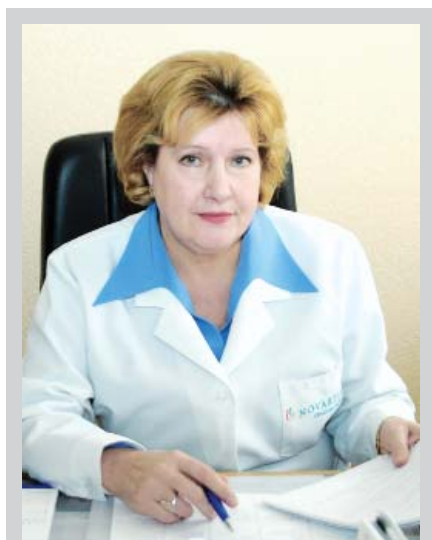


# РОЛЬ АГРЕСИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ В ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ



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

Адреса:  
Іванкова Валентина Степанівна  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: (044) 257-01-95

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

Дослідження агресивного потенціалу пухлини за допомогою лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії дає можливість індивідуалізувати лікування, прогнозувати ефективність цитостатичної терапії та проводити її своєчасну корекцію. У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку розроблено методи хіміопроменевої терапії (ХПТ) хворих на місцево-поширений рак шийки матки (МП РШМ). Перед початком лікування пацієнткам проводили комплексне обстеження, яке включало визначення індексу ДНК методом лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії за матеріалом біопсій шийки матки. У процесі поєднаної променевої терапії застосовано цитотоксичні препарати у радіомодифікуючих дозах. Оцінювали можливість моніторингу ефективності лікування на субклітинному рівні. Проведено терапію та аналіз отриманих клінічних й інструментальних моніторингових даних у 87 хворих на МП РШМ. Аналіз безпосередніх результатів методу ХПТ показав, що динаміка ДНК-статусу пухлинних клонів корелює з клінічними даними, отриманими у відповідь на цитотоксичну терапію при МП РШМ. Позитивна відповідь пухлин у хворих на МП РШМ після повного курсу ХПТ підвищилася на 25,0% порівняно зі стандартними методами. Токсичні ефекти лікування за кількістю і ступенем вираженості в досліджуваній групі хворих не відрізнялися від контрольної, не перевищуючи II ступеня.

## ВСТУП

Променева терапія (ПТ) поряд із хірургічним втручанням завжди вважалася найбільш ефективним методом лікування хворих на місцево-поширений рак шийки матки (МП РШМ) [1, 2]. За допомогою ПТ сьогодні виліковують близько 65% пацієнток із раком шийки матки (РШМ) I–III стадії. Прогресування хвороби у ділянці малого таза стає частою причиною смерті хворих із параметральними інфільтраціями і метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів. Звичайно, використання підвищених доз опромінення призводить до зниження частоти місцевого рецидивування, проте променеві ушкодження тканин і органів малого таза (ОМТ) лімітують подальше збільшення дози.

На сьогодні існують два альтернативні за формою шляхи оптимізації променевої терапії злоякісних пухлин, які, власне, доповнюють один одного, — стандартизація методу опромінення та індивідуалізація лікування. Стандартизація методів терапії надзвичайно важлива для поширення досвіду провідних закладів у широкій мережі практичної охорони здоров'я. Разом із тим не підлягає сумніву те, що успіх ПТ при раку у кожному конкретному випадку залежить від особливостей перебігу патологічного процесу і реактивності орга-

нізму. Відомо, що одні й ті самі пухлини, однакові за гістологічною будовою, розміром і локалізацією, на які діє абсолютно ідентичне опромінення, у різних хворих регресують по-різному. Завдяки новим методам дослідження з'явилася можливість зрозуміти причини цього феномену. Виявилось, що клітини різних видів новоутворень і навіть пухлин однієї і тієї самої локалізації та гістогенезу суттєво відрізняються початковою радіочутливістю. Окрім того, встановлено різну здатність клітин до відновлення після потенційно летальних променевих ушкоджень. Суттєві індивідуальні відмінності пухлин виявлено і за цитогенетичними параметрами [3, 4].

Характерний клінічний перебіг і труднощі при визначенні прогнозу РШМ змушують проводити пошук об'єктивних біологічних критеріїв, за якими можна було б визначити індивідуальну тактику лікування. Одним із аких критеріїв є параметри клітинного циклу, які визначаються за допомогою лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії (ПЦР). Прогностичні значення параметрів ДНК-ПЦР засновані на залежності між вмістом ДНК і ступенем злоякісності пухлини. Диплоїдні пухлини найчастіше поведуться менш агресивно, ніж анеуплоїдні [5, 9]. Дослідження пухлин із використанням методу лазерної

ДНК-ПЦР дозволяє визначити плоідність новоутворення, розподіл пухлинних клітин за фазами клітинного циклу і обчислити індекс проліферації пухлин. Високий вміст клітин у S- і G<sub>2</sub>+ M-фазах свідчить про несприятливий прогноз при багатьох злоякісних пухлинах. Виявлено взаємозв'язок між плоідністю і ступенем диференціації пухлинної клітини [6, 7]. Деякі вчені показали, що відсоток анеуплоїдних пухлин збільшується з підвищенням клінічної стадії пухлинного процесу. За даними G. Feil і співавторів (1999), плоідність клітин пухлини зростає в метастазуючих пухлинах [цит. за: 8, 9]. Дані літератури про прогностичну роль плоідності при РШМ суперечливі [10, 11].

Перспективним підходом до підвищення ефективності лікування хворих на РШМ є впровадження у клінічну практику хімотерапії (ХТ) в поєднанні з ПТ і/чи хірургічним лікуванням. Подібний підхід має низку теоретичних обґрунтувань [12–16]. Протипухлинні препарати підсилюють променеве ушкодження пухлинних клітин за рахунок порушення механізму репарації ДНК, синхронізації переходу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, найбільш чутливі до променевого ушкодження, зменшення кількості пухлинних клітин, які знаходяться у фазі спокою, а також підвищують можливість девіталізувати резистентні до опромінення пухлинні клітини у стані гіпоксії.

Окрім того, протипухлинні препарати не тільки володіють цитотоксичним ефектом щодо первинної пухлини і регіонарних метастазів, але й спроможні впливати на віддалені метастази. Пухлина може бути більш хіміочутлива перед ПТ або оперативним втручанням, а зменшення об'єму пухлини за рахунок ХТ буде підвищувати ефективність ПТ або сприяти можливості видалення пухлини. Застосування неoad'ювантної ХТ знижує ризик інтраопераційної дисемінації пухлинних клітин [17–19].

Поєднання опромінення з цитотоксичною дією препаратів фторпіримідинового ряду створює додаткові, ще недостатньо вивчені, циторедуктивні ефекти. Проведені клінічні дослідження виявили синергізм антипроліферативної дії таких протипухлинних препаратів, як похідні платини [20, 21].

Незважаючи на вдосконалення технологічних можливостей, визначення відповіді солідних пухлин у процесі ПТ чи хімопротипухлинної терапії (ХПТ) дотепер є достатньо проблематичним і потребує уточнення, особливо щодо можливості прогнозу чутливості місцево-поширених карцином шийки матки (ШМ) до ангінеопластичних впливів, індивідуалізації та ефективності лікування на субклітинному рівні, визначених за допомогою ДНК-ПЦР.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку з метою посилення деструктивного локорегіо-

нального впливу розроблено технології ХПТ хворих на МП РШМ із використанням поєднаної променевої терапії (ППТ) та хіміорадіомодифікаторів (тегафур, цисплатин, гідроксикарбамід) [22, 23].

Сформовано 3 основні досліджувані групи пацієнок (n=69), що отримували ХПТ за розробленими методиками, і 1 контрольна група (n=18), в якій застосовували ППТ без використання радіомодифікаторів.

Вік пацієнок коливався від 20 до 74 років і в середньому становив 54,9±6,7 року. У репродуктивному віці було 25 (28,7%) хворих, з них 10 (11,5%) пацієнок — віком до 35 років. У дослідження включено пацієнок із морфологічною ідентифікацією РШМ, при відсутності попереднього спеціального лікування з приводу РШМ і протипоказань до ПТ та ХПТ.

Епідермоїдний рак різного ступеня диференціації ідентифіковано у 69 (79,3%) хворих; у 4 (4,6%) — світлоклітинний РШМ; у 14 (16,1%) виявлено пухлини аденогенного походження. Змішаний характер росту пухлин ШМ діагностовано у всіх пацієнок. Переважали екзо-ендофітні пухлини з вираженим екзофітним компонентом епідермоїдного походження низького ступеня диференціації — 44 (50,6%) хворих. МП РШМ змішаного характеру з більш вираженим ендоефітним компонентом діагностовано у 41 (47,1%) пацієнки, з них у 26 (30,0%) виявлено епідермоїдний рак. У 14 (16,1%) із них встановлено низькодиференційовані карциноми, у 12 (13,7%) ступінь диференціації не визначено, рак аденогенного походження діагностовано в 11 (12,6%) пацієнок. У 8 (5,3%) хворих зареєстровано недиференційовані карциноми ШМ.

У 21 (24,1%) пацієнки відзначено масивну інфільтрацію параметральної клітковини до стінок таза з одного боку, менш виражену — з іншого. Масивні інфільтрати з обох боків спостерігали у 42 (48,2%) хворих. У 22 (25,3%) пацієнок виявлено вторинну гідронефротичну трансформацію однієї нирки.

З метою визначення поширеності пухлинного процесу, його індивідуальних параметрів та інших факторів прогнозу перед початком лікування пацієнкам проводили комплексне обстеження, яке включало ультрасонографічне дослідження, комп'ютерну (КТ) та/чи магнітно-резонансну томографію (МРТ) малого таза і завершувалося визначенням індексу ДНК та її плоідності, вмісту анеуплоїдних клітин і клітин у G<sub>0</sub>/I-, S-, G<sub>2</sub>-, M-фазах клітинного циклу методом лазерної ДНК-ПЦР за матеріалом біопсій ШМ.

На сьогодні технології ультразвукового дослідження (УЗД) утримують лідируючі позиції при обстеженні хворих на МП РШМ завдяки своїй неінвазивності та доступності. Етапи і послідовність комплексного УЗД ОМТ згідно з розробленим алгоритмом у хворих на МП РШМ були такі: трансабдо-

мінальне УЗД (ТАУЗД), трансвагінальне УЗД (ТВУЗД), кольорове доплерівське картування.

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

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

За допомогою УЗД одержували загальні візуальні критерії злоякісного процесу у шийці матки — збільшення її розмірів, зниження ехогенності, неоднорідність ехоструктури, нерівність, бугристість контурів, відсутність чітких меж ШМ, переривчатість та/або потовщення цервікального каналу.

Додаткову інформацію щодо особливостей васкуляризації ШМ за кількістю кольорових локусів на одиницю площі отримували при доплерівському картуванні. Застосування доплерівських методик УЗД дозволяє оцінити стан судин ШМ, їх розгалуженість, характер анастомозування. Зважаючи на те що неоваскуляризація є ранньою і постійною ознакою прогресування пухлинного процесу, реєстрація неоваскуляризації може бути додатковим ехографічним критерієм рецидивування захворювання. На жаль, можливості методу не завжди дають змогу чіткої диференціації між неконтрольованим ангіогенезом злоякісних пухлин і гіперемією, зумовленою запальним процесом.

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

Більш інформативним при дослідженні пухлин ШМ порівняно з УЗД і КТ є МРТ ОМТ. Головна перевага методу — можливість візуалізації параметральних інфільтратів, інфільтрації зв'язкового апарату матки, включаючи інфільтрати, не доступні пальпації та іншим методам діагностики. Метод дає можливість діагностики метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Діагностичні дослідження з додатковим

контрастуванням застосовували лише після виконання нативних МРТ. МРТ не є загальнодоступним методом обстеження, її використання для динамічного спостереження за хворими на МП РШМ у процесі консервативного лікування пов'язане з певними організаційними труднощами.

Перед лікуванням усім хворим проводили топографічну підготовку та комп'ютерне планування ПТ. Сумарні вогнищеві дози ППТ становили 80–85 Гр у тт. А та 60–65 Гр у тт. В. Залежно від методу ХПТ хворі на МП РШМ були розподілені на 3 основні групи:

I (ППТ + цисплатин) — представлена 23 хворими на МП РШМ Т3ВN0–1M0, яким проводили ППТ на фоні цисплатину у радіомодифікуючих дозах (50 мг кожні 7 днів внутрішньовенно крапельно);

II (ППТ + тегафур) — складалася з 26 хворих на РШМ Т3ВN0–1M0, що упродовж ППТ отримували тегафур по 400 мг кожні 12 год перорально;

III (ППТ + гідроксикарбамід) — репрезентована 20 хворими на МП РШМ, які отримували ППТ на тлі гідроксикарбаміду по 40 мг/м<sup>2</sup> перорально кожну 3-тю добу, як зазначено вище.

До IV, контрольної, групи входили 18 хворих на МП РШМ, яким проводили курс ППТ за радикальною програмою. Радіомодифікуючі засоби в учасників IV групи не застосовували.

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

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

До та після лікування комплексне обстеження також завершувалося визначенням індексу ДНК клітин та їхньої плідності за матеріалом біопсій ШМ методом лазерної ДНК-ПЦР. Цитологічний контроль здійснювали при динамічному спостереженні за хворими після закінчення консервативної терапії.

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

Критерії оцінки ефективності цитотоксичної терапії за даними ДНК-ПЦР були такими:

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

Наявність усіх вищеописаних ознак розглядали як свідчення вираженого лікувального ефекту. При реєстрації лише однієї з перелічених змін ДНК-статусу терапевтичний вплив вважали частковим.

Отримані результати обробляли статистично з використанням *t*-критерію Стьюдента. Різницю середніх значень вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

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

- клінічне — з метою визначення візуальних параметрів регресії первинного пухлинного вогнища;
- комплексне сонографічне, в сумнівних випадках — КТ/МРТ;
- вивчали динаміку показників вмісту і плідності ДНК пухлинних клонів біоптату ШМ.

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

У подальшому обстеження проводили кожні 3 міс протягом року після лікування, далі — кожні 6 міс при сприятливому перебігу захворювання. Зважаючи на відстрочений ефект хіміопроменевого лікування, остаточними результати ПТ і ХПТ хворих на МП РШМ за розробленими методами зазвичай вважали лише через 3 міс після їх завершення.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати лікування оцінювали за допомогою динаміки клінічних показників,

а також засобів візуалізації (комплексне сонографічне обстеження, КТ, МРТ). Позитивну динаміку пухлинного процесу у відповідь на цитотоксичну терапію оцінювали за зменшенням розмірів ШМ, відновленням чіткості та рівності її контурів, включаючи цервікальний канал, нормалізацією ехоструктури.

Як додатковий критерій ефективності консервативного лікування при МП РШМ використовували динаміку молекулярно-генетичних параметрів пухлини, отриманих за допомогою ДНК-ПЦР. Результати ДНК-ПЦР характеризують динаміку плідності пухлини та її проліферативний потенціал у процесі консервативного лікування хворих на МП РШМ і свідчать про більшу ефективність поєданого впливу ПТ і радіомодифікаторів на поширені карциноми ШМ. Встановлено кореляцію між динамікою молекулярно-генетичних показників МП РШМ і відповіддю пухлин ШМ на консервативне лікування при МП РШМ (табл. 1).

Моніторинг регресії утворення-мішені здійснювали безпосередньо після закінчення лікування та через 3 міс, зважаючи на можливість відстроченого ефекту консервативної терапії. Результати подано в табл. 2.

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

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC (1995), доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Токсичних проявів лікування, що перевищували б II ступінь токсичності, не відзначено. У 3 хворих III основної групи (ППТ + гідроксикарбамід) після I етапу лікування зареєстровано прояви гематологічної токсичності III ступеня (зниження рівня гемоглобіну у периферичній крові до 71 та 78 г/л; зменшення кількості

**Таблиця 1.** Кількість позитивних ефектів у хворих на МП РШМ залежно від методу консервативного лікування

Метод терапії	Кількість позитивних змін, %	
	Пухлини з диплоїдним набором ДНК	Пухлини з анеуплоїдним набором ДНК
ППТ + цисплатин	70	72 + 28 частковий
ППТ + тегафур	100	50 + 50 частковий
ППТ + гідроксикарбамід	50	50 частковий
ППТ	50	—

**Таблиця 2.** Регресія пухлин шийки матки залежно від методу консервативної терапії у хворих на МП РШМ через 3 міс після лікування

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

лейкоцитів до  $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$  та  $2,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ; тромбоцитів до  $70 \cdot 10^9/\text{л}$  та  $75 \cdot 10^9/\text{л}$ . Це потребувало призначення відповідних терапевтичних заходів (дезінтоксикаційна, гемостимулювальна терапія) і короткочасної перерви в лікуванні, що не перевищувала 7 діб.

Проведення лікувальних та профілактичних заходів з метою зменшення променевого ушкодження полягає у точній топографічній підготовці хворих, оптимальному виборі плану опромінення, а також місцевій і системній медикаментозній профілактиці у процесі хіміопроменевого та променевого лікування, яка включає антиеметичні засоби, дезінтоксикаційну, гемостимулювальну та симптоматичну терапію.

## ВИСНОВКИ

1. Одержані під час дослідження дані переконливо демонструють прогностичну доцільність визначення агресивного потенціалу пухлинних клітин при РШМ.

2. Визначення проліферативної активності пухлинних клітин дозволяє охарактеризувати важливі особливості біологічних властивостей пухлини, що зумовлюють врешті перебіг і прогноз захворювання.

3. Метод лазерної ДНК-ПЦР дає можливість одержати вагому інформацію для оцінки клітинного циклу пухлини при використанні різних хіміорадіомодифікаторів на фоні ПТ, необхідної для

своєчасної корекції та індивідуалізації лікувального процесу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Шентерова Н.И., Сыченок Н.И. (2010) Рак шейки матки. Терапевтическая радиология: руководство для врачей; под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. ООО «МК», Москва: 369–378.
2. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И., Киселева М.В. (2008) Рак шейки и тела матки. Медицина, Москва, 144 с.
3. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Войсон А.А. (1992) Клиническая радиобиология. Медицина, Москва, 313 с.
4. Косенко И.А. (2004) Прогностические критерии РШМ и их связь с методами лечения. III Съезд онкологов СНГ: Материалы съезда. Минск: 201–202.
5. Нечушкина В.М., Кузнецов В.В., Богатырев В.Н. и др. (2006) Прогностическое значение параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии при раке тела матки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 17(2): 29–32.
6. Skolarikos A., Alivizatos G., Bamias A. et al. (2005) Bcl-2 protein and DNA ploidy in renal cell carcinoma: do they affect patient prognosis? Int. J. Urol., 12: 563–569.
7. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Климачев В.В. и др. (2012) Прогностическое значение микроспектрофотометрического исследования ДНК при почечно-клеточном раке. Современные проблемы науки и образования, 4: 1–8.
8. Pinto A.E., Monteiro P., Silva G. et al. (2005) Prognostic biomarkers in renal cell carcinoma: relevance of DNA ploidy in predicting disease-related survival. Int. J. Biol. Markers, 20: 249–256.
9. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина (2004) Казань, 456 с.
10. Белокрыничкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Ломнева Г.И., Маккавеев Е.П. (2006) Прогностическое значение исследования пролиферативной активности опухолевых клеток при раке шейки матки. Бюл. ВСНЦ СО РАМН, 1 (47): 53–55.
11. Панченко И.В., Богатырев В.Н., Жордания К.И. и др. (2007) Клиническое значение показателей ДНК-проточной цитофлуорометрии при раке яичников. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 180 (1): 51–54.

12. Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш., Сухорукова Л.К. (2007) Местно-распространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения. Казанский мед. журн., 88(6): 627–630.
13. Иванкова В.С., Курило Г.О., Шевченко Г.М. та ін. (2005) Індивідуальні підходи до консервативного лікування хворих на поширені форми раку шийки матки. Укр. радіол. журн., 13(3): 304–307.
14. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N. Engl. J. Med., 340: 1144–1153.
15. Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N. Engl. J. Med., 340: 1175–1178.
16. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N. Engl. J. Med., 340: 1154–1161.
17. Stokes Z., Symonds P., Habeshaw T. et al. (2005) Phase one dose finding study of capecitabine (Xeloda), radiotherapy and cisplatin in the treatment of locally advanced squamous cervical cancer. Gynecol. Oncol., 97(3): 790–795.
18. Rao G.G., Rogers P., Drake R.D. et al. (2005) Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer. Gynecol. Oncol., 96(1): 168–172.
19. Jenkins A.D., Ramondetta L.M., Sun C. et al. (2005) Phase II trial of capecitabine in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol. Oncol., 97(3): 840–844.
20. Демидова Л.В. (2006) Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 341 с.
21. Lanciano R., Calkins A., Bundy B. et al. (2005) Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. J. Clin. Oncol., 23(33): 8289–8295.
22. Болтенко А.И. (2008) Современное лечение рака шейки матки. Новые подходы к комплексному лечению. ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий», Москва: 4.
23. Кравец О.А., Марьина Л.А., Нечушкин М.И. (2010) Результаты лучевой терапии рака шейки матки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 21(1): 12–16.

## Роль агрессивного потенциала в индивидуализации химиолучевого лечения больных раком шейки матки

*В.С. Иванкова, Т.Н. Нестеренко, Л.М. Барановская, Н.Н. Храновская  
Национальный институт рака, Киев*

**Резюме.** Исследование агрессивности опухоли с помощью лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии (ПЦР) дает возможность прогнозировать эффективность цитостатической терапии и проводить ее своевременную коррекцию. В отделении радиационной онкологии Национального института рака разработаны методы химиолучевой терапии (ХЛТ) больных местно-распространенным раком шейки матки (МР РШМ). Перед началом лечения пациенткам проводили комплексное обследование, включавшее определение индекса ДНК методом лазерной ДНК-ПЦР по материалу биопсий шейки матки. В процессе сочетанной лучевой терапии были применены цитотоксические препараты в радиомодифицирующих дозах. Оценивали возможность мониторинга эффективности лечения на субклеточном уровне. Проведены терапия и анализ полученных клинических и инструментальных мониторинговых данных у 87 больных МР РШМ. Анализ непосредственных результатов метода ХЛТ показал, что динамика ДНК-статуса опухолевых клонов коррелирует с клиническими данными, полученными в ответ на цитотоксическую терапию при МР РШМ. Положительный ответ опухолей у больных МР РШМ после полного курса ХЛТ повысился на 25,0% по сравнению со стандартными методами. Токсические эффекты лечения по количеству и степени выраженности в исследуемой группе больных не отличались от контрольной, не превышая II степени.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, химиолучевая терапия, цитотоксическая терапия.

## The role of the aggressive potential of individualization of chemoradiotherapy in patients with cervical cancer

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

**Summary.** Study of tumor aggressiveness by laser DNA flow cytometry enables prediction of cytostatic therapy effectiveness and timely conduct of its correction. The Department of Radiation Oncology, National Cancer Institute developed methods chemoradiotherapy (CRT) patients with locally advanced cancers of the cervix (cervical cancer MR). Before treatment patients underwent complex examination, including DNA index determination by laser DNA flow cytometry based on biopsies of the cervix. During concomitant radiotherapy were used cytotoxic drugs in radiomodifying doses. Conducted to investigate the possibility of monitoring the effectiveness of treatment at the subcellular level. The treatment and analysis of the clinical and instrumental monitoring data in 87 patients with MR of cervical cancer (69 patients studied and 18 — control group). Analysis of the direct method results CRT showed that the dynamics of DNA clones of tumor status correlates with clinical data obtained in response to cytotoxic therapy MR cervical cancer. Positive response of tumors in patients with cervical cancer MR after a full course chemoradiation increased by 25.0% in comparison with standard methods. Toxic effects of treatment on the number and severity of patients in the study group did not differ from the control group, did not exceed the second degree.

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