

УДК 618.146-006-08:(615.28+615.849.19)

ВАЛЕНТИНА СТЕПАНІВНА ІВАНКОВА, ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА НЕСТЕРЕНКО,  
НАТАЛЯ МИКОЛАЇВНА ХРАНОВСЬКА, ЛІДІЯ МИХАЙЛІВНА БАРАНОВСЬКА,  
ТЕТЯНА ВАЛЕРІЇВНА ХРУЛЕНКО

*Національний інститут раку МОЗ України, Київ*

## МОНІТОРИНГ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОМУ РІВНІ

**Резюме.** Вивчення незбалансованого вмісту ДНК (анеуплоїдія) у клітинах пухлини і їх проліферативна активність для оцінки прогнозу захворювання у співставленні з іншими клініко-морфологічними ознаками становить особливий інтерес.

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку перед початком хіміопроменевої терапії (ХПТ) хворим на місцево-поширені форми раку шийки матки (МП РШМ) проводили комплексне обстеження, включаючи визначення індексу ДНК методом лазерної ДНК-проточної цитофлуориметрії за біопсійним матеріалом шийки матки. У процесі поєднаної променевої терапії були використані цитотоксичні препарати в радіомодифікуючих дозах. Проводилось дослідження можливості моніторингу ефективності лікування на субклітинному рівні. Проведено лікування і аналіз одержаних клінічних та інструментальних моніторингових даних у 149 хворих на МП РШМ (114 хворих досліджуваних і 35 — контрольної групи). Ефективність ХПТ оцінювали за ступенем регресії пухлин, за динамікою показників ДНК-статусу клітин шийки матки і вираженості токсичних проявів.

Аналіз безпосередніх результатів методу ХПТ показав, що динаміка ДНК-статусу пухлинних клонів корелює з клінічними даними, одержаними у відповідь на цитотоксичну терапію МП РШМ. Позитивний відгук пухлин у хворих на МП РШМ після повного курсу ХПТ збільшився на 22,0 % у порівнянні зі стандартним методом. Прояви ранньої та пізньої токсичності розроблених методик не перевищували I–II ступеня за шкалою токсичності RTOG/EORTC.

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

Велику роль у лікуванні хворих на рак шийки матки (РШМ) відіграють хірургічне лікування та променева терапія (ПТ). Хірургічне лікування є основним на ранніх стадіях захворювання (IA–IIA), тоді як променева терапія самостійно або у поєднанні з оперативним втручанням широко використовується при місцево-поширеному РШМ (IIB–IVA). П'ятирічна виживаність при використанні ПТ досягає 65 % і коливається від 15 до 80 % залежно від поширеності пухлинного процесу [1, 2]. Прогресування процесу в ділянці малого таза є найбільш частою причиною смерті хворих на місцево-поширений (МП) РШМ. Проведення ПТ з використанням підвищених доз опромінення веде до зменшення частоти місцевого прогресування, проте променеві ушкодження тканин і органів малого таза лімітують можливості подальшого збільшення дози. Крім того, ПТ недостатньо ефективно контролює метастази у парааортальних заочеревинних лімфовузлах, які спостерігаються у 30 % хворих на МП РШМ.

У зв'язку з цим з'явилися методики поєднаної застосування ПТ і хіміотерапії (ХТ) при лікуванні

РШМ. Такий підхід має низку теоретичних обґрунтувань [3]. Протипухлинні препарати підсилюють променеві ушкодження пухлинних клітин за рахунок порушення механізму репарації ушкодження ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, найбільш чутливі до променевого ушкодження, зменшення кількості пухлинних клітин, що знаходяться у фазі спокою, мають властивість знищувати резистентні до опромінення пухлинні клітини, які перебувають у стані гіпоксії. До того ж, хіміопрепаратами власивий цитостатичний ефект не тільки щодо первинної пухлини і регіонарних метастазів — вони спроможні контролювати наявні віддалені метастази. Таким чином, поєднане застосування ПТ і ХТ має підвищити протипухлинний ефект лікування хворих на РШМ. Хіміопрепарати можуть використовуватись у вигляді системної хіміотерапії до чи після ПТ або у вигляді хіміорадіомодифікаторів [4].

Багато років нами досліджується можливість поліпшення результатів поєднаної променевої терапії (ППТ) хворих на МП РШМ шляхом застосування хіміорадіомодифікуючих препаратів. Найчастіше застосовують препарати фторпіримідинового ряду (5-фторурацил — 5-ФУ, капецитабін, фторафур), цисплатин [5, 6].

© В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Н. М. Храновська,  
Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко, 2017

Проведені експериментальні і клінічні дослідження підтверджують прискорення темпу та збільшення об'єму регресії місцево-поширених карцином шийки матки при використанні пролонгованих внутрішньовенних інфузій 5-ФУ у процесі ППТ. Проте, подібне застосування 5-ФУ створює деякі технічні незручності та може спричинити додаткові ускладнення. Перевагами фторпіримідинів перорального прийому є вибірковість дії, спрямованої безпосередньо на пухлинні утвори, поліпшений профіль безпеки та зручне, орієнтоване на хворих, пероральне застосування, що імітує пролонговані інфузії 5-ФУ [7, 8].

Для оцінки ефективності хіміопроменевої терапії (ХПТ) усім хворим проводили комплексне дослідження, яке включало ультрасонографічне обстеження, комп'ютерну томографію (КТ) та/чи магнітно-резонансну томографію (МРТ) малого таза.

Незадовільні результати лікування деякою мірою були пов'язані з неадекватною терапією, вибір якої проводився без урахування біологічних властивостей пухлини. У зв'язку з цим особливо зацікавлює вивчення незбалансованого вмісту ДНК (анеуплоїдія) у ядрах пухлинних клітин та їх проліферативна активність у зіставленні з іншими клініко-морфологічними ознаками для оцінки прогнозу захворювання, а отже і для призначення раціонального лікування. Тому ефективність ХПТ, поряд з іншими методами, оцінюють за ступенем агресивності і динамікою ДНК-статусу пухлини методом проточної цитофлуорометрії (ПЦФ).

Агресивний потенціал і чутливість/резистентність місцево-поширених карцином шийки матки до цитотоксичних впливів зумовлюється особливостями ДНК-статусу пухлинних геномів і кінетикою проліферативних процесів. Відповідь пухлини на ПТ можна прогнозувати за активністю проліферації злоякісних клітин, апоптичним і мітотичним індексами та їх співвідношенням. Активно проліферуючі пухлини є більш чутливими до цитотоксичних впливів, але й більш прогностично несприятливими. Зниження проліферативного потенціалу злоякісних новоутворень під час або після проведення ПТ є фактором прогнозу стійкого протипухлинного ефекту, який свідчить про статистично значуще зменшення ризику прогресії захворювання [9, 10]. У хворих на інвазивні форми РШМ анеуплоїдія і збільшення фракції S-фазних клітин > 14 % асоціюється з негативним прогнозом консервативної терапії. Визначення молекулярно-генетичних параметрів пухлини до початку чи у процесі лікування у зіставленні з клінічними, морфологічними даними, а також з інформацією, отриманою за допомогою засобів візуалізації, може оцінити ефективність хіміопроменевої терапії і сприяти вибору оптимальної індивідуальної тактики та своєчасної корекції лікування хворих на МП РШМ [11–13].

Можливість прогнозувати реакцію пухлини на антинеопластичні впливи на клітинному рівні є однією з невирішених проблем сучасної клінічної онкології. Дослідження агресивного потенціалу та кінетичних параметрів пухлинного процесу за допомогою методу лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії у цьому

сенсі є перспективним. Визначення цих прогностичних параметрів у хворих на МП РШМ до початку лікування сприятиме вибору оптимальної тактики консервативної терапії. Динаміка вмісту і плоідності ДНК пухлинних клонів у процесі хіміопроменевої терапії може стати об'єктивним показником відгуку пухлини на цитотоксичні впливи [10, 13].

Головним завданням нашого дослідження є розробка методів комплексної консервативної терапії МП РШМ, що поєднує застосування ППТ та цитотоксичних препаратів у радіомодифікуючих дозах. Визначення відгуку солідних пухлин у процесі ПТ чи ХПТ дотепер є досить проблематичним і потребує уточнення, особливо щодо можливості моніторингу ефективності лікування і прогнозу чутливості місцево-поширених карцином шийки матки до антинеопластичних впливів та ефективності лікування на субклітинному рівні.

## МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Для більш вираженої деструкції пухлини і посилення локорегіонарного ефекту іонізуючого випромінювання у відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку при ПТ використовують радіомодулюючі властивості цитостатичних препаратів, які при ефективному поєднанні з опроміненням можуть забезпечити адитивність місцевих терапевтичних впливів, не призводячи до надмірної токсичності. Так, за останні роки розроблені технології ХПТ МП РШМ з використанням ППТ та хіміорадіомодифікаторів (фторафур, цисплатин, гідроксисечовина) [14–17].

У дослідження були включені 149 пацієнтів з морфологічною ідентифікацією РШМ віком від 20 до 74 років, за відсутності попереднього спеціального лікування РШМ і протипоказань до ПТ та ХПТ.

Особливості патологічного вогнища, стану «критичних» органів (сечовий міхур, пряма кишка, піхва), супутньої екстрагенітальної патології оцінювали за сукупністю інформації, отриманої за допомогою засобів візуалізації у зіставленні з клінічними, морфологічними та молекулярно-генетичними даними.

У результаті дослідження визначено алгоритм радіодіагностичних обстежень хворих. До лікування усім хворим проводилось комплексне ультрасонографічне обстеження, КТ та/чи МРТ-обстеження малого таза.

Гістологічно у 96 (64,4 %) хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, у 38 (25,5 %) — виявлені пухлини аденогенного походження, у 15 (10,1 %) — недиференційовані пухлини.

Наявність деформації задньої стінки сечового міхура пухлиною спостерігали у 20 (13,4 %) хворих. Зі 149 обстежених метастази у клубових лімфатичних вузлах з одного боку діагностовано у 43 (28,9 %) хворих, з обох боків — у 24 пацієток (16,1 %).

Серед загальносоматичних і супутніх гінекологічних захворювань в анамнезі у всіх хворих відзначалася патологія сечовидільної системи (пієлонефрит — у 28 (18,8 %) хворих, цистит — у 45 (30,2 %)), хронічне запалення придатків матки — у 31 (20,8 %)

пацієнтки, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту — у 43 (28,9 %), цукровий діабет у стадії компенсації і субкомпенсації — у 12 (8,1 %) хворих, хронічна патологія серцево-судинної системи — у 25 (16 %).

До лікування усім хворим проводилася топографічна підготовка та комп'ютерне планування ПТ. Згідно з даними обстеження відносно поширеності пухлинного процесу, його топографічних особливостей, індивідуально визначали тактику ППТ. Параметри обраних полів і обсягів опромінення визначали, виходячи з клініко-рентгенологічної інформації, за даними КТ і МРТ зображень пухлинного вогнища.

Дистанційну променевою терапію (ДПТ) здійснювали на апараті «Тератрон» енергією 1,25 МеВ і лінійному прискорювачі електронів (ЛПЕ) CLINAC 2100 енергією 6 МеВ, внутрішньопорожнинну брахітерапію (ВПБТ) — на гамма-терапевтичних апаратах «АГАТ-ВУ» і Gyne Source із джерелами випромінювання  $^{60}\text{Co}$  (MDR і HDR). Сумарна осередкова доза (СОД) від курсу ППТ на малий таз в тт. А досягла 77–89 Гр, в тт. В — 54–60 Гр, значення час — доза — фракція (ЧДФ) в тт. А — 151–192 одиниці.

Пацієнти залежно від методу консервативної терапії були розподілені на 4 групи: 3 основних (114 хворих) і контрольну (35 пацієнток). Розподіл хворих основної та контрольної груп здійснювали шляхом випадкових чисел.

Перша група (ППТ + цисплатин) представлена 37 хворими на МП РШМ T2b-3bN0-1M0, яким проводили ППТ за радикальною програмою на фоні цисплатину у радіомодифікуючих дозах (30 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень, внутрішньовенно, крапельно).

Другу групу (ППТ + фторафур) складала 43 хворих на РШМ T2b-3bN0-1M0, які впродовж ППТ отримували фторафур у радіомодифікуючих дозах (по 250 мг / м<sup>2</sup> кожні 12 годин перорально).

Третя основна група (ППТ + гідроксисечовина) репрезентована 34 хворими на МП РШМ (T2b-3bN0-1M0), які отримували ППТ на тлі гідроксисечовини по 40 мг/м<sup>2</sup> перорально кожну третю добу, як зазначено вище.

До четвертої, контрольної, групи ввійшли 35 хворих на МП РШМ (T2b-3bN0-1M0), яким проводили курс ППТ за радикальною програмою. Радіомодифікуючі засоби у хворих IV групи не застосовувалися.

Об'єктивний відгук пухлини оцінювали за ступенем її регресії згідно з критеріями RECIST, за динамікою розмірів зображення первинного пухлинного вогнища в зіставленні з клінічними та морфологічними показниками.

У процесі лікування хворих на МП РШМ регресію пухлинного утвору визначали за динамікою клінічних показників та результатів обстеження, отриманих за допомогою засобів візуалізації. Досліджена можливість використання динаміки показників ДНК-статусу клітин біоптату шийки матки як додаткового критерію ефективності ХПТ хворих на МП РШМ.

Визначення агресивного потенціалу пухлин шийки матки проводили за біопсійним матеріалом

методом лазерної ДНК-ПЦФ. До переваг методу слід віднести легке відтворення і можливість оцінки відразу кількох параметрів, що характеризують агресивність карциноми шийки матки: індекс ДНК та її плоідність, вміст анеуплоідних клітин та клітин у G<sub>0/1</sub>, S, G<sub>2</sub>, M-фазах циклу.

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

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG / EORTC, 1995. Прояви загальної та місцевої токсичності лікування відстежували протягом курсу ППТ і ХПТ, враховуючи клінічні ознаки і дані клініко-лабораторних досліджень, які проводили кожні 7–10 днів, а за наявності ускладнень — за необхідності. Біохімічні показники крові вивчали тричі: до лікування, після I етапу лікування і після його завершення (за відсутності істотних відхилень від норми) [4].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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

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

Як додатковий критерій ефективності консервативного лікування МП РШМ використовували динаміку молекулярно-генетичних параметрів пухлини, отриманих за допомогою ПЦФ. Результати ДНК-ПЦФ характеризують динаміку плоідності пухлини та її проліферативний потенціал у процесі консервативного лікування хворих на МП РШМ і свідчать про більшу ефективність поєднаного впливу ПТ та радіомодифікаторів на поширені карциноми шийки матки. Була встановлена кореляція між динамікою молекулярно-генетичних показників МП РШМ і реакцією пухлин шийки матки на консервативне лікування (табл. 1).

Дані про регресію місцево-поширених карцином шийки матки залежно від методу лікування за результатами клінічних і радіологічних досліджень безпосередньо після завершення променевої та хіміопроменевої терапії наведені у табл. 2.

Таблиця 1

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

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

Таблиця 2

**Регресія пухлин у хворих на МП РШМ безпосередньо після лікування  
залежно від методу консервативної терапії**

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини, абс. (%)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу
ППТ + цисплатин n = 37	15 (40,5 %)	13 (35,1 %)	7 (18,9 %)	2(5,5 %)–
ППТ + фторафур n = 43	17 (39,5 %)	16 (37,2 %)	8 (18,6 %)	2(4,7 %)–
ППТ + гідроксисечовина n = 34	11 (32,4 %)	13 (38,2 %)	7 (20,6 %)	3 (8,8 %)
ППТ n = 35	8 (22,9 %)	11 (31,4 %)	12 (34,3 %)	4 (11,4 %)

Моніторинг регресії утвору-мішені здійснювали безпосередньо після закінчення лікування та через 3 місяці потому, зважаючи на можливість відстроченого ефекту консервативної терапії.

Одержані результати свідчать про збільшення ступеня та прискорення темпів регресії пухлинних утворів у хворих з МП РШМ основних груп, яким ППТ проводили на фоні хіміорадіомодифікуючих засобів. Позитивний відгук пухлин у хворих на МП РШМ після повного курсу ХПТ збільшився на 22,0 % в порівнянні зі стандартним методом.

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Токсичних проявів лікування, що перевищували II ступінь токсичності не спостерігалось. У трьох хворих з третьої основної групи (ППТ + гідроксисечовина) після I етапу лікування спостерігали прояви гематологічної токсичності III ступеня (зниження рівня гемоглобіну у периферичній крові до  $Hg\ 71$  та  $78$  г/л; рівня лейкоцитів до  $1,8 \times 10^9/л$  та  $2,1 \times 10^9/л$ ; вмісту тромбоцитів до  $70 \times 10^9/л$  та  $75 \times 10^9/л$ ). Це потребувало призначення відповідних терапевтичних заходів (дезінтоксикаційна, гемостимулююча терапія) і короткочасної перерви в лікуванні, що не перевищувала 7 діб.

Прояви місцевих променевих реакцій з боку «критичних» органів і тканин були більш виражені у групах, де проводилося опромінення, посилене дією радіомодифікаторів. Але це підвищення компенсувалося проведенням лікувальних заходів профілактики променевих місцевих мукозитів, включаючи препарати гіалуринової кислоти, і не призвело до порушення режиму лікування. Всім пацієнткам призначали адекватну терапію супроводу при проведенні ППТ.

При вивченні характеру та ступеня загальної та місцевої токсичності у хворих основних та контрольної груп достовірних розбіжностей не виявлено. Прояви ранньої та пізньої токсичності розроблених методик не перевищували I–II ступеня за шкалою токсичності RTOG/EORTC, 1995. Пізніх ушкоджень, пов'язаних безпосередньо з проведеною ППТ чи ХПТ, що призвели б до погіршення якості життя хворих, не спостерігали.

З метою профілактики та лікування застосовували терапію супроводу, яка включала антиеметики, інстиляції сечового міхура препаратами гіалуронату натрію, лікувальні жирові мікроклізи з вітамінними сумішами, дезінтоксикаційну, гемостимулюючу і симптоматичну терапію в процесі хіміопроменевого і променевого лікування. При спостереженні не відзначено токсичних проявів лікування, що перевищили II ступінь токсичності.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження показників ДНК-статусу пухлинних клонів та їх проліферативної активності є перспективним у сенсі визначення чутливості місцевопоширених карцином шийки матки до цитотоксичних впливів.

2. Встановлено, що частота анеуплоїдії зростає зі зменшенням ступеня диференціювання пухлини, а збільшення індексу ДНК веде до підвищення її агресивності.

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



**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. *Рак шейки матки* / Л. И. Крикунова, Л. С. Мкртчян, Н. И. Шентерева, Н. И. Сыченкова // *Терапевтическая радиология : руководство для врачей* / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. — М. : ООО «МК», 2010. — С. 369–378.
2. *Тюляндин С. А.* Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки / С. А. Тюляндин, Л. А. Марьяна // *Материалы VII Рос. онкол. конгресса.* — 2003. — С. 111–115.
3. *Cisplatin and 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III intergroup study* / W. A. Peters, P. Y. Liu, R. J. Barrett et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1606–1613.
4. *Phase III trial comparing radical radiation therapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix* / R. Pearcy, M. Brundage, P. Drouin et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 966–972.
5. *Изучение радиомодифицирующего эффекта 5-фторурацила при сочетанной лучевой терапии распространенных форм рака шейки матки* / В. С. Иванкова, Л. И. Воробьева, К. А. Галахин, Т. В. Хруленко и др. // *Материалы науч.-практ. конф. «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии»*, 2–3 апр., Обнинск. — 2002. — С. 82–84.
6. *Використання препаратів гідроксисечовини та інтерферону альфа у комплексному лікуванні хворих на рак шийки матки з несприятливими факторами прогнозу* / В. С. Иванкова, Г. О. Курило, Г. М. Шевченко та ін. // *Матеріали XI з'їзду онкологів України* (Судак, 29 трав. – 2 черв. 2006 р.). — Київ, 2006. — С. 182.
7. *Ермакова Н. А.* Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки / Н. А. Ермакова // *Практ. онкология.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 211–219.
8. *Фторафур* — первый пероральный фторпиримидин в терапии метастатического колоректального рака / Л. В. Манзюк, Н. И. Преводчикова, В. А. Горбунова и др. // *Соврем. онкология.* — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 1–5.
9. *Gasinska A.* Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone / A. Gasinska, J. F. Fowler, B. K. Lind, K. Urbanski // *Acta. Oncol.* — 2004. — Vol. 43, N 7. — P. 657–666.
10. *Gasinska A.* Aratio of apoptosis to mitosis, proliferation pattern and prediction of radiotherapy response in cervical carcinoma / A. Gasinska, K. Urbanski, A. Gruchala, B. Biesaga, Z. Kois // *Neorlasma.* — 2002. — Vol. 49, N 6. — P. 379–386.
11. *Фільченков А. А.* Апоптоз і рак: від теорії до практики / А. А. Фільченков, Р. С. Стойка. — Тернопіль : ТДМУ, 2006. — 524 с.
12. *DNA ploidy compared with human papilloma virus testing (Hybrid Capture II) and conventional cervical cytology as a primary screening test for cervical high-grade lesions and cancer in 1555 patients with biopsy confirmation* / M. Guillaud, J. L. Benedet, G. Staerckel et al. // *Cancer.* — 2006. — Vol. 107, N 2. — P. 309–318.
13. *Maliev F. M.* Laser DNA-flow cytofluorometry in the differential diagnosis and prognosis of the cervix uteri cancer / F. M. Maliev, V. M. Bogatyyev, M. J. Nechushkin // *Klin. Lab. Diagn.* — 2005. — N 8. — P. 40–43.
14. *Марьяна Л. А.* Рак шейки и тела матки / Л. А. Марьяна, В. Н. Чехонадский, М. И. Нечушкин, М. В. Киселева. — М. : Медицина, 2008. — 144 с.
15. *Сучасні технології високоенергетичної брахітерапії у променевому лікуванні раку шийки матки* / В. С. Иванкова, Т. В. Хруленко, Г. М. Шевченко [та ін.] // *Променева діагностика, променева терапія.* — 2013. — № 1/2. — С. 48–50.
16. *Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study* / R. Lanciano, A. Calkins, B. Bundy [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 33. — P. 8289–8295.
17. *Кравец О. А.* Результаты лучевой терапии рака шейки матки / О. А. Кравец, Л. А. Марьяна, М. И. Нечушкин // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* — 2010. — Т. 21, № 1. — С. 12–16.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2017.

В. С. ИВАНКОВА, Т. Н. НЕСТЕРЕНКО, Н. Н. ХРАНОВСКАЯ,  
Л. М. БАРАНОВСКАЯ, Т. В. ХРУЛЕНКО

*Национальный институт рака МОЗ Украины, Киев*

**МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ  
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ УРОВНЕ**

**Резюме.** Изучение несбалансированного состава ДНК (анеуплоидия) в клетках опухоли и их пролиферативная активность для оценки прогноза заболевания в сопоставлении с другими клинико-морфологическими признаками представляет особенный интерес.

В отделении радиационной онкологии Национального института рака до химиолучевой терапии (ХЛТ) большим местно-распространенными формами рака шейки матки (МР РШМ) проводилось комплексное обследование, включая определение индекса ДНК методом лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии, используя биопсийный материал шейки матки. В процессе сочетанной лучевой терапии были применены цитотоксические препараты в радиомодифицирующих дозах. Исследовалась возможность мониторинга эффективности лечения на субклеточном уровне. Лечение и анализ полученных клинических и инструментальных мониторинговых данных проведены у 149 больных МР РШМ (114 исследуемых пациентов и 35 — контрольная группа). Эффективность ХЛТ оценивалась по степени регрессии опухоли, по динамике показателей ДНК-статуса клеток шейки матки и выраженности токсических проявлений.

Анализ непосредственных результатов метода ХЛТ показал, что динамика ДНК-статуса опухолевых клонов коррелирует с клиническими данными, полученными в ответ на цитотоксическую терапию МР РШМ. Положительный ответ опухоли у больных МР РШМ после полного курса ХЛТ увеличился на 22,0 % в сравнении со стандартным методом. Проявления ранней и поздней токсичности разработанных методик не превышали I–II степени по шкале токсичности RTOG/EORTC.

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

V. S. IVANKOVA, T. N. NESTERENKO, N. N. KHRANOWSKAYA,  
L. M. BARANOVSKAYA, T. V. KHRULENKO

*National Cancer Institute, Kyiv*

#### **MONITORING THE EFFECTIVENESS OF CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER AT THE MOLECULAR-GENETIC LEVEL**

**Summary.** The study of the unbalanced composition of DNA (aneuploidy) in tumor cells and their proliferative activity in order to assess disease prognosis in comparison with other clinical and morphological characteristics is of a particular concern.

At Radiation Oncology Department of National Cancer Institute, the patients with regional cervical cancer underwent a complete examination before chemoradiotherapy. It included assessment of DNA index by means of laser DNA-flow cytofluorometry method applying biopsy cervix material. The cytotoxic medical agents in radiomodifying doses were applied in the process of combined radiotherapy. The study concerned with the possibility of monitoring of treatment efficacy at subcellular level was carried out. Treatment and analysis of obtained clinical and instrumental monitoring data in 149 patients with regional cervical cancer (114 patients under the study and 35 patients of the control group) were provided. The effectiveness of chemoradiotherapy was assessed based on tumor regression degree, indices of cervix cells DNA-status and severity of toxic manifestations.

The analysis of direct outcomes of chemoradiotherapy method showed that alterations of DNA-status of tumor clones correlates with clinical data obtained as a response to cytotoxic therapy of regional cervical cancer. The positive response of the tumor in patients with regional cervical cancer was 22.0% higher after chemoradiotherapy full course in comparison with the standard method. Manifestations of early and late toxicity of the developed methods did not exceed I–II degree according to RTOG/EORTC toxicity scale.

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

#### **Контактна інформація:**

Іванкова Валентина Степанівна

д-р мед. наук, професор, зав. науково-дослідного відділу радіаційної онкології

Національного інституту раку МОЗ України

вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 02033, Україна

e-mail: valentina\_ivankova@ukr.net