

*В.В. Шишкіна  
В.С. Іванкова  
Л.І. Воробйова  
К.О. Галахін  
Г.В. Євтушенко  
О.С. Бондарук  
О.Ю. Захараш  
М.Ф. Гавриленко*

*Український НДІ онкології  
та радіології МОЗ України,  
Київ, Україна*

**Ключові слова:** *карцинома Герена,  
рак шийки матки, рак тіла матки,  
полірадіомодифікація,  
неoad'ювантна термохіміотерапія,  
лікувальний патоморфоз.*

## ПАТОМОРФОЗ ПУХЛИН ПРИ ПОЛІРАДІОМОДИФІКАЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТА КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

**Резюме.** *Метою даного дослідження було визначення в експерименті та в клініці ефективності комбінації променевої терапії, флуороурацилу та гіпертермії на основі аналізу лікувального патоморфозу пухлин. Експеримент проведено на 50 щурах-самцях з карциномою Герена. Комбіноване лікування призначали 70 хворим на рак шийки матки (РШМ) або на рак тіла матки (РТМ). Сумарна вогнищева доза складала 25–30 Гр; перед кожним сеансом опромінення хворим вводили флуороурацил у дозі 250 мг, 2 рази на тиждень безпосередньо перед опроміненням проводили сеанс гіпертермії. Хірургічне втручання здійснювали після 2-тижневої перерви. Об'єм життєздатної паренхіми як експериментальних пухлин, так і РШМ після застосування полірадіомодифікації становив менше ніж 15%, порівняно з таким (68,5 та 40,5% відповідно) після проведення променевої терапії без модифікації.*

### ВСТУП

Флуороурацил застосовують в онкологічній практиці протягом понад 40 років. Але, незважаючи на досить просту хімічну структуру та механізм дії препарату, питання про шляхи взаємодії флуороурацилу з іншими цитостатичними агентами, в тому числі з променевою терапією, залишається нез'ясованим.

В більшості досліджень, проведених *in vitro* та *in vivo*, доведено радіосенсибілізуючий вплив флуороурацилу [8]. Зокрема, при поєднанні іонізуючого випромінювання та флуороурацилу спостерігали подовження часу подвоєння пухлини [11] або часу затримки росту пухлини [12].

Існує лише незначна кількість експериментальних досліджень, в яких вивчали ефективність комбінації флуороурацилу, променевої терапії та гіпертермії [6, 10, 13, 22]. Є наукові публікації, які присвячені експериментальному дослідженню ефективності променевої терапії та гіпертермії [10, 15, 18]. Встановлено, що помірна гіпертермія збільшує накопичення хіміотерапевтичних агентів, зокрема флуороурацилу, в паренхімі пухлини [5] та посилює цитотоксичний вплив [2, 6].

Проблема взаємодії різних агентів, вибір схеми їх застосування при проведенні полірадіомодифікації, доцільність та ефективності останньої вивчені недостатньо [13, 16]. Результати експериментальних досліджень ефективності застосування комбінації променевої терапії з флуороурацилом та гіпертермією [6, 10, 13, 22] свідчать про перевагу саме такої схеми.

Протягом останніх років переконливо доведена доцільність застосування флуороурацилу під час проведення променевої терапії як плоскоклітинного раку, так і аденокарцином: раку стравоходу [7], раку відхідникового каналу та колоректального раку [16, 26], пухлин голови та шиї [4, 16], раку жіночих статевих

органів [9, 14, 23]. У більшості випадків призначають пролонговані (протягом 4–5 діб) інфузії препарату у високих дозах в поєднанні з похідними платини, мітоміцином або антрацикліновими антибіотиками, що призводить до підвищення загальної токсичності лікування [21, 24, 25] або навіть до нівелювання позитивного ефекту комбінованої терапії [1, 3]. Дослідження радіосенсибілізуючого ефекту флуороурацилу у невисоких дозах дасть можливість розширити терапевтичний інтервал променевої терапії. Однак питання про оптимальну схему введення флуороурацилу (болюсне введення, коротка інфузія або пролонгована інфузія) залишається відкритим [26]. Щодо комбінованого застосування флуороурацилу та гіпертермії як радіосенсибілізаторів у лікуванні хворих на РШМ, то в доступній нам літературі подібних даних не знайдено. Але останніми роками були опубліковані досить обнадійливі результати застосування такої комбінації при передопераційній променевої терапії хворих на рак прямої кишки [17, 19, 20].

Метою даного дослідження було порівняння результатів експериментального та клінічного визначення ефективності комбінованого застосування опромінення, флуороурацилу та гіпертермії на підставі аналізу лікувального патоморфозу пухлин.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальна частина дослідження виконана на 50 неінбредних щурах-самцях (маса тіла 130–140 г) з карциномою Герена. Тварини були розподілені на 5 груп (по 10 тварин в кожній): 1-ша — інтактний контроль; 2-га — променевої контроль; 3-тя — комбінація флуороурацилу та променевої терапії; 4-та — поєднання гіпертермії та променевої терапії; 5-та — група, де застосовували полірадіомодифікацію (флуороурацил + гіпертермія + променева терапія).

Трансплантацію карциноми Герена виконували за допомогою рутинного методу, вводючи підшкірно 1 мл 20% зависі пухлинних клітин, які отримали з 9-добової пухлини.

Променеву терапію проводили на апараті РУМ-17 (потужність електричного струму 180 кВ, сила струму 10 мА) із застосуванням фільтрів з Cu та Al товщиною 0,5 та 1 мм відповідно. Потужність опромінення у повітрі на відстані 25 см (поверхня пухлини) становила 123 Р/хв, сумарна вогнищева доза (СВД) за 3 сеанси — 30 Гр.

Гіпертермію проводили на апараті «УВЧ-62» безпосередньо перед сеансом опромінення. Протягом 45 хв в центрі пухлини підтримували температуру 41,5 °С, яку визначали за допомогою внутрішньотканинних датчиків «UNIT M838». Флуороурацил у дозі 2,5 мг/кг вводили щурам у черевну порожнину за 60 хв до сеансу опромінення.

Проводили клінічне обстеження та лікування 70 хворих на рак матки у віці від 19 до 68 років (в середньому — 43,07 ± 1,6 року). Рак тіла матки (РТМ) було діагностовано у 14, рак шийки матки (РШМ) — у 56 пацієнток.

У всіх хворих на РТМ виявлено аденокарциному різного ступеня диференціювання: високодиференційовану — у 2 (14,3%), помірнодиференційовану — у 8 (57,1%), низькодиференційовану — у 4 (28,6%).

Розподіл хворих на РШМ та РТМ згідно з класифікацією TNM представлений в табл. 1. Розподіл хворих на РШМ за розповсюдженням процесу та типом росту пухлини наведено в табл. 2.

Таблиця 1  
Розподіл хворих на РШМ та РТМ згідно з класифікацією TNM

Стадія	Кількість хворих			
	на РШМ		на РТМ	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
T1bN0M0	9	16,1	—	—
T1bN1M0	2	3,6	—	—
T2aN0M0	13	23,2	5	35,7
T2aN1M0	1	1,9	—	—
T2bN0M0	27	48,2	9	64,3
T2bN1M0	3	5,4	—	—
T3aN1M0	1	1,9	—	—
Всього	56	100	14	100

За гістологічною структурою переважав плоскоклітинний РШМ: його було діагностовано при екзоендофітній формі пухлинного росту у 27 (90%), при ендо-екзофітній формі — у 24 (92,3%) пацієнток. Частота залозистого раку складала відповідно 10% (3 випадки) та 7,7% (2 випадки).

Хворі були розділені на 2 групи: 1-ша група — 47 хворих на РШМ та 9 — на РТМ, які у передопераційний період отримали променеву терапію в дозі від

25 до 30 Гр на ділянку малого таза на фоні введення флуороурацилу. До 2-ї групи включені 9 хворих на РШМ (T2b — T3a стадії) та 5 — на РТМ (T2b — T3a стадії), які в передопераційний період отримали курс термохіміопроменевої терапії.

Контрольні групи склали хворі, які в передопераційний період отримали тільки променеву терапію (інтенсивно-концентраційне опромінення), або у яких виконували тільки оперативне втручання (історичний контроль, архівний гістологічний матеріал — по 50 випадків). Мікроскопічний аналіз експериментальних пухлин та клінічного гістологічного матеріалу складався з якісної (мікроскопічна) та кількісної (морфологічна) оцінки життєздатності пухлинної тканини після променевої, хіміо- та термохіміопроменевої терапії. Лікувальний патоморфоз визначали за допомогою окулярної сітки Автанділова з 25 тест-крапками. Кожну пухлину досліджували в периферійній, проміжній та центральній її частинах, після чого за стандартними загальноприйнятими формулами підраховували відносний обсяг в кожній окремо взятій карциномі «пухлинного» (життєздатна паренхіма пухлини) та «непухлинного» (строма, некротизовані ділянки, запальні, імунні інфільтрати) компонентів. Пухлинні клітини карцином у стані дистрофії (білкової, вакуольної) та некробіозу, але з морфологічно збереженими ядрами, вважали життєздатними; неопластичні клітини, що втратили ядерний апарат (каріопікноз, каріорексис, каріолізис) — нежиттєздатними.

Променеву терапію проводили за стандартною методикою шляхом дистанційного опромінювання малого таза зустрічними полями розміром 16 x 16 см<sup>2</sup> на апаратах «РОКУС»; разова вогнищева доза (РВД) 2 Гр; СВД — 25–30 Гр за 13–15 сеансів. За 30 хв до сеансу опромінення внутрішньовенно вводили флуороурацил у дозі 250 мг (3750 мг на курс).

Два рази на тиждень після введення препарату проводили сеанс УВЧ-ГТ протягом 40–45 хв, 5–6 сеансів гіпертермії на курс променевої терапії. Температуру вимірювали за допомогою мідь-констатанових термопар у вигляді внутрішньопорожнинних датчиків. Їх вводили в пряму кишку та порожнину матки. Точність вимірів складала 0,2 °С при вимкненому генераторі, що виключало артефакти, які пов'язані з наводками зовнішнього електромагнітного поля. Протягом перших 20 хв спостерігали підвищення температури на поверхні слизової оболонки матки до 40–41 °С, яке зберігалось протягом 20–30 хв [27, 28]. Термометричний контроль проводили у кожній п'ятій хворій.

Після двотижневої перерви виконували оперативне втручання.

Таблиця 2

Розподіл хворих на РШМ залежно від стадії та форми росту пухлини

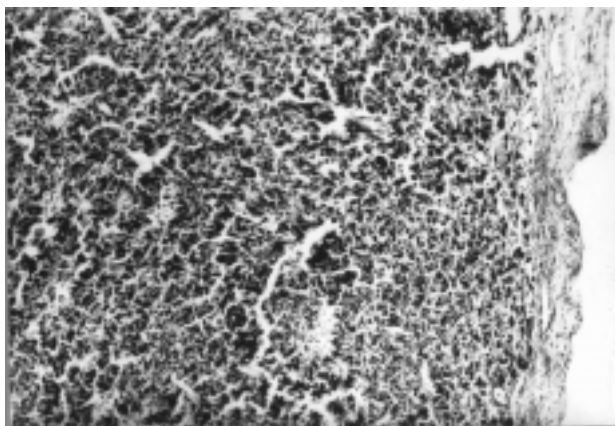
Форма росту	Кількість хворих							
	I стадія		II стадія		III стадія		Всього	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
Екзо-ендофітна (n = 30)	6	10,7	21	37,5	3	5,4	30	53,6
Ендо-екзофітна (n = 26)	4	7,1	19	33,9	3	5,4	26	46,4
Всього (n = 56)	10	17,9	40	71,4	6	10,7	56	100

патологічних мітозів — так званих променевих цитомегалів і К-мітозів (рис. 3, 4).

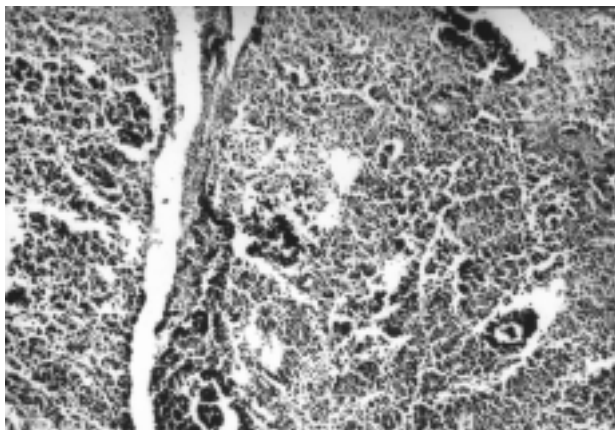
## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними дослідження експериментального матеріалу (карцинома Герена) відзначено, що як після променевої терапії, так і комбінації флуороурацилу, гіпертермії та опромінення в пухлинах розвиваються типові альтеративно-деструктивні зміни. Проте виявлено недостатній ефект променевої терапії (рис. 1). Так, навіть поверхневі шари пухлини зазнають деструктивних змін частково, містять тільки осередки та фокальні вогнища некрозів (рис. 2). Поряд із безпосередніми летальними пошкодженнями пухлинних клітин, їх загибеллю та розпадом на безструктурний детрит, виникають також патологічні К-мітози, що призводять до відстроченої загибелі клітин. У глибині пухлини переважна більшість ядер ракових клітин залишається життєздатною, патологічні мітози в них відзначають у поодиноких випадках.

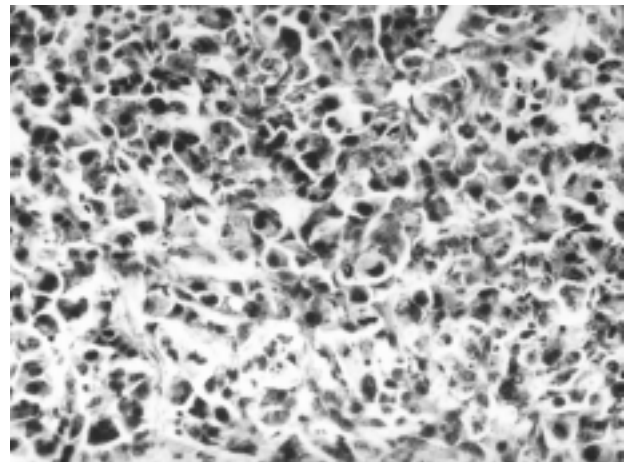
У хворих 1-ї групи під впливом комбінації опромінення та флуороурацилу в пухлинах відбуваються більш поширені, ніж у пацієток 2-ї групи, деструктивні зміни як вздовж поверхні, так і в глиб карцином. Численні осередки лізису та резорбції пухлинної паренхіми постійно реєструють в усіх зонах. Відзначено також наявність численних фігур



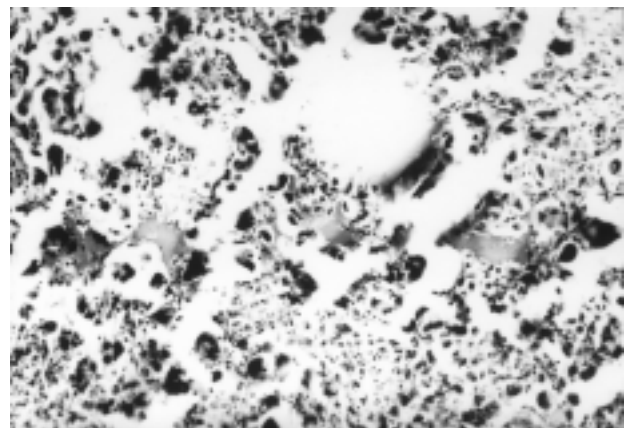
**Рис. 1.** Осередок карциноми Герена в життєздатному стані (2-га група, стан після променевої терапії). Гематоксилін-еозин. 36. x 120



**Рис. 2.** Дрібноосередкові некрози карциноми Герена (2-га група, стан після променевої терапії). Гематоксилін-еозин. 36. x 120



**Рис. 3.** Численні фігури патологічних мітозів карциноми Герена (3-тя група, стан після застосування флуороурацилу та променевої терапії). Гематоксилін-еозин. 36. x 200

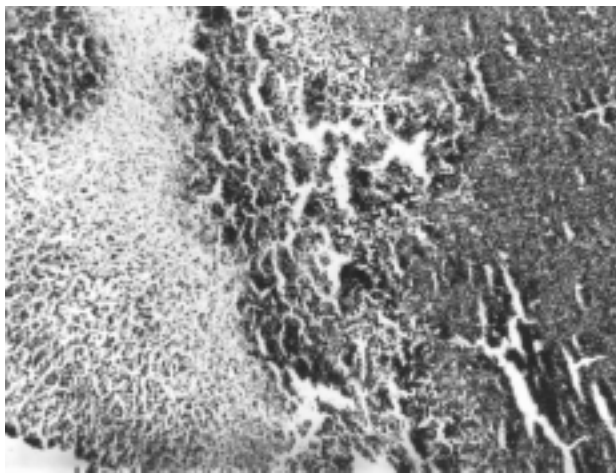


**Рис. 4.** Цитомегали, К-мітози на фоні міжклітинного набряку карциноми Герена (3-тя група, стан після застосування флуороурацилу та променевої терапії). Гематоксилін-еозин. 36. x 200

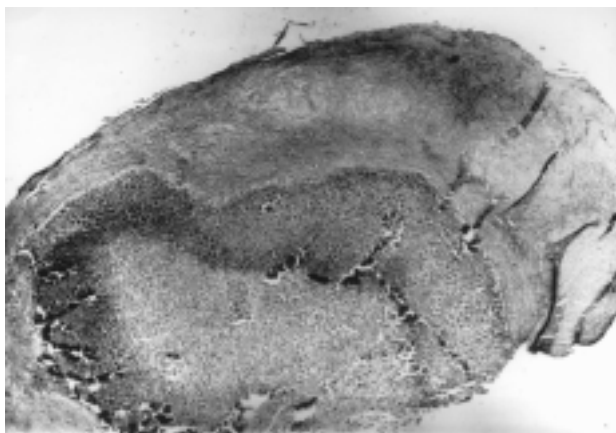
При комбінації гіпертермії та променевої терапії типовою є наявність численних осередків коагуляційного некрозу в оточенні пухлинних клітин у стані необоротних змін. У таких пошкоджених клітинах домінують променеві цитомегали та К-мітози. Поряд з необоротними змінами ракових клітин коагуляційного (денатураційного) типу розвиваються також поширені некрози коліквацийного (лізисного) типу. В таких осередках резорбції паренхіми виявляють необоротні пошкодження ядер пухлинних клітин. У тварин 4-ї групи відбувається дисоціація паренхіми пухлини, коли пухлинні клітини втрачають контакти між собою і мають вигляд поодиноких, хаотично розташованих екземплярів з розширеними кровоносними судинами капілярного типу та явищами стазу і агрегації клітинних елементів крові. Спостерігаються не лише внутрішньосудинні порушення кровообігу, розвиваються також екстравазкулярні зміни з плазморагією та крововиливами. У разі порушень, які виникають при гіпертермії, пухлинні клітини втрачають васкулярно-трофічне

забезпечення, що сприяє їх загибелі внаслідок опромінення.

Під впливом комбінації гіпертермії, флуороурацилу та опромінення у тварин 5-ї групи досягнуто максимального ефекту девіталізації пухлин. У досліджених зонах пухлини (поверхнева, проміжна, центральна) відбувалися деструктивні зміни *in toto* у вигляді коагуляційних некрозів, коліквацийних некрозів та їх поєднань (рис. 5, 6). Окрім некрозів, у пухлинній тканині завжди спостерігаються порушення кровообігу у вигляді плазморагій, геморагій: патологічні мітози; розростання сполучної тканини, серед якої зустрічаються ізольовані нежиттєздатні ракові клітини. Все це, безумовно, сприяє девіталізації карциноми Герена, некротизована тканина якої оточена потовщеною фіброзною капсулою.



**Рис. 5.** Поєднання осередків коагуляційного та коліквацийного некрозу в карциномі Герена (5-та група, стан після застосування флуороурацилу, гіпертермії та променевої терапії). Гематоксилін-еозин. Зб. х 120



**Рис. 6.** Карцинома Герена в стані тотального некрозу з інкапсуляцією (5-та група, стан після застосування флуороурацилу, гіпертермії та променевої терапії). Гематоксилін-еозин. Зб. х 40

Аналізуючи структурні зміни субстрату карцином Герена, слід підкреслити, що у тварин 2–5-ї груп спостерігали якісно однакові реакції пухлинної тканини у вигляді некрозу (як морфологічної ознаки клітинної смерті) та патологічних мітозів (переважно цитомегали і К-мітози) як морфологічних мар-

керів генетичної неспроможності ракових клітин до подальшого розмноження.

Проте кількісний аналіз матеріалу чітко продемонстрував неоднакову ефективність різних за характером антибластомних втручань (табл. 3). Під впливом опромінення у тварин 2-ї групи обсяг життєздатної пухлинної паренхіми (ОЖПП) зменшується на 24% у порівнянні з таким у тварин 1-ї групи. При поєднанні променевої терапії з флуороурацилом або гіпертермією (4-та група) ОЖПП у порівнянні з тваринами 1-ї групи зменшувався майже вдвічі і був суттєво меншим, ніж після застосування тільки променевої терапії (2-га група). Найкращі результати девіталізації отримано при комбінації гіпертермії, хіміо- та променевої терапії: ОЖПП складав усього  $10,1 \pm 2\%$  і був значно меншим в порівнянні з усіма іншими групами.

**Таблиця 3**

**Вплив полірадіомодифікації на ОЖПП карциноми Герена**

Група тварин	Вплив	ОЖПП, %
1-ша	—	$92,4 \pm 5,2$
2-га	Променева терапія	$68,5 \pm 3,4^1$
3-тя	Променева терапія + флуороурацил	$42,6 \pm 4,2^{1,2}$
4-та	Гіпертермія + променева терапія	$44,7 \pm 5,1^{1,2}$
5-та	Флуороурацил + гіпертермія + променева терапія	$10,1 \pm 2,0^{1,2,3}$

<sup>1</sup>  $p < 0,05$  порівняно з інтактним контролем; <sup>1,2</sup>  $p < 0,05$  порівняно з 2-ю групою; <sup>1,2,3</sup>  $p < 0,05$  порівняно з 3-ю, 4-ю групами.

При клінічному дослідженні ефективності лікування за розробленими комбінованими методиками, крім вивчення макроскопічної та гістологічної регресії, особливу увагу приділяли оцінці загального стану хворих та токсичності лікування.

Слід відзначити добру переносимість запропонованих методик — як із застосуванням тільки флуороурацилу, так і флуороурацилу та гіпертермії. Важкість променевих реакцій в групах досліджених тварин не перевищувала I–II ступеня токсичності за міжнародними критеріями загальної токсичності, запропонованими Національним інститутом раку США.

Якісний морфологічний аналіз РШМ та РТМ після різних передопераційних впливів, як і в експериментальній частині досліджень, свідчив на користь комплексного впливу в порівнянні тільки з опроміненням. У хворих, яким перед опроміненням призначали флуороурацил самостійно або в поєднанні з гіпертермією, відзначені суттєве переважання некротично змінених клітин, зливні осередки некрозів у різних частинах пухлин, а також виражені дистрофічні зміни майже в усіх життєздатних клітинах. Особливо яскравими ці зміни були у хворих, яким проводили опромінення на фоні полірадіомодифікації (флуороурацил + гіпертермія).

Результати морфометричного аналізу РШМ свідчать на користь використання радіомодифікаторів (табл. 4). Проведення в передопераційний період променевої терапії сприяє зменшенню ОЖПП більше ніж удвічі у порівнянні з ОЖПП, видалених без додаткових впливів. Застосування

Таблиця 4  
Вплив полірадіомодифікації на ОЖПП при проведенні передопераційної променевої терапії у хворих на РШМ

Група хворих	Вплив	ОЖПП, %
Контрольна	Оперативне втручання	85,1 ± 2,1
Контрольна	Доопераційна променева терапія	40,5 ± 2,4 <sup>1</sup>
1-ша	Доопераційний курс (флуороурацил + променева терапія)	14,4 ± 1,3 <sup>1,2</sup>
2-га	Доопераційний курс (флуороурацил + гіпертермія + променева терапія)	10,5 ± 1,2 <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> p < 0,05 порівняно з 1-ю групою; <sup>2</sup> p < 0,05 порівняно з контрольною групою.

флуороурацилу як радіомодифікатора (1-ша група) дозволяє знизити цей показник майже втричі у порівнянні з тільки променевою терапією та досягти 5–8-кратного зменшення ОЖПП у порівнянні з хворими, яким проводили оперативне втручання. Дослідження ефективності передопераційної термохіміопроменевої терапії продемонструвало лише тенденцію до подальшого зменшення відсотка ОЖПП при додатковому застосуванні гіпертермії у порівнянні з таким при хіміопроменевому впливі (10,5 проти 14,43%, 0,05 < p < 0,1). Однак, враховуючи більш виражені якісні зміни та недостатню кількість хворих, для остаточного висновку потрібні подальші дослідження ефективності термохіміопроменевої терапії.

Крім того, при вивченні лікувального патоморфозу звертає на себе увагу те, що використання флуороурацилу дозволяє суттєво збільшити пошкодження ендодітного компонента пухлин: ОЖПП при екзо-ендодітному рості складав 16,4 ± 3,5% порівняно з 38,6 ± 3,4% після застосування тільки променевої терапії (p < 0,05); при ендо-екзодітній формі — відповідно 25,8 ± 4,4 проти 68,6 ± 2,8% (p < 0,01). Збільшення ураження ендодітного компонента пухлин є особливо важливим для клінічної практики, оскільки ендодітні пухлини традиційно вважаються радіорезистентними. Це дозволяє очікувати також покращання віддалених результатів лікування.

Слід відзначити, що повна регресія пухлини або поодинокі пухлинні комплекси виявлені у 38,8%, а суттєва девіталізація (ОЖПП < 15%) — у 22,4% хворих.

Отже, результати проведеного якісного та кількісного морфологічного аналізу пухлин свідчать про односпрямованість та типовість деструктивних змін, що спостерігаються при застосуванні променевої терапії, флуороурацилу та гіпертермії як в експерименті, так і в клініці. Статистичний аналіз результатів гістостереометричних досліджень підтверджує переваги запропонованого комплексного впливу, доводить збільшення ушкоджуючої дії опромінення на карциноми при застосуванні запропонованих методик радіомодифікації та дозволяє припустити синергічну взаємодію досліджених агентів. Результати вивчення лікувального патоморфозу у пацієнток з онкологічними захворюваннями жіночих статевих органів свідчать також, що неoad'ювантна хіміопроменева терапія сприяє прове-

денню оперативного втручання в більш абластичних умовах за рахунок зменшення ОЖПП. Вплив гіпертермії на результати передопераційної хіміопроменевої терапії, режими їх комбінованого застосування, а також клінічна ефективність потребують подальшого вивчення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Brunet J, Alonso C, Llanos M, *et al.* Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol* 1995; **34** (7): 941–4.
2. Emi Y, Kohnoe S, Yoshida M, *et al.* Hyperthermia enhances the inhibition of tumor growth by 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil/uracil (1:4) in tumors in mice and humans. *Cancer* 1992; **70** (5): 1177–82.
3. Fishman A, Chiu JK, Girtanner RE, *et al.* Phase I–II study of combined 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy and altered fractionation radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 1997; **20** (4): 342–7.
4. Fu KK. Radiation therapy with 5-fluorouracil in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997; **7** (4): 274–82.
5. Fujiwara K, Kohno I, Miyao J, Sekiba K. The effect on cell proliferation and the uptake of anti-cancer drugs into tumor. *Hyperthermic Oncology* 1984; **1**: 405–8.
6. Harada S, Ping L, Obara T, *et al.* The antitumor effect of hyperthermia combined with fluorouracil and its analogues. *Radiat Res* 1995; **142** (2): 232–41.
7. Herskovic A, Al-Sarraf M. Combination of 5-fluorouracil and radiation in esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997; **7** (4): 283–90.
8. Hughes LL, Luengas J, Rich TA, Murray D. Radiosensitization of cultured human colon adenocarcinoma cells by 5-fluorouracil: effects on cell survival, DNA repair, and cell recovery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; **23** (5): 983–91.
9. Kersch CR, Constable WC, Spaulding CA. A phase I–II trial of multimodality management of bulky gynecologic malignancy. *Cancer* 1990; **66**: 30–4.
10. Kim CS, Hill RP, Kumaradas JC, *et al.* Effect of simultaneous pulsed hyperthermia and pulsed radiation treatment on survival of SiHa cells. *Int J Hyperthermia* 1998; **14** (6): 573–81.
11. Koutcher JA, Alfieri AA, Thaler H, *et al.* Radiation enhancement by biochemical modulation and 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; **39** (5): 1145–52.
12. Kovacs CJ, Dainer PM, Evans MJ, Nyce J. Biochemical modulation of combined radiation and 5-fluorouracil treatment of murine tumors by d,l-leucovorin. *Anticancer Res* 1991; **11** (2): 905–9.
13. Lartigau E. Radiation sensitizing agents for hypoxic cells: past, present and future. *Cancer Radiother* 1998; **2** (6): 775–80.
14. Ludgate SM, Crandon AJ, Hudson CN. Synchronous 5-fluorouracil, mitomycin C and radiation therapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; **15**: 893–9.
15. Marino C, Cividelli A. Combined radiation and hyperthermia: effect of the number of heat fractions and the interval on normal and tumor tissues. *Int J Hyperthermia* 1992; **8** (6): 771–82.
16. McGinn CJ, Kinsella TJ. The clinical rationale for S-phase radiosensitization in human tumors. *Curr Probl Cancer* 1993; **17** (5): 273–321.
17. Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S, *et al.* Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1997; **40** (4): 401–6.
18. Oleson JR. Hyperthermia from the clinic to the laboratory: a hypothesis. *Int J Hyperthermia* 1995; **11**: 315–22.
19. Rau B, Wust P, Gellermann J, *et al.* Phase II study on preoperative radio-chemo-thermotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 1998; **174** (11): 556–65.

20. **Riess H, Loffel J, Wust P, et al.** A pilot study of a new therapeutic approach in the treatment of locally advanced stages of rectal cancer: neoadjuvant radiation, chemotherapy and regional hyperthermia. *Eur J Cancer* 1995; **31A** (7–8): 1356–60.

21. **Roberts WS, Kavanagh JJ, Greenberg H, Gellermann J.** Concomitant radiation therapy and chemotherapy in the treatment of advanced squamous carcinoma of the female genital tract. *Gynecol Oncol* 1989; **34**: 183–6.

22. **Sakurai K, Yoshiga K, Tsumura M, Takada K.** Effects of thermochemoradiotherapy [1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) combined with hyperthermia]: a basic study on the most effective timing and sequence in vivo. *Anticancer Res* 1996; **16** (5A): 2729–33.

23. **Shueng PW, Hsu WL, Jen YM, et al.** Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; **40** (4): 889–96.

24. **Stehman FB.** Concurrent chemoradiation in carcinoma of the uterine cervix. *Semin Oncol* 1992; **19** (14): 88–91.

25. **Thomas GM.** Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. *Semin Radiat Oncol* 2000; **10** (1): 44–50.

26. **Willett CG.** The role of radiation therapy and 5-fluorouracil in colon and rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997; **7** (4): 300–5.

27. **Nakajima K, Hisazumi H.** Enhanced radioinduced cytotoxicity of cultured human bladder cells using 43 °C hyperthermia or anticancer drugs. *Urolog Res* 1987; **15**: 255–60.

28. **Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, et al.** Multi-institutional clinical and experimental studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia* 1990; **6**: 719–40.

## TUMOR PATHOMORPHOSIS AFTER POLYRADIOMODIFICATION IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES

*V.V. Shishkina, V.S. Ivankova, L.I. Vorobyova,  
K.O. Galahin, G.V. Evtushenko, O.S. Bondarouk,  
O. Yu. Zaharash, M.F. Gavrilenko*

**Summary.** *The aim of this study was to analyze the efficiency of polyradiomodification (fluorouracil + hyperthermia + radiotherapy) in experimental and clinical practice based on the estimation of morphological alterations after different treatment modalities. For the experimental study, we used 50 male rats with Gueren carcinoma. 70 patients with uterine or cervical carcinomas were under clinical evaluation. Radiotherapy was performed to a total dose 25–30 Gy; fluorouracil was injected before every irradiation in a single dose of 250 mg, and hyperthermia was applied twice a week before exposure to irradiation. Surgery was carried out after a 2-week rest. The volume of vital tumor parenchyma of both experimental tumors and cervical carcinomas was less than 15% versus 68.5% and 40.5%, respectively, after radiotherapy alone.*

**Key Words:** Gueren carcinoma, cervical carcinoma, uterine carcinoma, polyradiomodification, neoadjuvant thermochemotherapy, treatment-related pathomorphosis.