjo nekito
<i>V. Bhuvaramurthy</i> ir bendr., 1996, [73]	GSH SOD CAT GPx GST G6PDH	mažesnis mažesnis mažesnis mažesnis mažesnis	ST, ChT/ST	normalizavosi
<i>A. Sharma</i> ir bendr., 2007 [75], 2010 [12]	GSH GPx GST CAT SOD TBARS	mažesnis mažesnis mažesnis mažesnis mažesnis didesnis	ChT→ST	padidėjo→normalizavosi  sumažėjo→normalizavosi
<i>B. Wozniak</i> ir bendr., 2007, [76]	CAT GPx	didesnis didesnis	ST→operacija arba ChT/ST arba ST	normalizavosi praėjus 6 mėn. po gydymo
<i>C. Mila-Kierzenkowska</i> ir bendr., 2004, [77]	CAT GPx TBARS	didesnis mažesnis didesnis	ST	normalizavosi praėjus 6 mėn. nuo gydymo pabaigos



Literatūros šaltinis	Tiriamasis AO komponentas	AO fermentų aktyvumas ir LP kiekis sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu, palyginti su sveikų moterų	Taikytas gydymas	AO fermentų aktyvumas ir LP kiekio pokyčiai gydomojo proceso metu
<i>S. Demirici</i> ir bendr., 2011, [78]	GSH GPx SOD MDA	mažesnis mažesnis didesnis toks pats	ST arba ChT/ST	GPx, SOD, ir MDA nekito, tačiau padidėjo GSH lygis esant atsakui į gydymą
<i>G.K. Jadhav</i> ir bendr., 1998, [79]	GSH	nelyginta	ST	sumažėjo
<i>M.S. Vidyasagar</i> ir bendr., 2010, [80]	GSH	nelyginta	ChT/ST	sumažėjo
<i>S. Dasari</i> ir bendr., 2013, [70]	MDA GR GPx G6PDH GSH SOD CAT	didesnis didesnis mažesnis mažesnis mažesnis mažesnis mažesnis	ChT arba ChT/ST	nekito padidėjo
<i>H.J. Kim</i> ir bendr., 2012, [81]	GSH	mažesnis	ST	sumažėjo GSH/GSSG santykis
<i>K. Prabhu</i> ir bendr., 2005, [82]	GST	toks pats	ST	kito gydomojo proceso metu

AO – antioksidacinė sistema, LP – lipidų peroksidai, ST – spindulinis gydymas, ChT – chemoterapija, GSH – redukuotas glutationas, GPx – glutationo peroksidazė, SOD – superoksido dismutazė, GST – glutationo S-transferazė, CAT – katalazė, MDA – malono dialdehidas, GR – glutationo reduktazė, G6PDH – gliukozės-6-fosfato dehidrogenazė, TBARS – tiobarbitūrinės rūgšties reaktyviosios medžiagos, ChT/ST – chemospindulinis gydymas, ChT→ST – chemoterapija ir vėliau taikomas spindulinis gydymas.

#### 2.2.4. Glutathiono S-transferazės genų polimorfizmas ir gimdos kaklelio vėžys

Gimdos kaklelio kancerogenezėje svarbi vieta tenka genetiniams veiksniams. Genetinis polimorfizmas – tai dviejų arba daugiau alelių buvimas populiacijoje tame pačiame lokuse vienu metu, kai rečiausias jų negali būti palaikomas populiacijoje dėl pasikartojančių mutacijų arba imigracijos. Genetinio polimorfizmo įtaka vėžio rizikai priklauso nuo polimorfizmo paplitimo ir penetrantiškumo [83]. Atliktų tyrimų metaanalizių duomenimis, polimorfinis *p53* variantas gali būti laikomas genetiniu gimdos kaklelio vėžio žymeniu [84, 85]. Plačiai tiriama ir GST genetiniai variantai [86]. Tyrimų rezultatai parodė, kad gimdos kaklelio pažeidimų rizika didesnė toms moterims, kurioms nustatomas polimorfizmas GST genuose [88, 113, 114]. *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmas siejamas su rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu [87].

GST M klasė yra koduojama *GSTM1* geno, kuris lokalizuojasi 1 chromosomos trumpajame petyje (1p13.3). Homozigotų, turinčių *GSTM1* nulinį genotipą (iškritą), organizme nėra sintetinas *GSTM1* fermentas, taigi jo funkcija saugoti organizmą nuo endogeninių ir egzogeninių kancerogenų negalibūti atliekama. Kiti du galimi *GSTM1* geno variantai yra labai panašūs. Juos analizuojant nebuvo rasta reikšmingo funkcinio skirtumo, taigi šie aleliai yra vertinami kaip vienas funkcinis laukinis fenotipas. Abiem atvejais fermentas yra ekspresuojamas. GST T klasė yra koduojama dviejų genų – *GSTT1* ir *GSTT2*, kurie lokalizuojasi 22 chromosomos ilgajame petyje (22q11.2). Panašiai kaip ir *GSTM1*, dažniausias *GSTT1* polimorfizmo variantas yra geno iškrita, sąlygojanti fermento funkcijos praradimą [13].

Daugelio tyrimų rezultatai rodo, kad citozolio *GSTM1* ir *GSTT1* fermentų subtipus koduojančių genų polimorfizmas skiriasi tarp įvairių populiacijų. Skirtingas šių genų iškritos dažnis nustatytas tarp Afrikos, Azijos ir Europos šalių populiacijų. Italijoje *GSTM1* geno iškritos dažnis varijuoja nuo 30,4 proc. iki 65,3 proc., o Afrikos šalyse – nuo 22,9 proc. iki 60,8 proc. gyventojų. *GSTT1* geno

iškrita būdinga 14,5–29,5 proc. Italijos populiacijos, o Afrikos šalių populiacijose šio geno iškritos dažnis varijuoja nuo 19,7 proc. iki 44,9 proc. [14].

Eksperimentiniai tyrimų duomenys rodo, jog fermento aktyvumas yra tiesiogiai proporcingas šio fermento geno kopijų skaičiui. Esant iškritai GST genuose, organizme sutrinka jų koduojamų fermentų sintezė. Dėl šios priežasties susilpnėja DNR apsauga ir įvyksta jos pažaidos, kurios stimuliuoja ląstelių supiktybėjimą [62]. Kita vertus, didelis GST fermentų aktyvumas yra susijęs su greitesniu vaistų metabolizmu, kas mažina chemoterapijos citotoksinį efektą navikinėms ląstelėms ir sąlygoja blogesnę atsaką į gydymą [89].

Citozolio GSTM1 ir GSTT1 fermentų subtipus koduojančiuose genuose pasitaikančios iškritos yra siejamos su įvairių lokalizacijų – krūties, plaučių, storosios žarnos, šlapimo pūslės, priešinės liaukos vėžio išsivystymu [90]. Nėra daug duomenų apie sąsają tarp GST genų polimorfizmo ir gimdos kaklelio vėžio, o turimi rezultatai kontroversiški [91].

1994 metais A. Warvick ir bendraautoriai pirmą kartą paskelbė tyrimo duomenis apie sąsają tarp *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo ir gimdos kaklelio neoplazijos rizikos. Buvo nustatyta, jog trijų veiksmų (citochromo P450 CYP2D6 EM ir *GSTM1* ar *GSTT1* iškritos ir rūkymo) derinio dažnis ženkliai skiriasi tarp sergančių gimdos kaklelio vėžiu ir sveikų moterų [92, 93]. Dalies kitų autorių atliktų tyrimų rezultatai rodo, jog *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmas gali padidinti gimdos kaklelio vėžio atsiradimo riziką, kita dalis – tokios sąsajos nenustatė. Pavyzdžiui, M. Ueda ir bendraautoriai [94] nustatė padidėjusią riziką atsirasti HSIL ir plokščialąstelinei gimdos kaklelio karcinomai esant *GSTT1* geno iškritai, o M.T. Goodman ir bendraautorių [95] duomenimis, moterims, turinčioms *GSTM1* geno iškritą, nėra ženkliai padidėjusios rizikos, kad išsivystys gimdos kaklelio intraepiteliniai pažeidimai. Kontroversiški minėtų autorių tyrimų rezultatai gali būti aiškinami tuo, jog buvo tiriami skirtingo laipsnio gimdos kaklelio pažeidimai. Manant, kad genetinio polimorfizmo įtaka gimdos kaklelio pažeidimų rizikai gali skirtis tarp rasių, yra atlikta epidemiologinių tyrimų ir

nustatyta, jog genų polimorfizmo dažnis gali turėti skirtingą įtaką gimdos kaklelio vėžiui išsivystyti skirtingose etninėse populiacijose [96].

*T. Joseph* ir bendraautoriai [97], palyginę *GSTM1* ir *GSTT1* genų iškritų pasiskirstymą tarp sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu ir sveikų Indijos moterų, nustatė, jog minėtų genų iškritos nustatomos ženkliai dažniau sergančioms gimdos kaklelio vėžiu moterims (atitinkamai 53,7 proc. ir 16,3 proc.), palyginti su sveikomis moterimis (atitinkamai 32,7 proc. ir 9,7 proc.). Didesnė dalis *GSTM1* ir *GSTT1* genų iškritų buvo nustatyta moterims, užsikrėtusioms 16 tipo ŽPV. *H. Singh* ir bendraautorių [98] duomenimis, homozigotiniai *GSTM1* ir *GSTT1* geno iškritos genotipai statistiškai reikšmingai dažniau nustatyti gimdos kaklelio vėžiu sergančioms Indijos moterims, palyginti su sveikomis šios šalies moterimis ( $p=0,009$ ). Autoriai rekomenduoja moterims, kurioms nustatyti *GSTM1*, *GSTT1* genų iškritos genotipai, reguliariai atlikti Pap testus dalyvaujant gimdos kaklelio vėžio atrankinėje programoje. *S. Palma* ir bendraautoriai [31] ištyrė 192 kaukazietes moteris, gyvenančias Italijoje, ir 111 sveikų moterų. Atlikto tyrimo rezultatai neparodė sąsajos tarp *GSTT1* ir *GSTM1* genų polimorfizmo ir rizikos susirgti gimdos kaklelio vėžiu ( $p>0,05$ ). Tačiau kartu esant *GSTT1* ir *GSTM1* genų iškritoms bei *GSTP1* AA genotipui gimdos kaklelio pažeidimo rizika buvo ženkliai didesnė. *S.A. Lee* ir bendraautoriai [100] tyrė sergančias gimdos kaklelio vėžiu ir sveikas Korėjos moteris. *GSTM1* ir *GSTT1* genų iškritos buvo nustatytos atitinkamai 51,9 proc. ir 46,9 proc. gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių. *GSTM1* geno nulinių genotipą turėjo 48,8 proc. sveikų moterų, o *GSTT1* geno nulinių genotipą – 62,8 proc. Gauti rezultatai parodė, kad *GSTM1* geno nulinis genotipas nėra reikšmingas gimdos kaklelio vėžiu sergančioms moterims ( $p>0,05$ ), tačiau statistiškai reikšminga sąsaja buvo nustatyta tarp *GSTM1* geno nulinio genotipo ir moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, kurios buvo užsikrėtusios 16 ar 18 tipo ŽPV. Sąsajos tarp *GSTT1* geno polimorfizmo ir gimdos kaklelio vėžio rizikos nebuvo nustatyta.

Toliau pateikiame įvairių autorių atliktų metaanalizių duomenis, gautus tyrinėjant sąsają tarp GST genų polimorfizmo ir gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizikos (2.2.4.1 lent.).

2.2.4.1 lentelė. Glutationo S-transferazės (GST) genų polimorfizmo sąsaja su gimdos kaklelio išsivystymo rizika

Literatūros šaltinis	Sąsaja tarp <i>GSTM1</i> geno iškritos ir gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizikos	Sąsaja tarp <i>GSTT1</i> geno iškritos ir gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizikos
<i>Y. Sui</i> ir bendr., 2011 [101]	Nustatyta sąsaja tik su LSIL išsivystymu Pietryčių Azijos gyventojoms	Nenustatyta
<i>KP. Enconomopoulos</i> ir bendr., 2010 [96]	Nustatyta Azijos gyventojoms; nenustatyta Kinijos gyventojoms	Nenustatyta
<i>D. Wang</i> ir bendr., 2011 [102]	Nustatyta Azijos gyventojoms	Nustatyta kartu esant <i>GSTM1</i> ir <i>GSTT1</i> genų iškritoms
<i>LB. Gao</i> ir bendr., 2011 [103]	Nustatyta Azijos gyventojoms	Nustatyta nepriklausomai nuo etninės grupės
<i>Y. Liu, LZ. Xu</i> 2012 [104]	Nustatyta Kinijos ir Indijos gyventojoms	Netirta

*Y. Sui* ir bendraautoriai [101] atliko 21 tyrimo metaanalizę siekdami įvertinti *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo įtaką gimdos kaklelio patologijai. Analizuoti 3507 moterų, kurioms nustatyti gimdos kaklelio pokyčiai, ir 4702 sveikų moterų duomenys. Nustatyta, kad *GSTM1* geno iškrita yra susijusi su didesne LSIL rizika, tačiau nesusijusi su HSIL (didelis heterogeniškumas tarp tyrimų) ar invazinio vėžio (vidutinis heterogeniškumas tarp tyrimų) rizika. Vertinant pagal *GSTT1* geno iškritos genotipo dažnį statistiškai reikšmingo

skirtumo tarp pacienčių ir sveikų moterų grupių nebuvo gauta. Šie duomenys iš dalies sutampa su kitų metaanalizių duomenimis [96]. Atlikus tiriamųjų moterų subgrupių pagal etnines grupes analizę nustatyta, jog *GSTM1* geno iškrita susijusi su padidėjusia rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu Pietryčių Azijos gyventojams, bet neturi įtakos Šiaurės Rytų Azijos, kaukazietėms ar kitų etninių grupių moterims. Priešingi rezultatai buvo gauti *K.P. Economopoulos* ir bendraautorių [96] atliktoje metaanalizėje, kurioje analizuoti *GSTM1* geno polimorfizmo 13-os tyrimų, kuriuose dalyvavo 1616 gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių ir 1970 sveikų moterų, ir *GSTT1* geno polimorfizmo 12-os tyrimų, kuriuose dalyvavo 1393 gimdos kaklelio vėžiu sergančios pacientės ir 1666 sveikos moterys, rezultatai. Šios metaanalizės rezultatai parodė *GSTM1* geno iškritos sąsają su padidėjusia rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu ne Kinijos moterims. Sąsajos tarp *GSTT1* geno polimorfizmo ir rizikos susirgti gimdos kaklelio vėžiu, metaanalizės duomenimis, nenustatyta [96]. Tyrimų heterogeniškumas apsunkina atliktų metaanalizių duomenų interpretavimą. *D. Wang* ir bendraautoriai [102] atliko 16 tyrimų, kuriuose dalyvavo 1627 gimdos kaklelio vėžiu sergančios pacientės bei 2161 sveika moteris, metaanalizę. Nustatyta sąsaja tarp *GSTM1* geno nulinio genotipo ir padidėjusios rizikos susirgti gimdos kaklelio vėžiu bendrojoje populiacijoje. Tokia sąsaja nustatyta Azijos gyventojams, bet ne kaukazietėms. Tarp *GSTT1* geno nulinio genotipo ir gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizikos statistiškai reikšmingos sąsajos nebuvo nustatyta. Reikia pažymėti, kad dvigubas *GSTM1/GSTT1* genų nulinis genotipas buvo reikšmingai susijęs su padidėjusia gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizika. *L.B. Gao* ir bendraautoriai [103], atlikę 25 tyrimų metaanalizę tarp Azijos, Amerikos ir Europos moterų, nustatė, jog *GSTM1* ir *GSTT1* genų nuliniai genotipai bei dvigubas *GSTM1/GSTT1* nulinis genotipas reikšmingai susiję su padidėjusia gimdos kaklelio neoplazijos rizika. *Y.Liu* ir *L-Z Xu* [104] atliko 15 tyrimų (2 Kinijos tyrimai, 4 Indijos, 3 Japonijos, 2 Korėjos, 2 Italijos, 1 Amerikos ir 1 Tailando), kuriuose buvo tiriama sąsaja tarp gimdos kaklelio vėžio rizikos ir *GSTM1* geno polimorfizmo, metaanalizę. Gauti

rezultatai parodė, kad *GSTM1* geno iškrita yra statistiškai reikšmingai susijusi su padidėjusia rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu. Atlikus subgrupių analizę, nustatyta, jog rūkančių moterų, esant *GSTM1* geno iškritai, rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu yra padidėjusi. Stratifikavus pagal etninę grupę, ženkliai padidėjusi rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu esant *GSTM1* geno nuliniam genotipui nustatyta Kinijos bei Indijos populiacijose, tačiau kitų šalių populiacijose ryšys tarp gimdos kaklelio vėžio ir *GSTM1* geno iškritos nebuvo nustatytas.

Duomenų apie GST polimorfizmą kaip galimą rizikos veiksnių gimdos kaklelio kancerogenezėje jau yra sukaupta, o duomenų apie GST polimorfizmo įtaką atsakai į gimdos kaklelio vėžio gydymą mums prieinamoje literatūroje nerasta. Yra pavienių tyrimų duomenys kitų lokalizacijų vėžio atžvilgiu.

Viename tyrimų 45 krūties vėžiu sergančioms pacientėms skirta chemoterapija 5-fluorouracilu, doksorubicinu (adriamicinu) ir ciklofosfamidu (FAC schema) – nustatytas ryšys tarp *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmų ir atsako į chemoterapiją, tačiau rezultatai statistiškai nereikšmingi [105]. Kito tyrimo metu nustatyta, jog *GSTP1* geno polimorfizmas turi klinikinę reikšmę nuspėjant atsaką į polichemoterapiją docetakseliu, ciklofosfamidu, 5-fluorouracilu (DCF schema) gydant išplitusiu skrandžio vėžiu sergančius pacientus [106]. Taip pat *GSTP1* geno polimorfizmas turi predikcinę reikšmę numatant atsaką į chemoterapiją osteosarkoma sergantiems pacientams [107], nesmulkiaūstelinio plaučių vėžiu sergantiems pacientams [108], galvos kaklo vėžiu sergantiems pacientams [109]. *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo prognozė bei predikcinė vertė taip pat tirta gydant storosios žarnos vėžį [110], kiaušidžių vėžį [111, 112] ir kai kurių kitų lokalizacijų vėžį, tačiau tyrimai buvo mažos apimties.

Taigi, nors atlikta nemažai tyrimų, kuriais siekiama įrodyti *GSTM1* ir *GSTT1* genų iškritos sąsają su gimdos kaklelio vėžio rizika įvairiose populiacijose, gauti rezultatai yra kontroversiški. Reikia pažymėti, kad dauguma tyrimų atlikta Azijos šalių populiacijose, todėl šiais rezultatais negalima pasikliauti pritaikant juos Europos etninėms grupėms. Galima padaryti išvadą, kad

GST genų, koduojančių fermentus, dalyvaujančius organizmo detoksikacijoje ir taip saugančius DNR nuo endogeninių ir egzogeninių kancerogenų poveikio, polimorfizmo, kaip gimdos kaklelio vėžio rizikos veiksnio, tyrimai reikalauja naujų, didelės imties tyrimų Europos populiacijose.

Nors GST genų polimorfizmo tyrimų, vertinant jų įtaką gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių gydymo efektyvumui, apžvelgtoje literatūroje neradome, manytume, jog tokių tyrimų rezultatai galėtų padėti identifikuoti sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu grupes siekiant parinkti efektyvesnę gydymo strategiją.

### **2.3. Vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymas**

Kaip minėta, didelė dalis gimdos kaklelio vėžio nustatoma jau vietiškai išplitusių IB2–IVA stadijų, kai chirurginis gydymas nėra galimas. Tokioms pacientėms taikomas spindulinis gydymas, chemoterapija. Gydymo rezultatai, deja, nėra patenkinami. Amerikos nacionalinės vėžio duomenų bazės duomenimis, išpacienčių, kurių liga diagnozuota 2000–2002 metų laikotarpiu, esant IIB stadijai, 5 metus išgyveno 58 proc. pacienčių, IIIA – 35 proc., IIIB – 32 proc. ir IVA – tik 16 proc. [115].

Taigi būtina ieškoti naujų, efektyvesnių vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo būdų. Toliau apžvelgsime vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo galimybes.

#### **2.3.1 Standartinis vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymas**

Ilgą laikotarpį vietiškai išplitusio, neoperabilaus IB2–IVA stadijų gimdos kaklelio vėžio atvejais buvo taikomas radikalus suderintas spindulinis gydymas. Nuo 1999 metų, kada buvo paskelbti 5 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenys, vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo standartu pagal Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinio vėžio instituto rekomendacijas tapo suderintas chemospindulinis gydymas cisplatinos pagrindu [116–120]. Atlikus



atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, vykdytų 1981–2000 metų laikotarpiu, metaanalizę, paaiškėjo, jog chemoterapija cisplatinos pagrindu, taikoma kartu su spinduline terapija vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti, pacienčių mirtingumo riziką sumažina 30–50 proc., išgyvenamumo nesant ligos progresavimo (PFS; angl. *progression freesurvival*) rezultatus pagerina 16 proc., o 5 metų išgyvenamumo rezultatus – apie 12 proc. Pagerėja tiek lokalaus, tiek ir atokaus atkryčio kontrolė, palyginti su iki tol taikyto vien spindulinio gydymo atitinkamais rezultatais [121]. Palyginamieji vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo rezultatai pateikti 2.3.1.1 lentelėje. Įvertinus gydymo saugumą, nustatyta, jog taikant suderintą chemospindulinį gydymą ankstyvųjų toksinių gydymo poveikių (dažniausiai kraujodaros sistemai – leukopenijų, neutropenijų, trombocitopenijų – ir kitoms organų sistemoms – daugiausia virškinamojo trakto sistemai ar elektrolitų balansui) pasitaiko ženkliai dažniau negu taikant vien spindulinį gydymą. Vėlyvojo toksinio poveikio dažnis grupėse pacienčių, gydytų jonizuojančiąja spinduliuote derinant ją su chemoterapija ar be jos, yra panašus [122, 123].

2.3.1.1 lentelė. Palyginamieji atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenys apie sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu išgyvenamumą taikant chemospindulinį bei spindulinį gydymą

<b>Tyrimas, literatūros šaltinis</b>	<b>Ligos stadija</b>	<b>Citostatikų deriniai</b>	<b>Pacienčių skaičius</b>	<b>Pacienčių išgyvenamumas taikant chemospindulinį gydymą, proc.</b>	<b>Pacienčių išgyvenamumas taikant spindulinį gydymą, proc.</b>	<b>p reikšmė</b>
GOG 85, C.W. Whitney ir bendr. [116]	IIB–IVA	CP+5Fu vs H	388	50,8	39,8	0,018
RTOG-9001, M. Morris ir bendr. [117]	IB–IVA	CP+Fu	386	73	58	0,004
GOG 120, P.G. Rose ir bendr. [118]	IIB–IVA	CP vs H CP+5Fu+H vs H	526	64 66	39 39	0,002
SWOG 8797, W.A. Peters ir bendr. [119]	I–IIA	CP+5Fu	241	81	63	0,01
GOG 123, H.M. Keys ir bendr. [120]	IB	CP	369	84	68	0,008

RTOG – Spindulinio gydymo onkologijos grupė (angl. *Radiation Therapy Oncology Group*); GOG – Ginekologijos onkologijos grupė (angl. *Gynecologic Oncology Group*); SWOG – Pietvakarių onkologijos grupė (angl. *Southwest Oncology Group*); CP – cisplatina; 5Fu – 5-fluorouracilas; H – hidroksiurea.

Vertinant pateiktus rezultatus būtina atsižvelgti į tai, jog nemaža dalis pacienčių, dalyvavusių šiuose tyrimuose, sirgo I–II stadijų gimdos kaklelio vėžiu, kurioms ir nustatyta didžiausia gydymo nauda. Vėliau atliktos metaanalizės [124] metu nagrinėti 18 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų rezultatai. 13 tyrimų, kurių metu chemospindulinio gydymo rezultatai lyginti su vien spinduliniu gydymo duomenimis, pasiekta 6 proc. absoliuti 5 metų bendrojo išgyvenamumo (OS; angl. *overall survival*) ir 8 proc. išgyvenamumo nesant ligos progresavimo nauda, gydymui skyrus tiek citostatikų derinius platinos pagrindu, tiek ir beplatininius derinius. Nustatyta, jog chemospindulinio gydymo rezultatai nepriklauso nuo pacienčių amžiaus, naviko morfologijos bei jo piktybiškumo laipsnio, tačiau blogesni rezultatai buvo labiau išplitusios ligos atvejais. Įrodyta 5 metų bendrojo išgyvenamumo naudos priklausomybė nuo vėžio stadijos: esant IB–IIA stadijoms – 10 proc., IIB stadijai – 7 proc., III–IVA stadijoms – 3 proc. [124]. Tai rodo, jog esant vėlesnei ligos stadijai, kai nustatomas didesnių matmenų navikas ir/ar metastazės sritiniuose limfmazgiuose, pacienčių prognozė išlieka nepalanki, dažniau vystosi rezistentiškumas chemoterapijai, dažni atkryčiai. Atliktų tyrimų duomenimis, pacienčių, kurioms po chemospindulinio gydymo nėra pasiekiamas visiškas patologinis (histologinis) atsakas tiek gimdos kaklelyje, tiek sritiniuose limfmazgiuose, bendrojo išgyvenamumo rezultatai ženkliai blogesni negu pacienčių, kurioms pasiektas visiškas patologinis (histologinis) atsakas [125, 126]. Gimdos kaklelio atkryčio/progresavimo atžvilgiu chirurginio gydymo ar chemoterapijos galimybės ribotos, išgyvenamumo rezultatai blogi.

Siekiant pagerinti gydymo rezultatus, buvo tyrinėjamos standartinio gydymo režimo modifikacijos. *E. K. Nugent* ir bendraautorių [127] tyrimo duomenimis, chemospindulinio gydymo metu skiriamas cisplatinos ciklų skaičius yra nepriklausomas prognozinis pacienčių bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo nesant ligos progresavimo veiksnys. Geresni gydymo rezultatai buvo pacienčių, kurioms spindulinio gydymo metu skirti 6 gydymo ciklai, palyginti su gydymo rezultatais tų pacienčių, kurioms skirta mažiau

chemoterapijos ciklą. Atliekant kitą atsitiktinių imčių klinikinį tyrimą buvo lygintas spindulinio gydymo metu taikomas cisplatinos režimas realizuojant kas savaitę 40 mg/m<sup>2</sup> dozę ir kas 3 savaites 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos dozę. Taikant kas 3 savaites cisplatinos 75 mg/m<sup>2</sup> dozę, dėl gydymo sukulto toksinio poveikio organizmo sistemoms du kartus dažniau nepavykdavo numatytu laiku atlikti chemoterapijos infuzijos [128]. Taigi, atsižvelgiant į efektyvumo ir saugumo duomenis, šiuo metu gydymo standartas yra kas savaitę išorinio spindulinio gydymo metu skiriamas 40mg/m<sup>2</sup> cisplatinos režimas, su kuriuo lyginamas naujai tiriamų citostatikų ir spindulinio gydymo derinių efektyvumas [122].

### **2.3.2. Naujų citostatikų ar jų derinių panaudojimas kartu su spinduliniu gydymu**

*Neplatininiai radiosensibilizatoriai.* Įdiegus į klinikinę praktiką naujus citostatikus ir įrodžius jų efektyvumą bei radiosensibilizuojantį poveikį gydant gimdos kaklelio vėžį, atlikta atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, taikant šiuos citostatikus gimdos kaklelio vėžio atvejais kartu su standartiniu suderintu spinduliniu gydymu.

Citostatikas 5-fluorouracilas tirtas keliuose atsitiktinių imčių gimdos kaklelio vėžio chemospindulinio gydymo tyrimuose. Viename jų, palyginus 5-fluorouracilo ir spindulinio gydymo derinio efektyvumą su vien spindulinio gydymo efektyvumu, 5-fluorouracilo ir spindulinio gydymo derinio grupėje gautas geresnis išgyvenamumas tų pacienčių, kurioms nustatyti IB–IIB stadijų navikai bei vienos pusės priegimdžių įtraukimas, ir nebuvo gauta geresnio efekto esant didesniai išplitimui. Kito tyrimo metu buvo lyginamas gydymas cisplatina, skiriant ją kassavaitiniu režimu spindulinio gydymo metu su 5-fluorouracilu, skiriamu ilgalaikėmis infuzijomis spindulinio gydymo metu. 5-fluorouracilo ir spindulinio gydymo derinio atveju dėl toksinio poveikio organizmui, neįrodžius šio režimo pranašumo, tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko [129–130]. Kitame atsitiktinių imčių vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo klinikinio

tyrimo metu atliekant spindulinį gydymą naudotas citostatikas epirubicinas. Taikyti 6 epirubicino ciklai, pradedant nuo pirmos spindulinio gydymo dienos. Epirubicino ir spindulinio gydymo grupėje gauti geresni gydymo rezultatai, palyginti su gydymo rezultatais taikant vien spindulinį gydymą, tačiau nėra aišku, ar tai priklauso nuo suderinto chemospindulinio, ar nuo adjuvantinio chemoterapinio gydymo, nes chemoterapija epirubicinu iki suminių 6 ciklų buvo tęsta ir baigus spindulinį gydymą [131]. Mitomicino-C, 5-fluorouracilo ir spindulinio gydymo derinys ženkliai pagerino lokalią ligos kontrolę bei bendrąjį pacienčių išgyvenamumą. Tačiau, gavus duomenų, jog mitomicino-C naudojimas gali būti susijęs su vėlyvosiomis žarnyno komplikacijomis, šis citostatikas, kaip radiosensibilizatorius, gimdos kaklelio vėžio gydymui neberekomenduojamas [132, 133].

Gydant vietiškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį spindulinio gydymo metu I–II fazių klinikinių tyrimų lygiu buvo tyrinėjami ir kiti citostatikai, kaip kapecitabinas, gemcitabinas, karboplatina.

Citostatikas kapecitabinas II fazės klinikiniame tyrime skirtas naudoti spindulinio gydymo metu, vėliau tęsiant gydymą juo iki 6 ciklų. Buvo gydytos IIB–IIIB stadijos gimdos kaklelio vėžiu sergančios pacientės. Bendrasis atsakas į gydymą buvo 88 proc., o 1 metų išgyvenamumas nesant ligos progresavimo ir bendrasis išgyvenamumas – atitinkamai 86 proc. ir 95 proc. Po 23 mėn. stebėjimo laikotarpio 76 proc. pacienčių nebuvo nustatyta ligos progresavimo [134].

Kelių II fazės klinikinių tyrimų duomenimis, kartu atliekant chemoterapiją gemcitabinu ir suderintą spindulinį gydymą vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu segančioms pacientėms, atsakas į gydymą gautas iki 89–100 proc. atvejų. (2.3.2.1 lent.).

2.3.2.1 lentelė. Gimdos kaklelio vėžio gydymo rezultatai, gauti derinant gemcitabiną ir spindulinį gydymą

Literatūros šaltinis, klinikinių tyrimų fazė	Ligos stadija	Pacienčių skaičius	Gemcitabino dozė spindulinio gydymo metu	Atsakas į gydymą, proc.	Pacienčių išgyvenamumas, proc.
<i>P. Paranatuporn</i> ir bendr. [135], II fazė	IIIB	19	300 mg/m <sup>2</sup> /sav. 5 savaites	Bendrasis – 94,7 Visiškas – 89,4	1 metų – 100
<i>L. Cetina</i> ir bendr. [136], II fazė	IIIB esant inkstų funkcijos nepakankamumui bei IVB – 1 pacientė	9	300 mg/m <sup>2</sup> /sav. 5 savaites	Bendrasis – 89 Visiškas – 89	1 metų – 100
<i>AR. Poras</i> ir bendr. [137], II fazė	IB2–IVA	24	300 mg/m <sup>2</sup> /sav. 5 savaites	Bendrasis – 100, Visiškas – 100	Nėra duomenų
<i>JJ. Rodriguez-Peral</i> ir bendr. [138], II fazė	IB2–IVA	22	250 mg/m <sup>2</sup> /sav. 4 savaites	Bendrasis – 91, Visiškas – 91	Nėra duomenų
<i>K. Boualga</i> ir bendr. [139], I–II fazės	IIA–IVA	19	300 mg/m <sup>2</sup> /sav. 500 mg/m <sup>2</sup> /sav. 600 mg/m <sup>2</sup> /sav. 5 savaites	Bendrasis – 90 Visiškas – 74	3,6 metų – 47
<i>M. McCormack</i> ir bendr. [140], IB fazė	IB2–IIIB	10	50mg/m <sup>2</sup> /sav. 100mg/m <sup>2</sup> /sav. 150mg/m <sup>2</sup> /sav	Nėra duomenų	2,4 metų – 90

mg/m<sup>2</sup>/sav. – miligramai kvadratiniam kūno paviršiaus plotui per savaitę.

*L.Cetina* ir bendraautorai [136] šį derinį skyrė pacientėms, kurioms buvo diagnozuotas IIIB stadijos gimdos kaklelio vėžys, sukėles inkstų funkcijos nepakankamumą, ir kurioms gydymas cisplatina buvo negalimas dėl toksinio poveikio inkstų funkcijai. Gautas 89 proc. atsakas į gydymą, visos pacientės sėkmingai baigė gydymą, pagerėjo inkstų funkcija, vertinta pagal kraujo serumo kreatinino koncentraciją bei kreatinino klirensą.

Nors karboplatina pasižymi radiosensibilizuojančiu poveikiu naudojant ją kartu su spinduliniu gydymu ir yra mažiau toksiška nei cisplatina, tačiau, deja, gydymas ja kartu su spinduliniu gydymu mažiau efektyvus nei standartinis chemospindulinis gydymas cisplatinos pagrindu. Tiriant karboplatiną derinius su kitais citostatikais (docetakseliu, tegafuru, 5-fluorouracilu) spindulinio gydymo metu, pranašumo, palyginti su standartiniu chemospinduliniu gydymu, nenustatyta, o toksinis poveikis organizmui atskirais atvejais buvo didesnis [141–149].

I–II fazės klinikinių tyrimų metu buvo tyrinėjami ir kiti citostatikai (paklitakselis, tegafuras, topotekanas, irinotekanas), taikomi kartu su spinduliniu gydymu vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio atvejais [150–153].

Apibendrinant galima teigti, jog chemospindulinis gydymas ne platinos pagrindo citostatikais yra efektyvesnis nei vien spindulinis gydymas, tačiau mažiau efektyvus nei chemospindulinis gydymas cisplatinos pagrindu. Chemospindulinis gydymas ne platinos pagrindu gali būti svarstomas kaip gydymo alternatyva pacientėms, kurioms dėl bendrosios organizmo būklės, inkstų funkcijos nepakankamumo ar kitų priežasčių cisplatinos vartojimas negalimas.

*Radiosensibilizuojančių citostatikų deriniai cisplatinos pagrindu.* Kaip minėta, chemospindulinis gydymas cisplatinos pagrindu išlieka šiuolaikiniu gydymo standartu. Tęsiami tyrimai, ieškant optimalaus cisplatinos ir kito citostatiko derinio, skiriamo kartu su spinduliniu gydymu.

*Y.S. Kim* ir bendraautorių [154] atlikto atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo duomenimis, palyginus gydymo saugumą ir efektyvumą, taikant vietiškai

išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms spindulinio gydymo metu cisplatinos ir 5-fluorouracilo derinį, su gydymo saugumu ir efektyvumu naudojant vien cisplatiną, skirtumo tarp atsako dažnio, pacienčių išgyvenamumo nesant ligos progresavimo ar bendrojo išgyvenamumo nebuvo nustatyta, o 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis kraujodaros sistemai minėtų citostatikų derinio grupėje buvo ženkliai didesnis (43 proc., palyginti su 26 proc.,  $p=0,037$ ). Reikia pažymėti, kad klinikiniai cisplatinos ir 5-fluorouracilo derinio tyrimai vis dar tęsiasi. *I.J. Choi* ir bendraautoriai [155] dar kartą įvertino šio derinio saugumą ir efektyvumą. Gydytos 57 pacientės, sergančios IIB–IVA stadijų ir didelių matmenų (angl. *bulky*) IB2–IIA stadijų gimdos kaklelio vėžiu. Bendrasis atsakas į gydymą nustatytas 91,5 proc. pacienčių, o 5 metų bendrasis išgyvenamumas ir 3 metų išgyvenamumas nesant ligos progresavimo buvo atitinkamai 69,4 proc. ir 74,9 proc. Kito klinikinio tyrimo, atlikto *E.S.Sol* ir bendraautorių [156], metu buvo lyginti chemospindulinio gydymo rezultatai, gauti paskyrus pacientėms cisplatinos ir 5-fluorouracilo derinį bei cisplatinos ir paklitakselio derinį. Gydytos pacientės, sergančios vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo tiek palyginus 5 metų bendrojo pacienčių išgyvenamumo, tiek išgyvenamumo nesant ligos progresavimo duomenis. Cisplatinos ir paklitakselio derinio grupėje buvo didesnis toksinio poveikio kraujodaros sistemai ir periferinių neuropatijų dažnis bei mažesnis toksinis poveikis virškinamojo trakto sistemai (pykinimas), palyginti su toksiniu poveikiu cisplatinos ir 5-fluorouracilo derinio grupėje.

Kelių II fazės klinikinių tyrimų metu vertintas cisplatinos ir gemcitabino, paskyrus juos kartu su standartiniu spinduliniu gydymu, efektyvumas, gydant vietiškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį. Nustatytas atsakas į gydymą siekia 88,3–100 proc. (2.3.2.2 lent.).



2.3.2.2 lentelė. Gimdos kaklelio vėžio gydymo rezultatai, gauti taikant cisplatinos ir gemcitabino derinį ir spindulinį gydymą

Literatūros šaltinis, klinikinių tyrimų fazė	Ligos stadija	Pacienčių skaičius	Cisplatinos dozė	Gemcitabino dozė	Atsakas į gydymą, proc.	Išgyvenamumas, proc.
<i>J. Umanzor</i> ir bendr. [157], II fazė	IIA–IIIB	23	40 mg/m <sup>2</sup> /sav.	125 mg/m <sup>2</sup> /sav.	Bendrasis – 100, Visiškas – 90	2 metai – 85
<i>JJ. Zarba</i> ir bendr. [158], I–II fazės	IIB–IVA	36	40 mg/m <sup>2</sup> /sav.	75 mg/m <sup>2</sup> /sav. 100 mg/m <sup>2</sup> /sav. 125 mg/m <sup>2</sup> /sav. 150 mg/m <sup>2</sup> /sav.	Bendrasis – 97,3 Visiškas – 88,8	3 metai – 72
<i>AM. Alvarez</i> ir bendr. [159], I–II fazės	IB–IIIB	60	30 mg/m <sup>2</sup> 2k./sav.	20 mg/m <sup>2</sup> 2k./sav.	Bendrasis – 88,3, Visiškas – 85	4,2 metų – 68,3
<i>B. Chumworathayi</i> ir bendr. [160], I–II fazės	IB2–IVA	31	20 mg/m <sup>2</sup> /sav.	125 mg/m <sup>2</sup> /sav.	Bendrasis – 100 Visiškas – 96,8	1 metai – 96,8
<i>FA. Hashemi</i> ir bendr. [161], II fazė	IIB–IVA	30	35 mg/m <sup>2</sup> /sav.	60 mg/m <sup>2</sup> /sav.	Bendrasis – 100, Visiškas – 73,3	Neskelbta
<i>A.Duenas – Gonzalez</i> ir bendr. [162], II fazė	IB2–IIB	43	40 mg/m <sup>2</sup> /sav.	125 mg/m <sup>2</sup> /sav.	Visiškas (patologinis) – 77,5	Neskelbta

mg/m<sup>2</sup>/sav. – miligramai kvadratiniam kūno paviršiaus plotui per savaitę; 2k./sav. – du kartus per savaitę.

*A.Duenas-Gonzalez* ir bendraautorių [163] atlikto atsitiktinių imčių III fazės klinikinio tyrimo duomenimis, cisplatinos ir gemcitabino derinys, realizuojant šiuos citostatikus kas savaitę spindulinio gydymo laikotarpiu, pagerino vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių 3 metų išgyvenamumo rezultatus 9 proc., palyginti su rezultatais, gautais atliekant standartinį chemospindulinį gydymą vien cisplatinos pagrindu. Tačiau cisplatinos ir gemcitabino derinio grupėje pasireiškė dažnesnis 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis kraujodaros sistemai (86,5 proc., palyginti su 46,3 proc.,  $p < 0,001$ ). Gautiems rezultatams pastarojo derinio grupėje galėjo daryti įtaką tai, kad pacientėms buvo realizuoti dar ir du adjuvantinės chemoterapijos ciklai cisplatina ir gemcitabinu.

Metastazavusiam/recidyvavusiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti yra efektyvus ir plačiai naudojamas cisplatinos ir topotekano derinys. Šio citostatikų derinio efektyvumą ir saugumą vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, kai cisplatinos ir topotekano derinys skiriamas kas savaitę kartu atliekant spindulinį gydymą, II fazės klinikinio tyrimo metu tyrė *T.A. Gatliffe* ir bendraautoriai [164]. Toksinis poveikis kraujodaros sistemai, dažniausiai 2 ar didesnio nei 2 laipsnio neutropenijos, 54 proc. atvejų sąlygojo citostatikų infuzijos atidėjimą. Vis dėlto 85 proc. pacienčių buvo realizuoti 5 iš planuotų 6 chemoterapijos ciklų, nenaudojant granulocitų kolonijas stimuliuojančių veiksnių (GKSF; angl. *granulocyte colony stimulating factor*). Po vidutinio 22 mėn. stebėjimo laikotarpio 83,5 proc. pacienčių ligos progresavimo nebuvo nustatyta.

Tiriamas ir kitų derinių (karboplatinos ir paklitakselio, cisplatinos ir irinotekano, cisplatinos, paklitakselio ir ifosfamido, nedaplatinos ir paklitakselio) efektyvumas ir saugumas naudojant juos kartu su standartiniu spinduliniu gydymu vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti [147, 153, 165, 166].

Citostatikų derinių pritaikymą, siekiant pagerinti chemospindulinio gydymo rezultatus, dažnai riboja „persidengiantis“ (sutampantis) toksinis poveikis. Siekiant mažesnio toksinio poveikio organizmo sistemoms, bandomi

taikinių terapijos preparatų (pvz., kraujagyslių endotelio augimo veiksmų receptorių slopiklių, epidermio augimo veiksmų receptorių slopiklių, ribonukleotidų reduktazės slopiklių) ir standartinio chemospindulinio gydymo cisplatinos pagrindu deriniai, atliekama nemažai pradinių fazių klinikinių tyrimų tiriant erlotinibą, cetuksimabą, bevacizumabą. Susidomėjimą kėlė tirapazamino (3-amino-1,2,4-benzotriazino-1,4-dioksidas), kuris yra selektyviai aktyvinamas ir sukelia padidėjusį (suintensyvėjusį) LR formavimąsi hipoksiškuose naviko audiniuose, naudojimo galimybės. Tačiau atlikus III fazės GOG 219 tyrimą, negauta geresnių gydymo rezultatų nei išgyvenamumo nesant ligos progresavimo, nei bendrojo pacienčių išgyvenamumo atžvilgiu, taikant standartinį chemospindulinį gydymą su ar be tirapazamino vietiškai išplitusiam IB2–IVA stadijų gimdos kaklelio vėžiui gydyti [167].

### 2.3.3 Adjuvantinė chemoterapija

Dar viena kryptis vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti, yra adjuvantinės/konsoliduojančios chemoterapijos taikymas po spindulinio ar chemospindulinio gydymo. Ankstesniu laikotarpiu atliktų tyrimų metu buvo lygintas chemospindulinis gydymas ir adjuvantinė chemoterapija su vien spinduliniu gydymu. Pastaruoju metu atliekami tyrimai, kurių tikslas palyginti chemospindulinį gydymą ir adjuvantinę chemoterapiją su šiuo metu taikomu standartiniu chemospinduliniu gydymu.

*C.Vale* ir bendraautorių [124] atliktoje chemospindulinio gydymo tyrimų metaanalizėje analizuoti ir dviejų klinikinių tyrimų duomenys, kai chemospindulinio gydymo su po jo atliekamos adjuvantinės chemoterapijos efektyvumas buvo lygintas su vien spindulinio gydymo efektyvumu. Viename šių tyrimų, kuriame dalyvavo 80 pacienčių, *N. Kantardzic* ir bendraatoriai [168] taikė cisplatinos ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) ir bleomicino ( $15 \text{ mg/m}^2$ ) derinį spindulinio gydymo metu ir po jo ir gautus rezultatus lygino su vien spindulinio gydymo metu gautais rezultatais. Tiriamoje grupėje nustatyti geresni gydymo rezultatai. Antrasis,

dominuojantis tyrimas šioje analizėje buvo SWOG (angl. *the Southwest Oncology Group*) tyrimas [169], kurio metu gydytos ankstyvųjų stadijų didelės rizikos gimdos kaklelio vėžiu sergančios pacientės. Atliekant šį tyrimą po radikalsios operacijos skirtu adjuvantinio spindulinio gydymo rezultatai buvo lyginami su adjuvantinio chemospindulinio gydymo, šiam naudojant cisplatinos ( $70 \text{ mg/m}^2$ ) ir 5-fluorouracilo ( $1000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$  1–3 d.) derinį, kartojamą kas 3 savaites, efektyvumu. Du chemoterapijos ciklai buvo realizuojami spindulinio gydymo metu ir dar du – po jo. Nustatytas 4 metų bendrasis išgyvenamumas – 71 proc., palyginti su 81 proc. tiriamojoje grupėje. Apibendrinus šių dviejų tyrimų rezultatus, nustatyta, kad chemospindulinio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos gydymo grupėje mirtingumo rizika sumažėjo 54 proc. (GS 0,46, 95 proc. PI 0,32 – 0,66,  $p < 0,001$ ), absoliuti 5 metų išgyvenamumo nauda pasiekta 19 proc. pacienčių. Reikia pažymėti, kad atlikti tyrimai buvo mažos apimties bei didesnę tiriamųjų dalį sudarė sergančios ankstyvųjų stadijų didelės rizikos gimdos kaklelio vėžiu pacientės. 2003 metais V. *Lorvidhaya* ir bendraautoriai [170] paskelbė 4 šakų klinikinio tyrimo duomenis. Buvo palyginti spindulinio gydymo, spindulinio gydymo kartu su adjuvantine chemoterapija, chemospindulinio gydymo bei chemospindulinio gydymo kartu su adjuvantine chemoterapija rezultatai gydant vietiškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį. Kartu su spinduliniu gydymu buvo taikomas mitomicino-C ( $10 \text{ mg/m}^2$ ) ir 5-fluorouracilo ( $300 \text{ mg/d}$ . *per os* 1–14 d.) derinys – 2 ciklai kas 4 savaites, o adjuvantinei chemoterapijai – 3 ciklai 5-fluorouracilo ( $200 \text{ mg}$  kasdien *per os* 4 savaites su 2 savaitių pertraukomis). Šis tyrimas parodė chemospindulinio gydymo pranašumą prieš vien spindulinį: išgyvenamumas nesant ligos buvo 65 proc., palyginti su 48 proc. ( $p < 0,001$ ). Išgyvenamumas nesant ligos pacienčių, kurioms skirta adjuvantinė chemoterapija po spindulinio ar po chemospindulinio gydymo, ženkliai nesiskyrė.

Nuo 1999 metų, kai chemospindulinis gydymas tapo vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo standartu, šis gydymas atliekant tyrimus buvo lyginamas su chemospinduliniu gydymu derinamu su adjuvantine chemoterapija.

*C.H. Choi* ir bendraautoriai [171] 2010 metais paskelbė nedidelio klinikinio tyrimo duomenis. Standartinio chemospindulinio gydymo efektyvumas buvo palygintas su chemospindulinio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos derinio efektyvumu. Chemospinduliniam gydymui buvo skiriama cisplatina ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) kas savaitę 6 savaites iš eilės arba cisplatinos ( $60 \text{ mg/m}^2$  1d.) ir 5-fluorouracilo ( $1000 \text{ mg/m}^2$  1–5 d.) derinio 3 ciklai kas 3 savaites režimu išorinės radioterapijos metu. Tiriamojoje grupėje adjuvantinei chemoterapijai po chemospindulinio gydymo naudotas toks pats cisplatinos ir 5-fluorouracilo derinys dar 3 ciklus. Atsako į gydymą dažnis tarp grupių nesiskyrė, tačiau po vidutinio 3 metų stebėjimo laikotarpio ligos progresavimas buvo nustatytas 41 proc. taikius standartinį chemospindulinį gydymą ir 26 proc. taikius chemospindulinį gydymą ir adjuvantinę chemoterapiją cisplatinos ir 5-fluorouracilo deriniu. Atokus (hematogeninis) ligos progresavimas buvo dažnesnis taikant standartinį chemospindulinį gydymą (23 proc.) nei chemospindulinį gydymą ir adjuvantinę chemoterapiją (8 proc.) ( $p=0,06$ ). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių, vertinant lokalų–regioninį ar limfogeninį atkryčio dažnį, nebuvo. Pacienčių, kurioms buvo taikytas chemospindulinis gydymas ir adjuvantinė chemoterapija, išgyvenamumas nesant ligos progresavimo duomenų analizės metu buvo 70 proc., o bendrasis išgyvenamumas – 93 proc., o pacienčių, kurioms taikytas vien standartinis chemospindulinis gydymas – 55 proc. ir 70 proc. atitinkamai. Chemospindulinio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos grupėje neutropenijų nustatyta 10,9 proc., palyginti su 4,7 proc. atvejų vien chemospindulinio gydymo grupėje, kitų 3 ir 4 laipsnio toksinio poveikio skirtumų tarp grupių nenustatyta.

*A. Duenas-Gonzalez* ir bendraautoriai [163] 2011 metais paskelbė 515 lokaliai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių tyrimo duomenis. Standartinis chemospindulinis gydymas (kontrolinė grupė) cisplatinos pagrindu buvo lyginamas su chemospinduliniu gydymu, kuriam naudotas cisplatinos ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) ir gemcitabino ( $125 \text{ mg/m}^2$ ) derinys kas savaitę 6 savaites išorinio spindulinio gydymo metu, vėliau adjuvantinei chemoterapijai buvo skiriami 2

ciklai cisplatinos (50 mg/m<sup>2</sup> 1d.) ir gemcitabino (1000 mg/m<sup>2</sup> 1,8 d.), kartojant ciklą kas 3 savaites (tiriamoji grupė). Reikšmingai pagerinti 3 metų gydymo rezultatai tiriamosios grupės naudai: išgyvenamumas nesant ligos progresavimo buvo 74 proc., palyginti su 65 proc. kontrolinėje grupėje (GS 0,68, 95 proc. PI, 0,49–0,95, p=0,023), bendrasis išgyvenamumas atitinkamai 80 proc. ir 69 proc. (GS 0,68, 95 proc. PI, 0,49–0,95, p=0,022). Lokalaus atkryčio dažnis tarp grupių nesiskyrė (11 proc., palyginti su 16 proc.). Tyrimo rezultatų interpretavimą sunkina tai, jog chemospindulinio gydymo metu tarp gydymo grupių naudotas skirtingas chemoterapijos režimas, todėl nėra visiškai aišku, ar chemospindulinio gydymo naujumas, ar adjuvantinė chemoterapija lėmė geresnius gydymo rezultatus. Be to, 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis organizmo sistemoms buvo ženkliai didesnis tiriamojoje grupėje: 87 proc., palyginti su 46 proc. atvejų kontrolinėje grupėje, konstatuotos 2 mirtys, susijusios su adjuvantine chemoterapija. Tai riboja šio gydymo režimo pritaikomumą šiandieninėje klinikinėje praktikoje.

Atlikta taip pat nedidelės apimties (pritaikius įvairias metodikas) klinikinių tyrimų I–II fazių lygiu siekiant įvertinti kitų citostatikų – kapecitabino, epirubicino, karboplatinos ir paklitakselio – ar jų derinių panaudojimo galimybes, skiriant juos kaip adjuvantinę chemoterapiją vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio atvejais. Atsižvelgiant į atliktų tyrimų heterogeniškumą tiek įtrauktų į tyrimą pacienčių, tiek gydymo schemų ir režimų atžvilgiu, galima teigti, jog adjuvantinės chemoterapijos po spindulinio ar chemospindulinio gydymo reikšmė vis dar nėra pakankamai aiški ir todėl tyrimai turėtų būti atliekami toliau. Nors dalies tyrimų duomenimis, gydymo rezultatai pagerėja, tačiau yra diskutuojama dėl atliktų tyrimų metodologijos, be to, pasireiškia didesnis toksinis poveikis, nėra aiški nauda pacienčių išgyvenimo trukmei. Reikalingi tolesni didesnio patikimumo lygio tyrimai siekiant nustatyti tokio gydymo naudą ir nepageidaujamą poveikį organizmui. Šiuo metu vykdomas Australijos ir Naujosios Zelandijos Ginekologinės onkologijos grupės (ANZGOG; angl.

*Australia and New Zeland Gynecological Oncology Group*) atsitiktinių imčių III fazės tyrimas, kuriuo siekiama nustatyti adjuvantinės chemoterapijos derinant paklitakselį ir karboplatiną 4 ciklą, realizuojamų po standartinio chemospindulinio gydymo, efektyvumą ir naudą bendrajam pacienčių išgyvenamumui [172].

#### **2.3.4. Neoadjuvantinė chemoterapija**

Nuo to laiko, kai 1983 metais *M.Friedlander* paskelbė pirmą publikaciją apie tai, jog gimdos kaklelio vėžys yra jautrus gydymui citostatikais, didelis skaičius II fazės ir keletas III fazės klinikinių tyrimų buvo atlikta tiriant neoadjuvantinės/indukcinės chemoterapijos naudą gydant gimdos kaklelio vėžį. Tikėtasi, jog neoadjuvantinė chemoterapija, skiriama prieš lokalų gydymo metodą, sumažins naviko dydį ir pagerins operabilumą arba, po chemoterapijos sumažėjus hipoksiškų naviko ląstelių frakcijai, navikas taps radiojautresnis, o sumažėjus navikui – sumažės apšvitinamų audinių tūris. Taip pat galima būtų tikėtis išgydyti subklinikines metastazes. Kadangi atlikti tyrimai buvo mažos apimties, pacientės, sergančios skirtingų stadijų gimdos kaklelio vėžiu, taikytos skirtingos metodikos, tai gautų duomenų vertinimas nėra tikslus, rezultatai kontroversiški [173, 174]. 2003 metais *J. Tierney* ir bendraautoriai [175] paskelbė 21 atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo duomenų metaanalizės rezultatus. Buvo nagrinėtos 2 skirtingos gydymo metodikos – neoadjuvantinė chemoterapija prieš operaciją bei neoadjuvantinė chemoterapija prieš spindulinį gydymą. Šios metodikos buvo lyginamos su vien spinduliniu gydymu.

*Neoadjuvantinės chemoterapijos efektyvumas prieš operaciją, palyginti su vien spindulinio gydymo efektyvumu.* Minėtos *J. Tierney* ir bendraautorių [175] atliktos metaanalizės duomenimis, palyginus 5 atsitiktinių imčių tyrimų rezultatus, pritaikius neoadjuvantinę chemoterapiją prieš radikalią operaciją (po jos atliekant ar neatliekant spindulinio gydymo) su vien tik spinduliniu gydymu, gautas ženklus gydymo efekto pagerėjimas neoadjuvantinės chemoterapijos ir operacijos naudai (GS 0,65,  $p=0,00004$ ): 5 metų bendrasis pacienčių išgyvenamumas pagerėjo 14

proc. (nuo 50 proc. iki 64 proc.). Dažniausiai šiuose tyrimuose buvo skiriamas intensyvus, trumpos trukmės chemoterapijos kursas: suminė cisplatinos dozė 100–300 mg/m<sup>2</sup>, intervalai tarp ciklų 10–21 d. Viename iš tyrimų skirta intraarterinė chemoterapija. Reikia pažymėti, kad, nepaisant šių rezultatų, neoadjuvantinė chemoterapija prieš operaciją netapo gydymo standartu, o išlieka naudojama tik klinikiniuose tyrimuose. Dėl atliktos metaanalizės duomenų diskutuojama, nes tirtų pacienčių skaičius (n=872) ir įvykių skaičius (n=388) yra mažas. Be to, dviejuose tyrimuose beveik visoms pacientėms tiriamajoje grupėje buvo taikomas pooperacinis spindulinis gydymas, o kituose dviejuose jis buvo taikomas beveik 30 proc. tiriamosios grupės pacienčių, kas taip pat daro įtaką gydymo rezultatams. Nėgana to, beveik pusė šioje metaanalizėje nagrinėjamų pacienčių dalyvavo viename Italijos atsitiktinių imčių multicentriniame tyrime [176]. 25 proc. šio tyrimo pacienčių nebaigė pagal protokolą planuoto gydymo, o išgyvenamumo nauda pasiekta tik esant IB ir II stadijoms, bet ne III gimdos kaklelio vėžio stadijos atvejais. Kaip minėta, vieno tyrimo metu chemoterapija atlikta intraarteriškai. Labai svarbus ir tas faktas, jog palyginamosios spindulinio gydymo grupės dozė į tašką A (70 Gy) buvo mažesnė už šiuo metu standartinio chemospindulinio gydymo metu realizuojamą dozę (85–90 Gy), nebuvo taip pat skiriamas spindulinis gydymas į paraaortinę zoną. Diskutuojama ir dėl į tyrimus įtrauktų stadijų heterogeniškumo (IB–II stadijos sudarė 74 proc., o III–IVA – 26 proc.) bei mažo IB stadijos liga sergančių pacienčių skaičiaus (maždaug 30 proc. visų pacienčių), kurioms teoriškai ir turėtų būti pasiekama didžiausia šio gydymo metodo nauda.

*Neoadjuvantinės chemoterapijos prieš operaciją efektyvumas, palyginti su vien operacijos efektyvumu.* 2007 metais paskelbto GOG-141 tyrimo tikslas buvo neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatiną (50 mg/m<sup>2</sup>) ir vinkristiną (1 mg/m<sup>2</sup>), kas 10 dienų realizuojant 3 šio derinio ciklus, ir operacijos – radikalią histerektomiją atliekant ir dubens/paraaortinę limfonodektomiją – gydymo efektyvumą ir saugumą palyginti su vien tokios pat apimties operacijos



efektyvumu ir saugumu. Į tyrimą įtraukta 288 pacienčių, sergančių IB stadijos liga. Atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją buvo 52 proc. atvejų (visiškas – 15, iš jų visiškas patologinis – 5 proc., dalinis atsakas – 37 proc.), tačiau negauta reikšmingo skirtumo tarp tyrimo šakų nei vertinant operacijos atlikimo galimybę (79 proc. neoadjuvantinės chemoterapijos grupėje, palyginti su 78 proc. vien operacijos grupėje), nei vertinant chirurginius-patologinius radinius. Nėgana to, nebuvo reikšmingo skirtumo įvertinus 3 ir 5 metų išgyvenamumo laikotarpio nesant ligos progresavimo rezultatus (operacija: atitinkamai 60,4 proc. ir 53,8 proc.; neoadjuvantinė chemoterapija ir operacija: atitinkamai 59,7 proc. ir 56,2 proc. pacienčių) bei bendrąjį pacienčių išgyvenamumą (operacija: atitinkamai 69,3 proc. ir 60,7 proc., neoadjuvantinė chemoterapija ir operacija: atitinkamai 67,7 proc. ir 63,3 proc. pacienčių). Apie 12 proc. pacienčių dėl patologinių radinių operaciniuose kraštuose ar metastazių sritiniuose limfmazgiuose teko taikyti pooperacinį spindulinį gydymą [177]. Gauti rezultatai leido GOG nerekomenduoti neoadjuvantinės chemoterapijos prieš operaciją IB stadijos liga sergančioms pacientėms ateities klinikiniuose tyrimuose.

Kitos metaanalizės duomenimis, neoadjuvantinė chemoterapija prieš operaciją pagerino išgyvenamumo iki prasidedant ligos progresavimui ir bendrojo išgyvenamumo rezultatus, palyginti su išgyvenamumu nesant ligos progresavimo ir bendrojo išgyvenamumu pacienčių, kurioms atlikta vien operacija. Minėtame tyrime gauti rezultatai buvo heterogeniški, todėl būtina tyrimus tęsti [173]. Reikia taip pat pažymėti, kad *J. Tierney* ir bendraautorių [175] metaanalizėje pateiktuose tyrimuose buvo naudojami šiuo metu nebeskiriami citostatikų deriniai, nėra duomenų apie naujų šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomų citostatikų derinių galimybes. Pastaruoju metu publikuotų II fazės klinikinių tyrimų duomenimis (2.3.4.1 lent.), naudojant naujesnius citostatikų derinius, atsakas į gydymą siekia 78–95 proc., rezektabilumas – 76–100 proc., visiškas patologinis (histologinis) atsakas – 8–36 proc. [178–184].

2.3.4.1 lentelė. II fazės tyrimų duomenys, gauti vertinant atsaką į neoadjuvantinę chemoterapiją gimdos kaklelio vėžio gydymo metu (modifikuota pagal *W. Termrungruaglert* ir bendr. [189])

Literatūros šaltinis	Neoadjuvantinės chemoterapijos režimas	Pacienčių skaičius	Ligos stadija	Atsakas į gydymą, proc.	Visiškas histologinis atsakas į gydymą, proc.
<i>G.Zanetta</i> ir bendr. [182]	Paklitakselis 175mg/m <sup>2</sup> 1 d. Cisplatina 50mg/m <sup>2</sup> 1 d. Ifosfamidą 5g/m <sup>2</sup> 1 d. Kas 3 sav.	38	IB2–IVA	84	16
<i>A.Duenas-Gonzalez</i> ir bendr. [185]	Cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> 1 d. Gemcitabinas 1000 mg/m <sup>2</sup> 1,8 d. Kas 3 sav.	41	IB2–IIIB	95	23
<i>T.Sugiyama</i> ir bendr. [186]	Cisplatina 60mg/m <sup>2</sup> 1 d. Irinotekanas 60mg/m <sup>2</sup> 1,8,15 d Kas 4 sav.	23	IB–IIB	78	Nėra duomenų
<i>S.Pignata</i> ir bendr. [187]	Cisplatina 80 mg/m <sup>2</sup> 1 d. Vinorelbinas 25 mg/m <sup>2</sup> 1,8 d. Kas 8 sav.	27	IB2–III	81,5	36
<i>A.Duenas-Gonzalez</i> ir bendr. [188]	Oksaliplatina 130 mg/m <sup>2</sup> 1 d. Gemcitabinas 1250 mg/m <sup>2</sup> 1,8 d Kas 3 sav.	10	IB-IIIB	80	14
<i>W.Termrungruaglert</i> ir bendr. [189]	Cisplatina 70 mg/m <sup>2</sup> 1 d. Gemcitabinas 1000 mg/m <sup>2</sup> 1,8 d Kas 3 sav.	28	IB2	89	8

Pavienių tyrimų duomenimis, visiškas pataloginis (histologinis) atsakas į gydymą koreliuoja su pacienčių išgyvenamumo pagerėjimu, todėl didesnės apimties atsitiktinių imčių tyrimai, įtraukiant į juos naujus ir efektyvesnius citostatikų derinius, yra būtini. Svarbiausias momentas, dar neleidžiantis plačiau rekomenduoti neoadjuvantinės chemoterapijos prieš operaciją, yra tai, jog, vertinant neoadjuvantinės chemoterapijos efektyvumą, šis metodas nėra palygintas su šiuo metu standartiniu chemospinduliniu gydymu. Šiuo metu atliekamas atsitiktinių imčių Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos (EORTC; angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) *EORTC 55994* tyrimas, kurio tikslas – palyginti vietiškai išplitusiu IB2–IIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių gydymo rezultatus, taikant neoadjuvantinę chemoterapiją (minimali suminė cisplatinos dozė 225 mg/m<sup>2</sup>, cisplatinos skiriama ne mažesnė nei 25 mg/m<sup>2</sup>/sav. dozė ir ne ilgesnė kaip 8 savaitių gydymo trukmė) prieš operaciją bei šiuo metu taikomą standartinį chemospindulinį gimdos kaklelio vėžio gydymą [213].

*Neoadjuvantinės chemoterapijos prieš spindulinį gydymą efektyvumas, palyginti su spindulinio gydymo efektyvumu.* Kitoje, antrojoje, anksčiau minėtos *J. Tierney* ir bendraautorių [175] atliktos metaanalizės šakoje buvo lyginamas neoadjuvantinės chemoterapijos, taikytos prieš spindulinį gydymą, efektyvumas su efektyvumu, taikant vien spindulinį gydymą. Buvo analizuojami 18 atsitiktinių imčių tyrimų, į kuriuos buvo įtraukta 2074 pacienčių, duomenys. Chemoterapijai naudoti įvarūs citostatikų deriniai cisplatinos pagrindu. Suminė cisplatinos dozė svyravo nuo 100 iki 320 mg/m<sup>2</sup>, intervalas tarp ciklų – nuo 18 iki 28 dienų; bendra jonizuojančiosios spinduliuotės dozė – nuo 55 iki 80 Gy, išorinio spindulinio gydymo dozė – nuo 40 iki 60 Gy, ertminio spindulinio gydymo – nuo 18 iki 80 Gy. Iš pradžių vertinant tyrimų duomenis neoadjuvantinės chemoterapijos naudos nebuvo nustatyta. Gauti rezultatai buvo aiškinami galimo kryžminio rezistentiškumo tarp chemoterapijos ir spindulinio gydymo išsivystymu. Tačiau dėl labai didelio statistinio heterogeniškumo toks bendras rezultatų vertinimas

nebuvo tikslus, todėl autoriai sugrupavo tyrimų duomenis pagal chemoterapijos intensyvumą bei realizuotą cisplatinos dozę. Tyrimuose, kuriuose chemoterapijos ciklai realizuoti daugiau nei kas 14 dienų, mirties rizika buvo didesnė 25 proc. (GS 1,25,  $p=0,005$ ), 5 metų bendrasis išgyvenamumas sumažėjo 8 proc. (nuo 45 iki 37 proc). Pablogėjo ir išgyvenamumas nesant vietinio ligos atkryčio ar išgyvenamumas nesant atokiųjų metastazių. Jei tarp ciklų intervalai buvo mažiau nei 14 dienų – mirties rizika sumažėjo 17 proc. (GS 0,83,  $p=0,046$ ), o 5 metų išgyvenamumo rezultatai pagerėjo 7 proc. (nuo 45 iki 52 proc.). Sugrupavus tyrimų rezultatus pagal cisplatinos dozės dydį, nustatytas 35 proc. mirties rizikos padidėjimas (GS 1,35,  $p=0,002$ ) ir 5 metų išgyvenamumo pablogėjimas 11 proc. (nuo 45 iki 34 proc.), jei cisplatinos dozė buvo mažesnė nei 25 mg/m<sup>2</sup>/sav., o tyrimuose, kurių metu pacientėms skirta ne mažesnė nei 25 mg/m<sup>2</sup>/sav. cisplatinos dozė, mirties rizika sumažėjo 9 proc. (GS 0,91,  $p=0,200$ ), 5 metų išgyvenamumo rezultatai pagerėjo 3 proc. (nuo 45 iki 48 proc.). Nors duomenų formaliai analizei nepakanka, tačiau panašu, jog neoadjuvantinės chemoterapijos taikymas neturi didesnės įtakos vėlyvųjų komplikacijų dažniui. Apibendrinus gautus duomenis, padaryta išvada, jog intensyvesnės dozės ir režimų neoadjuvantinė chemoterapija galėtų padėti išvengti naviko ląstelių repopuliacijos ir radiorezistentiškumo išsivystymo. Reikalingi tolesni tyrimai šia linkme, taikant neoadjuvantinę chemoterapiją prieš chemospindulinį gydymą intensyvesnėmis dozėmis ir režimais.

*Neoadjuvantinė chemoterapija prieš chemospindulinį gydymą.* Tyrimų, kuriuose neoadjuvantinė chemoterapija būtų skiriama prieš chemospindulinį gydymą nėra daug. A. Duenas-Gonzalez ir bendraautoriai [190] atliko II fazės klinikinį tyrimą, kuriame 41 vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančiai pacientei skirti 3 ciklai neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatinos (100 mg/m<sup>2</sup> 1d.) ir gemcitabino (1000 mg/m<sup>2</sup> 1ir 8 d.) pagrindu; kartojant ciklą kas 21 dieną. Objektivus atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją nustatytas 95 proc. pacienčių, visiškas atsakas – 7,5 proc., dalinis – 87,5 proc., ligos stabilizacija – 2,5 proc. ir

ligos progresija taip pat 2,5 proc. Neoadjuvantinė chemoterapija buvo gerai toleruojama, o pagrindinis toksinis gydymo poveikis buvo 3 ir 4 laipsnio neutropenija, atitinkamai 12 proc. ir 3 proc. atvejų. Po to 23 pacientės buvo operuotos, o 14 taikytas standartinis chemospindulinis gydymas cisplatinos pagrindu. Tarp šių 14 pacienčių 12 pasireiškė dalinis atsakas, 1 – stabilizacija ir 1 – progresavimas po anksčiau taikytos neoadjuvantinės chemoterapijos. Po chemospindulinio gydymo 93 proc. pacienčių nustatytas visiškas atsakas. Chemospindulinio gydymo metu pasireiškė 3 laipsnio toksinis poveikis kraujodaros sistemai – 21 proc. leukopenija, 7 proc. neutropenija. Kitas toksinis poveikis, dažniausiai virškinamojo trakto, urogenitalinei sistemai bei nuo cisplatinos kumuliacinės dozės priklausoma sensorinė neuropatija buvo 1 ir 2 laipsnio. Po vidutinio 15 mėn. stebėjimo 64 proc. pacienčių buvo gyvos ir 50 proc. – nepasireiškė ligos progresavimas.

*M. McCormack* ir bendraautorai [191] atliko II fazės klinikinį tyrimą, kurio metu 46 pacientėms skirta neoadjuvantinė chemoterapija paklitakseliu (80 mg/m<sup>2</sup>) ir karboplatina (AUC2) kas savaitę realizuojant 6 ciklus, po to atliekant standartinį chemospindulinį gydymą cisplatinos pagrindu. Bendrasis atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją buvo 70 proc., į visą gydymą pagal protokolą – 85 proc. atvejų. 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis kraujodarai neoadjuvantinės chemoterapijos metu nustatytas 11 proc. pacienčių, o kitoms organų sistemoms – 9 proc. pacienčių. Chemospindulinio gydymo metu 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis kraujodarai nustatytas 41 proc. pacienčių, o kitoms organų sistemoms pasireiškė 22 proc. pacienčių.

*R.B. Singh* ir bendraautorai [192] II fazės tyrimo metu neoadjuvantinei chemoterapijai atlikti skyrė paklitakselį (60 mg/m<sup>2</sup>) ir karboplatiną (AUC2) – kas savaitę 6 ciklus. Po to buvo realizuojamas standartinis chemospindulinis gydymas cisplatinos pagrindu. Gydytos 28 vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančios pacientės. Atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją pasireiškė 67,8 proc. pacienčių. Visiškas atsakas – 7,1 proc., dalinis – 60,7 proc., stabili liga – 25

proc. pacienčių ir 7,1 proc. pacienčių nustatytas ligos progresavimas. 24 pacienėms taikytas chemospindulinis gydymas, iš jų 23 pasiektas visiškas atsakas. 22 iš 23 pacienčių liga išliko neprogresavusi po vidutinio 12 mėn. (7–24 mėn.) stebėjimo laikotarpio. 3 ir 4 laipsnio neutropenija nustatyta atitinkamai 28,5 proc. ir 29 proc. pacienčių.

*J.F. Cueva* ir bendraautoriai [193] į II fazės klinikinį tyrimą įtraukė 25 vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančias pacientes. Joms neoadjuvantinės chemoterapijos metu buvo skiriama 2 ciklai paklitakselio (80 mg/m<sup>2</sup>) ir cisplatinos (33 mg/m<sup>2</sup>) derinio 1, 7, 15 ciklo dienomis, kartojant kas 28 dienos. Po to pacientėms taikytas standartinis chemospindulinis gydymas. Atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją nustatytas 84 proc. pacienčių (visiškas – 24 proc., dalinis – 60 proc.), atsakas į visą gydymą – 93 proc. (visiškas – 52 proc., dalinis – 41 proc.) pacienčių. Po 29 mėn. vidutinės stebėjimo trukmės 45 proc. pacienčių nustatytas ligos atkrytis. Vidutinė pacienčių išgyvenimo trukmė nesant ligos progresavimo – 33 mėn. (23–42 mėn.), bendroji išgyvenimo trukmė – daugiau nei 34 mėn. Tyrimo metu 3 ir 4 laipsnio toksinių reiškinių nebuvo.

Šiuo metu atliekamas III fazės klinikinis tyrimas, siekiant nustatyti paklitakselio ir karboplatinos derinio, skiriamo prieš standartinį chemospindulinį gydymą, reikšmę [194].

Taigi, nepaisant atliekamų klinikinių tyrimų, šiuo metu vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo rezultatai nėra pakankamai geri. Rekomenduojama toliau tęsti tyrimus, įtraukiant į juos naujus šiuolaikinius citostatikų derinius ar citostatikų bei taikinių terapijos derinius kartu su spinduliniu gydymu. Turėtų būti tiriama ir adjuvantinės chemoterapijos po spindulinio ar chemospindulinio gydymo nauda. Nors dalies tyrimų duomenimis, nustatoma adjuvantinio gydymo nauda, tačiau yra kritikuojama tyrimų metodologija, be to, pasireiškia didesnis toksiškumas, nėra aiški nauda pacienčių išgyvenimui. Reikalingi tolesni didelio patikimumo lygio tyrimai siekiant nustatyti tokio gydymo reikšmę ir nepageidaujamą poveikį organizmui. Neoadjuvantinės chemoterapijos

panaudojimo rezultatai kontroversiški. Tikėtina, jog intensyvesnių dozių ir režimų neoadjuvantinė chemoterapija galėtų padėti išvengti naviko ląstelių repopuliacijos ir radiorezistentiškumo išsivystymo.

Neabejotiną prognozinę reikšmę gimdos kaklelio vėžio atveju turi jau žinomi klinikiniai-patologiniai veiksniai: ligos stadija, naviko dydis, sritinių limfmazgių būklė, histologinis tipas, piktybiškumo laipsnis, invazija į limfagysles ir kraujagysles, naviko hipoksija, hemoglobino koncentracija kraujyje, tačiau ir esant identiškiems duomenimis, ligos atsakas į gydymą, pacienčių išgyvenamumas dažnai būna nevienodas. Tai skatina tolesnius mokslinius tyrinėjimus molekulinės biologijos, genetikos srityse, ieškant naujų prognozinių ir predikcinių veiksnių, kurie padėtų labiau individualizuoti gydymą, įgalintų pacientes suskirstyti į grupes pagal ligos agresyvumą, kas leistų parinkti efektyvesnę gydymo taktiką.

### 3. MEDŽIAGA IR METODAI

Perspektyvaus klinikinio tyrimo protokolas buvo inicijuotas ir sukurtas Nacionaliniame vėžio institute (anksčiau -Vilniaus universiteto Onkologijos institutas) (protokolo Nr. A7-14). Tyrimui atlikti buvo gauti Lietuvos bioetikos komiteto (2009-10-08 Nr.: P-09-61) ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (2009-11-19 Nr.: 12KL-219) leidimai. Tyrimas atliktas 2010–2013 metais. Dalyvės, prieš įtraukiant į tyrimą, susipažino su Asmens informavimo forma ir pasirašė Informuoto asmens sutikimo formą.

#### 3.1. Tyrimo dalyvių charakteristika

Tyrimo dalyvavo 94 moterys, jos buvo suskirstytos į 3 grupes:

1 grupę sudarė 36 moterys, kurioms diagnozuotas bei histologiškai patvirtintas vietiška išplitęs IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžys ir anksčiau nebuvo taikytas gydymas dėl gimdos kaklelio vėžio.

2 grupę sudarė 27 moterys, kurioms citologiniu gimdos kaklelio tyrimu buvo nustatyti žymūs plokščialąsteliniai intraepiteliniai pakitimai – HSIL (angl. *high grade squamous intraepithelial lesions*). Visoms šioms moterims buvo atlikta gimdos kaklelio konizacija ir histologiškai nustatyta III laipsnio intraepitelinė gimdos kaklelio neoplazija/karcinoma *in situ* – CIN3/CIS (angl. *cervical intraepithelial neoplasia III/carcinoma in situ*).

3 grupę sudarė 31 sveika savanorė moteris.

Amžius ir klinikinės-patologinės tyrimo dalyvių charakteristikos pateiktos 3.1.1 lentelėje. Visos dalyvės teigė, kad nerūkė, nevartojo vitaminų bei kitų antioksidantų, nesirgo miokardo infarktu bei lėtinėmis ligomis, tokiomis kaip cukrinis diabetas, reumatoidinis artritas, nekontroliuojama arterinė hipertenzija.



3.1.1 lentelė. Tirtų pacienčių pasiskirstymas pagal amžių ir klinikines-patologines charakteristikas

<b>Charakteristika</b>	<b>Gimdos kaklelio karcinoma sergančios pacientės, n = 36, n (proc.)</b>	<b>Ikinavikine liga sergančios pacientės, n=27</b>	<b>Sveikos moterys, n = 31</b>
Amžiaus vidurkis ± SN, m.	47,7 ± 8,08	41,5 ± 9,96	41,1 ± 9,27
Klinikinė FIGO stadija: II B III A III B	17 (47) 1 (3) 18 (50)		
Naviko morfologija: plokščialąstelinė karcinoma adenokarcinoma	33 (92) 3 (8)	CIN3/ karcinoma <i>in situ</i>	
Naviko piktybiškumo laipsnis: G1 G2 G3	4 (11) 6 (17) 26 (72)		
Funkcinė pacienčių būklė: ECOG = 0 ECOG = 1	32 (89) 4 (11)		

n – atvejų skaičius (proc.), FIGO – Ginekologų ir akušerių tarptautinė federacija, G1 – žemas piktybiškumo laipsnis, G2 – vidutinis piktybiškumo laipsnis, G3 – aukštas piktybiškumo laipsnis, ECOG – Rytų jungtinė onkologijos grupė

Pagal protokolą buvo numatytos 2 tyrimo dalys:

- klinikinė – taikyti naują intensyvios kas savaitės neoadjuvantinės chemoterapijos ir chemospindulinio gydymo derinį vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms;
- laboratorinė – nustatyti organizmo antioksidacinei sistemai funkcionuoti svarbius molekulinis ir genetinius veiksnius – GST fermento, jo genų polimorfizmo bei GST substrato GSH pokyčius sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu, sergančiųjų ikinavikine gimdos kaklelio patologija bei sveikų moterų kraujyje.

### **3.2. Klinikinė tyrimo dalis**

2010–2012 metų laikotarpiu į perspektyvinį klinikinį tyrimą įtrauktos 36 pacientės.

#### **3.2.1. Pacienčių atrankos kriterijai**

Įtrauktos 18–70 metų amžiaus pacientės, kurioms nustatytas vietiškai išplitęs IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžys; anksčiau netaikytas gydymas dėl gimdos kaklelio vėžio; pacienčių funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (ECOG, angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) kriterijų skalę  $\leq 1$ ; pasirašyta Informuoto asmens sutikimo forma.

Neįtraukimo į klinikinį tyrimą ir atšaukimo dalyvauti jame kriterijai buvo nestabili krūtinės angina, per 6 mėn. iki atrankinio vizito patirtas miokardo infarktas, nebaigta palaikomoji terapija esant gyvybei pavojingoms aritmijoms, plaučių hipertenzija, laboratorinių tyrimų rodikliai: absoliutus neutrofilų skaičius  $< 1,5 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius  $\leq 100 \times 10^9/l$ , hemoglobinas  $\leq 90 \text{ g/l}$ , kreatinino koncentracija kraujyje serume  $\geq 1,5$  kartus didesnė nei viršutinės normos riba, alanininės aminotransferazės (ALT) ir asparagininės aminotransferazės (AST)

koncentracija kraujo serume  $\geq 3$  kartus didesnė nei viršutinė normos riba, nėštumas, laktacija ir sunkios psichinės ligos.

Atrankos periodu buvo surenkama detali ligos ir gyvenimo anamnezė, įvertinami naviko biopsijos duomenys (naviko morfologija, piktybiškumo laipsnis), įvertinama objektyvi pacientės būklė, laboratoriniai kraujo tyrimai bei atliekamos diagnostinės procedūros naviko išplitimui įvertinti: vaginalinis, rektovaginalinis tyrimai, radiologiniai (rentgenografija, ultragarsinis tyrimas, kompiuterinė tomografija) krūtinės ląstos, pilvo ir dubens organų tyrimai, standartinė ir perfuzinė gimdos kaklelio kompiuterinė tomografija (KT), įtarus išplitimą į gretimus organus – cistoskopija, rektoskopija.

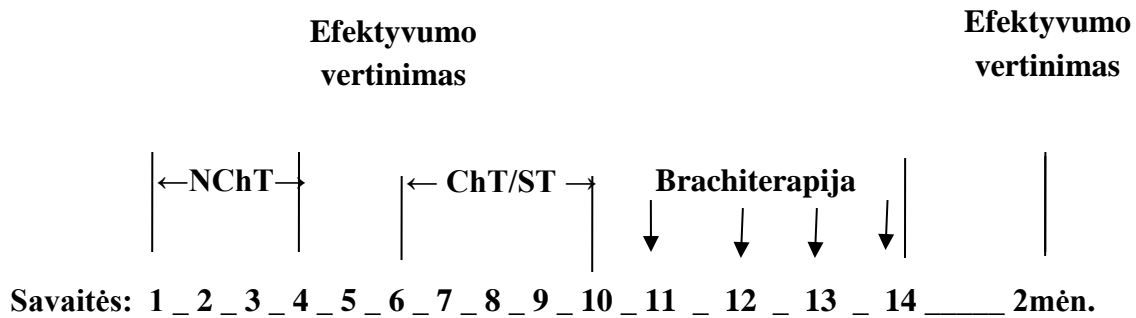
### **3.2.2. Pacienčių charakteristika**

Tyrimė dalyvavusių pacienčių amžiaus vidurkis –  $47,7 \pm 8,08$  metai (29–67 m.). Klinikinė FIGO stadija: IIB. – 47 proc. (n=17), IIIA. – 3 proc. (n=1), IIIB. – 50 proc. (n=18) pacienčių. KT tyrimu metastazės sritiniuose dubens limfmazgiuose (limfmazgis > 10mm) nustatytos 58 proc. (n=21) pacienčių, nenustatytos – 42 proc. (n=15). Naviko morfologinio tyrimo rezultatai: plokščialąstelinė karcinoma nustatyta 92 proc. (n=33) pacienčių, adenokarcinoma – 8 proc. (n=3). Piktybiškumo laipsnis G1 nustatytas 11 proc. (n=4) pacienčių, G2 – 17 proc., (n=6), G3 – 72 proc. (n=26). Funkcinė pacienčių būklė: ECOG = 0 – 89 proc. (n=32), ECOG = 1 – 11 proc. (n=4) pacienčių.

### **3.2.3. Gydomo ir tyrimų metodika**

Pagal tyrimo protokolą vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms buvo skiriamas trumpas, intensyvus (kas savaitę) neoadjuvantinės chemoterapijos kursas cisplatinos ir gemcitabino deriniu. Po jo buvo taikomas chemospindulinis gydymas – chemoterapija cisplatinos ir gemcitabino deriniu kas savaitę išorinio/nuotolinio spindulinio gydymo metu,

pratęsiant šį gydymą ertmine brachiterapija. Taikyto gydymo schema pateikiama 3.2.3.1 paveiksle.



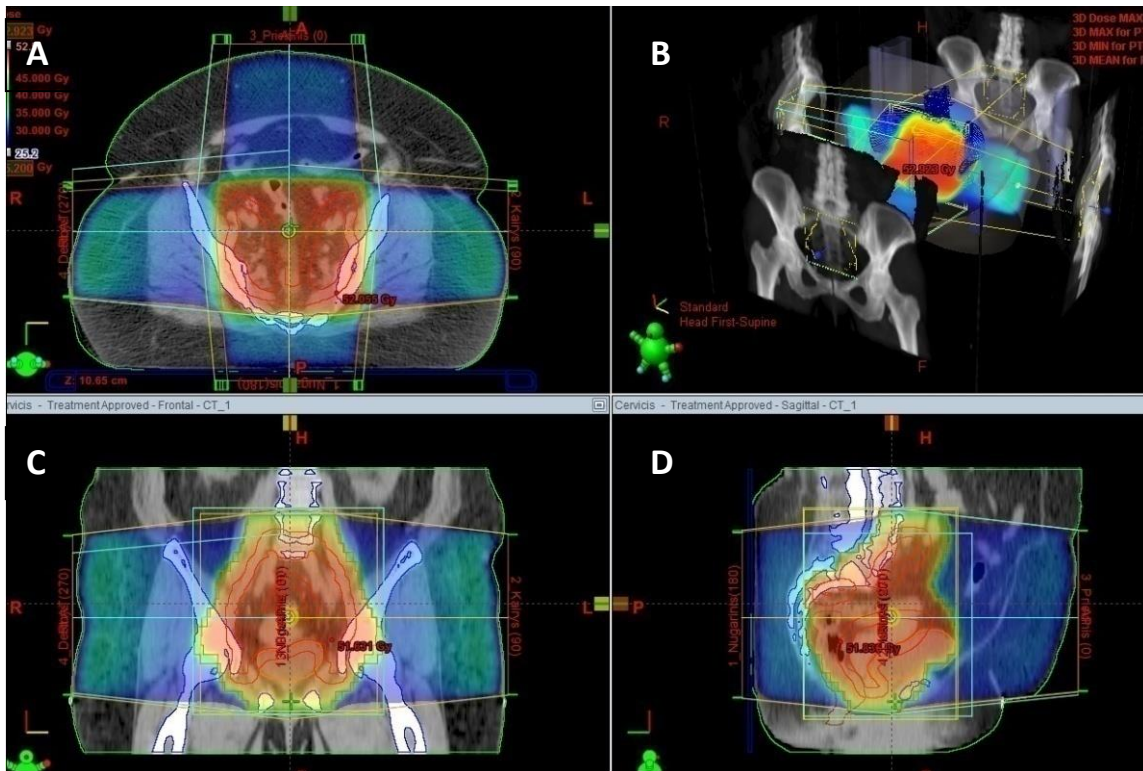
3.2.3.1 pav. Gydymo schema

NChT – neoadjuvaninė chemoterapija; ChT/ST – chemospindulinis gydymas.

Kiekvieną kartą prieš pradėdant taikyti chemoterapiją buvo vertinama pacientės savijauta, objektyvi būklė, atliekamas bendrasis kraujo tyrimas, kas 4 savaites – biocheminis kraujo tyrimas. Atsiradus šalutinių gydymo reiškinių, buvo taikomas standartinis jų gydymas.

*Neoadjuvantinė chemoterapija.* Skirta neoadjuvantinė chemoterapija derinant cisplatiną – 30 mg/m<sup>2</sup> į veną ir gemcitabiną – 125 mg/m<sup>2</sup> į veną 1 kartą per savaitę 4 savaites iš eilės. Taikyta standartinė citostatikų skiedimo, infuzijos trukmės, antiemetikų skyrimo metodika.

Baigus neoadjuvantinės chemoterapijos kursą, po 14 dienų buvo atliekamas vaginalinis, rektovaginalinis tyrimai bei standartinė ir perfuzinė KT gydymo efektui įvertinti. Atliktos KT, taikant imobilizacijos priemones, vaizdai buvo naudojami bendram nuotoliniam spinduliniam gydymui ir brachiterapijai planuoti, buvo paruošiamas trimačio konforminio (3D) išorinio spindulinio gydymo dozimetris planas (3.2.3.2 pav.).



3.2.3.2 pav. Gimdos kaklelio vėžio trimačio konforminio išorinio spindulinio gydymo planas. Paskirtosios jonizuojančiosios spinduliuotės dozės pasiskirstymas aksialiniame kompiuterinės tomografijos pjūvyje (A), trimačiame vaizde (B), koronarinėje rekonstrukcijoje (C), sagitalinėje rekonstrukcijoje (D)

*Chemospindulinis gydymas.* Skirta chemoterapija, derinant cisplatiną – 40 mg/m<sup>2</sup> į veną ir gemcitabiną – 125 mg/m<sup>2</sup> į veną 1 kartą per savaitę, nuotolinio spindulinio gydymo metu – 5 savaites iš eilės. Citostatikų infuzija buvo atliekama prieš spindulinio gydymo procedūrą.

Spindulinis gydymas buvo atliekamas apimant gimdos kaklelį, viršutinį makšties trečdalį, gimdą, priegimdžius bei sritinius (bendruosius bei vidinius klubinius, obturatorinius, presakralinius) limfmazgius. Nuotolinis spindulinis

gydymas realizuotas linijiniais greitintuvais: 15 MeV energija, vidutinė dozė (VD) 1,8–2,0 Gy, 25–28 frakcijos 5 dienas per savaitę, suminė dozė (SD) – 50–50,4 Gy.

Baigus nuotolinį spindulinį gydymą kartu su chemoterapija, buvo atliekamos 4 intraertminės brachiterapijos procedūros 1–2 kartus per savaitę bendrinės nejautos sąlygomis. Kiekvienos brachiterapijos procedūros metu realizuota po 7 Gy į tašką A, naudojant didelių dozės galių <sup>192</sup>iridžio šaltinį, SD – 28 Gy. Iš viso ekvivalentinė dozė, realizuota į naviką, buvo 89 Gy.

Baigus gydymą, po 2 mėnesių gydymo efektui įvertinti buvo atliekami kontroliniai vaginalinis bei rektovaginalinis tyrimai, onkocitologinis tyrimas (įtarus likutinį naviką – biopsija) ir kontroliniai radiologiniai tyrimai. Po to pacientės buvo stebimos pagal standartinę stebėjimo po gimdos kaklelio vėžio gydymo programą. Nustačius ligos progresavimą, buvo taikomas standartinis progresavusio gimdos kaklelio vėžio gydymas.

#### **3.2.4. Gydymo efektyvumo vertinimas**

Atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją buvo vertinamas atliekant ginekologinį tyrimą (vagalinį bei rektovagalinį tyrimus) bei kontrolinį standartinį ir perfuzinį KT tyrimą, kurio metu po neoadjuvantinės chemoterapijos įvertintas gimdos kaklelio dydis ir struktūra, priegimdžių bei sritinių limfmazgių būklė. Visišku atsaku į gydymą buvo laikomas naviko požymių išnykimas, daliniu atsaku į gydymą – navikinių požymių sumažėjimas. Naviko požymiams nepakitus buvo konstatuojama ligos stabilizacija, navikui padidėjus daugiau kaip 20 proc. ar atsiradus naujų pokyčių (metastazių) – ligos progresavimas.

Atsakas į atliktą gydymą pagal klinikinio tyrimo protokolą buvo vertinamas pagal ginekologinio tyrimo ir onkocitologinio tyrimo (įtarus likutinį naviką – biopsijos morfologinio tyrimo) duomenis. Visiškas atsakas į gydymą buvo nustatomas neradus klinikinių bei citologinių naviko požymių. Atsakui vertinti taip pat naudotas kontrolinis standartinis bei perfuzinis gimdos kaklelio KT tyrimas. Atokiosioms metastazėms (ligos progresavimui) ekskliuduoti buvo

atliekami kontroliniai radiologiniai (rentgenografinis, ultragarsinis, KT) krūtinės 1aštos, pilvo ir dubens organų tyrimai. Laikotarpis nesant ligos progresavimo buvo skaičiuojamas nuo gydymo pagal tyrimo protokolą pradžios iki ligos progresavimo nustatymo datos. Bendrojo pacienčių išgyvenimo trukmė buvo skaičiuojama nuo gydymo pagal tyrimo protokolą pradžios iki mirties datos.

Nepageidaujamos gydymo reakcijos buvo vertintos pagal tarptautinius nepageidaujamų reiškinių vertinimo kriterijus (CTCAE; angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 3.0), toksinis spindulinio gydymo poveikis vertintas remiantis tarptautiniais Spindulinio gydymo onkologijos grupės/Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos (RTOG/EORTC, angl. *Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of cancer*) spindulinio gydymo toksinio poveikio vertinimo kriterijais. Požymis vertintas naudojant 0–4 laipsnių sistemą (nuo visiško požymio nebuvimo iki labai ryškaus).

### **3.3. Laboratorinė tyrimo dalis**

Gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių kraujo ėminiai GSH, GST ir *GSTM1* bei *GSTT1* genų polimorfizmą tyrimams imti prieš pradedant gydymą, praėjus 2 savaitėms po neoadjuvantinės chemoterapijos (prieš pradedant chemospindulinį gydymą) ir praėjus 2 mėnesiams po chemospindulinio gydymo pabaigos. Pacienčių, kurioms buvo nustatyta ikinavikinė gimdos kaklelio patologija, ir sveikų moterų kraujo ėminiai imti vieną kartą. Moterims, kurioms buvo nustatyta ikinavikinė gimdos kaklelio patologija, kraujo ėminys imtas prieš gimdos kaklelio konizacijos procedūrą.

#### **3.3.1. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių nustatymas**

Ruošiant GSH ir GST tyrimams kraujas centrifuguotas 3000 aps./min. greičiu 30 min. Kraujo serumas iki tyrimo saugotas mikromėgintuvėlyje -70°C

temperatūroje. Serumo GSH ir GST kiekiai nustatyti ELISA metodu (CUSABIO, BIOTECH, Kinija) pagal gamintojo instrukcijas. Abiejų rinkinių naudojimo metodikos panašios, todėl aptariamoms kartu.

Visi rinkinyje naudoti reagentai prieš reakciją atšildyti iki kambario temperatūros. Rinkinyje buvo mikroplokštelės su šulinėliais, padengtos monokloniniais antikūnais, specifiniais žmogaus GSH ir GSTpi. Rinkiniuose esantys standartiniai ir kontroliniai mėginiai prieš tyrimą atskiesti skiedimo buferiniu tirpalu iki nurodytos koncentracijos.

Į mikroplokštelės šulinėlius buvo įpilama po 100 µl inkubacinio buferinio tirpalo, po to po 100 µl standartinių (žinomos GSH ir GST koncentracijos) ir tiriamųjų mėginių. Tada uždengiama plėvele ir inkubuojama 2 val. 37°C temperatūroje. Po inkubacijos skystis iš šulinėlių buvo nupilamas. Į kiekvieną šulinėlį buvo įpilama po 100 µl Biotino antikūno darbinio tirpalo ir inkubuojama 1 val. 37°C temperatūroje. Po inkubacijos skystis iš šulinėlių buvo nupilamas (plokštelė plaunama 3 kartus plovimo buferiniu tirpalu, naudojant jo po 200 µl į šulinėlį). Po to, į kiekvieną šulinėlį buvo įpilama po 100 µl HRP avidino darbinio tirpalo, uždengiama nauja plėvele ir inkubuojama 1 val. 37°C temperatūroje. Po inkubacijos skystis iš šulinėlių buvo nupilamas, plokštelė plaunama 5 kartus plovimo buferiniu tirpalu (200 µl į šulinėlį). Po to, į kiekvieną šulinėlį buvo įpilama po 90 µl paruošto tetrametilbenzidino (TMB) substrato tirpalo. Inkubuota tamsoje 10–30 min. esant 37°C temperatūrai. Reakcija buvo sustabdoma į šulinėlius įpylus po 50 µl buferinio tirpalo.

Sugertis matuota spektrofotometriškai mikroplokštelių skaitytuvu (*Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co*, Kinija), esant 450 nm bangos ilgiui. Koncentracijos mėginiuose apskaičiuotos pagal standartinę kreivę.

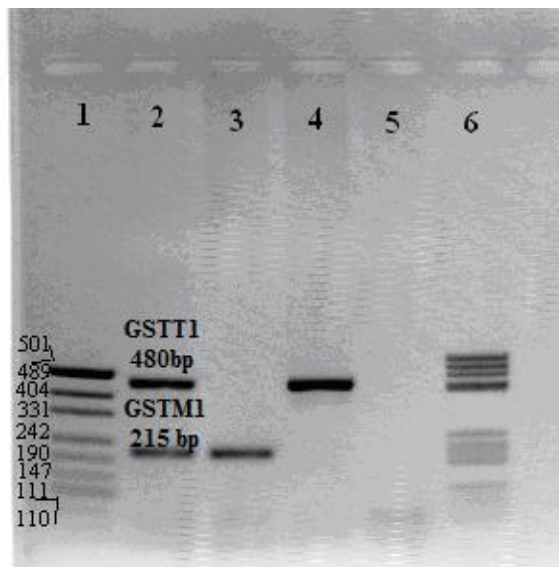


### 3.3.2. Glutatio S-transferazės (GST) genų *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmų nustatymas

*1 etapas. DNR gryninimas iš kraujo.* Genominei DNR gryninti iš kraujo naudotas *GeneJE Genomic DNA purification Kit* rinkinys (*Thermo Fisher, JAV*). Gryninimas vykdytas pagal gamintojo instrukcijas.

200 µl kraujo buvo sumaišoma su 400 µl lizuojančio buferinio tirpalo bei 20 µl proteinazės K tirpalo. Gautas mišinys 10 min. inkubuotas 56°C temperatūroje nuolat purtant. Po inkubacijos į tirpalą buvo pripilama 200 µl 96 proc. etanolio tirpalo, sumaišoma. Gautas lizatas buvo supilamas į gryninimo kolonėlę, centrifuguota 1 min. 6000 x g jėga. Kolonėlė buvo perkeliama į naują mikromėgintuvėlį. Pripylus 500 µl *Wash Buffer I* tirpalo, centrifuguota 1 min. 8000 x g jėga. Į kolonėlę pripylus 500 µl *Wash Buffer II* buferinio tirpalo, centrifuguota 3 min. maksimaliu greičiu. Kolonėlė buvo perkeliama į naują mikromėgintuvėlį. Pripylus 200 µl *Elution buffer* tirpalo, 2 min. inkubuota kambario temperatūroje. Centrifuguota 1 min. 8000 x g jėga. Kolonėlę išėmus, mikromėgintuvėlyje likdavo išgryninta DNR. Išgrynintos DNR koncentracija matuota *Nanodrop 2000* spektrofotometru (*Thermo Fisher, JAV*).

*2 etapas. Dauginė polimerazės grandininė reakcija.* *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmui identifikuoti atlikta dauginė polimerazės grandininė reakcija (PGR). Paruoštas reakcijos mišinys iš 5 µl DNR, 5 µl 10xPGR buferinio tirpalo, 3 µl MgCl<sub>2</sub> 25 mM, 1 µl dNTP 10 mM, 2 µl tiesioginio *GSTM1* pradmens, 2 µl atvirkštinio *GSTM1* pradmens, 2 µl tiesioginio *GSTT1* pradmens, 2 µl atvirkštinio *GSTT1* pradmens, 0,5 µl Taq DNR polimerazės ir vandens iki 50 µl. Polimerazės grandininė reakcija atlikta tokiu režimu: pradinis ciklas – denatūracija 2 min. 95°C temperatūroje; 30 vienodų ciklų: denatūraciją 1 min. 94°C temperatūroje; pradmens prisijungimas 1 min. 61°C temperatūroje; DNR grandinės ilginimas – 1 min. 72°C temperatūroje; ir galutinis ciklas – ilginimas 5 min. 72°C temperatūroje. PGR metodu gauti produktai analizuoti 1,5 proc. agarozės gelyje ir lyginti su DNR ilgio standartu. Gauti rezultatai fotografuoti UV šviesoje (3.3.2.1 pav.).



3.3.2.1 pav. *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo analizė dauginės polimerazės grandininės reakcijos metodu

1 takelyje – DNR ilgio standartas *pUCMixMarker 19*; 2 takelyje nustatytas *GSTT1* ir *GSTM1* laukinis tipas; 3 takelyje – *GSTT1* iškrita ir *GSTM1* laukinis tipas; 4 takelyje – *GSTT1* laukinis tipas ir *GSTM1* iškrita; 5 takelyje – *GSTT1* ir *GSTM1* iškritos; 6 takelyje – DNR ilgio standartas *pBR322 DNA/ BsuRI (Hae III)*.

### 3.4. Statistinė duomenų analizė

Kokybiniams požymiams vertinti buvo skaičiuojami reikšmių dažniai ( $n$ ) ir santykinų dažnių procentai (proc.). Duomenų skirstinio normalumas buvo tikrinamas naudojant *Shapiro-Wilk* kriterijų. Kadangi duomenys neatitiko normaliojo skirstinio, buvo naudojami neparametriniai metodai. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumui tikrinti buvo taikytas *Chi* kvadrato ( $\chi^2$ ) suderinamumo kriterijus. Kadangi tiriamoji imtis buvo nedidelė, palyginimui tarp grupių naudoti statistiniai testai, kurie yra rekomenduojami esant mažoms imtims.

Kiekybinių požymių poriniam palyginimui panaudotas *Vilkoksono* žymėtų rangų kriterijus priklausomoms imtims. Dviejų nepriklausomų imčių vidurkiams lyginti naudotas *Mann-Whitney* testas. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, jeigu  $p < 0,05$ . Išgyvenamumas analizuotas pritaikius Kaplano-Mejerio (angl. *Kaplan-Meier*) metodą. Išgyvenamumo kreivėms palyginti naudotas *long-rank* testas. Duomenų analizė atlikta naudojant duomenų analizės programų paketą IBM *SPSS 21.0* (Armonk, NY: IBM Corp, JAV, 2012).

## **4. REZULTATAI**

### **4.1. Klinikinė tyrimo dalis**

Klinikiniame tyrime dalyvavo 36 vietiškai išplitusiu IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu sergančios pacientės. Šio perspektyvinio klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas naujo intensyvaus neoadjuvantinės chemoterapijos bei po jos sekančio chemospindulinio gydymo derinio saugumas bei efektyvumas (atsakas į skirtą gydymą, laikotarpis nesant ligos progresavimo, bendrasis pacienčių išgyvenamumas). Gydymo efektyvumo rezultatai buvo palyginti tarp pacienčių, priklausomai nuo gimdos kaklelio vėžio stadijos.

#### **4.1.1. Pagal protokolą planuoto gydymo realizavimas**

Pacienčių, sergančių vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, gydymo pagal protokolą realizavimo duomenys pateikiami 4.1.1.1 lentelėje: neoadjuvantinė chemoterapija visiškai realizuota 97,2 proc. pacienčių, o išorinio spindulinio gydymo metu – 27,7 proc. pacienčių. Išorinis spindulinis gydymas visiškai atliktas 91,7 proc. pacienčių, brachiterapija – 88,9 proc.

#### 4.1.1.1 lentelė. Gydomo pagal protokolą realizavimas

Gydymas	n (%)
Neoadjuvantinė chemoterapija realizuota: iš dalies (3 infuzijos) visiškai (4 infuzijos)	1 (2,8) 35 (97,2)
Chemoterapija spindulinio gydymo metu realizuota: iš dalies (2 infuzijos) iš dalies (3 infuzijos) iš dalies (4 infuzijos) visiškai (5 infuzijos)	2 (5,6) 9 (25) 15 (41,7) 10 (27,7)
Išorinio spindulinio gydymo dozė realizuota: iš dalies visiškai	3 (8,3) 33 (91,7)
Brachiterapija realizuota: iš dalies visiškai	4 (11,1) 32 (88,9)

n – pacienčių skaičius.

#### 4.1.2. Gydomo efektyvumas

*Neoadjuvantinė chemoterapija.* Vertintas 36 pacienčių gydymo efektas (4.1.2.1 lent.). Klinikiniais ir radiologiniais tyrimais nustatytas atsako dažnis į neoadjuvantinę chemoterapiją 72,2 proc. (95 proc. PI 64,76–79,69) pacienčių (n=26). Visoms šioms pacientėms konstatuotas dalinis atsakas. Stabili ligos eiga konstatuota 27,8 proc. (95 proc. PI 20,31–35,24) pacienčių (n=10). Baigus neoadjuvantinę chemoterapiją ligos progresavimo nenustatyta nė vienai pacientei.

*Chemospindulinis gydymas.* Vertintas 34 pacienčių gydymo efektas. Dvi pacientės gydymo efektui įvertinti pagal tyrimo protokolą joms paskirtu laiku neatvyko, abi – dėl su tyrimu nesusijusių asmeninių priežasčių. Klinikinis ir citologinis atsakas į gydymą nustatytas 94,1 proc. (95 proc. PI 90,08–98,15) pacienčių (n=32), ligos progresavimas po gydymo – 5,9 proc. (95 proc. PI 1,85–9,92) pacienčių (n=2). Vienai pacientei nustatytas ligos progresavimas plaučiuose ir kirkšnių limfmazgiuose, kitai – kauluose (4.1.2.2 lent.).

4.1.2.1 lentelė. Tirtų pacienčių, sergančių vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją

Atsako pobūdis	Atsakas į gydymą							
	pacientės		pacienčių pasiskirstymas pagal stadijas					
	n	proc. (95 proc. PI)	II B stadija		III A stadija		III B stadija	
			n	proc. (95 proc. PI)	n	proc. (95 proc. PI)	n	proc. (95 proc. PI)
Dalinis atsakas	26	72,2 (64,76–79,69)	12	70,6 (59,54–81,64)	1	100	13	72,2 (61,67–82,78)
Stabili eiga	10	27,8 (20,31–35,24)	5	29,4 (18,36–40,46)	–	–	5	27,8 (17,22–38,33)

PI – pasikliautinis intervalas; n – pacienčių skaičius.

4.1.2.2 lentelē. Tirtu pacientu, serganu vietiski isplitusu gimdos kaklelio veziu, atsakas i atlikta pagal tyrimo protokola gydyma

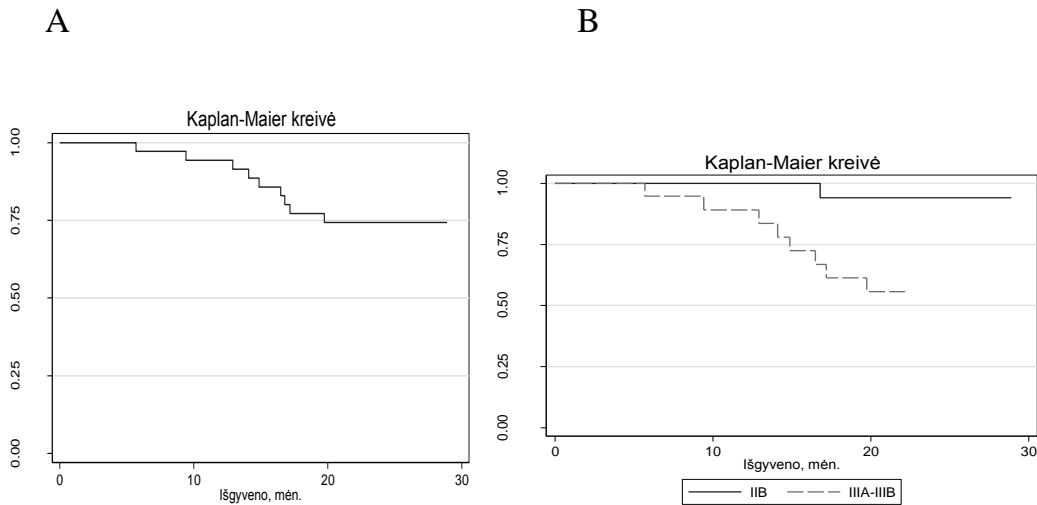
Atsako pobudis	Atsakas i gydyma							
	pacientes		pacientu pasiskirstymas pagal stadijas					
	n	proc. (95 proc. PI)	II B stadija		III A stadija		III B stadija	
			n	proc. (95 proc. PI)	n	proc. (95 proc. PI)	n	proc. (95 proc. PI)
Visisks atsakas	32	94,1 (90,08–98,15)	15	93,8 (87,70–99,80)	1	100	16	94,1 (88,41–99,82)
Ligos progresavimas	2	5,9 (1,85–9,92)	1	6,3 (0,20–12,30)	–	–	1	5,9 (0,18–11,59)

PI – pasikliautinis intervalas; n – pacientu skaičius.

Vertintas laikotarpis nesant ligos progresavimo (duomenų analizė atlikta 2014-11-01). Vidutinė pacienčių stebėjimo trukmė – 36 mėnesiai (24,5–54,5 mėn.). Vertinti 35 pacienčių duomenys, nes viena pacientė Nacionalinis vėžio instituto klinikoje nesilanko (emigravo). Duomenų analizės metu 71,4 proc. (95 proc. PI 63,79–79,06) pacienčių (n=25) ligos progresavimo nenustatyta, 28,6 proc. (95 proc. PI 20,94–36,21) pacienčių (n=10) liga progresavo. Per pirmuosius metus nuo gydymo pradžios liga progresavo – 8,6 proc. (95 proc. PI 5,80-11,40) pacienčių (n= 3), iš kurių dvi pacientės buvo tos, kurioms ligos progresavimas nustatytas iškart po gydymo. Vienai pacientei nustatytas lokalus progresavimas dubenyje, vienai – metastazės dubens kauluose ir vienai – kirkšnių limfmazgiuose ir plaučiuose. Praėjus dviem metams nuo gydymo pradžios, ligos progresavimas nustatytas – 28,6 proc. (95 proc. PI 24,08-33,12) pacienčių (n=10), įskaitant ir tas, kurių liga progresavo per pirmuosius metus (4.1.2.1 pav.). Metastazių lokalizacija: metastazės limfmazgiuose 14,3 proc. atvejų (n=5), lokalus progresavimas dubenyje – 11,4 proc. (n=4), metastazės plaučiuose – 8,6 proc. (n=3), kauluose – 5,7 proc. (n=2), kepenyse – 2,9 proc. (n=1) atvejų.

Pacienčių išgyvenamumas nesant ligos progresavimo buvo vertintas Kaplan-Mejer (angl. *Kaplan-Meier*) metodu (4.1.2.1 )





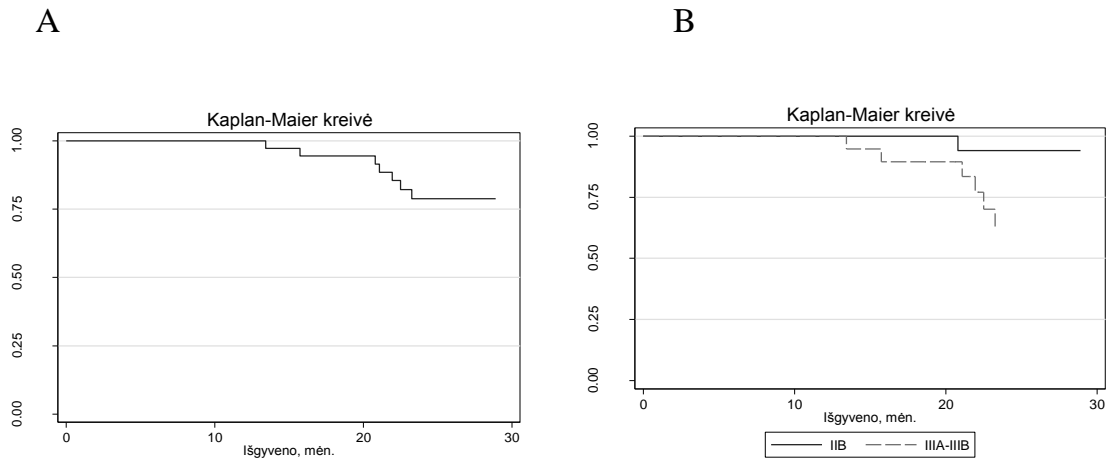
$p = 0,0091$

4.1.2.1 pav. Sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu išgyventas laikotarpis nesant ligos progresavimo: A – visos pacientės; B – pacientės priklausomai nuo ligos stadijos

Pacienčių išgyvenamumo nesant ligos progresavimo rezultatai buvo palyginti tarp pacienčių priklausomai nuo gimdos kaklelio vėžio stadijos. Iš 4.1.2.1 paveiksle pateiktų duomenų matyti, kad pacienčių, kurioms diagnozuota IIB gimdos kaklelio vėžio stadija, po joms taikyto neoadjuvantinės chemoterapijos ir chemospindulinio gydymo kurso išgyvenamumo nesant ligos progresavimo rezultatai statistiškai reikšmingai geresni, palyginti su pacienčių, kurioms diagnozuota III gimdos kaklelio vėžio stadija.

Duomenų analizės metu 75 proc. (95 proc. PI 70,67-79,33) pacienčių (n=27) buvo gyvos, 25 proc. (95 proc. PI 20,67-29,33) pacienčių (n=9) buvo mirusios. Vienus metus išgyveno visos pacientės (n=35), dvejus metus – 77,1 proc. (95 proc. PI 72,90-81,30) pacienčių (n=27). Vertinant bendrąjį pacienčių išgyvenamumą, atsižvelgiant į ligos stadiją, nustatyta, jog dvejus metus išgyveno 94,1 proc. (95 proc. PI 91,74-96,46) pacienčių (n=16), kurioms buvo nustatytas IIB stadijos gimdos kaklelio vėžys ir 57,8 proc. (95 proc. PI 52,86-62,74)

pacienčių (n=11), kurioms buvo nustatyta III stadijos gimdos kaklelio vėžys, o nustatytas skirtumas tarp šių pacienčių grupių buvo statistiškai reikšmingas (4.1.2.2 pav.).



$$p = 0.0229$$

4.1.2.2 pav. Sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu bendrasis išgyvenamumas: A – visos pacientės; B – priklausomai nuo ligos stadijos

Tęsimas mūsų atlikto perspektyvinio klinikinio tyrimo metu gydytų pacienčių stebėjimas. Numatoma penkerių metų išgyvenamumo rezultatus, taikius pacientėms intensyvų neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatina ir gemcitabinu, o vėliau – chemospindulinį gydymą, šiam naudojant tų pačių citostatikų derinį, palyginti su kitų tyrėjų gautais vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo rezultatais.

### 4.1.3. Gydomo saugumas

Neoadjuvantinė chemoterapija visiškai realizuota 97,2 proc. pacienčių. Vienai pacientei nerealizuota 1 infuzija dėl 3 laipsnio neutropenijos. Neoadjuvantinės chemoterapijos metu nustatytas toksinis poveikis kraujodarai: 2 laipsnio anemija – 22 proc. (n=8) pacienčių, 2 laipsnio leukocitopenija – 11 proc. (n=4), 2 laipsnio neutropenija – 25 proc. (n=9), 3 laipsnio – 8 proc. (n=3).

Chemospindulinio gydymo metu 69,4 proc. pacienčių buvo realizuota ne mažiau nei 4 citostatikų infuzijos. Išorinis spindulinis gydymas visiškai realizuotas 91,7 proc. pacienčių, iš dalies – 8,3 proc. pacienčių. 3 pacientėms dėl 3 laipsnio diarėjos išorinis chemospindulinis gydymas buvo laikinai sustabdytas, skirtas nepageidaujamų reiškinių gydymas. 2 pacientėms vėliau gydymas pagal protokolą buvo atnaujintas, 1- gydymas pagal protokolą nutrauktas, koregavus toksinius gydymo reiškinius, ši pacientė buvo operuota, jai nustatytas visiškas patologinis atsakas į gydymą. Brachiterapija pagal tyrimo protokolą visiškai realizuota 88,9 proc. pacienčių, iš dalies – 11,1 proc. pacienčių, iš kurių viena neatvyko tęsti gydymo dėl su tyrimu nesusijusių priežasčių, vienai nepavyko atlikti brachiterapijos procedūros dėl techninių (anatominių) kliūčių, viena buvo operuota ir viena neatvyko tęsti gydymo dėl 2 laipsnio astenijos. Chemospindulinio gydymo metu dažniausiai nustatytas toksinis poveikis kraujodarai, virškinimo sistemos ir šlapimo takų sistemos organams: 3 laipsnio anemija konstatuota 11 proc. (n=4) pacienčių, leukopenija – 47 proc. (n=17), neutropenija – 42 proc. (15), trombocitopenija – 17 proc. (n=6), diarėja – 8 proc. (n=3), 4 laipsnio leukopenija – 3 proc. (n=1), neutropenija – 5 proc. (n=2), trombocitopenija – 3 proc. (n=1). Kitas 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis, dažniausiai su diarėja susijęs elektrolitų disbalansas, chemospindulinio gydymo metu pasireiškė atitinkamai 12 proc. (n=5) ir 11 proc. (n=4) pacienčių. Taip pat nustatyta nedidelio laipsnio astenija, alanininės aminotransferazės (ALT), asparagininės aminotransferazės (AST), kreatinino koncentracijos padidėjimas. Toksinio poveikio duomenys detalčiai pateikti 4.1.3.1 lentelėje.

4.1.3.1 lentelė. Ūminės toksinės reakcijos, pasireiškusios tirtoms pacientėms, sergančioms vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu

Toksinis poveikis	Neoadjuvantinė chemoterapija				Chemospindulinis gydymas			
	I° n (proc.)	II° n (proc.)	III° n (proc.)	IV° n (proc.)	I° n (proc.)	II° n (proc.)	III° n (proc.)	IV° n (proc.)
Kraujodarai:								
Anemija	16 (44,4)	8 (22,2)	-	-	13 (36,1)	19 (52,8)	4 (11,1)	-
Leukopenija	13 (36,1)	4 (11,1)	-	-	3 (8,3)	15 (41,7)	17 (47,2)	1 (2,8)
Neutropenija	10 (27,8)	9 (25)	3 (8,3)	-	8 (22,2)	11 (30,5)	15 (41,7)	2 (5,5)
Trombocitopenija	23 (63,9)	-	-	-	16 (44,4)	13 (36,1)	6 (16,7)	1 (2,8)
Kitoms organų sistemoms								
Diareja	-	-	-	-	13 (36,1)	14 (38,9)	3 (8,3)	-
Cistitas	-	-	-	-	16 (44,4)	9 (25)	-	-
Pykinimas	8 (22,2)	-	-	-	6 (16,7)	4 (11,1)	-	-
Odos/gleivinių pokyčiai	-	-	-	-	2 (5,5)	3 (8,3)	-	-
Astenija	2 (5,5)	-	-	-	19 (52,8)	4 (11,1)	-	-
Kita	7 (19,4)	-	-	-	33 (91,7)	9 (25)	5 (13,9)	4 (11,1)

Tarp vėlyvųjų nepageidaujamų reakcijų radiacinis cistitas buvo 19 proc. (n=7) pacienčių, radiacinis proktitas – 8 proc. (n=3), pospindulinės fibrozės sukelta hidronefrozė – 11 proc. (n=4) ir žarnų nepraeinamumas, sukeltas sąaugų – 6 proc. (n=2). Tęsiamas pacienčių stebėjimas.

## **4.2. Laboratorinė tyrimo dalis**

### **4.2.1. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygis, moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, moterų, kurioms nustatyti intraepiteliniai gimdos kaklelio gleivinės pakitimai (ikinavikinė gimdos kaklelio patologija), bei sveikų moterų kraujo serume**

Nustatyti GSH ir GST lygiai sergančiųjų vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu (prieš gydymą, po neoadjuvantinės chemoterapijos (NCh) ir po chemospindulinio (ChST) gydymo), moterų, kurioms diagnozuota ikinavikinė gimdos kaklelio patologija – CIN3/CIS, bei sveikų moterų kraujo serume. Gauti duomenys pateikti 4.2.1.1 lentelėje.

Didžiausias GSH lygis nustatytas esant ikinavikinei gimdos kaklelio patologijai, mažiausias – sergančiosioms gimdos kaklelio vėžiu, o didžiausias GST lygis nustatytas sergančiosioms gimdos kaklelio vėžiu, mažiausias – esant ikinavikinei gimdos kaklelio patologijai.

Palyginus GSH ir GST koncentracijas kraujo serume tarp sergančių gimdos kaklelio vėžiu pacienčių (prieš gydymą), moterų, kurioms nustatyta ikinavikinė gimdos kaklelio patologija (prieš atliekant gimdos kaklelio konizaciją), bei sveikų moterų, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai (atitinkamai  $p=0,0001$  ir  $p=0,0008$ ).

4.2.1.1 lentelė. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygiai tirtųjų moterų kraujo serume

Grupė		GSH, $\mu\text{g/ml} \pm \text{SN}$	GST, $\text{ng/ml} \pm \text{SN}$
Sergančiosios gimdos kaklelio vėžiu (n=36)	Prieš gydymą	23,5 $\pm$ 13,97	0,58 $\pm$ 1,11
	po NChT	35,3 $\pm$ 24,83	0,76 $\pm$ 1,67
	po ChST*	32,0 $\pm$ 25,12	0,63 $\pm$ 0,90
Moterys, kurioms diagnozuota CIN3/CIS (n=27)		69,7 $\pm$ 19,77	0,26 $\pm$ 0,15
Sveikos moterys (n=31)		55,4 $\pm$ 20,14	0,48 $\pm$ 0,23

SN – standartinis nuokrypis; n – atvejų skaičius; CIN3/CIS – 3 laipsnio gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija/karcinoma *in situ*; NChT – neoadjuvantinė chemoterapija; ChST – chemospindulinis gydymas; \* - vertinti 34 pacienčių duomenys, nes 2 pacientės rezultatams įvertinti skirtu laiku neatvyko.

Analizuojant GSH ir GST lygius kraujo serume tarp atskirų grupių nustatyta, kad sergančiųjų vietiskai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu kraujo serume GSH lygis buvo ženkliai mažesnis ( $p=0,0001$ ), palyginti su GSH lygiu esant ikinavikinei patologijai bei sveikų moterų kraujo serume, o GST lygis sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu kraujo serume buvo didžiausias ir statistiškai reikšmingai ( $p=0,0095$ ) skyrėsi nuo GST lygio, nustatyto sveikoms moterims. Reikia pažymėti, kad sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu GST lygis buvo didesnis nei moterų, kurioms diagnozuota ikinavikinė gimdos kaklelio patologija, nors GST atžvilgiu tarp šių grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo. GSH lygis moterų, kurioms nustatyta ikinavikinė gimdos kaklelio patologija, buvo statistiškai reikšmingai didesnis ( $p=0,0006$ ), o GST lygis – mažesnis ( $p=0,001$ ), palyginti su GST lygiu sveikų moterų kraujo serume.

#### 4.2.2. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių pokyčiai gydomojo proceso metu

Ištirus pacienčių, sergančių IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu, GSH ir GST lygius kraujo serume priklausomai nuo taikyto gydymo, nustatytas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) GSH koncentracijos padidėjimas po neoadjuvantinės chemoterapijos. Toliau pacientėms taikant chemospindulinį gydymą GSH išliko to paties lygio kaip ir po neoadjuvantinės chemoterapijos. Statistiškai reikšmingų GST pokyčių gydomojo proceso metu nenustatyta (4.2.2.1 lent.).

4.2.2.1 lentelė. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių pokyčiai sergant gimdos kaklelio vėžiu gydomojo proceso metu

Rodikliai	n	Prieš gydymą (vidurkis $\pm$ SN)	n	Po neoadjuvantinės chemoterapijos (vidurkis $\pm$ SN)	n	Po chemospindulinio gydymo (vidurkis $\pm$ SN)
GSH, $\mu$ g/ml	36	23,51 $\pm$ 13,97*	36	35,29 $\pm$ 24,83*	34	32,01 $\pm$ 25,12
GST, ng/ml	36	0,58 $\pm$ 1,11	36	0,76 $\pm$ 1,67	34	0,63 $\pm$ 0,90

\*  $p < 0,05$

Suskirsčius gydytas pacientes pagal ligos stadijas, taip pat statistiškai reikšmingai padidėjo GSH lygis esant tiek IIB, tiek IIIB stadijai po taikytos neoadjuvantinės chemoterapijos; po chemospindulinio gydymo IIB stadijos atveju šio rodiklio reikšmės sumažėjo, palyginti su GSH lygiu po neoadjuvantinės chemoterapijos. Statistiškai reikšmingų GST lygio pokyčių gydomojo proceso metu nebuvo nustatyta nei IIB, nei IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms. Tačiau, po chemospindulinio gydymo palyginus tarpusavyje IIB bei IIIB pacienčių GST duomenis, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas –

didesnis GST lygis buvo sergančiųjų IIB stadijos gimdos kaklelio vėžiu kraujo serume (4.2.2.2 lent.).

4.2.2.2 lentelė. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių pokyčiai sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu kraujo serume gydomojo proceso metu priklausomai nuo ligos stadijos

<b>FIGO-II B</b>						
<b>Rodikliai</b>	<b>n</b>	<b>Prieš gydymą (vidurkis±SN)</b>	<b>n</b>	<b>Po neoadjuvantinės chemoterapijos (vidurkis±SN)</b>	<b>n</b>	<b>Po chemospindulinio gydymo (vidurkis±SN)</b>
GSH, μg/ml	17	23,51±13,97*	17	37,84±28,63*●	15	31,60±21,11●
GST, ng/ml	17	0,79±1,41	17	0,78±1,50	15	0,91±1,08○
<b>FIGO-III B</b>						
GSH, μg/ml	19	22,72±13,88*	19	33,01±21,42*	19	29,92±27,43
GST, ng/ml	19	0,40±0,74	19	0,74±1,85	19	0,39±0,59○

\*, ●, ○ p<0,05

Suskirsčius pacientus į grupes pagal radiologiniais metodais nustatytas metastazes sritiniuose limfmazgiuose, neradus metastazių sritiniuose limfmazgiuose (N0), nustatytas statistiškai reikšmingas GSH lygio sumažėjimas po chemospindulinio gydymo, palyginti su GSH lygiu po neoadjuvantinės chemoterapijos, o esant metastazių sritiniuose limfmazgiuose, GSH lygis statistiškai reikšmingai padidėjo po neoadjuvantinės chemoterapijos bei išliko statistiškai reikšmingai padidėjęs ir po chemospindulinio gydymo. Statistiškai reikšmingų GST lygio pokyčių priklausomai nuo limfmazgių būklės gydomojo proceso metu nebuvo: GST lygio padidėjimas po chemospindulinio gydymo



neradus metastazių limfmazgiuose bei po neoadjuvantinės chemoterapijos esant metastazių limfmazgiuose, buvo statistiškai nereikšmingas (4.2.2.3 lent.).

4.2.2.3 lentelė. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių pokyčiai sergant gimdos kaklelio vėžiu gydomojo proceso metu priklausomai nuo radiologiniais metodais nustatytų metastazių sritiniuose limfmazgiuose

N0						
Rodikliai	n	Prieš gydymą (vidurkis±SN)	n	Po neoadjuvantinės chemoterapijos (vidurkis±SN)	n	Po chemospindulinio gydymo (vidurkis±SN)
GSH, μg/ml	15	26,70±14,17	15	36,46±28,51●	13	26,77±21,43●
GST, ng/ml	15	0,45±0,37	15	0,38±0,30	13	0,84±1,19
N1						
GSH, μg/ml	21	21,23±13,72*●	21	34,46±22,54*	21	33,07±26,44●
GST, ng/ml	21	0,68±1,42	21	1,03±2,15	21	0,48±0,58

\*, ● p<0,05

Siekiant įvertinti GSH ir GST lygių pokyčius viso gydomojo proceso metu priklausomai nuo atsako į neoadjuvantinę chemoterapiją cisplatinos ir gemcitabino deriniu, pacientės buvo suskirstytos į 2 grupes: vienoje jų (n=26) nustatytas teigiamas (visoms pacientėms – dalinis) atsakas į gydymą, kitoje (n=10) nustatyta stabili ligos eiga. Reikia pažymėti, kad, esant teigiamam gydymo efektui, GSH lygis po taikyto gydymo citostatikais statistiškai reikšmingai padidėjo. Atlikus toms pačioms pacientėms minėtų rodiklių tyrimą po chemospindulinio gydymo, GSH lygis statistiškai reikšmingai sumažėjo, palyginti su jo lygiu po neoadjuvantinės chemoterapijos. Pacientėms, kurioms atsako į

neoadjuvantinę chemoterapiją nebuvo, statistiškai reikšmingų GSH ir GST lygių pokyčių gydomojo proceso metu nenustatyta (4.2.2.4 lent.).

4.2.2.4 lentelė. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių pokyčiai gydomojo proceso metu priklausomai nuo atsako į neoadjuvantinę chemoterapiją

Rodikliai	n	Prieš gydymą (vidurkis±SN)	n	Po neoadjuvantinės chemoterapijos (vidurkis±SN)	n	Po chemospindulinio gydymo (vidurkis±SN)
<b>Teigiamas atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją</b>						
GSH, μg/ml	26	25,08±14,83*	26	38,39±23,60*●	26	33,21±26,19●
GST, ng/ml	26	0,48±0,67	26	0,66±1,58	26	0,56±0,92
<b>Atsako į neoadjuvantinę chemoterapiją nebuvo</b>						
GSH, μg/ml	10	19,41±11,05	10	27,24±27,41	10	24,55±19,74
GST, ng/ml	10	0,85±1,85	10	1,01±1,95	10	0,77±0,78

\*, ● p<0,05.

Baigus visą pagal protokolą numatytą chemospindulinį gydymą, 2 pacientės gydymo efektui įvertinti neatvyko, 2 – nustatytas ligos progresavimas, o 32 – visiškasis atsakas į gydymą. Įvertinus pastarųjų GSH ir GST pokyčius gydomojo proceso metu, nustatytas statistiškai reikšmingas GSH lygio padidėjimas po neoadjuvantinės chemoterapijos bei jo statistiškai reikšmingas sumažėjimas po chemospindulinio gydymo (4.2.2.5 lent.).

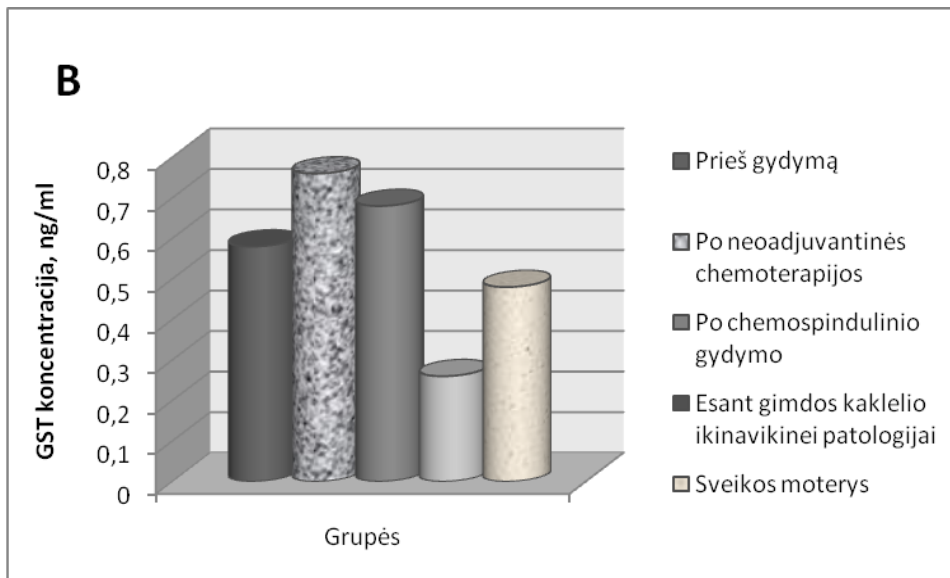
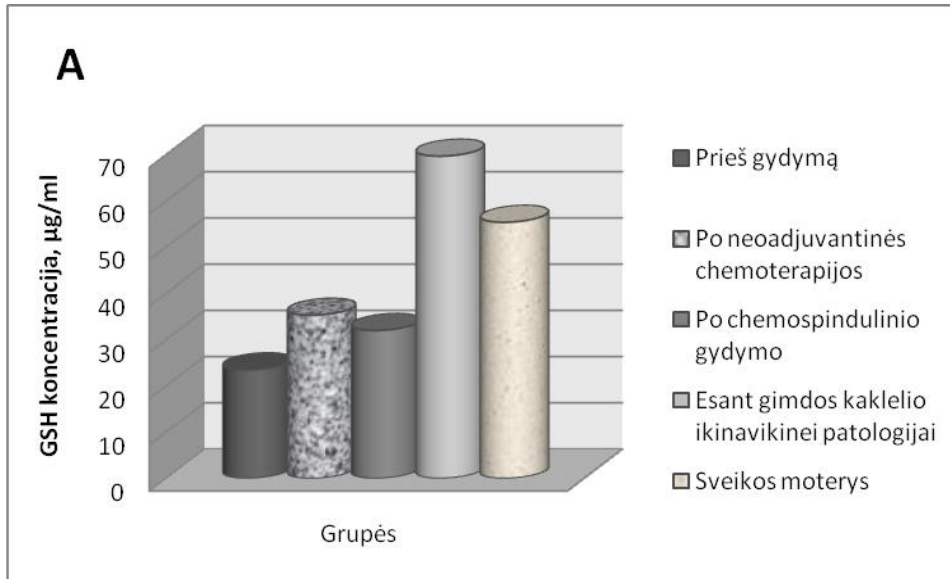
4.2.2.5 lentelė. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių pokyčiai gydomojo proceso metu priklausomai nuo visiško atsako į chemospindulinį gydymą

<b>Rodikliai</b>	<b>n</b>	<b>Prieš gydymą (vidurkis±SN)</b>	<b>n</b>	<b>Po neoadjuvantinės chemoterapijos (vidurkis±SN)</b>	<b>n</b>	<b>Po chemospindulinio gydymo (vidurkis±SN)</b>
GSH, μg/ml	32	23,42±14,38*	32	35,62±25,01*●	32	32,01±25,12●
GST, ng/ml	32	0,62±1,19	32	0,56±1,15	32	0,63±0,90

\*, ● p<0,05

Palyginus GSH ir GST lygius sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu moterų po chemospindulinio gydymo, moterų, turinčių intraepitelinį gimdos kaklelio gleivinės pokyčių bei sveikų moterų kraujo serume, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai (atitinkamai p=0,0001 ir p=0,0026).

Reikia pažymėti, kad GSH ir GST lygiai, nustatyti sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu kraujo serume praėjus 2 mėnesiams po gydymo, skyrėsi nuo GSH ir GST lygių, nustatytų sveikų moterų kraujo serume, t.y. sveikų moterų koncentracijos lygio nepasiekė. Taip pat sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu GSH ir GST lygiai reikšmingai skyrėsi, palyginti su sveikų moterų minėtų rodiklių lygiais tiek po neoadjuvantinės chemoterapijos, tiek ir po viso chemospindulinio gydymo (atitinkamai GSH μg/ml, p=0,0003 ir p=0,0001, atitinkamai GST ng/ml, p=0,011 ir p=0,088,) (4.2.2.1 pav.).



4.2.2.1 pav. Redukuoto glutationo (GSH) (A) ir glutationo-S-transferazės (GST) lygiai (B) gydomojo proceso metu ir jų palyginimas su moterų, kurioms diagnozuota gimdos kaklelio ikinavikinė patologija, ir sveikų moterų šių rodiklių atitinkamais lygiais

Toliau tęsiant pacienčių stebėjimą po gydymo, buvo vertinamas išgyvenamumas nesant ligos progresavimo. Per pirmuosius dvejus metus nuo gydymo pradžios liga progresavo 28,6 proc. pacienčių (n=10), tarp jų – 2 pacientėms, kurioms ligos progresavimas buvo nustatytas iš karto po chemospindulinio gydymo. GSH ir GST lygių pokyčių duomenys priklausomai nuo gimdos kaklelio vėžio progresavimo per pirmuosius dvejus metus nuo gydymo pradžios pateikiami 4.2.2.6 lentelėje. Toms pacientėms, kurių liga neprogresavo, nustatytas statistiškai reikšmingas GSH lygio padidėjimas po neoadjuvantinės chemoterapijos ir statistiškai reikšmingas sumažėjimas po chemospindulinio gydymo. Pacienčių, kurių liga progresavo per pirmuosius dvejus metus po gydymo, statistiškai reikšmingų GSH lygio pokyčių gydymo proceso metu nebuvo. Viena vertus, statistiškai reikšmingų GST lygio pokyčių vykstant gydymui nenustatyta, kita vertus, palyginus GST lygį po chemospindulinio gydymo nustatytas statistiškai reikšmingas GST lygio skirtumas nesant ligos progresavimo ir ligai progresuojant (4.2.2.6 lent.).

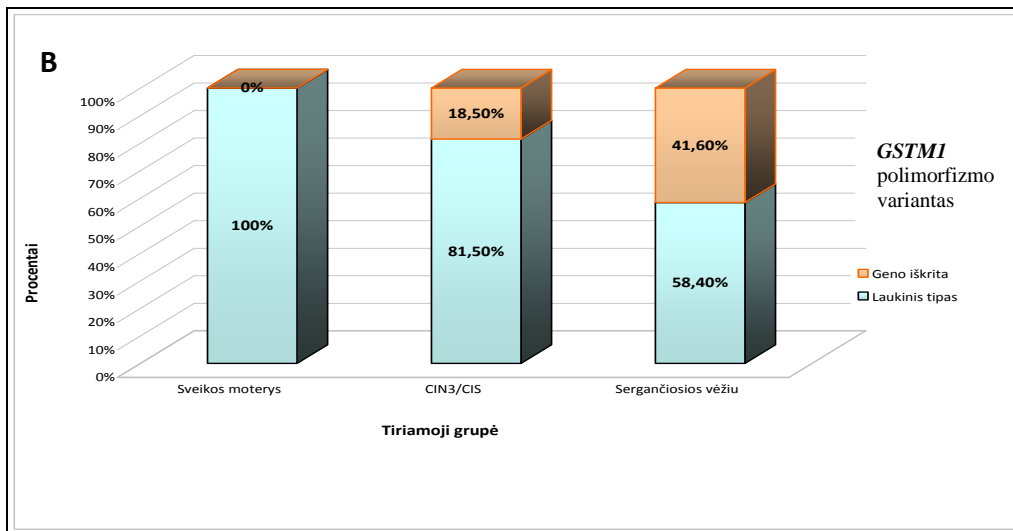
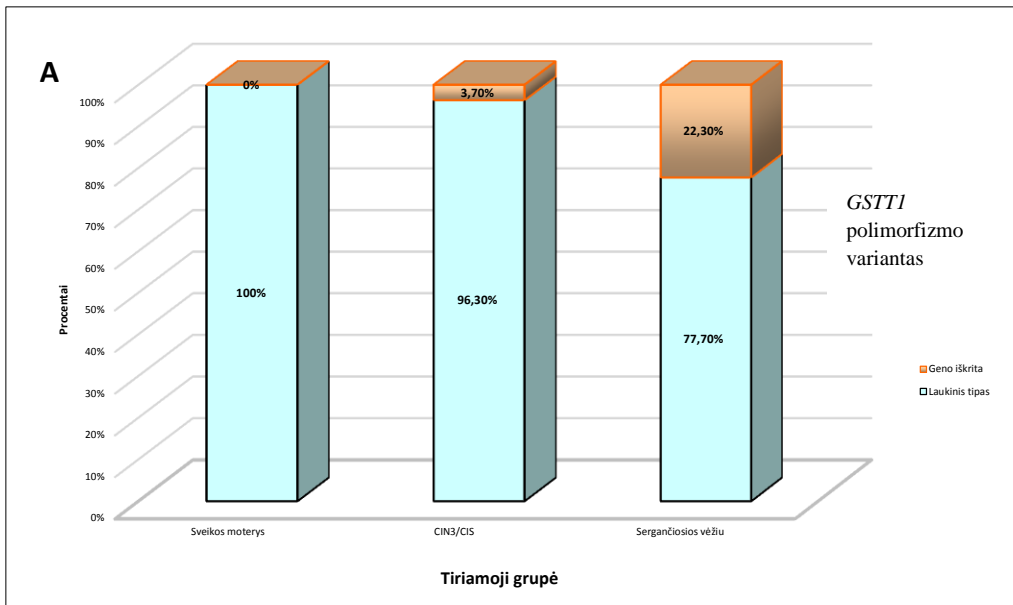
4.2.2.6 lentelė. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių pokyčiai sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu kraujyje po gydymo priklausomai nuo ligos progresavimo per pirmuosius dvejus metus po gydymo

Rodikliai	n	Prieš gydymą (vidurkis±SN)	n	Po neoadjuvantinės chemoterapijos (vidurkis±SN)	n°	Po chemospindulinio gydymo (vidurkis±SN)
<b>Nustatytas naviko progresavimas</b>						
GSH, µg/ml	25	24,20±15,44*	25	39,07±27,02*●	25	34,62±27,15●
GST, ng/ml	25	0,39±0,31	25	0,37±0,35	25	0,74±1,00○
<b>Nenustatyta naviko progresavimo</b>						
GSH, µg/ml	10	21,70±9,61	10	25,46±14,90	10	21,17±13,22
GST, ng/ml	10	1,10±2,03	10	1,77±2,99	10	0,33±0,32○

\*, ●, ○ p<0,05

#### **4.2.3. Glutathiono S-transferazės genų *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmo tyrimai**

Ištirus 31 sveikos moters *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmą, iškrita šiuose genuose nebuvo nustatyta nė vienai tiriamajai. Iš 27 pacienčių, kurioms buvo diagnozuoti ikivėžiniai gimdos kaklelio pakitimai (CIN3/CIS), *GSTM1* geno iškrita identifiukuota 18,5 proc. (n=5) pacienčių, o *GSTT1* geno iškrita – tik 3,7 proc. (n=1) pacienčių. Reikia pažymėti, kad iš 36 pacienčių, sergančių vietiskai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, *GSTM1* geno iškrita nustatyta 41,6 proc. (n=15) pacienčių, o *GSTT1* geno iškrita – 22,3 proc. (n=8) pacienčių. Nustatytas statistiskai reikšmingas pasiskirstymo skirtumas tarp visų tiriamųjų grupių (*GSTM1* atvejais  $p < 0,01$ , *GSTT1* atvejais  $p = 0,004$ ) (4.2.3.1 pav.).



4.2.3.1 pav. Glutathiono S-transferazės genų polimorfizmo pasiskirstymas tarp tiriamųjų moterų grupių; A – *GSTT1*, B – *GSTM1*

CIN3/ CIS – intraepitelinė gimdos kaklelio neoplazija 3 / karcinoma *in situ*

Toliau palygintas *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo pasiskirstymas tarp sveikų moterų ir moterų, kurioms konstatuoti ikivėžiniai gimdos kaklelio

pakitimai. Nustatytas statistiškai reikšmingas *GSTM1* geno polimorfizmo variantų pasiskirstymas tarp sveikų moterų ir moterų, kurioms konstatuoti ikivėžiniai gimdos kaklelio pakitimai, o *GSTT1* geno polimorfizmo atveju tarp šių grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo (4.2.3.1 lent.).

4.2.3.1 lentelė. Glutatio S-transferazės genų *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmo variantų pasiskirstymas tarp sveikų moterų ir moterų, kurioms nustatyti ikivėžiniai gimdos kaklelio pakitimai

Polimorfizmo variantas	<i>GSTM1</i>		<i>GSTT1</i>	
	sveikos moterys, n	nustatyta CIN3/CIS, n	sveikos moterys, n	nustatyta CIN3/CIS, n
Iškrita	0	5	0	1
Laukinis tipas	31	22	31	26
p	0,01		0,46	

n – atvejų skaičius, CIN3/CIS – intraepitelinė gimdos kaklelio neoplazija 3/karcinoma *in situ*.

Palyginus tarpusavyje sveikų moterų ir moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, grupes, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių tiek *GSTM1*, tiek *GSTT1* genų polimorfizmo atvejais (4.2.3.2 lent.).

4.2.3.2 lentelė. Glutatio S-transferazės genų *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmo variantų pasiskirstymas tarp sveikų moterų ir moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu

Polimorfizmo variantas	<i>GSTM1</i>		<i>GSTT1</i>	
	sveikos moterys, n	sergančios vėžiu moterys, n	sveikos moterys, n	sergančios vėžiu moterys, n
Iškrita	0	15	0	8
Laukinis tipas	31	21	31	28
p	0,001		0,005	

n – atvejų skaičius.



Statistiškai reikšmingas *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo variantų pasiskirstymo skirtumas nustatytas taip pat tarp moterų, kurioms buvo diagnozuoti ikivėžiniai gimdos kaklelio pakitimai, ir moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu (4.2.3.3 lent.).

4.2.3.3 lentelė. Glutationo S-transferazės genų *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmo variantų pasiskirstymas tarp moterų, kurioms nustatyti ikivėžiniai gimdos kaklelio pakitimai, ir moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu

Polimorfizmo variantas	<i>GSTM1</i>		<i>GSTT1</i>	
	nustatyta CIN3/ CIS, n	nustatytas vėžys, n	nustatyta CIN3/ CIS, n	nustatytas vėžys, n
Iškrita	5	15	1	8
Laukinis tipas	22	21	26	28
p	0,04		0,03	

n – atvejų skaičius, CIN3/CIS – intraepitelinė gimdos kaklelio neoplazija 3/karcinoma *in situ*.

Pacienčių, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo pasiskirstymas taip pat vertintas atsižvelgiant į ligos stadiją, naviko histologinį tipą, naviko diferenciacijos laipsnį, limfmazgių būklę (4.2.3.4 lent.).

4.2.3.4 lentelė. Glutatio S-transferazės genų *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmo variantų pasiskirstymas sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu kraujyje priklausomai nuo ligos stadijos, naviko diferenciacijos laipsnio, pokyčių limfmazgiuose ir naviko histologinio tipo

Parametras	<i>GSTM1</i>			<i>GSTT1</i>		
	Laukinio tipo, n	Iškrita, n	p	Laukinio tipo, n	Iškrita, n	p
Ligos stadija:						
IIB	10	7	0,955	13	4	0,858
IIIB	11	8		15	4	
Naviko diferenciacijos laipsnis:						
G1	3	1	0,348	4	0	0,138
G2	2	4		6	0	
G3	16	10		18	8	
Pokyčiai limfmazgiuose:						
N0	8	7	0,607	10	5	0,175
N1	13	8		18	3	
Naviko histologinis tipas:						
plokščialąstelinė karcinoma	21	12	0,032	25	8	0,334
adenokarcinoma	0	3		3	0	

n – atvejų skaičius.

Gauti tyrimo rezultatai neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo variantų ir ligos stadijos bei naviko diferenciacijos laipsnio. *GSTM1* geno iškrita buvo nustatyta 33,3 proc. (n=12) pacienčių, sergančių plokščialąsteline gimdos kaklelio karcinoma, ir 100 proc. pacienčių (n=3), sergančių gimdos kaklelio adenokarcinoma. 24,2 proc. (n=8) pacienčių, kurioms histologiškai buvo patvirtinta plokščialąstelinė karcinoma, nustatyta *GSTT1* geno iškrita ir nė vienai pacientei, sergančiai gimdos kaklelio adenokarcinoma, *GSTT1* geno iškrita nebuvo nustatyta.

Gauti tyrimų rezultatai taip pat neparodė ryšio tarp *GSTM1*, *GSTT1* genų polimorfizmo ir tiriamų pacienčių sritinių limfmazgių būklės (atitinkamai  $p=0,607$  ir  $p=0,175$ ).

*GSTT1* ir *GSTM1* polimorfizmo variantų pasiskirstymas priklausomai nuo gauto atsako į gydymą pateiktas 4.2.3.5 lentelėje.

4.2.3.5 lentelė. Glutatio S-transferazės genų *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmo variantų pasiskirstymas sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu kraujyje priklausomai nuo atsako į gydymą

Atsakas į gydymą	<i>GSTM1</i>			<i>GSTT1</i>		
	Laukinis tipas, n	Iškrita, n	p	Laukinis tipas, n	Iškrita, n	p
Atsakas į NChT: dalinis stabili liga	13 8	13 2	0,102	20 8	6 2	0,842
Atsakas į visą gydymą: visiškas atsakas progresavimas	19 1	13 1	0,938	25 2	7 0	0,480

n – atvejų skaičius; NChT – neoadjuvantinė chemoterapija.

Dalinis atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją buvo pasiektas 72,2 proc. (n=26) pacienčių, iš kurių 13 sergančiųjų buvo nustatyta *GSTM1* geno iškrita. Ligos stabilizacija konstatuota 27,8 proc. (n=10) pacienčių, iš kurių 2 pacientėms buvo nustatyta *GSTM1* geno iškrita. *GSTT1* geno iškrita buvo nustatyta 6 pacientėms, kurioms buvo diagnozuotas dalinis atsakas į neoadjuvantinį chemoterapinį gydymą ir 2 pacientėms, kurioms nustatyta ligos stabilizacija. Atsakas į atliktą chemospindulinį gydymą pagal protokolą buvo įvertintas 34 pacientėms (2 pacientės tyrimams neatvyko). Visiškas atsakas į gydymą nustatytas 94,1 proc. (n=32) pacienčių, iš kurių *GSTM1* geno iškrita nustatyta 13 pacienčių, o

*GSTT1* iškrita – 7 pacientėms. Ligos progresavimas diagnozuotas 5,9 proc. (n=2) pacienčių, iš kurių 1 pacientei nustatyta *GSTM1* geno iškrita. Įvertinus tyrimo rezultatus, statistiškai reikšmingo pasiskirstymo tarp *GSTM1* bei *GSTT1* genų polimorfizmo variantų ir atsako į gydymą tiek po neoadjuvantinės chemoterapijos, tiek po sudėtinio chemospindulinio gydymo nenustatyta.

Įvertinus *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmo variantų pasiskirstymą priklausomai nuo pacienčių ligos progresavimo per pirmuosius dvejus metus nuo gydymo pradžios, statistiškai reikšmingo skirtumo taip pat nenustatyta (4.2.3.6 lent.).

4.2.3.6 lentelė. Glutathiono S-transferazės genų *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmo variantų pasiskirstymas sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu kraujyje priklausomai nuo ligos progresavimo per 2 metus nuo gydymo pradžios

Ligos progresavimas	<i>GSTM1</i>			<i>GSTT1</i>		
	Laukinis tipas, n	Iškrita, n	p	Laukinis tipas, n	Iškrita, n	p
Progresavo	6	4	0,763	8	2	0,518
Neprogresavo	17	9		18	8	

n – atvejų skaičius, p – patikimumo lygmuo.

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

Lietuvoje sergamumas gimdos kaklelio vėžiu, ypač jaunų moterų, yra vienas didžiausių Europoje. Nepaisant mūsų šalyje pradėtos vykdyti atrankinės patikros dėl gimdos kaklelio patologijos programos, vis dar apie 50 proc. atvejų diagnozuojamas jau vietiškai išplitęs gimdos kaklelio vėžys, kai chirurginis gydymas negalimas, o konservatyviojo chemospindulinio gydymo rezultatai nėra pakankamai geri, dažnas ligos atkrytis. Siekiant anksčiau diagnozuoti bei efektyviau gydyti šią ligą, būtina gilinti žinias apie gimdos kaklelio vėžio vystymosi mechanizmus, nustatyti žymenis, galinčius padėti identifikuoti asmenis su padidėjusia vėžio išsivystymo rizika bei individualizuoti gydymą, parenkant efektyviausią gydymo metodiką.

Oksidacinė-redukcinė sistema dalyvauja vykstant organizme daugeliui fiziologinių procesų, todėl natūralu, jog jos pusiausvyros sutrikimas, kuris inicijuoja oksidacinį stresą, yra svarbus veiksnys daugelio ligų, tarp jų ir vėžio, patogenezėje. Be to, pagrindiniai vėžio gydymo būdai – chemoterapija bei spindulinė terapija oksidacinį stresą pagilina. Padidėja LR kiekis navikinėse ląstelėse, kas yra naudinga terapiniu aspektu, bei sveikose ląstelėse, kas sąlygoja LR nepageidaujamą poveikį organizmui. Todėl antioksidacinė sistema, dalyvaudama neutralizuojant LR, vaidina svarbų vaidmenį moduluojant tuos procesus abiem minėtais aspektais. Mūsų darbe pasirinkta tirti tarpusavyje glaudžiai susijusių fermentinės antioksidacinės grandies – GST ir jos substrato GSH bei šį fermentą koduojančių genų aktyvumą galinčio lemti polimorfizmo – reikšmę gimdos kaklelio vėžiui formotis bei atsakui į gimdos kaklelio vėžio gydymą vertinti. Siekiant efektyvesnių vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo rezultatų, pacientėms buvo skirtas intensyvus neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatinos ir gemcitabino deriniu kursas prieš chemospindulinį gydymą, šiam taip pat naudojant tų pačių citostatikų derinį.

Siekiant užsibrėžtų tikslų, į tyrimą buvo įtrauktos vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančios moterys, taip pat moterys, kurioms nustatyta ikinavikinė gimdos kaklelio patologija, bei sveikos moterys.

### **5.1 Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygiai moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, moterų, kurioms diagnozuota ikinavikinė gimdos kaklelio patologija, ir sveikų moterų kraujyje**

Kaip minėta literatūros apžvalgoje, yra atlikta tyrimų, siekiant įvertinti antioksidantų bei antioksidacinės sistemos fermentų aktyvumo reikšmę gimdos kaklelio ikinavikinės patologijos ir vėžio atvejais. Tyrimų, kuriuose vertinta GSH bei GST reikšmė gimdos kaklelio ikinavikinės patologijos atvejais, atlikta mažai. *A. Kumar* [68] ir bendraautoriai nustatė ženkliai mažesnę bendrojo (oksiduotojo ir redukuotojo)GSH lygį kraujo plazmoje moterų, kurioms diagnozuota CIN3 bei gimdos kaklelio vėžys, palyginti su atitinkamais sveikų moterų duomenimis. Kiekybiniai bendrojo glutationo lygio pokyčiai kraujo plazmoje gimdos kaklelio kancerogenezės metu, autorių teigimu, gali būti naudingas žymuo, atspindintis intraepitelinių gimdos kaklelio pakitimų ir vėžio vystymąsi. Mūsų tyrimo duomenimis, sergančių vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu pacienčių kraujyje GSH lygis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, palyginti su GSH lygiu moterų, kurioms nustatyta CIN3/CIS, ir sveikų moterų. Reikia pažymėti, kad kitaip nei *A. Kumar* ir bendraautorių [68] tyrimo metu, atliekant mūsų tyrimą nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis GSH lygis moterų, kurioms diagnozuota CIN3/CIS, kraujo serume, palyginti su sveikų moterų GSH lygiu kraujo serume. Mūsų nuomone, GSH lygio padidėjimas ikinavikinės gimdos kaklelio patologijos atveju gali rodyti organizmo antioksidacinės sistemos suaktyvėjimą neoplazinės transformacijos pradžioje. *P.A. Maldonado* ir bendraautoriai [69] tyrė pacienčių, kurioms buvo nustatyti HSIL gimdos kaklelio pokyčiai ir taikytas spindulinis gydymas arba buvo atlikta gimdos kaklelio konizacija, GSH lygius kraujyje po joms taikyto gydymo. Palyginus šių pacienčių

grupių GSH lygius tiek tarpusavyje, tiek ir su sveikų moterų grupės GSH lygiais, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Manoma, jog tokiems rezultatams galėjo turėti įtakos ilgas 2–3 metų laikotarpis, praėjęs nuo taikyto gydymo pabaigos iki tyrimo, bei geras gydymo efektas (pacientės tyrimo metu buvo sveikos, stebimos po gydymo). Šio tyrimo duomenimis, kitaip nei mūsų bei A. Kumar ir bendraautorių duomenimis, gimdos kaklelio vėžiu sergančių moterų GSH lygis kraujyje buvo nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su moterų, kurioms buvo nustatyta ikinavikinė gimdos kaklelio patologija, bei sveikų moterų GSH lygiu. Vertinant *P.A. Maldonado* ir bendraautorių gautus rezultatus, reikėtų atkreipti dėmesį į tai, jog tirta sergančiųjų vėžiu moterų grupė buvo labai maža ( $n=6$ ). *S. Dasari* ir bendra autoriai [70] lygino moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, moterų, kurioms buvo įtariama ikinavikinė patologija (angl. *suspected cases*), ir sveikų moterų GSH ir GST lygius kraujyje. Nustatyti GSH lygiai ikinavikinės patologijos atveju, kitaip nei mūsų tyrimo duomenimis, buvo reikšmingai mažesni, palyginti su sveikų moterų. Nustatytas ir GST lygis ikinavikinės patologijos atveju buvo mažesnis palyginti su sveikų moterų GST lygiu. Tokie rezultatai gauti ir mūsų tyrimo metu.

Kiek daugiau atlikta tyrimų, kuriuose tirti sergančiųjų invaziniu gimdos kaklelio vėžiu GSH ir GST lygiai bei gauti duomenys palyginti su sveikų moterų minėtų rodiklių reikšmėmis. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, GSH kiekis gimdos kaklelio vėžiu sergančiųjų moterų kraujo serume, kaip ir kitų autorių duomenimis [12, 70, 78], buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, palyginti su sveikų moterų GSH lygiu. Toks GSH lygio sumažėjimas vėžio atveju gali būti aiškinamas padidėjusiu jo sunaudojimu esant oksidacinio streso būklei.

Mūsų tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas GST lygio padidėjimas gimdos kaklelio vėžiu sergančiųjų pacienčių kraujo serume, palyginti su sveikų moterų duomenimis, rodo oksidacinės-redukcinės sistemos reaktyvumą oksidacinio streso metu. Padidėjus GST fermento aktyvumui, matyt, suaktyvėja jo katalizuojamos konjugacijos reakcijos, padidėja GSH sunaudojimas sumažėja

GSH lygis kraujo serume. Statistiškai reikšmingo GST lygių skirtumo tarp moterų, sergančių vėžiu, ir moterų, kurioms nustatyti ikivėžiniai gimdos kaklelio pakitimai CIN3/CIS, mūsų atlikto tyrimo duomenimis, nebuvo. Panašūs rezultatai gauti S.S. Beevi ir bendraautorių [10], kurie statistiškai reikšmingai ( $p < 0,001$ ) didesnę GST lygį nustatė gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių kraujyje, palyginti su sveikų moterų GST lygiu.

Dalies kitų tyrimų [12, 70, 71] duomenimis, sergančių gimdos kaklelio vėžiu pacienčių kraujyje GST lygis yra mažesnis, palyginti su GST lygiu sveikų moterų kraujyje. Tokie rezultatai aiškinami tuo, jog GST sumažėjimą gali sąlygoti tiek padidėjęs GST sunaudojimas esant oksidaciniam stresui ir LR pertekliui, tiek ir tiesioginis LR poveikis.

Taigi tiek mūsų, tiek kitų autorių tyrimų duomenimis, yra nustatyti GSH bei GST lygių skirtumai ikinavikinės gimdos kaklelio patologijos bei vėžio atvejais, palyginti su jų lygiais sveikų moterų kraujyje. Reikia pažymėti, kad tyrimų atlikta mažai, jų rezultatai kontroversiški, kas rodo, kad, vertinant glaudžiai tarpusavyje susijusių GSH ir GST, kaip molekulinį antioksidacinio organizmo pajėgumo rodiklį, svarbą, tikslingi tolesni didesnės apimties tyrimai.

## **5.2 Glutationo S-transferazės *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo įtaka gimdos kaklelio vėžiui išsivystyti**

Gimdos kaklelio vėžiui vystytis turi įtakos ir individualūs genetiniai veiksniai, lemiantys skirtingą gebėjimą detoksikuoti kancerogeniškai veikiančias medžiagas. Homozigotų, turinčių iškritas *GSTM1* ar *GSTT1* genuose, organizme sutrinka šių genų koduojamų fermentų sintezė, o esant mažai *GSTM1* ar *GSTT1* fermentų raiškai nėra detoksikuojami žalingai veikiantys junginiai, kurie stimuliuoja oksidacinį stresą, DNR aduktų formavimąsi ir ląstelių supiktybėjimą [62].

Y. Sui ir bendraautorių [101] paskelbtais metaanalizės duomenimis nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp iškritų dažnio *GSTM1* gene ir



rizikos išsivystyti LSIL, tačiau nebuvo nustatyta tokios sąsajos HSIL atžvilgiu. Atliekant mūsų tyrimą didžiausias *GSTMI* ir *GSTTI* iškritų dažnis nustatytas moterims, sergančioms invaziniu gimdos kaklelio vėžiu. Palyginus tarpusavyje moterų, sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu, ir sveikų moterų grupes, bei moterų, sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu ir moterų, kurioms nustatyti HSIL (CIN3/CIS), grupes, buvo nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamųjų grupių tiek *GSTMI*, tiek *GSTTI* genų polimorfizmo atvejais. Mūsų atliktame tyrime palyginus *GSTMI* ir *GSTTI* genų polimorfizmo dažnį tarp sveikų moterų ir moterų, kurioms buvo diagnozuoti HSIL gimdos kaklelio pakitimai statistiškai reikšmingas pasiskirstymas (kitai negu minėto *Y. Sui* ir bendraautorių tyrimo metu), buvo nustatytas *GSTMI* geno polimorfizmo atžvilgiu ( $p=0,01$ ). Nevienodus rezultatus, matyt, galėjo įtakoti į tyrimus įtrauktos skirtingos etninės tiriamųjų grupės.

Vieną didžiausių tyrimų, kuriame buvo analizuotas *GSTMI* geno polimorfizmo ir rizikos susirgti gimdos kaklelio vėžiu ryšys, atliko *Y. Liu* ir *L.Z. Xu* [104]. Penkiolikos tyrimų metaanalizės rezultatai parodė, kad iškrita *GSTMI* gene yra susijusi su padidėjusia rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu Kinijos bei Indijos populiacijose, tačiau kitų šalių populiacijose sąsajos tarp gimdos kaklelio vėžio ir *GSTMI* geno iškritos nebuvo nustatyta. *L.B. Gao* ir bendraautorių [103] atliktos tyrimų metaanalizės duomenimis statistiškai reikšminga *GSTMI*, *GSTTI* genų polimorfizmo įtaka gimdos kaklelio vėžio rizikai buvo nustatyta tik Azijos šalių populiacijoje, kitaip nei tirtose Šiaurės ir Pietų Amerikos bei Europos populiacijose.

Reikia pažymėti, kad tyrimų, kuriais siekiama parodyti *GSTMI* ir *GSTTI* genuose pasitaikančių iškritų įtaką gimdos kaklelio vėžiui atsirasti, gauti rezultatai yra kontroversiški. Dauguma tyrimų yra atlikta Azijos šalių populiacijose [98, 103]. Mūsų atlikto tyrimo rezultatai rodo, jog, esant iškritoms *GSTMI* bei *GSTTI* genuose, tikimybė formotis gimdos kaklelio vėžiui gali būti padidėjusi. Taigi *GSTMI* ir *GSTTI* genų polimorfizmo kaip gimdos kaklelio vėžio rizikos veiksnio

tyrimai reikalauja naujų, didelės imties tyrimų Europos, o kartu ir Lietuvos populiacijose.

Mūsų gauti tyrimo rezultatai neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp *GSTM1* ir *GSTT1* genų polimorfizmo variantų ir ligos stadijos bei gimdos kaklelio vėžio diferenciacijos laipsnio, sritinių limfmazgių būklės ar atsako į taikytą gydymą. Statistiškai reikšmingas *GSTM1* geno polimorfizmo variantų pasiskirstymo skirtumas nustatytas gimdos kaklelio vėžio histologinio tipo atžvilgiu.

### **5.3 Naujos vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo paieškos**

Siekiant geresnių vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo rezultatų, šiame darbe buvo tirtas neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatina ir gemcitabinu bei po jos skiriamo chemospindulinio gydymo, šiam naudojant tą pačių citostatikų derinį, efektyvumas bei saugumas.

Neoadjuvantinės chemoterapijos reikšmė gydant gimdos kaklelio vėžį tiriama daugiau nei 2 dešimtmečius. Apžvelgti literatūros duomenys leidžia manyti, jog intensyvių dozių ir režimų neoadjuvantinė chemoterapija, atliekama prieš chemospindulinį gydymą, gali padėti išvengti naviko ląstelių repopuliacijos ir radiorezistentiškumo išsivystymo ir galėtų tapti dar viena lokaliai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo galimybe. Todėl mūsų tyrime vietiškai išplitusiu IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms prieš chemospindulinį gydymą pasirinktas neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatinos ir gemcitabino deriniu kursas buvo intensyvus tiek cisplatinos dozės (>25mg/m<sup>2</sup>/sav), tiek ir režimo (kas savaitinės infuzijos) atžvilgiu.

Yra atlikta nemaža tyrimų, kurių metu neoadjuvantinė chemoterapija skirta esant IB2–IIB gimdos kaklelio vėžio stadijoms, siekiant pagerinti operabilumą ir atlikti radikalią histerektomiją. Tyrimuose naudotos įvairios citostatikų schemas cisplatinos pagrindu [188-189, 195-199]. Šiuose tyrimuose klinikinis atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją nustatytas 70–95 proc. pacienčių. Kai kurių autorių

[200] duomenimis, po operacijos nustatytas patologinis (histologinis) atsakas į gydymą koreliuoja su ligos prognoze. Pažymėtina, jog visiškas patologinis (histologinis) atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją būna didesnis, taikant naujesnės kartos citostatikų derinius [182, 186, 188]. Atlikta taip pat tyrimų, kurių metu, kaip ir atliekant mūsų tyrimą, neoadjuvantinė chemoterapija skirta esant vietiškai išplitusiam IB–IVA stadijų gimdos kaklelio vėžiui. Neoadjuvantinė chemoterapija šiuose tyrimuose buvo atliekama prieš lokalų gydymo metodą – prieš operaciją [182, 185, 186, 188, 201, 202] arba prieš spindulinį gydymą [203], arba prieš chemospindulinį gydymą [185, 191, 192, 193]. Mūsų gauti duomenys palyginti su kitų autorių duomenimis, kas pateikta 5.3.1 lentelėje.

5.3.1 lentelė. II fazės klinikinių neoadjuvantinės chemoterapijos tyrimų duomenys, gauti gydant vietiškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį

Literatūros šaltinis	Ligos stadija	n	NChT režimas	Bendras atsakas, proc.
<i>G. Zanneta</i> ir bendr., 1998, [182]	IB2–IVA	38	paklitakselis 175 mg/m <sup>2</sup> 1d., cisplatina 50 mg/m <sup>2</sup> 1d., ifosfamidą 5 g/m <sup>2</sup> 1d. kas 3 sav.	84
<i>T. Sugiyama</i> ir bendr., 1999, [186]	IB–IIIB	23	cisplatina 60 mg/m <sup>2</sup> 1d., irinotekanas 60 mg/m <sup>2</sup> 1, 8, 15 d. kas 4 sav., 2–3 ciklai	78
<i>A.Duenas-Gonzalez</i> ir bendr., 2001, [185]	IB2–IIIB	41	cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> 1 d., gemcitabinas 1000 mg/m <sup>2</sup> 1, 8 d. kas 3 sav, 3 ciklai	95
<i>A.Duenas-Gonzalez</i> ir bendr., 2003, [180]	IB2–IIIB	43	karboplatina AUC6 1d., paklitakselis 175 mg/m <sup>2</sup> 1d. kas 3 sav., 3 ciklai	95
<i>A. Buda</i> ir bendr., 2005, [201]	IB2–IVA	204	cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> 1 d., ifosfamidą 5 g/m <sup>2</sup> (24 h) 1 d.palyginti su cisplatina 75 mg/m <sup>2</sup> 1 d., ifosfamidą 5 g/m <sup>2</sup> (24 h) 1 d., paklitakselis 175 mg/m <sup>2</sup> 1 d. kas 3 sav. 3 ciklai	23 48
<i>T. Mori</i> ir bendr., 2010, [202]	IB2– IVA	30	paklitakselis 60 mg/m <sup>2</sup> , karboplatina AUC2 6 ciklai 1k/sav.	87
<i>M. McCormack</i> ir bendr., 2013, [191]	IB2– IVA	46	paklitakselis 80 mg/m <sup>2</sup> , karboplatina AUC2 6 ciklai 1 k/sav.	70
<i>R.B. Singh</i> ir bendr, 2013, [192]	IB –IVA	28	paklitakselis 60 mg/m <sup>2</sup> , karboplatina AUC2 6 ciklai 1 k/sav.	67,8
<i>J.F. Cueva</i> ir bendr., 2013, [193]	IB2– IVA	25	paklitakselis 80 mg/m <sup>2</sup> , cisplatina 33mg/m <sup>2</sup> 1, 7, 15 d. kas 4 sav. 2 ciklai	84
<i>V. Fotedar</i> ir bendr., 2013, [203]	IIB– IIIB	54	cisplatina 50 mg/m <sup>2</sup> 1, 2d., 5-fluorouracilas 500 mg/m <sup>2</sup> 1, 2d. kas 3 sav. 2 ciklai	96
<i>Mūsų tyrimas</i> , 2014 [204]	IIB– IIIB	36	cisplatina 30 mg/ m <sup>2</sup> , gemcitabinas 125 mg/ m <sup>2</sup> 4 ciklai 1k/sav.	72,2

NChT – neoadjuvantinė chemoterapija, n – pacienčių skaičius, AUC – plotas po kreive (angl. *area under the curve*).

Vertinant mūsų gautus rezultatus ir juos lyginant su kitų autorių rezultatais, reikia pažymėti, kad, siekiant neprailginti laiko iki chemospindulinio gydymo pradžios ir bendrosios gydymo trukmės, mūsų buvo pasirinktas trumpas gydymo kursas – 4 kas savaitę kartojamos neoadjuvantinės chemoterapijos infuzijos. Todėl gautas atsakas į gydymą yra mažesnis, palyginti su tais tyrimais, kur buvo pasirinkta ilgesnė gydymo neoadjuvantine chemoterapija trukmė (2 ar 3 ciklai) bei taikyti chemoterapijos režimai ženkliai didesnėmis citostatikų dozėmis nei mūsų tyrimo metu. Palyginus mūsų gautus rezultatus su kitų autorių [191, 192, 202], kurie taikė trypus, intensyvius, kas savaitinius neoadjuvantinės chemoterapijos kursus, rezultatais atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją buvo panašus – atitinkamai 72,2 proc. ir 67,8–87,0 proc.

Vertinant neoadjuvantinės chemoterapijos saugumą, reikia pažymėti, kad atliekant mūsų tyrimą numatytą neoadjuvantinės chemoterapijos ciklą skaičių pavyko realizuoti 35 iš 36 pacienčių, t.y. 97,2 proc. Palyginus mūsų nustatyto toksinio poveikio organizmui duomenis su kitų autorių duomenimis, matyti, jog tuose tyrimuose, kur gydymo trukmė ilgesnė bei naudojamos didesnės citostatikų dozės, nepageidaujamų reiškinių pasitaiko ženkliai dažniau [182, 185].

Reikia pažymėti, kad tyrimų, kurių metu neoadjuvantinė chemoterapija buvo skiriama prieš chemospindulinį gydymą, yra labai nedaug. Suvestiniai šių II klinikinės fazės tyrimų duomenys palyginamuoju aspektu su mūsų atlikto tyrimo duomenimis pateikiami 5.3.2 lentelėje.

5.3.2 lentelė. II fazės klinikiniai tyrimai: neoadjuvantinė chemoterapija taikyta prieš chemospindulini gydymą

Literatūros šaltinis	n	NChT	Atsakas į NChT, proc.	NChT toksinis III–IV° poveikis, proc.	Atsakas į ChST, proc.	ChST toksinis III–IV° poveikis, proc.
<i>A.Duenas-Gonzalez</i> ir bendr., 2001[185]	41*	cisplatina (100mg/m <sup>2</sup> ), gemcitabinas (1000mg/m <sup>2</sup> ) 3 ciklai kas 21 d.	95	III° neutropenija – 12, IV° neutropenija – 3	93	III° leukocitopenija – 21, III° neutropenija – 7.
<i>M. McCormac</i> ir bendr., 2013 [191]	46	paklitakselis (80mg/m <sup>2</sup> ) karboplatina (AUC 2) 6 ciklai 1k/sav.	70	III–IV° poveikis kraujodarai – 11, poveikis kitoms sistemoms – 9	85	III–IV° poveikis kraujodarai – 41, poveikis kitoms sistemoms – 22
<i>R.B. Singh</i> ir bendr., 2013 [192]	28	paklitakselis (60mg/m <sup>2</sup> ) karboplatina (AUC 2) 6 ciklai 1k/sav.	67,8	Neskelbta	95,8	III° neutropenija – 28,5, IV° neutropenija – 29
<i>J.F. Cueva</i> ir bendr., 2013 [193]	25	paklitakselis (80mg/m <sup>2</sup> ) cisplatina (33mg/m <sup>2</sup> ) 1, 7, 15 d. 2 ciklai	84	Nebuvo	93	Nebuvo stebėta
Mūsų tyrimas, 2014 [204]	36	cisplatina (30mg/m <sup>2</sup> ) gemcitabinas (125mg/m <sup>2</sup> ) 4 ciklai 1k/sav.	72,2	III° neutropenija – 8,3	94,1	III° anemija – 11, III° ir IV° leukocitopenija – 47 ir 3, III° ir IV° neutropenija – 42 ir 5, III° ir IV° trombocitopenija – 17 ir 3, III° diarėja – 8

n – pacienčių skaičius, ° – laipsnis, \* – 41 pacientei taikyta neoadjuvantinė chemoterapija, o 14 iš jų vėliau – chemospindulinis gydymas, NChT – neoadjuvantinė chemoterapija, ChST – chemospindulinis gydymas.

Iš 5.3.2 lentelėje pateiktų duomenų matyti, jog A. *Duenas-Gonzalez* ir bendraautorių tyrimo metu [185] 14 pacienčių po 3 neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatinos ir gemcitabino deriniu ciklą taikytas standartinis chemospindulinis gydymas cisplatinos pagrindu. Vidutinis kassavaitinės chemoterapijos cisplatina ciklų skaičius buvo 5, dozės intensyvumas – 33 mg/m<sup>2</sup>/sav. Po vidutinio 15 mėn. stebėjimo 9 iš 14 pacienčių (64 proc.) buvo gyvos ir 7 iš 14 (50 proc.) – ligos progresavimas nepasireiškė. Vertinant šių A. *Duenas-Gonzalez* ir bendraautorių tyrimo pacienčių gydymo rezultatus, atsakas į chemospindulinį gydymą buvo panašus (93 proc.) kaip ir gautas mūsų (94,1 proc.). Mūsų tyrimo metu pirmoji tarpinė duomenų analizė atlikta po 22 mėn. (7,5–37,5 mėn.) vidutinės stebėjimo trukmės. Gauti tarpiniai išgyvenamumo nesant ligos progresavimo bei bendrojo išgyvenamumo rezultatai, palyginti su minėtų autorių duomenimis, buvo geresni: 74,3 proc. pacienčių liga neprogresavo, bendrasis išgyvenamumas siekė 83 proc. Mūsų tyrimo duomenimis, chemospindulinio gydymo metu nepageidaujamo poveikio organizmui reakcijos reiškėsi dažniau, palyginti su A. *Duenas-Gonzalez* ir bendraautorių pateiktais duomenimis, kadangi išorinio spindulinio gydymo metu mūsų atveju taikytas cisplatinos ir gemcitabino derinys, o minėti autoriai taikė monoterapiją cisplatinos pagrindu.

Atliekant kitus tris II fazės klinikinius tyrimus, kaip ir mūsų tyrimą, prieš chemospindulinį gydymą naudota neoadjuvantinė chemoterapija kassavaitiniu režimu. Vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms skirta neoadjuvantinė chemoterapija plačiai gimdos kaklelio vėžiui gydyti taikomu paklitakselio ir karboplatinos deriniu, tačiau skyrėsi skirtingų tyrėjų taikytos citostatikų dozės ir gydymo režimai. Po neoadjuvantinės chemoterapijos šiuose II fazės tyrimuose buvo taikomas standartinis chemospindulinis gydymas monoterapijos cisplatina (40 mg/m<sup>2</sup>) pagrindu. Vienos iš tyrėjų M. *McCormack* ir bendraautorių [191] duomenimis, atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją paklitakselio ir karboplatinos deriniu nustatytas 70 proc., mūsų – 72,2 proc., o

atsakas į visą gydymą – 85 proc., mūsų – 94,1 proc. *M. McCormac* ir bendraautorių tyrimo metu taikant neoadjuvantinę chemoterapiją dažniau pasireiškė 3 ir 4 laipsnio toksinis poveikis organizmo sistemoms, palyginti su mūsų rezultatais. Vertinant toksinio poveikio chemospindulinio gydymo metu gautus duomenis, mūsų tyrimo metu pasireiškė dažnesnis toksinis poveikis kraujodaros sistemai, kaip minėta, galbūt susijęs su citostatikų derinio taikymu spindulinio gydymo metu. *R.B. Singh* ir bendraautoriai [192] neoadjuvantinei chemoterapijai naudojo paklitakselio ir karboplatinės derinį, skirdami mažesnę (60 mg/m<sup>2</sup>) paklitakselio dozę. [191]. Atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją pasiektas 67,8 proc. pacienčių, t. y. mažesniame procentui pacienčių nei mūsų tyrimo metu. Po to *R.B. Singh* ir bendraautorių taikytas standartinis chemospindulinis gydymas cisplatinos pagrindu ir visiškai atsakas į jį nustatytas 95,8 proc. pacienčių. Po vidutinio 12 mėn. stebėjimo 22 iš 23 pacienčių liga neprogresavo. 3 ir 4 laipsnio neutropenija gydymo metu konstatuota rečiau negu mūsų tyrimo metu. *J.F. Cueva* ir bendraautoriai [193] vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms neoadjuvantinei chemoterapijai skyrė 2 ciklus paklitakselio (80 mg/m<sup>2</sup>) ir cisplatinos (33 mg/m<sup>2</sup>) deriniu 1, 7, 15 ciklo dienomis, kartojant kas 28 dienas. Po to atliktas standartinis chemospindulinis gydymas. Atsakas į neoadjuvantinę chemoterapiją gautas didesnis, palyginti su mūsų gautu atsaku. Reikia pažymėti, kad atsako į visą atliktą gydymą, duomenys yra panašūs, palyginti su nustatytais atliekant mūsų tyrimą. Po 29 mėn. vidutinės stebėjimo trukmės 45 proc. pacienčių nustatytas ligos atkrytis. Vidutinė išgyvenimo trukmė nesant ligos progresavimo – 33 mėn., bendrojo išgyvenamumo rezultatai dar neskelbti. Mūsų tyrimo metu po 27 mėn. vidutinės pacienčių stebėjimo trukmės ligos progresavimo nenustatyta 71,4 proc., o liga progresavo tik 28,6 proc. pacienčių. Reikia pažymėti, jog *J.F. Cuevos* ir bendraautorių tyrimo metu 3 ir 4 laipsnio toksinių reiškinių, kitaip nei mūsų tyrimo metu, nebuvo.



Siekiant padidinti chemospindulinio gydymo efektyvumą mūsų buvo pasirinktas intensyvesnis gydymo režimas, palyginti su kitų autorių pasirinktu režimu: išorinio spindulinio gydymo metu kas savaitę 5 savaites iš eilės buvo taikomascisplatinos ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) ir gemcitabino ( $125 \text{ mg/m}^2$ ) derinys. Atliekant keletą I–II fazės klinikinių tyrimų vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti taip pat naudotas chemospindulinis gydymas, taikantšią citostaikų derinį [157–162]. Dalis tyrėjų, kaip ir mes, skyrė cisplatinos  $40 \text{ mg/m}^2$  ir gemcitabino  $125 \text{ mg/m}^2$  derinį kas savaitę išorinio spindulinio gydymo metu [157, 158, 162, 205]. Atsakas į chemospindulinį gydymą nustatytas 97–100 proc. pacienčių. Siekiant sumažinti toksinį poveikį organizmui, buvo atlikta I–II fazės klinikinių tyrimų, kurių metu taikytos skirtingos šio citostatikų derinio dozės bei įvairūs režimai [159-161, 206]. Pavyzdžiui, *B. Chumwotathayi* ir bendraautoriai 2009 metais paskelbė I/II fazės klinikinio tyrimo rezultatus, gautus skiriant sergančiosioms vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, šį derinį esant mažesnei cisplatinos ( $20 \text{ mg/m}^2$ ) dozei [160]. Gemcitabino, derinant jį su cisplatina, skirta  $125 \text{ mg/m}^2$  dozė. Atsakas į gydymą nustatytas 100 proc. pacienčių. Dozę ribojantis toksiškumas nustatytas tik 12,9 proc. pacienčių. Pagal protokolą numatytą gydymą pavyko realizuoti 87,1 proc. pacienčių. 3 laipsnio leukopenija ir neutropenija nustatyta atitinkamai 19,3 ir 12,9 proc. atvejų, 3 laipsnio trombocitopenija – 3,2 proc., o 4 laipsnio anemija – 3,2 proc. atvejų. *A.M. Alvarez* ir bendraautoriai naudojo cisplatinos ( $30 \text{ mg/m}^2$ ) ir gemcitabino ( $20 \text{ mg/m}^2$ ) derinį 2 k/sav. spindulinio gydymo metu. Dėl didelio, pritaikius tokį gydymo režimą, toksinio poveikio (pirmosios 3 tiriamos pacientės patyrė 3 – 4 laipsnio toksinį poveikį kraujodaros sistemai) vėliau cisplatina naudota tik 1 k/sav. režimu, gemcitabino režimas nemodifikuotas. Atsakas į gydymą pasiektas 88 proc. atvejų (visiškas – 85 proc.) [159]. *A. Hashemi* ir bendraautoriai 30 vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių skyrė cisplatinos ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) ir gemcitabino ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) derinį 5 savaites iš eilės išorinio spindulinio gydymo metu. Atsakas į gydymą gautas 100 proc. pacienčių (visiškas – 73,3 proc., dalinis

– 26,7 proc.) [161]. Kitaip nei mūsų tyrime, nustatyta reikšminga koreliacija tarp atsako ir ligos stadijos: esant IIB stadijos gimdos kaklelio vėžiui, visiškai atsakas į gydymą buvo 94,1 proc., dalinis – 5,9 proc., esant IIIB stadijai – atitinkamai 60 proc. ir 40 proc., o IVA stadijai – atitinkamai 50 proc. ir 50 proc. Gydymo metu 3 laipsnio toksinis poveikis organizmo sistemoms reikšėsi rečiau nei mūsų tyrime.

Tik vienas atsitiktinių imčių kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kurio rezultatai publikuoti 2011 metais, atliktas skiriant cisplatinos ir gemcitabino derinį chemospindulinio gydymo metu sergančiosioms lokaliai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu [163]. Į šį tyrimą įtrauktos pacientės buvo suskirstytos į 2 grupes – kontrolinę, kuriai taikytas standartinis chemospindulinis gydymas cisplatinos ( $40\text{mg}/\text{m}^2$ ) pagrindu 6 kartus kas savaitę, ir tiriamąją grupę, kuriai, panašiai kaip ir mūsų tyrime, taikytas cisplatinos ( $40\text{mg}/\text{m}^2$ ) ir gemcitabino ( $125\text{mg}/\text{m}^2$ ) derinys kas savaitiniu režimu (6 savaites) išorinio spindulinio gydymo metu. Vėliau tiriamosios grupės pacientėms, kitaip nei mūsų tyrime, gydymas buvo tęsiamas, taikant 2 ciklus adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos ir gemcitabino deriniu. Atsakas į gydymą buvo panašus abiejose grupėse: 95,8 proc. tiriamojoje grupėje, palyginti su 93,4 proc. kontrolinėje grupėje. Mūsų tyrime gautas atsakas į gydymą taip pat panašus – 94,1 proc. Minėto tyrimo [163] duomenimis, tiriamojoje grupėje stebėtas reikšmingai geresnis 3 metų pacienčių išgyvenamumas nesant ligos progresavimo bei bendrasis pacienčių išgyvenamumas, palyginti su kontrolinės grupės duomenimis. Mūsų tyrimo metu gydytos pacientės stebimos po gydymo, planuojant ateityje įvertinti ir palyginti 3 ir 5 metų išgyvenamumo rezultatus su kitų autorių tyrimų rezultatais. Vertinant minėto tyrimo gydymo saugumą, reikia pažymėti, jog, toksinis 3 ir 4 laipsnio poveikis buvo ženkliai didesnis tiriamojoje grupėje, konstatuotos 2 mirtys, susijusios su adjuvantine chemoterapija. Vėlyvojo toksinio poveikio dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Mes chemospindulinio gydymo metu taip pat konstatavome ryškų toksinį poveikį kraujodaros sistemai. Mirčių mūsų tyrimo metu nebuvo. Atliekant minėtą III fazės tyrimą [163] chemospindulinio gydymo metu vidutinis cisplatinos

ir gemcitabino infuzijų skaičius buvo 5 (nuo 1 iki 6), 1 adjuvantinės chemoterapijos ciklą pavyko realizuoti 86,2 proc. pacienčių, o 2 – tik 76,5 proc. pacienčių, išorinis spindulinis gydymas realizuotas 100 proc., o brachiterapija – 91,5 proc. pacienčių. Chemospindulinio gydymo trukmė buvo ženkliai ilgesnė nei kontrolinės pacienčių grupės. Mes, atsižvelgdami į skirtą intensyvią neoadjuvantinę chemoterapiją, chemospindulinio gydymo metu numatėme skirti 5 cisplatinos ir gemcitabino infuzijas kas savaitę. 69,4 proc. pacienčių realizuotos ne mažiau kaip 4 citostatikų infuzijos. Išorinis spindulinis gydymas visiškai realizuotas 91,7 proc. pacienčių, brachiterapija visiškai realizuota 88,9 proc. pacienčių. Ženklus mūsų tyrimo metu konstatuotas toksinis poveikis kraujodaros sistemai gali būti paaiškintas tiek intensyvios neoadjuvantinės chemoterapijos, tiek ir citostatikų derinio, skirto spindulinio gydymo metu, mielosupresiniu poveikiu. Turimais duomenimis, mūsų atliktas tyrimas – tai vienintelis tyrimas, kuriame skirtas intensyvus cisplatinos ir gemcitabino derinys tiek atlikti neoadjuvantinę chemoterapiją, tiek ir chemospindulinį gydymą.

#### **5.4. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių pokyčiai gimdos kaklelio vėžio gydomojo proceso metu**

Siekiant geresnių gydymo rezultatų pastaruoju metu akcentuojama gydymo individualizavimo svarba. Parenkant gydymo taktiką gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms remiamasi klinikiniais ir morfologiniais veiksniais, tokiais kaip ligos stadija, naviko dydis, sritinių limfmazgių būklė, naviko histologinis tipas, piktybiškumo laipsnis, invazija į kraujagysles ir/ar limfagysles ir kt. Deja, nėra nustatyta veiksnių, kuriais remiantis būtų galima prognozuoti atsaką į gydymą bei šio atsako trukmę. Norint veiksmingai sunaikinti navikines ląsteles ir įveikti rezistentiškumą gydymui, būtina tiksliai išsiaiškinti sudėtingus pakitimus ir juos lemiančius mechanizmus, vykstančius tiek pačiame organizme, tiek ir naviko lygiu. Kaip minėta, organizmo antioksidacinės sistemos pajėgumas labai svarbus taikant tiek spindulinį gydymą, tiek ir chemoterapiją – pagrindinius

vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti metodus. Todėl pastaruoju metu vis didesnis dėmesys kreipiamas į antioksidacinės sistemos pajėgumo pokyčius gydomojo proceso metu, ieškoma tų pokyčių sąsajų su gydymo efektyvumu. Mūsų tyrimo tikslas buvo nustatyti ir įvertinti GSH ir GST pokyčius neoadjuvantinės chemoterapijos ir chemospindulinio gydymo metu tiek dėl neabejotinos jų reikšmės antioksidacinės organizmo sistemos pusiausvyrai palaikyti, tiek dėl galimybės įvertinti jų svarbą predikciniu aspektu.

Apie GSH ir GST, kaip galimų predikcinių žymenų, reikšmę siekiant numatyti atsaką į gimdos kaklelio gydymą, duomenų nėra daug. Jie nėra susisteminti, be to, kontroversiški (5.4.1 lent.).

5.4.1 lentelė. Redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo-S-transferazės (GST) pokyčiai vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydomojo proceso metu ir tų pokyčių sąsaja su atsaku į gydymą

Literatūros šaltinis	Tiriamoji medžiaga	GSH sergančiosios vs sveikos	GST sergančiosios vs sveikos	Taikytas gydymas	Pokyčiai gydymo metu	Koreliacija su atsaku į gydymą
<i>H. Mukundan</i> ir bendr., 1999, [72]	Plazma	Sumažėjęs lygis	Netirta	ST	GSH lygis didėjo	Nenustatyta
<i>GK. Jadhav</i> ir bendr. 1998, [79]	Kraujas/ naviko audinys	Nelyginta	Netirta	ST	GSH lygis mažėjo	Nustatyta
<i>K. Prabhu</i> ir bendr., 2005, [82]	Serumas	Netirta	Nesiskyrė	ST	Dalies pacienčių GST lygis didėjo, dalies – mažėjo	Nustatyta
<i>V. Bhuvaramurthy</i> ir bendr., 1996, [73]	Kraujas	Sumažėjęs lygis	Sumažėjęs lygis	ST arba ChST	GSH, GST lygis didėjo	Nustatyta
<i>M.S. Vidyasagar</i> ir bendr., 2010, [80]	Serumas	Nelyginta	Netirta	ChST	GSH lygis mažėjo	Nustatyta
<i>A.Sharma</i> ir bendr., 2010 [12]	Plazma	Sumažėjęs lygis	Sumažėjęs lygis	NCh → ST	GSH, GST lygis didėjo	Nustatyta
<i>S. Demirici</i> ir bendr., 2011, [78]	Eritrocitų lizatas	Sumažėjęs lygis	Netirta	ChST	GSH lygis ženkliai nekito	Nustatyta
<i>Mūsų tyrimas</i> , 2014, [207]	Serumas	Sumažėjęs lygis	Padidėjęs lygis	NChT → ChST	GSH lygis didėjo, GST nekito	Nustatyta

ST – spindulinis gydymas, NChT – neoadjuvantinė chemoterapija, ChST – chemospindulinis gydymas.

*H. Mukundan* ir bendraautorii [72] tyrimo duomenimis, GSH lygis gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių kraujyje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei kontrolinėje sveikų moterų grupėje. Spindulinio gydymo eigoje buvo nustatyti GSH lygio pokyčiai, tačiau sąsajos su atsaku į gydymą nustatyta nebuvo. *G.K. Jadhav* ir bendraatoriai [79] nustatė ženklų GSH lygio sumažėjimą kraujyje ir naviko audinyje realizavus pirmos spindulinio gydymo frakcijos dozę, taip pat, buvo nustatyta koreliacija tarp atsako į gydymą ir GSH sumažėjimo lygio. Pacientėms, kurioms gautas visiškas atsakas į gydymą, nustatytas GSH koncentracijos sumažėjimas tiek plazmoje, tiek ir navike. Toms pacientėms, kurių navikas sumažėjo mažiau nei 50 proc. (stabili liga), GSH lygis sumažėjo mažiau nei 50 proc. Toms, kurioms nustatytas dalinis atsakas į gydymą, GSH lygis tiek kraujo serume, tiek navike sumažėjo 50–70 proc. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, taip pat GSH lygis sumažėjo po chemospindulinio gydymo esant teigiamam atsakui į gydymą. *K. Prabhu* ir bendraatoriai [82] tyrė gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių GST lygį prieš ir po spindulinio gydymo. Nustatyta, jog pacientėms, kurioms po gydymo buvo konstatuotas ženklus GST koncentracijos padidėjimas, nustatytas didesnis atkryčio dažnis nei toms, kurių GST lygis po spindulinio gydymo sumažėjo. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, statistiškai reikšmingo GST lygio pokyčio gydomojo proceso metu nebuvo. Tačiau, palyginus GST lygį po chemospindulinio gydymo pacienčių, kurių liga per pirmuosius 2 metus nuo gydymo pradžios neprogresavo, ir pacienčių, kurioms buvo diagnozuotas progresavimas, nustatytas statistiškai reikšmingas GST lygio skirtumas tarp šių pacienčių grupių.

Chemospinduliniam gydymui tapus lokaliai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo standartu, dar didesnis tyrėjų dėmesys atkreiptas į antioksidacinės sistemos rodiklių pokyčius ir jų reikšmę, tarpusavyje derinant chemoterapiją ir spindulinį gydymą. *V. Bhuvaramurthy* ir bendraatoriai [73] paskelbė tyrimo duomenis apie tai, jog iki gydymo pradžios nustatyti sumažėję GSH, GST lygiai ir kai kurie kiti rodikliai normalizuojasi po gydymo, ypač chemospindulinio, ir buvo

artimi sveikų asmenų lygiams, kas rodo sąsają tarp antioksidacinės sistemos būklės ir gydymo efekto. *MS. Vidyasagar* ir bendraautorių [80] atlikto tyrimo duomenimis, serumo GSH sumažėjimas chemospindulinio gydymo metu gali būti predikcinis žymuo, prognozuojant atsaką į gydymą. Serumo GSH koncentracija ženkliai sumažėjo po dviejų bei penkių spindulinio gydymo, taikomo kartu su chemoterapija, frakcijų dozių realizavimo ir ženkliai mažiau toms pacientėms, kurioms negauta atsako į gydymą, palyginti su tomis, kurioms pasiektas visiškas atsakas į gydymą. *A. Sharma* ir bendraatoriai [12] tyrė vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančias pacientes. Kraujo mėginiai buvo imami prieš ir po neoadjuvantinės chemoterapijos, po vėliau taikyto spindulinio gydymo ir po 1 metų stebėjimo periodo. Prieš gydymą pacientėms nustatyti padidėję plazmos lipidų peroksidų kiekiai ir sumažėjusios antioksidacinės sistemos būklę atspindinčių rodiklių, tarp jų GSH ir GST, reikšmės, palyginti su atitinkamų rodiklių reikšmėmis sveikų moterų grupėje. Po chemoterapijos lipidų peroksidacijos intensyvumas ženkliai sumažėjo toms pacientėms, kurioms buvo pasiektas visiškas atsakas į gydymą, palyginti su tomis, kurių atsakas buvo dalinis ar atsako negauta. Šie skirtumai išliko reikšmingi po gydymo ir per stebėjimo laikotarpį. Antioksidacinių fermentų aktyvumas nedaug padidėjo ( $p < 0,05$ ) po chemoterapijos toms pacientėms, kurioms konstatuotas visiškas atsakas į gydymą, palyginti su aktyvumu toms pacientėms, kurioms atsakas buvo dalinis ar atsako negauta. Šie skirtumai išliko po viso gydymo ir per stebėjimo laikotarpį. Mūsų atlikto tyrimo metu taip pat nustatyta statistiškai reikšmingai padidėjusi GSH koncentracija po neoadjuvantinės chemoterapijos, kuri išliko tokio lygio ir po chemospindulinio gydymo pabaigos. Pacienčių, kurioms nustatytas teigiamas atsakas į gydymą, GSH lygis po chemospindulinio gydymo sumažėjo, palyginti su jo lygiu po chemoterapijos. Statistiškai reikšmingų GST lygio pokyčių mes nenustatėme. *S. Demirici* ir bendraatoriai [78] tyrė GSH, GPx, SOD ir MDA lygį prieš ir po spindulinio ar chemospindulinio gydymo. Šių rodiklių reikšmės ženkliai skyrėsi tarp sergančiųjų ir sveikų moterų. Tiriant sergančiųjų antioksidantų

lygį prieš ir po spindulinio gydymo – ženklesnio skirtumo nebuvo. Tačiau, analizuojant GSH lygį po gydymo, buvo pastebėta, jog tų pacienčių, kurių (chemo)spindulinis gydymas nebuvo efektyvus, glutationo lygis buvo ženkliai didesnis, nei tų, kurių gydymas buvo efektyvus. Panašūs duomenys gauti ir atliekant mūsų tyrimą. *D. Subramanyam* ir bendraautoriai [60] paskelbė duomenis apie GSH ir GST lygio padidėjimą tiek po gydymo vien chemoterapija, tiek po chemospindulinio gydymo. Visgi autoriai pažymi, kad didesnę įtaką antioksidacinės sistemos rodiklių, tarp jų ir GSH bei GST lygių, pokyčiams daro chemospindulinis gydymas, palyginti su tuo, jei taikoma vien chemoterapija. Mūsų atveju statistiškai reikšmingas GSH lygio padidėjimas nustatytas po neoadjuvantinės chemoterapijos, to paties lygio GSH išliko ir baigus chemospindulinį gydymą. Statistiškai reikšmingų GST pokyčių gydomojo proceso metu nenustatėme.

Apibendrinant galima teigti, jog mūsų tyrimo metu nustatyti GSH lygio pokyčiai gydomojo gimdos kaklelio vėžio proceso metu gali būti reikšmingi numatant gydymo efektyvumą. Tenka pažymėti, kad nedidė tiriamųjų, t.y. sergančiųjų gimdos kaklelio vėžiu imtis sumažino gautų rezultatų statistinę jėgą ir dėl to, interpretuojant rezultatus, išvadose nėra apibrėžta tirtų veiksmų predikcinė bei prognozinė vertė.



## 6. IŠVADOS

1. Nustatyti statistiškai reikšmingi redukuoto glutationo (GSH) ir glutationo S-transferazės (GST) lygių kraujo serume skirtumai tarp moterų, kurioms diagnozuoti intraepiteliniai gimdos kaklelio gleivinės pakitimai (CIN3/CIS), moterų, sergančiųjų invaziniu vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, ir sveikų moterų.
2. Glutaciono S-transferazės (GST) genų *GSTM1* ir *GSTT1* iškritos sveikoms moterims nebuvo nustatytos. Pacientėms, kurioms nustatyti intraepiteliniai gimdos kaklelio gleivinės pakitimai (CIN3/CIS), iškritų dažnis tirtuose genuose nebuvo ženklus. Didžiausias iškritų dažnis nustatytas pacientėms, sergančioms invaziniu vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu.
3. Gydant vietiškai išplitusiu IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu sergančias pacientes nustatyta:
  - trumpas ir intensyvus kas savaitinis neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatina ir gemcitabinu kursas prieš chemospindulinį gydymą yra efektyvus ir saugus;
  - po neoadjuvantinės chemoterapijos atliekamas chemospindulinis gydymas (naudojant tų pačių citostatikų derinį) yra efektyvus, tačiau toksinis poveikis kraujodarai jo metu riboja viso pagal protokolą numatyto gydymo citostatikais realizavimą.
4. Tiriant redukuoto glutaciono (GSH) ir glutaciono S-transferazės (GST) lygių pokyčius gydomojo gimdos kaklelio proceso metu nustatyta:
  - statistiškai reikšmingi GSH lygio pokyčiai nustatyti priklausomai nuo gimdos kaklelio vėžio stadijos, sritinių limfmazgių būklės bei teigiamo atsako į gydymą;
  - statistiškai reikšmingų GST lygio pokyčių gydomojo gimdos kaklelio vėžio proceso metu nenustatyta.

## 7. DARBO PRAK TINĖ REIKŠMĖ

1. Gimdos kaklelio vėžio profilaktikai svarbūs gauti duomenys apie glutationo S-transferazės genų *GSTM1* ir *GSTT1* polimorfizmo pokyčius moterims, kurioms nustatyti intraepiteliniai gimdos kaklelio gleivinės pakitimai (CIN3/CIS). Šis tyrimas gali būti naudingas atrenkant grupes moterų, kurių rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu didesnė. Moterims, kurioms nustatytos *GSTM1* ar *GSTT1* genų iškritos, turėtų būti atliekami reguliarūs citologiniai gimdos kaklelio tyrimai.
2. Trumpas ir intensyvus kassavaitinis neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatina ir gemcitabinu kursas prieš chemospindulinį gydymą yra efektyvus ir saugus gydant vietiškai išplitusiu IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu sergančias pacientes. Tikslinga svarstyti citostatikų derinio dozės koregavimą chemospindulinio gydymo metu.
3. Redukuoto glutationo (GSH) pokyčiai kraujo serume gimdos kaklelio vėžio gydymo metu gali padėti numatyti atsaką į taikomą gydymą bei jį koreguoti.

## 8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. WHO. International Agency for Research on Cancer. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Internetinė prieiga: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
2. Vėžys Lietuvoje 2011 metais. Nacionalinis vėžio institutas. Vėžio registras. Vilnius, 2014. Internetinė prieiga: <http://www.nvi.lt>.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(6):518–27.
4. Wang SS, Zuna RE, Wentzensen N, Dunn ST, Sherman ME, Gold MA, et al. Human papillomavirus cofactors by disease progression and human papillomavirus types in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(1):113–20.
5. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010; 49(11):1603–16.
6. Noqueira V, Hay N. Molecular pathways: reactive oxygen species homeostasis in cancer cells and implications for cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(16):4309–14.
7. Huang G, Mills L, Worth LL. Expression of human glutathione S-transferase P1 mediates the chemosensitivity of osteosarcoma cells. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6(5):1610–9.
8. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, Pronzato MA, et al. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013:972913.
9. Peklak-Scott C, Townsend AJ, Morrow CS. Dynamics of glutathione conjugation and conjugate efflux in detoxification of the carcinogen, 4-

- nitroquinoline 1-oxide: Contributions of glutathione, glutathione S-transferase, and MRP1. *Biochemistry*. 2005; 44(11):4426–33.
10. Beevi SS, Rasheed MH, Geetha A. Evidence of oxidative and nitrosative stress in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2007; 375(1-2):119–23.
  11. Martens JE, Smedts F, ter Harmsel B, Helmerhorst TJ, Ramaekers FC. Glutathione S-transferase pi is expressed in (pre)neoplastic lesions of human uterine cervix irrespective of their degree of severity. *Anticancer Res*. 1997; 17(6D):4305–9.
  12. Sharma A, Rajappa M, Satyam A, Sharma M. Oxidant/anti-oxidant dynamic in patients with advanced cervical cancer: correlation with treatment response. *Mol Cell Biochem*. 2010; 341(1-2):65–72.
  13. Di Pietro G, Magno LA, Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: An overview in cancer research. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010; 6(2):153–70.
  14. Piacentini S, Polimanti R, Porreca F, Martinez-Labarga C, De Stefano GF, Fuciarelli M. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations. *Mol Biol Rep*. 2011; 38(2):1225–30.
  15. WHO. Global infobase: proportional mortality. Internetinè prieiga: <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx>
  16. WHO. Cancer mortality and morbidity. Internetinè prieiga: [http://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/cancer/en/](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer/en/)
  17. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(4):212–36.
  18. WHO/ICO Information centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World Summary Report 2010. Internetinè prieiga: [www.who.int/hpvcentre](http://www.who.int/hpvcentre).

19. Williams JH, Carter SM, Rychetnik L. „Organised“ cervical screening 45 years on: How consistent are organised screening practices? *Eur J Cancer*. 2014; 50(17):3029–38.
20. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer*. 2004; 91(5):935–41.
21. Hoory T, Monie A, Gravitt P, Wu TC. Molecular epidemiology of human papillomavirus. *J Formos Med Assoc*. 2008; 107(3):198–217.
22. Zur Hausen H. Papillomavirus infection - a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta*. 1996; 1288(2):55–78.
23. Longworth MS, Laimins A. Pathogenesis of human papillomavirus in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol*. 2004; 68(2):362–72.
24. Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 2004; 108(3):329–33.
25. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Cherne S, O'Reilly S, et al. Detection of genital HPV types in fingertip samples from newly sexually active female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(7):1682–5.
26. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006; 119(5):1095–101.
27. Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, Schiffman M, Castle P. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(6):1325–31.
28. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types

- (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009; 374(9686):301–4.
29. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone F, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011; 364(5):401–11.
30. Couto E, Saeterdal I, Juvet LK, Klemp M. HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014; 14:867.
31. Palma S, Novelli F, Padua L, Venuti A, Prignano G, Mariani L, et al. Interaction between glutathione-S-transferase polymorphisms, smoking habit, and HPV infection in cervical cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136(7):1101–9.
32. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(2):69–90.
33. Ziech D, Franco R, Pappa A, Panayiotidis MI. Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res*. 2011; 711(1-2):167–73.
34. Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(14):1611–26.
35. Klaunig JE, Kamendulis L, Hocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol*. 2010; 38(1):96–109.
36. Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J Carcinog*. 2006; 5:14.
37. Liou G-Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res*. 2010; 44(5):479–96.
38. Raineesh CP, Manimaran A, Sasikala AR, Adaikappan P. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with breast cancer. *Singapore Med J*. 2008; 49(8):640–3.
39. Tas F, Hansel H, Belce A, Ilvan S, Argon A, Camlica H, Topuz E.

- Oxidative stress in breast cancer. *Med Oncol.* 2005; 22(1):11–5.
40. Mattson DM, Ahmad IM, Dayal D, Aykin-Burns N, Li L, Orcutt KP, et al. Cisplatin combined with Zidovudine enhances cytotoxicity and oxidative stress in human head and neck cancer cells via a thiol dependent mechanism. *Free Radi Biol Med.* 2009; 46(2):232–7.
41. Simons AL, Ahmad IM, Mattson DM, Dornfeld KJ, Spitz DR. 2-Deoxy-D-glucose combined with cisplatin enhances cytotoxicity via metabolic oxidative stress in human head and neck cancer cells. *Cancer Res.* 2007; 67(7):3364–70.
42. Filaire E, Dupuis C, Galvaing G, Aubreton S, Laurent H, Richard R, Filaire M. Lung cancer: what are the links with oxidative stress, physical activity and nutrition. *Lung cancer.* 2013; 82(3):383–9.
43. Esmel H, Cemek M, Sezer M, Saglam H, Demir A, Melek H, Unlu M. High levels of oxidative stress in patients with advanced lung cancer. *Respirology.* 2008; 13(1):112–6.
44. Perše M. Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: cause or consequence? *Biomed Res Int.* 2013; 2013:725710.
45. Chang D, Wang D, Zhao YS, Pan HZ. Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients. *Biomed Environ Sci.* 2008; 21(4):286–9.
46. Gecit I, Aslan M, Gunes M, Pirincci N, Esen R, Demir H, Ceylan K. Serum prolidase activity, oxidative stress, and nitric oxide levels in patients with bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012; 138(5):739–43.
47. Salim EI, Morimura K, Menesi A, El-Lity M, Fikushima S, Wanibuchi H. Elevated oxidative stress and DNA damage and repair levels in urinary bladder carcinomas associated with Schistosomiasis. *Int J Cancer:* 2008; 123(3):601–8.
48. Kumaraguruparan R, Subapriya R, Viswanathan P, Nagini S. Tissue lipid peroxidation and antioxidant status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clin Chim Acta.* 2002; 325(1-2):165–70.

49. Ray G, Hussain SA. Oxidants, antioxidants and carcinogenesis. *Indian J Exp Biol.* 2002; 40(11):1213–32.
50. Vieira GK, Di Pietro PF, Boaventura BCB, Ambrosi C, Rockenbach G, Fausto MA, Crippa CG, Da Silva EL. Factors associated with oxidative stress in women with breast cancer. *Nutr Hosp.* 2011; 26(3):526–36.
51. Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. *Clin Biochem.* 1999; 32(2):131–6.
52. Kaczmarek P, Buczynski A, Niemirowicz J, Gnitecki W, Kocur E, Karpinski J. Lipids peroxidation in platelets in patients with bladder cancer treated with mycobacterium suspension. *Pol Merkuris Lek.* 2001; 11(66):484–6.
53. Arıkan S, Akcay T, Konukoglu D, Obek C, Kural AR. The relationship between antioxidant enzymes and bladder cancer. *Neoplasma.* 2005; 52(4):314–7.
54. Yalcin O, Karatas F, Erulas FA, Ozdemir E. The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2004; 93(6):863–6.
55. Gupta A, Srivastava S, Prasad R, Natu SM, Mittal B, Negi MP, Srivastava AN. Oxidative stress in non-small cell lung cancer patients after chemotherapy: association with treatment response. *Respirology.* 2010; 15(2):349–56
56. Kim YT, Kim JW, Hoi JS, Kim SH, Choi EK, Cho NH. Relation between derangeos antioxidant system and cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14(5):889–95.
57. Goncalves TL, Erthal F, Corte CL, Muller LG, Piovezan CM, Nogueira CW, Rocha JB. Involvement of oxidative stress in the pre-malignant and malignant states of cervical cancer in women. *Clin Biochem.* 2005; 38(12) 1071–5.



58. Looi ML, Mohd Dali AZ, Md Ali Sa, Wan Ngah WZ, Mohd Yusof YA. Oxidative damage and antioxidant status in patients with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer Prev.* 2008; 17(6):555–60.
59. Cho H, Kim MK, Lee JK, Son SK, Lee KB, Lee JM, et al. Relationship of serum antioxidant micronutrients and sociodemographic factors to cervical neoplasia: a case – control study. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47(8):1005–12.
60. Subramanyam D, Subbaiah KV, Rajendra W, Lokanatha V. Serum selenium concentration and antioxidant activity in cervical cancer patients before and after treatment. *Exp Oncol.* 2013; 35(2):97–100.
61. Owen JB, Butterfield DA. Measurement of oxidized/reduced glutathione ratio. *Methods Mol Biol.* 2010; 648:269–77.
62. Tew KD, Townsend DM. Glutathione-s-transferases as determinants of cell survival and death. *Antioxid Redox Signal.* 2012; 17(12):1728–37.
63. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005; 45:51–88.
64. Himmetoglu S, Dincer Y, Ersoy YE, Bayraktar B, Celik V, Akcay T. DNA oxidation and antioxidant status in breast cancer. *J Investig Med.* 2009; 57(6):720–3.
65. Rouissi K, Ouerhani S, Hamrita B, Bougateg K, Marrakchi R, Cherif M, et al. Smoking and polymorphisms in xenobiotic metabolism and DNA repair genes are additive risk factors affecting bladder cancer in Northern Tunisia. *Pathol Oncol Res.* 2011; 17 (4):879–86.
66. Raza, H. (2011), Dual localization of glutathione S-transferase in the cytosol and mitochondria: implications in oxidative stress, toxicity and disease. *FEBS Journal*, 278: 4243–4251. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08358.x

67. Board PG, Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Biocim Biophys Acta*. 2013; 1830(5):3267–88.
68. Kumar A, Sharma S, Pundir CS, Sharma A. Decreased plasma glutathione in cancer of the uterine cervix. *Cancer Lett*. 1995; 94(1):107–11.
69. Maldonado PA, Negrini LA, Kaizer RR, Zanin RF, do Carmo Araujo M, Battisti V, et al. Oxidative status in patients submitted to conisation and radiation treatments for uterine cervix neoplasia. *Clin Chim Acta*. 2006; 366(1-2):174–78.
70. Dasari S, Wudayagiri R, Valluru L. Efficacy of treatment on antioxidant status in cervical cancer patients: a case-control study. *Free Radic Antioxid*. 2013; 3:87–92.
71. Manju V, Kalaivani SJ, Nalini N. Circulating lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients: a case-control study. *Clin. Biochem*. 2002; 35(8):621–5.
72. Mukundan H, Bahadur AK, Kumar A, Sardana S, Naik SL, Ray A, Sharma BK. Glutathione level and its relation to radiation therapy in patients with cancer of uterine cervix. *Indian J Exp Biol*. 1999; 37(9):859–64.
73. Bhuvaramurthy N, Balasubramaniyan N, Govindasamiy S. Effect of radiotherapy and chemoradiotherapy on circulating antioxidant system of human uterine cervical carcinoma. *Mol Cell Biochem*. 1996; 158(1):17–23.
74. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, Leonart ME. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Res Rev*. 2013; 12(1):376–90.
75. Sharma A, Rajappa M, Saxena A, Sharma M. Antioxidant status in advanced cervical cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Br J Biomed Sci*. 2007; 64(1):23–7.
76. Wozniak B, Mila-Kierzenkowska C, Kedziora-Kornatowska K, Drewa T, Drewa G, Wozniak A, et al. Influence of the management of cervical

- carcinoma on the activity of catalase and glutathione peroxidase in erythrocytes. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007; 28(6):461–3.
77. Mila-Kierzenkowska C, Kedziora-Kornatowska K, Wozniak A, Drewa T, Drewa G, Wozniak B, et al. The effect of brachytherapy on antioxidant status and lipid peroxidation in patients with cancer of the uterine cervix. *Cell Mol Biol Lett*. 2004; 9(3):511–8.
78. Demirici S, Ozsaran Z, Celik HA, Aras AB, Aydin HH. The interaction between antioxidant status and cervical cancer: a case control study. *Tumori*. 2011; 97(3):290–5.
79. Jadhav GK, Bhanumathi P, Uma Devi P, Seetharamaiah T, Vidyasagar MS, Rao KK, et al. Possible role of glutathione in predicting radiotherapy response of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 41(1):3–5.
80. Vidyasagar MS, Kodali M, Prakash Saxena P, Upadhyaya D, Murali Krishna C, Vadhiraaja BM, et al. Predictive and prognostic significance of glutathione levels and DNA damage in cervix cancer patients undergoing radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):343–9.
81. Kim HK, Kim JH, Ha SW, Wu H-G, Choi JH, Lee K-M, Kang SW. Changes in biologic markers of oxidative stress and plasma endotoxin levels in gynecologic cancer patients treated with pelvic radiotherapy: a pilot study. *J Gynecol Oncol*. 2012; 23(2):103–9.
82. Prabhu K, Bhat PG, Vasudevan DM. Can serum glutathione-s-transferase levels in carcinoma cervix be a predictor of radiation response? *Indian J Clin Biochem*. 2005; 20(1):95–7.
83. Low YL, Li Y, Humphreys K, Thalamuthu A, Darabi H, Wedren S, et al. Multivariant pathway association analysis reveals the importance of genetic determinants of estrogen metabolism in breast and endometrial cancer susceptibility. *PLoS Genet*. 2010; 6(7):e1001012.
84. Sousa H, Santos AM, Pinto D, Medeiros R. Is the p53 codon 72 polymorphism a key biomarker for cervical cancer development? A meta-

- analysis review within European populations. *Int J Mol Med*. 2007; 20(5):731–41.
85. Klug SJ, Rensing M, Koenig J, Abba MC, Agorastos T, Brenna SM, et al. TP53 codon 72 polymorphism and cervical cancer: a pooled analysis of individual data from 49 studies. *Lancet Oncol*. 2009; 10(8):772–84.
86. McIlwain CC, Townsend DM, Tew KD. Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. *Oncogene*. 2006; 25(11):1639–48.
87. Nunobiki O, Ueda M, Toji E, Yamamoto M, Akashi K, Sato N, et al. Genetic polymorphism of cancer susceptibility genes and HPV infection in cervical carcinogenesis. *Patholog Res Int*. 2011; 2011:364069.
88. de Carvalho CR, da Silva ID, Pereira JS, de Souza NC, Focchi GR, Ribalta JC. Polymorphisms of p53, GSTM1 and GSTT1, and HPV in uterine cervix adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008; 29(6):590–3.
89. Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anticancer drug resistance. *Oncogene*. 2003; 22(47):7369–75.
90. Rebbeck TR. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6(9):733–43.
91. Zhang ZY, Jin XY, Wu R, Wu LN, Xing R, Yang SJ, et al. Meta-analysis of the association between GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms and cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(3):815–9.
92. Warwick A, Sarhanis P, Redman C, Pemble S, Taylor JB, Ketterer B, et al. Theta class glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cervical neoplasia: interactions with GSTM1, CYP2D6 and smoking. *Carcinogenesis*. 1994; 15(12):2841–5.
93. Warwick AP, Redman CW, Jones PW, Fryer AA, Gilford J, Alldersea J, et al. Progression of cervical intraepithelial neoplasia to cervical cancer: interactions of Cytochrome P450 CYP2D6 EM and glutathione S-

- transferase GSTM1 null genotypes and cigarette smoking. *Br J Cancer*. 1994; 70(4):704–8.
94. Ueda M, Toji E, Nunobiki O, Sato N, Izuma S, Torii K, et al. Germline polymorphisms of glutathione-S-transferase GSTM1, GSTT1 and p53 codon 72 in cervical carcinogenesis. *Hum Cell*. 2010; 23(4):119–25.
95. Goodman MT, McDuffie k, Hernandez B, Bertram CC, Wilkens LR, Guo C, et al. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and the risk of cervical squamous intraepithelial lesions in a multiethnic population. *Gynecol Oncol*. 2001; 81(2):263–9.
96. Economopoulos KP, Choussein S, Vlahos NF, Sergentanis TN. GSTM1 polymorphism, GSTT1 polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20(5):732–7.
97. Joseph T, Chacko P, Wesley R, Jayaprakash PG, James FV, Pillai MR. Germline genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes in Indian cervical cancer: associations with tumor progression, age and human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol*. 2006; 101(3):411–7.
98. Singh H, Sachan R, Devi S, Pandey SN, Mittal B. Association of GSTM1, GSTT1 and GSTM3 gene polymorphisms and susceptibility to cervical cancer in a North Indian population. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(3):303.e1-6.
99. Gokul S, Patil V, Jailkhani R, Hallikeri K, Kattappagari K. Oxidant–antioxidant status in blood and tumor tissue of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Dis*. 2010; 16(1):29–33.
100. Lee SA, Kim JW, Roh JW, Choi JY, Lee KM, Yoo KY, et al. Genetic polymorphisms of GSTM1, p21, p53 and HPV infection with cervical cancer in Korean women. *Gynecol Oncol*. 2004; 93(1):14–8.
101. Sui Y, Han W, Yang Z, Jiang M, Li J. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 null polymorphisms with the development of

- cervical lesions: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159(2): 443–8.
102. Wang D, Wag B, Zhai JX, Liu DW, Sun GG. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and cervical cancer risk: a metaanalysis. *Neoplasma.* 2011; 58(4):352–9.
103. Gao LB, Pan XM, Li LJ, Liang WB, Bai P, Rao L, et al. Null genotypes of GSTM1 and GSTT1 Contribute to risk of cervical neoplasia: an evidence-based meta-analysis. *PLoS One.* 2011; 6(5):e20157.
104. Liu Y, Xu LZ. Meta-analysis of association between GSTM1 gene polymorphism and cervical cancer. *Asian Pac J Trop Med.* 2012; 5(6):480–4.
105. Mishra A, ChandraR, Mehrotra PK, Bajpai P, Agrawal D. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphism and response to neoadjuvant chemotherapy (CAF) in breast cancer patients. *Surg Today.* 2011; 41(4):471–6.
106. Ma W, Zhuang L, Han B, Tang B. Association between glutathione S-transferase T null genotype and gastric cancer risk: a meta-analysis of 48 studies. *PLoS One.* 2013; 8(4):e60833.
107. Yang LM, Li XH, Bao CF. Glutathione S-transferase P1 and DNA polymorphisms with the response to chemotherapy and the prognosis of bone tumor. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(11):5883–6.
108. Joerger M, Burgers SA, Baas P, Doodeman VD, Smit EF, Jansen RS, et al. Gene polymorphisms, pharmacokinetics, and haematological toxicity in advanced non-small-cell lung cancer patients receiving cisplatin/gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 69(1):25–33.
109. Cabelguenne A, Loriot MA, StuckerI, Blons H, Koum-Besson E, Brasnu D, et al. Glutathione-associated enzymes in head and neck squamous cell carcinoma and response to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer.* 2001; 93(5):725–30.

110. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Tsao-Wei DD, Yu MC, Lenz HJ. Association between Glutathione S-transferase P1, T1 and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Nat Cancer Inst.* 2002; 94(12):936–42.
111. Beeghly A, Katsaros D, Chen H, Fracchioli S, Zhang Y, Massobrio M, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and ovarian cancer treatment and survival. *Gynecol Oncol.* 2006; 100(2):330–7.
112. Khrunin AV, Moiseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(1):54–61.
113. Kiran B, Karkucak M, Ozan H, Yakut T, Ozerkan K, Sag S, et al. GST (GSTM1,GSTT1 and GSTP1) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2010; 21(3):169–73.
114. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Marzagalli, LaRosa N, Caruso M, et al. Distribution of p53, GST, and MTHFR polymorphisms in cervical intraepithelial lesions in Sicily. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(1):141–6.
115. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7-th ed. Ed.: Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Springer. 2010.
116. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. A randomised comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxiurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A gynecologic Oncology group and Southwest Oncology group Study. *J Clin Oncol.* 1999; 17(5):1339–48.
117. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high – risk cervical cancer: a randomised Radiation

- Therapy Oncology Group clinical trial. *N Engl Med.* 1999; 340(15):1137–43.
118. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin- based chemoradiation improves progression free and overall survival in advanced cervical cancer. Results of a randomised Gynecologic Oncology Group Study. *N Engl J Med.* 1999; 340(15):1144–53.
119. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 18, No 8, 2000: 1606-1613.
120. Keys HM, Bundy BM, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: a randomised trial of the Gynecologic Oncology Group. *N Engl J Med.* 1999; 340(15):1154–61.
121. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of cancer of uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2001; 358(9284):781–6.
122. Rose PG. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? *Ann Oncol.* 2006; 17 Suppl 10:x224–9.
123. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Colingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2003; 68(3):217–26.
124. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-



- analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26(35):5802–12.
125. Uzan C, Vincens E, Balleyguier C, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, et al. Outcome of patients with incomplete resection after surgery for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20(3):3709–84.
126. Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M, Mourregot A, Fabbro M, Saint-Aubert B, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol.* 2009; 114(3):404–9.
127. Nugent EK, Case AS, Hoff JT, Zigelboim I, DeWitt LL, Trinkhaus K, et al. Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors. *Gynecol Oncol.* 2010; 116(3):438–41.
128. Chumworathayi B, Suprasert P, Charoenkwan K, Srisomboon J, Phongnarisorn C, Siriaree S, et al. Weekly versus three-weekly cisplatin as an adjunct to radiation therapy in high-risk stage I-IIA cervical cancer after surgery: a randomized comparison of treatment compliance. *J Med Assoc Thai.* 2005; 88(11):1483–92.
129. Thomas G, Dembo A, Ackerman I, Franssen E, Balogh J, Fyles A, et al. A randomised trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1998; 69(2):137–45.
130. Lanciano R, Calkins A, Bundy B, Parham G, Lucci JA 3rd, Moore DH, et al. Randomised comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(33):8289–95.

131. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(7):2055–60.
132. Lorvydhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, Tangkaratt S, Visetsiri E. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomised trial. *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55(5):1226–32.
133. Rakovitch E, Flyes AW, Pintilie M, Leung PM. Role of mitomycin C in the development of late bowel toxicity following chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38(5):979–87.
134. Domingo E, Lorvidhaya V, de Los Reyes R, Syortin T, Kamnerdsupaphon P, Lertbutsayanukul C, et al. Capecitabine-based chemoradiotherapy with adjuvant capecitabine for locally advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: phase II results. *Oncologist.* 2009; 14(8):828–34.
135. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvichya S, Ieumwananontachai N, Thephamongkhon K. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001; 81(3):404–7.
136. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Duenas-Gonzalez A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs.* 2004; 15(8):761–6.
137. Porras AR, Valencia N, Bastarrachea J. Weekly gemcitabine concurrently to external radiotherapy for cervical cancer stage IB2-IVA. *ASCO Annual Meeting.* 2003; Abstract 1987.

138. Rodriguez-Peral JJ. Locally advanced cervical carcinoma (LACC) treated with concurrent gemcitabine (GEM) and radiotherapy (RT). ASCO Annual Meeting. 2003; Abstract 1988.
139. Boualga K, Aksil N, Ayad M, Hasnaoui N, Moussaoui D. Phase I/II study of gemcitabine (GEM) and concomitant radiotherapy (RT) in locally advanced carcinoma of the cervix (LACC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23:542.
140. McCormack M, Thomas H. A phase IB study of gemcitabine and concurrent radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Ann Oncol*. 2000; 11:88–9.
141. Micheletti E, La Face B, Bianchi E, Cagna E, Apostoli P, Ruggeri G, et al. Continuous infusion of carboplatin during conventional radiotherapy treatment in advanced squamous carcinoma of the cervix uteri IIB-IIIB (UICC): a phase I/II and pharmacokinetic study. *Am J Clin Oncol*. 1997; 20(6):613–20.
142. Cetina L, Garcia-Arias A, de Jesus Uribe M, Candelaria M, Rivera L, Oñate-Ocaña L, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008; 29(6):608–12.
143. Rein DT, Kurbacher CM, Breidenbach M, Schöndorf T, Schmidt T, König E, et al. Weekly carboplatin and docetaxel for locally advanced primary and recurrent cervical cancer: a phase I study. *Gynecol Oncol*. 2002; 87(1):98–103.
144. Takekida S, Fujiwara K, Nagao S, Yamaguchi S, Yoshida N, Kitada F, et al. Phase II study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20(9):1563–8.

145. Addeo D, Blank S, Muggia F, Formenti S. Concurrent radiotherapy, paclitaxel and dose escalating carboplatin in the treatment of cervical cancer - a phase I study. *Anticancer Res.* 2008; 28(5):3143–6.
146. Rao GG, Rogers P, Drake RD, Nguyen P, Coleman RL. Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 96(1):168–72.
147. de Vos FY, Bos AM, Gietema JA, Pras E, Van der Zee AG, de Vries EG, et al. Paclitaxel and carboplatin concurrent with radiotherapy for primary cervical cancer. *Anticancer Res.* 2004; 24(1):345–8.
148. Veerasarn V, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Suntornpong N, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, et al. A randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: preliminary results. *Gynecol Oncol.* 2007; 104(1):15–23.
149. Colombo A, Landoni F, Cormio G, Barni S, Maneo A, Nava S, et al. Concurrent carboplatin/5FU and radiotherapy compared to radiotherapy alone in locally advanced cervical carcinoma: a case-control study. *Tumori.* 1997; 83(6):895–99.
150. Geara FB, Shamseddine A, Khalil A, Abboud M, Charafeddine M, Seoud M. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer. *Radiat Oncol.* 2010; 5:84.
151. Veerasarn V, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Suntornpong N, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, et al. A randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: preliminary results. *Gynecol Oncol.* 2007; 104(1):15–23.
152. Rose PG, Sill MW, McMeekin S, Ahmed A, Salani R, Yamada SD, et al. A phase I study of concurrent weekly topotecan and cisplatin chemotherapy with whole pelvic radiation therapy in locally advanced

- cervical cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2012; 125(1):158–62.
153. Fabbro M, Gladieff L, Guichard F, El Demery M, Dalenc F, Kerr C, et al. Phase I study of irinotecan and cisplatin in combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial. *Gynecol Oncol.* 2010; 117(2):276–80
154. Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, Choi EK. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 108(1):195–200.
155. Choi IJ, Cha MS, Park ES, Han MS, Choi Y, Je GH, Kim HH. The efficacy of concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for locally advanced cancer of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol.* 2008; 19(2):129–34.
156. Sol ES, Lee TS, Koh SB, Oh HK, Ye GW, Choi YS. Comparison of concurrent chemoradiotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in patients with locally advanced cervical carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2009; 20(1):28–34.
157. Umanson J, Aguiluz M, Pineda C, Andrade S, Erazo M. Concurrent Cisplatin/gemcitabine chemotherapy along with radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a phase II trial. *Gynecol Oncol.* 2006; 100(1):70–5.
158. Zarba JJ, Jaremtchuk AV, Gonzalez Jazey P, Keropian M, Castagnino R, Mina C, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervix carcinoma. *Ann Oncol.* 2003; 14(8):1285–90.
159. Alvarez AM, Rodger J, Cinat G et al. Fifty months follow-up in patients with locally advanced cervical carcinoma (LACC) treated with low dose

- bi-weekly (ldbw) gemcitabine and cisplatin plus concurrent accelerated radiotherapy (AR). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:5074
160. Chumworathayi B, Pattamadilok J, Tangvorapongchai V, Krusun S, Pesee M, Supaadirek Ch. Weekly gemcitabine and cisplatin in concurrence with pelvis radiation in the primary therapy of cervical cancer: a phase I/II study in Thai women. *Cancer therapy*. 2009; 7:113–8.
161. Hashemi FA, Akbari EH, Kalaghchi B, Esmati E. Concurrent chemoradiation with weekly gemcitabine and cisplatin for locally advanced cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(9):5385–9.
162. Duenas-Gonzalez A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Gomez-Gonzalez E, Rivera-Rubi L, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(3):817–23.
163. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomised study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2011; 29(13):1678–85.
164. Gatliffe TA, Tewari KS, Shah A, Brewster WR, Burger RA, Kuo JV, Monk BJ. A feasibility study of topotecan with standard-dose cisplatin and concurrent primary radiation therapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009; 112(1):85–9.
165. Zanetta G, Fei F, Mangioni C. Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza. *Semin Oncol*. 2000; 27(1):23–7.
166. Zhang MQ, Liu SP, Wang XE. Concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and nedaplatin followed by consolidation chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix:

- preliminary results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(3):821–7.
167. Di Silvestro PA, Ali S, Craighead PS, Lucci JA, Lee YC, Cohn DE et al. Phase III randomized trial of weekly cisplatin and irradiation versus cisplatin and tirapazamine and irradiation in stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2014; 32(5):458–64.
168. Kantardzic N, Besilja S, Begic D. Comparative parameters of myelotoxicity in patients treated with simultaneous chemotherapy and radiotherapy or only radiotherapy. *Med Arh.* 2004, 58(1):19–22.
169. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2<sup>nd</sup>, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiotherapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000; 18(8):1606–13.
170. Lorvydhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasat Y, Tangkaratt S, Visetsiri E. Concurrent mitomycinC, 5-fluorouracil and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003, 55(5):1226–32.
171. Choi CH, Lee YY, Kim MK, Kim TJ, Lee JW, Nam HR, et al. A matched-case comparison to explore the role of consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiation in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(5):1252–7.
172. The Australia New Zealand Gynecologic Oncology Group. A Phase III trial of adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment of locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone. Internet. Available from: <http://www.anzdog.org.au/trialdetails.aspx?trialno=15#inst>.

173. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1):CD007406.
174. Tierney JF, Vale C, Symonds P. Concomitant and neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008; 20(6):401–16
175. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer.* 2003; 39(17):2470–86.
176. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1):179–88.
177. Eddy G, Bundy B, Creasman W, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, O'Connor D. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy: a phase III trial of gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol.* 2007; 106(2):362–9.
178. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Mohar A, Rivera L, Mota A, et al. Concomitant chemoradiation versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: results from two consecutive phase II studies. *Ann Oncol.* 2002; 13(8):1212–9.
179. Park DC, Kim JH, Lew YO, Kim DH, Namkoong SE. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 92(1):59–63.



180. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Cetina L, Rivera L, Mariscal I, et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Ann Oncol.* 2003; 14(8):1278–84.
181. D'Agostino G, Distefano M, Greggi S, Salerno M, Ferrandina G, Poerio A, et al. Neoadjuvant treatment of locally advanced carcinoma of the uterine cervix with epirubicin, paclitaxel and cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002; 49(3):256–60.
182. Zanetta G, Lissoni A, Pellegrino A, Sessa C, Colombo N, Gueli-Alletti D, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer. *Ann Oncol.* 1998; 9(9):977–80.
183. Di Vagno G, Cormio G, Pignata S, Scambia G, Di Stefano MG, Tambaro R, et al. Cisplatin and vinorelbine as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a phase II study. *Int Gynecol Cancer.* 2003; 13(3):308–12.
184. Mori T, Hosokawa K, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Koshihara H, et al. Neoadjuvant weekly carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. long – term results. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20(4):611–6.
185. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez A, Reyes M, Mota A, Muñoz D, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin combination as induction chemotherapy for untreated locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol.* 2001; 12(4):541–7.
186. Sugiyama T, Nishida T, Kumagai S, Nishio S, Fujiyoshi K, Okura N, et al. Combination therapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer.* 1999; 81(1):95–8.

187. Pignata S, Silvestro G, Ferrari E, Selvaggi L, Perrone F, Maffeo A, et al. Phase II study of cisplatin and vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Oncol*. 1999; 17(3):756–60.
188. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez EA, Gomez E, Rivera L, Mohar A, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin for locally advanced cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2003; 26(1):22–5.
189. Termrungruanglert W, Tresukosol D, Vasuratna A, Sittisomwong T, Lertkhachonsuk R, Sirisabya N. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin followed by radical surgery in (bulky) squamous cell carcinoma of cervix stage IB2. *Gynecol Oncol*. 2005; 97(2):576–81.
190. Dueñas-González A, Rivera L, Mota A, López-Graniel C, Guadarrama A, González A, et al. The advantages of concurrent chemoradiation after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical carcinoma. *Arch Med Res*. 2002; 33(2):201–2.
191. McCormack M., Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer*. 2013; 108(12):2464–9.
192. Singh RB, Chander S, Mohanti BK, Pathy S, Kumar S, Bhatla N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2013; 129(1):124–8.
193. Cueva JF, Martinez-Lago N, Vieito M, Gonzales-Patino E, Curiel Garcia MT, Garrido NS, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in selected locally advanced cervical cancer. *Internetine prieda*: <http://meetinglibrary.asco.org/content/115498-132>

194. Phase III Multicentre Trial of Weekly Induction Chemotherapy Followed by Standard Chemoradiation Versus Standard Chemoradiation Alone in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer (INTERLACE). Internetinė prieiga: <http://ClinicalTrials.gov/show/NTC01566240>.
195. Chen CA, Cheng WF, Wei LH, Su YN, Hsieh CY. Radical hysterectomy alone or combined with neoadjuvant chemotherapy in the treatment of early stage bulky cervical carcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2002; 101(3):195–202.
196. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer.* 2013; 108(10):1957–63.
197. Park DC, Suh MJ, Yeo SG. Neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19(5):943–7.
198. Bae JH, Lee SJ, Lee A, Park YG, Bae SN, Park JS, Namkoong SE. Neoadjuvant cisplatin and etoposide followed by radical hysterectomy for stage 1B-2B cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 111(3):444–8.
199. Matsumura M, Takeshima N, Ota T, Omatsu K, Sakamoto K, Kawamata Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy plus postoperative chemotherapy but no radiotherapy for Stage IB2-IIB cervical cancer--irinotecan and platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2010; 119(2):212–6.
200. Candelaria M, Chanona-Vilchis J, Cetina L, Flores-Estrada D, Lopez-Graniel C, González-Enciso A, et al. Prognostic significance of pathological response after a neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. *Int Semin Surg Oncol.* 2006; 3:3.

201. Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(18):4137–45.
202. Mori T, Hosokawa K, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Koshiba H, et al. Neoadjuvant weekly carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20(4):611–6.
203. Fotedar V, Seam RK, Gupta MK, Jhobta A. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced carcinoma cervix: a prospective randomized study. *IOSR-JDMS*. 2013; 4(6):58–63. Internetinė prieiga: <http://iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol4-issue6/M0465863.pdf>
204. Daukantienė L, Valuckas KP, Žilevičienė A, Didžiapetrienė J, Aleknavičius E. Neoadjuvantinės chemoterapijos ir po jos taikyto chemospindulinio gydymo veiksmingumo ir saugumo įvertinimas esant vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. 2014; 17(2):106–14.
205. Chumworathayi B, Yuenyao P, Tangvorapongchai V, Luanratanakorn S, Pattamadilok J, Krusun S. Weekly gemcitabine and cisplatin concurrent with pelvic irradiation for primary therapy of cervical cancer: report of the first seven cases in Thai women. *Radiat Med*. 2007; 25(9):474–9.
206. Puget Sound Oncology Consortium, Swisher EM, Swensen RE, Greer B, Tamimi H, Goff BA, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin in combination with pelvic radiation in the primary therapy of cervical cancer: a phase I trial of the Puget Sound Oncology Consortium. *Gynecol Oncol*. 2006; 101(3):429–35.

207. Daukantiene L, Kazbariene B, Valuckas KP, Didziapetriene J, Krikstaponiene A et al. The significance of reduced glutathione and glutathione S-transferase during chemoradiotherapy of locally advanced cervical cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2014; 50(4):222–9.
208. Kacakci A, Aslan I, Toplan S, Oysu C, Aslan O, Aydemir B. Significance of the counteracting oxidative and antioxidative systems in the pathogenesis of laryngeal carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009, 38(2):172–7.
209. Badjatia N, Satyam A, Singh P, Seth A, Sharma A. Altered antioxidant status and lipid peroxidation in Indian patients with urothelial bladder carcinoma. *Urol Oncol*. 2010; 28(4):360–7.
210. Farias JW, Furtado FS, Guimarães SB, Silva Filho AR, Vasconcelos PR. Oxidative stress parameters in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy and treated with nutraceutical doses of oral glutamine. *Acta Cir Bras*. 2011; 26 Suppl 1:82–7.
211. Srivastava AN, Gupta A, Srivastava S, Natu SM, Mittal B, Negi MP, Prasad R. Cisplatin combination chemotherapy induces oxidative stress in advance non small cell lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010; 11(2):465–71.
212. Batista L, Gruosso T, Mehta-Grigoriou F. Ovarian cancer emerging subtypes: role of oxidative stress and fibrosis in tumour development and response to treatment. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013; 45(6):1092–8.
213. EORTC 55994: Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. Concomitant radiotherapy and chemotherapy in FGO stage Ib2, IIa>4 cm ir IIb cervical cancer. Internetinė priedė: <http://Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00039338>.

## 9. MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS

### DISERTACIJOS TEMA

#### Mokslinės publikacijos

1. Daukantienė L, Valuckas KP, Aleknavičius A, Pipirienė-Želviene T. Chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. Lietuvos chirurgija. 2013; 12(3):119–31.
2. Daukantienė L, Valuckas KP, Žilevičienė A, Didžiapetrienė J, Aleknavičius E. Neoadjuvantinės chemoterapijos ir po jos taikyto chemospindulinio gydymo veiksmingumo ir saugumo įvertinimas esant vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui. Lietuvos akušerija ir ginekologija. 2014; 17(2):106–14.
3. Daukantienė L, Kazbariene B, Valuckas KP, Didžiapetrienė J, Krikstaponiene A, Aleknavičius E. The significance of reduced glutathione and glutathione S-transferase during chemoradiotherapy of locally advanced cervical cancer. Medicina. 2014; 50(4):222–9.
4. Daukantienė L, Schveigert D, Kinderytė E, Fadejeva J, Didžiapetrienė J. Glutathiono S-transferazės genų polimorfizmas ir gimdos kaklelio vėžys. Laboratorinė medicina. 2014; 16(2):63–7.
5. Įteikta spaudai:  
Daukantienė L, Valuckas KP, Kazbariene B, Šapoka V, Didžiapetrienė J. Serum levels of reduced glutathione and glutathione S-transferase in healthy women, in women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer.

#### Moksliniai pranešimai

1. Daukantienė L, Schveigert D, Kinderytė E, Fadejeva J, Didžiapetrienė J. Study of GSTM1 and GSTT1 polymorphism in cervical cancer patients. 6-asis Baltijos onkologijos kongresas. 2014 m. spalio 3–4 d. Vilnius.

2. Daukantiene L, Valuckas KP, Kazbariene B, Krikstaponiene A, Didziapetriene J. The impact of antioxidative status for cervical cancer carcinogenesis and its predictive significance during neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy of locally advanced cervical cancer. 6-asis Baltijos onkologijos kongresas. 2014 m. spalio 3–4 d. Vilnius.

## 10. PRIEDAI

### 1 priedas. Pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimas

PATVIRTINTA  
Lietuvos bioetikos komiteto  
pirmininko 2008 m. gruodžio 31 d.  
įsakymu Nr. V-19



**LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS**  
Valstybės biudžetinė įstaiga, Didžioji g. 22, LT-01128 Vilnius, tel. (8 5) 212 4563,  
faks. (8 5) 260 8640, el. p. [lbek@sam.lt](mailto:lbek@sam.lt), <http://bioetika.sam.lt>  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

#### PRITARIMO ATLIKTI KLINIKINĮ VAISTINIO PREPARATO TYRIMĄ LIUDIJIMAS

2009-10-08 Nr.: P-09-61

Tyrimo pavadinimas: Prognostinių ir prediktyvinių faktorių reikšmė gydymo efektyvumui ir saugumui, gydant vietišškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį neoadjuvantinės chemoterapijos ir chemospindulinio gydymo deriniu
Eudra C1' Nr.: 2008-006309-17 Protokolo Nr.: A 7-14 Versija Nr.: 1 Data: 2007 m. gruodžio 13 d.
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma lietuvių kalba: Versija: 1 Data: 2009 m. spalio 06 d.
Pagrindinis tyrėjas: med. m. dr. Eduardas Aleknavičius
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universiteto Onkologijos institutas Adresas: Santariškių g. 1, Vilnius, Lietuva

Pritarimo liudijimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininų tyrimų ekspertų grupės  
posėdžio, įvykusio 2009 m. rugsėjo 08 d., sprendimu.

Pirmininkas

Eugenijus Gefenas



## 2. priedas. Leidimas atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą

Leidimo pirma pusė



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

### LEIDIMAS ATLIKTI KLINIKINĮ VAISTINIO PREPARATO TYRIMĄ

2009 m. lapkričio 19 d. Nr. 12KL-219

Vilnius

Klinikinio tyrimo pavadinimas:  
**Prognostinių ir prediktyvinių faktorių reikšmė gydymo efektyvumui ir saugumui, gydant vietiškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį neoadjuvantinės chemoterapijos ir chemospindulinio gydymo deriniu**

Protokolo Nr.	A 7-14
Data:	2007 m. gruodžio 13 d.
Versija:	1
EudraCT Nr.	2008-006309-17
Pagrindinis tyrėjas:	Med. dr. Eduardas Aleknavičius

Klinikinio tyrimo vieta (įstaigos pavadinimas):  
**Vilniaus universiteto Onkologijos institutas**  
Adresas:  
**Santariškių 1, Vilnius**

Leidimo išdavimo pagrindas: VVKT Farmakologinio budrumo, geros laboratorinės ir geros klinikinės praktikos priežiūros komisijos 2009 m. lapkričio 12 d. posėdžio sprendimas.

Viršininkas



 Gintautas Barcys

Kodas 191351864

Trakų g. 9/1  
01132 Vilnius

Tel. (8-5) 263 92 64  
Faks. (8-5) 263 92 65

El. paštas: vvkt@vvkt.lt

### **3 priedas. Asmens informavimo forma ir Informuoto asmens sutikimo forma**

#### **Asmens informavimo forma**

**Prognozinių ir prediktyvinių faktorių reikšmė gydymo efektyvumui ir saugumui gydant vietiškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį neoadjuvantinės chemoterapijos ir chemospindulinio gydymo deriniu.**

**Protokolas Nr.: A 7 – 14; Data: 2007-12-13; Versija: 1.**

#### **Tikslas ir pagrindas**

Kviečiame Jus dalyvauti atliekant klinikinį vaistinio preparato tyrimą, kurio tikslas yra įvertinti naujo gydymo derinį.

Tyrimas vykdomas Vilniaus universiteto Onkologijos institute, jam vadovauja med. m. dr. Eduardas Aleknavičius ir g. m. dr. Kęstutis Sužiedėlis. Į šį tyrimą planuojama įtraukti 60 pacienčių, sergančių vietiškai išplitusiu IIB–IIIB stadijų gimdos kaklelio vėžiu.

Jūs kviečiama dalyvauti nes, kaip Jums buvo paaiškinta, sergate vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu.

Šio klinikinio tyrimo tikslas yra ieškoti galimybių pagerinti vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymo veiksmingumą, vertinti saugumą bei nustatyti, kokie veiksniai turi įtakos ligos eigai, gydymo rezultatams ir gyvenimo kokybei.

Tyrimo metu bus vertinamas chemoterapijos cisplatina ir gemcitabinu bei po jos atliekamo chemospindulinio gydymo veiksmingumas bei saugumas.

Šio klinikinio tyrimo metu, tikintis geresnio gydymo rezultato, planuojama sujungti dvi metodikas: chemoterapiją intensyviu kassavaitiniu atitinkamos dozės cisplatinos ir gemcitabino deriniu ir po jos atliekamu chemospinduliniu gydymu.

Šiuo metu toks gydymo būdas dar nėra patvirtintas, tačiau įrodytas gemcitabino derinio su cisplatiną efektyvumas kai kuriems piktybiniams navikams gydyti, įskaitant ir negydytą ar atsinaujinusį po ankstesnio gydymo gimdos kaklelio vėžį. Be to, gemcitabinas pasižymi ir radiosensibilizuojančiu poveikiu, t.y. padaro naviką jautresnį spinduliniam gydymui, todėl kartu su spinduliniu gydymu yra bandomas naudoti kai kuriems piktybiniams navikams gydyti chemospinduliniu metodu. Yra atlikta keletas tyrimų, kurių metu, taikant cisplatinos ir gemcitabino derinį kartu su spinduliniu gydymu vietiškai išplitusiam gimdos kaklelio vėžiui gydyti, buvo gauti gana neblogi rezultatai, todėl mes manome, kad tai galėtų būti nauja gydymo galimybė vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms.

Jūs pati turite nuspręsti dalyvauti šiame tyrime ar ne. Tyrimo gydytojas atsakys į visus Jums kylančius klausimus apie šį tyrimą. Jūsų atsisakymas dalyvauti tyrime neturės įtakos tolesniam gydymui, Jums bus taikomas įprastinis vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymas. Jei nuspręsite dalyvauti, Jūsų bus paprašyta pasirašyti sutikimo dalyvauti formą. Atminkite, jog ir nusprendusi dalyvauti, bet kada laisvai galėsite iš šio tyrimo pasitraukti. Toks Jūsų sprendimas neturės įtakos tolesniam Jūsų medicininės priežiūros lygiui, toliau Jums bus taikomas įprastinis šiai ligai gydymas.

## **Procedūros**

### Atrankos laikotarpis

Jums sutikus dalyvauti šiame tyrime ir pasirašius asmens sutikimo formą, šio tyrimo gydytojas Jums atliks keletą tyrimų tam, kad nuspręstų, ar Jūs galite būti įtraukta į šį tyrimą. Tai bus:

- Išsami apklausa apie Jūsų sveikatos būklę, įskaitant informaciją apie visas ligas, kuriomis Jūs sirgote ar šiuo metu sergate, ir šiuo metu Jūsų vartojamus bei anksčiau vartotus vaistus.
- Bendra apžiūra, įskaitant Jūsų kraujo spaudimo, temperatūros išmatavimą, pulso apskaičiavimą, ūgio ir svorio išmatavimą.
- Jūsų ligos būklės ir simptomų įvertinimas, įskaitant krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą ir pilvo organų ultragarsinį tyrimą, kompiuterinę tomografiją, ginekologinę apžiūrą. Vieno rentgeninio tyrimo metu pacientė gauna 10–20 mGy apšvitą, vieno kompiuterinės tomografijos tyrimo metu – 800 mGy apšvitą, šių tyrimų kiekis neviršys klinikinėje praktikoje įprasto kiekio.
- Jūsų gydytojo įvertinimas, ar Jūs turite kokių nors problemų atlikdama kasdieninius savo darbus.
- Endoskopinis šlapimo pūslės ir/ar tiesiosios žarnos tyrimas, kai šie organai specialiu aparatu – endoskopu – apžiūrimi iš vidaus siekiant įvertinti ligos išplitimą.
- Bendrasis ir biocheminis kraujo tyrimai.
- Jums atliktos biopsinės medžiagos preparatų peržiūra naviko histologinio tipo, piktybiškumo laipsniui nustatyti.
- Nėštumo testas galinčioms pastoti moterims, atliekamas 3 dienas prieš tyrimo pradžią.

### **Gydymo ir stebėjimo laikotarpis**

Prieš pradėdant chemoterapiją bus peržiūrėta anksčiau Jums atliktos naviko biopsijos (paimto tyrimams naviko gabalėlio) medžiaga naviko molekuliniais žymenimis (histologinis variantas, piktybiškumo laipsnis) nustatyti, genetiniams žymenims tirti. Jei baigus tiriamą chemoterapiją ir/ar chemospindulinį gydymą būtų nustatomi liekamieji naviko reiškiniai, papildomai bus atliekama pakartotinė biopsija genetiniams žymenims tirti.

Prieš pradėdant tyrimą ir vėliau kas 4 savaitės bei baigus tiriamąjį gydymą Jums papildomai bus atliekami kraujo tyrimai genetinių vėžio žymenų ir oksidacinės- redukcinės sistemos faktoriams nustatyti. Tyrimo metu bus vertinama šių faktorių reikšmė Jūsų ligos eigai bei gydymo efektyvumui.

Prieš pradėdant chemoterapiją kartu su įprastine bus atliekama ir perfuzinė kompiuterinė tomografija – naujas tyrimo metodas, kuris leidžia įvertinti naviko kraujagysles ir nustatyti tam tikrus parametrus, kurie gali daryti įtaką naviko atsakui į chemoterapiją ar radioterapiją.

Neoadjuvantinė chemoterapija cisplatina ir gemcitabinu lašinant į veną bus atliekama 1k./sav. 4 savaites iš eilės. Po to per 14 dienų laikotarpį spinduliniam gydymui suplanuoti bus atliekama kompiuterinė tomografija ir pasirošama tolesniam chemospinduliniam gydymui.

Pasibaigus minėtam 14 d. laikotarpiui, bus pradėdama tiriamasis chemospindulinis gydymas.

Chemoterapija cisplatinos ir gemcitabino deriniu 1 k./sav. bus atliekama išorinio spindulinio gydymo metu 5 savaites iš eilės. Vėliau bus atliekama uterovaginalinė brachiterapija (kai spindulių šaltinis laikinai patalpinamas, t.y. įstumiamas į makštį) 1 kartą per savaitę 2 savaites iš eilės.

Kiekvieną kartą prieš skiriant chemoterapiją bus atliekamas Jūsų sveikatos būklės įvertinimas (Jūsų savijautos ir bendrosios būklės įvertinimas, pulso, arterinio kraujospūdžio ir kūno temperatūros matavimas), bendrasis kraujo tyrimas. Kas 4-os savaitės bus atliekamas biocheminis kraujo tyrimas kepenų ir inkstų funkciniai būklės įvertinti. Jei Jums atsirastų šalutinių gydymo reiškinių, būtų taikomas įprastinis jų gydymas. Atsiradus ryškiems šalutiniams reiškiniams, numatytas gydymas būtų nutraukiamas, šalutiniai reiškiniai būtų gydomi, o vėliau taikomas įprastinis vietiskai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymas.

Baigus tyrimą bus atliekamas kontrolinis ginekologinis tyrimas ir kontrolinė kompiuterinė tomografija efektyvumui įvertinti.

Vėliau Jūsų būklės stebėjimo vizitai bus vykdomi kas 3 mėnesius, atliekant ginekologinį tyrimą, krūtinės ląstos rentgenogramą bei echoskopinį tyrimą pagal bendras patvirtintas gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių stebėjimo po gydymo programas.

Jūsų dalyvavimas šiame tyrime gali būti nutrauktas Jūsų sprendimu arba tyrimo gydytojo nuožiūra, jei pasireikštų sunkūs šalutiniai poveikiai arba jei vėžys ir toliau didėtų, nepaisant taikomos chemoterapijos ar chemospindulinio gydymo. Jei taip atsitiktų, Jūsų gydytojas aptars su Jumis tinkamas tolesnio gydymo alternatyvas.

### **Koks yra alternatyvus gydymas?**

Jums nustatytos stadijos naviko negalima pašalinti chirurginiu būdu. Įprastinis šios ligos gydymas - chemospindulinis gydymas, kuomet išorinio (spindulių šaltinis yra išorėje, atokiau nuo kūno paviršiaus) spindulinio gydymo metu yra skiriama chemoterapija – vėžio gydymas specialiaisiais vaistais, vėliau skiriant ertminį spindulinį gydymą, kuomet spindulių šaltinis laikinai patalpinamas makštyje

Jūsų tyrimo gydytojas detaliau Jums paaiškins apie visas alternatyvias gydymo galimybes, kurios tinkamos Jūsų ligos atveju, bei apie bet kokią potencialią šio gydymo riziką ir naudą

### **Galima rizika ir nepatogumai**

Daugelis vaistų ar gydymo metodikų pasižymi su jais susijusiais nepageidaujamais reiškiniais. Jums taikoma chemoterapija ar chemospindulinis gydymas gali sukelti kai kuriuos, visus arba nė vieno iš toliau išvardytų nepageidaujamų reiškinų. Dėl Jūsų saugumo Jūs būsite atidžiai stebima viso šio tyrimo metu. Jūs turėtumėte nedvejodama pranešti tyrimo gydytojui apie viską, kas Jus vargina ar kelia nerimą, net jei Jūs nemanote, kad tai yra susiję su Jums skiriamu gydymu. Jei Jums pasireikš nepageidaujami reiškiniai ir jeigu Jūsų gydytojas manys, kad tai būtina, Jums bus paskirtas atitinkamas nepageidaujamų

reiškinių gydymas ir tyrimo gydymas gali būti laikinai sustabdytas ar visiškai nutrauktas.

#### Šalutiniai chemoterapijos poveikiai

##### Cisplatina

Dažniausi cisplatinos sukelti nepageidaujami poveikiai yra leukocitų, trombocitų, hemoglobino kiekio sumažėjimas kraujyje, atsirandantys 25–30% pacientų, klausos sutrikimai, spengimas ausyse, burnos gleivinės uždegimas, viduriavimas. Beveik visiems pacientams pasireiškia pykinimas ir vėmimas, apetito sumažėjimas. Pykinimo ir vėmimo profilaktikai rekomenduojamas aktyvus vaistų nuo pykinimo vartojimas, kuris gali būti gana veiksmingas. Rečiau, bet taip pat gali pasitaikyti inkstų funkcijos sutrikimas ar nepakankamumas, alerginės reakcijos, anafilaksinė reakcija, pasireiškianti bėrimu, dilgėline, odos paraudimu, niežuliu, kartais – bronchų spazmu ir kraujospūdžio kritimu. Taip pat gali būti kalio, natrio, magnio, kalcio, fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje, kai kurie endokrininiai sutrikimai, nervų sistemos sutrikimai, akių sutrikimai, širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai, žagsėjimas, raumenų mėšlungis, kraujo liga.

##### Gemcitabinas

Dažniausiai pasitaikę nepageidaujami gemcitabino poveikiai yra pykinimas esant ar ne vėmimui, padidėjęs kepenų fermentų (AST/ALT) ir šarminės fosfatazės kiekis pasitaiko vidutiniškai 60% pacientų; baltymo ir kraujo pėdsakų šlapime aptinkama vidutiniškai 50% pacientų; dusulys pasireiškia 10–40% pacientų (dažniau sergantiems plaučių liga); alerginiai odos bėrimai atsiranda vidutiniškai 25%, o 10% pacientų dėl bėrimo būna niežulys. Gana dažnai pasitaiko su kraujodara susiję nepageidaujami poveikiai – mažakraujystė (hemoglobino kiekio sumažėjimas kraujyje), leukocitų ir trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje, rečiau – karščiavimo lydimas leukocitų kiekio kraujyje sumažėjimas. Taip pat gali atsirasti karščiavimas, apetito sumažėjimas, nuovargis, galvos skausmas, miego sutrikimai, kosulys, sloga, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, burnos gleivinės uždegimas, bilirubino kiekio, trombocitų skaičiaus

padidėjimas kraujyje, plaukų slinkimas, nugaros ar raumenų skausmas, alerginės reakcijos. Retai pasitaiko širdies sutrikimai (miokardo infarktas, širdies nepakankamumas, ritmo sutrikimai), žemas kraujospūdis, plaučių edema, bronchų spazmas, įvairūs odos pakitimai, periferinio kraujagyslių uždegimo ir gangrenos požymiai, inkstų funkcijos pablogėjimas, patinimai.

Dėl rizikos vaisiui nėštumo metu chemoterapijos vartoti negalima. Gydomo metu ir mažiausiai 3 mėnesius po jo būtina naudoti patikimas kontraceptines priemones. Dėl galimo pavojaus kūdikiui moterims, kurioms taikoma chemoterapija, žindyti draudžiama.

#### Šalutiniai spindulinio gydymo poveikiai

Dažniausi nepageidaujami spindulinio gydymo poveikiai yra viduriavimas dėl žarnyno spindulinio pažeidimo ir šlapimo pūslės uždegimo požymiai (dažnas šlapinimasis, perstėjimas šlapinantis, skausmas pilvo apačioje) dėl šlapimo pūslės spindulinio pažeidimo kartu atlikus ir chemospindulinį gydymą. Jiems pasireiškus yra skiriamas medikamentinis gydymas.

Dėl dubens kaulų apšvitinimo kraujyje gali sumažėti leukocitų ir trombocitų, kas gali padidinti infekcijos ir kraujavimo riziką. Dėl spindulinio gydymo gali parausti oda švitinimo srityje, laikinai nuslinkti plaukai gaktos srityje. Gali varginti neintensyvus pykinimas, silpnumas. Labai retai po gydymo gali atsirasti vėlyvosios spindulinio gydymo komplikacijos: mechaninis žarnyno nepraeinamumas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos ar šlapimo pūslės, lėtinis storosios žarnos uždegimas, lėtinis šlapimo pūslės uždegimas, gali atsirasti tiesiosios žarnos ar šlapimo pūslės spindulinės opos, fistulės (kanalai) tarp makšties ir gimdos kaklelio bei tiesiosios žarnos ir šlapimo pūslės. Taip pat yra nedidelė rizika, jog ertminio spindulinio gydymo metu bus pažeista gimda ar šlapimo pūslė, tiesioji žarna, infekuoti dubens ar pilvo ertmės organai.

Vaisingo amžiaus moterims po chemospindulinio gydymo įvyksta medikamentinė ir spindulinė kastracija, dėl ko išnyksta mėnesinės, moteris



nebegali pastoti, gali pasireikšti ankstyvo klimakso požymiai, tokie kaip karščio pylimo jausmas ir pan.

Imant kraują, yra nedidelio skausmo, mėlynės susidarymo ir kraujavimo rizika. Taip pat, adata praduriant odą, yra nedidelė infekcijos rizika.

Jei Jums bus reikalinga atlikti biopsiją, Jums bus pateikta atskira sutikimo ir informavimo forma.

Kaip jau minėjome, gali būti, kad Jums pasireikš kai kurie, visi arba nė vieno minėtų šalutinių poveikių, jie gali būti švelnios, vidutinės arba sunkios formos. Daugelis iš šių šalutinių poveikių turėtų išnykti, nutraukus gydymą ar gydytojui paskyrus reikiamą gydymą. Be to, visuomet egzistuoja reto ar anksčiau nežinomo šalutinio poveikio atsiradimo rizika. Jei atsiranda bet kuris iš šių šalutinių poveikių, būtina pasakyti tai savo gydytojui, kuris gali išrašyti vaistų, palengvinsiančių Jūsų patiriamą diskomfortą. Jei gydymo metu ar mėnesį po jo pradėsite vartoti kitus medikamentus, taip pat turėtumėte apie tai informuoti savo gydytoją.

### **Nėštumas**

Dėl rizikos vaisiui svarbu naudoti efektyvius kontracepcijos būdus (pvz.: dvigubas barjerines priemones - prezervatyvą ir diafragmą ar gaubtuvėlį ir pan. ) viso tyrimo metu ir mažiausiai 3 mėnesius po jo. Dėl galimo pavojaus kūdikiui žindyti gydymo metu draudžiama.

Jei pastotumėte, Jūsų paprašys, Jeigu Jūs sutiksite, pateikti informaciją apie nėštumo ir gimdymo eigą.

Taip pat, jei sutiksite, Jūsų būtų paprašyta pateikti smulkią informaciją apie nėštumą, kuris išaiškėjaper 90 dienų laikotarpį nuo to laiko, kai Jūs baigėte gydymą.

### **Nauda**

Dalyvaudama tyrime Jūs galite turėti tiesioginės medicininės naudos arba ne. Informacija gauta šio tyrimo metu gali būti naudinga gydant pacientus ateityje.

### **Išlaidos / kompensacijos**

Neplanuojama, kad Jūs patirsite kokių nors išlaidų, susijusių su dalyvavimu tyrime. Būsime gydoma nemokamai. Jums nereikės mokėti už jokių su tyrimu susijusių vizitus pas gydytoją, kraujo mėginių ėmimą, tyrimus ar procedūras. Už dalyvavimą tyrime Jums nebus mokama. Jūsų tyrimo gydytojui už šiame tyrime praleistą laiką taip pat nebus mokama.

### **Kompensacija už patirtą žalą**

Jūs esate apdrausta nuo žalos, t.p. ir moralinės, galinčios pasireikšti dalyvaujant šiame tyrime. Jei dėl dalyvavimo tyrime Jūsų sveikatai bus pakenkta, tyrimo gydytojas ir personalas pasirūpins, kad gautumėt būtiną gydymą. Šis tyrimas yra apdraustas Pagrindinio tyrėjo ir biomedicininė tyrimų civilinės atsakomybės privalomuoju draudimu. Jei Jus domina medicinos pagalbos klausimai arba spėjate, kad susirgote dėl to, kad dalyvavote tyrime, kreipkitės į pagrindinį tyrėją med.m.dr. Eduardą Aleknavičių telefonu: 852786818 arba 852786819.

### **Konfidencialumas**

Jūsų dalyvavimas tyrime bus konfidencialus. Tai reiškia, kad bet kokia informacija, pagal kurią galima identifikuoti asmenį, bus saugoma ir viešai neskelbiama. Tyrime ir su juo susijusiuose dokumentuose Jums bus suteiktas kodinis numeris, kuris bus saugomas 15 metų. Jūsų asmens duomenys bus prieinami gydytojams tyrėjams, kitiems asmenims būtų pateikiama tik koduota informacija. Jūsų pavardė ar kiti asmens duomenys, pagal kuriuos būtų galima nustatyti tapatybę, nebus viešinami ar atskleidžiami, išskyrus tuos atvejus, jei iškils medicininė būtinybė arba to reikalaus įstatymas. Jūsų asmeniniai duomenys bus apdoroti statistiniu būdu, kad būtų įvertinti tyrimo rezultatai. Šio tyrimo metu gauti duomenys gali būti paskelbti viso pasaulio mastu, tačiau bus laikomasi konfidencialumo ir Jūsų tapatybė nebus atskleista. Už duomenų saugojimą bus atsakingas pagrindinis tyrėjas.

Jūs turite teisę susipažinti su savo asmeniniais duomenimis. Jei norite tai padaryti, kreipkitės į tyrimą atliekantį gydytoją.

### **Teisė klausti ir ( arba ) pasitraukti iš tyrimo**

Jūs turite teisę pasitraukti iš tyrimo bet kuriuo metu, ir tai neturės Jums jokių neigiamų padarinių. Tiriantis gydytojas turi teisę pašalinti Jus iš tyrimo bet kuriuo metu, jei mano, kad tolesnis dalyvavimas gali pakenkti Jūsų sveikatai, ar paaiškėjus, kad Jūs nevykdote tyrimo eigai svarbių tyrėjo nurodymų. Tyrimas gali būti sustabdomas dėl kitų, šiuo metu nežinomų priežasčių.

Jūs galite bet kada klausinėti apie žinomą ir galimą šio tyrimo grėsmę. Jums bus pateikta visa žinoma informacija apie tyrimo saugumą.

Jei turite su tyrimu susijusių klausimų arba bet kokių klausimų apie savo kaip mokslinio tyrimo dalyvio teises, arba skundų dėl šio mokslinio tyrimo, prašome kreiptis į:

Pagrindinį tyrėją med.m.dr. Eduardą Aleknavičių tel.: 852786818 arba 852786819.

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų komisiją tel.:852618313.

Lietuvos bioetikos komitetą tel.: 852124565.

Vilniaus regioninį biomedicininį mokslinių tyrimų komitetą tel.: 852686998.

### **Savanoriškas dalyvavimas / pasitraukimas**

Jūsų dalyvavimas šiame tyrime yra savanoriškas. Jūs galite nuspręsti nedalyvauti šiame tyrime arba pasitraukti iš jo bet kuriuo metu, nepatirdama jokios nuobaudos ir neprarasdama jokios numatytos naudos. Toks sprendimas neturės įtakos Jūsų medicininės priežiūros lygiui ateityje.

Jeigu sutiksite dalyvauti tyrime Jūs gausite šios asmens informavimo bei informuoto asmens sutikimo formos egzempliorių, pasirašytą Jūsų ir Jus informavusio gydytojo.

Jei nuspręsite nedalyvauti arba netęsti dalyvavimo šiame tyrime, turėsite apie tai pranešti savo tyrimo gydytojui. Jūsų bus paprašyta atvykti gydymo stebėjimo vizitui, skirtam saugumui įvertinti.

### **Informuoto asmens sutikimo forma**

**Prognozinių ir prediktyvinių faktorių reikšmė gydymo efektyvumui ir saugumui, gydant vietiškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį neoadjuvantinės chemoterapijos ir chemospindulinio gydymo deriniu.**

**Protokolas Nr.: A 7 –14; Data: 2007-12-13; Versija: 1.**

**Tiriamąjį vardą, pavardę-----**

**Adresas-----**

**Tiriamąjį numerį-----**

Aš perskaičiau asmens informavimo formoje pateiktą informaciją apie tyrimą, kuriame dalyvauti buvau pakviesta.

- Patvirtinu, kad gydytojas išaiškino man tyrimo esmę bei tikslą, ir aš supratau, kas yra siūloma.
- Esu visiškai informuota apie planuojamą tyrimą ir galimą riziką.
- Taip pat patvirtinu, kad turėjau galimybę užduoti klausimus ir esu patenkinta man pateiktais išsamiais atsakymais ir paaiškinimais.
- Aš patvirtinu, kad man buvo duota pakankamai laiko ir sudarytos sąlygos atidžiai perskaityti informaciją, ją aptarti ir nuspręsti, ar dalyvauti šiame tyrime, ar ne.
- Žinau, kad galiu bet kada pasitraukti iš tyrimo.

Aš gavau vieną šios asmens informavimo bei informuoto asmens sutikimo formos pasirašytą egzempliorių.

**Sąmoningai ir absoliučiai laisva valia sutinku dalyvauti tyrime, kurio turinys man buvo išaiškintas ir kurį aš gerai supratau.**

Vardas, pavardė-----

Parašas----- Data-----

**Aš, pagrindinis tyrėjas / subtyrėjas, atsakingas už tyrimą, patvirtinu, kad paaiškinau tiriamajam asmeniui būsimo tyrimo tikslą, esmę, supažindinau su visa būtina informacija.**

Vardas, pavardė-----

Parašas----- Data-----

Jeigu Jums iškilo problemų dėl šio tyrimo ar pastebėjote gydymo nepageidaujamą poveikį, prašau pranešti:pagrindiniam tyrėjui med.m.dr. Eduardui Aleknavičiui telefonu: 852786818 arba 852786819.

## **Asmens informavimo forma ir informuoto asmens sutikimo forma**

Kviečiame Jus savanoriškai dalyvauti Vilniaus Universiteto Onkologijos Institute vykdomame moksliniame – klinikiame tyrime, kuriam vadovauja pagrindiniai tyrėjai med. m. dr. Eduardas Aleknavičius ir g. m. dr. Kęstutis Sužiedėlis.

Tyrimotikslas - nustatyti organizmo oksidacinės – redukcinės sistemos bei kitų prognostinių ir predikcinių žymenų skirtumus sveikų moterų, moterų, sergančių ikinavikinėmis gimdos kaklelio ligomis bei moterų, sergančių gimdos kaklelio vėžiu kraujo mėginiuose.

Analizuojant tyrimo duomenis tikimasi nustatyti skirtumus, kurie ateityje leistų pagerinti diagnostikos, gydymo parinkimo ir gyvenimo kokybės galimybes.

Jei sutiksite dalyvauti, Jums bus paimtas kraujo iš venos mėginys. Imant kraują, egzistuoja nedidelio skausmo, mėlynės susidarymo ir kraujavimo rizika.

Jūsų dalyvavimas tyrime bus konfidencialus. Tai reiškia, kad bet kokia informacija, pagal kurią galima identifikuoti asmenį, bus saugoma ir viešai neskelbiama. Jūsų kraujo tyrimo duomenys bus apdoroti statistiniu būdu, kad būtų įvertinti ir palyginti tyrimo rezultatai. Šio tyrimo metu gauti duomenys gali būti paskelbti viso pasaulio mastu, tačiau bus laikomasi konfidencialumo ir Jūsų tapatybė nebus atskleista. Už duomenų saugojimą atsakingi pagrindiniai tyrėjai.

**Sąmoningai ir absoliučiai laisva valia sutinku dalyvauti tyrime, kurio turinys man buvo išaiškintas ir kurį aš gerai supratau.**

Vardas, pavardė-----

Parašas----- Data-----

## PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju Nacionalinio vėžio instituto administracijai ir vadovams už suteiktą galimybę bei paramą vykdant šį mokslinį darbą. Dėkoju disertacinio darbo recenzentams ir disertacijos gynimo tarybos nariams už šio darbo įvertinimą.

Esu ypač dėkinga mokslinio darbo vadovams prof. dr. Janinai Didžiapetrienei ir prof. habil. dr. Konstantinui Povilui Valuckui už mokslines diskusijas ir idėjas, reiklumą, nuolatinį skatinimą tobulėti, kantrybę bei supratimą.

Dėkoju dr. Vydmantui Atkočiui ir dr. Simonai Letautienei už palaikymą, mokslinę pagalbą ir metodologinius patarimus.

Dėkoju Spindulinės ir medikamentinės terapijos centro vadovui dr. E. Aleknavičiui už pagalbą, organizuojant mokslinio darbo rengimą bei patarimus jį vykdant. Didelis dėkui chemoterapijos skyriaus vedėjai gydytojai Teresei Pipirienei–Želvienei, chemoterapijos skyriaus gydytojoms ir visam personalui, radioterapijos skyriaus gydytojai Astai Žilevičienei už pagalbą, gydant pacientes ir kasdienį palaikymą.

Dėkoju Konsultacinės poliklinikos bei Onkoginekologijos skyriaus gydytojams bei personalui už pagalbą atrenkant ir tiriant pacientes. Dėkoju Radiologijos skyriaus vedėjai dr. Rūtai Grigienei už atliktus radiologinius tyrimus ir jų įvertinimą.

Esu nuoširdžiai dėkinga Kancerogenezės ir navikų patofiziologijos laboratorijos vedėjai dr. Birutei Kazbarienei, Molekulinės onkologijos laboratorijos vedėjui dr. Kęstučiui Sužiedėliui ir jaunesniajai mokslo darbuotojai dr. Dianai Schveigert bei šių laboratorijų darbuotojoms už atliktus tyrimus, bendradarbiavimą vertinant rezultatus ir rašant straipsnius. Dėkoju dr. Giedrei Smailytei ir Tatjanai Rakovskajai už pagalbą statistiškai apdorojant tyrimų duomenis.

Dėkoju kalbos redaktorei Gražinai Pruskuvienei už disertacijos teksto redagavimą.

Dėkoju visoms tyrime dalyvavusioms moterims.

Esu be galo dėkinga savo šeimai už meilę, kantrybę ir tikėjimą manimi.