

# МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ ПОЄДНАНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВО ПОШИРЕНИХ ФОРМ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

В.С. Іванкова, Н.М. Храновська, Г.М. Шевченко, Л.М. Барановська, Т.В. Хруленко  
Національний інститут раку, Київ

Ефективність променевої терапії (ПТ) місцево поширених форм раку шийки матки (МП РШМ) не є задовільною. Близько 45 % хворих гине протягом 5 років прогресування захворювання. Це зумовлює необхідність пошуку нових підходів до лікування даної патології [8,10,11].

Можливість посилення локорегіонарного лікувального ефекту ПТ у хворих на поширені форми карцином шийки матки останнім часом пов'язується з використанням радіомодулюючих властивостей цитостатичних препаратів та інтерферонів (ІНФ), які при ефективному поєднанні з опроміненням можуть забезпечити аддитивність місцевих терапевтичних впливів, не призводячи до надмірної токсичності [2, 9,10,15].

Одним із перспективних напрямків оптимізації консервативного лікування МП РШМ є розробка у межах існуючих стандартів індивідуальних програм цитотоксичної терапії залежно від анатомо-морфологічних особливостей пухлини, її агресивного потенціалу та здатності реагувати на терапевтичні цитотоксичні впливи [6, 7, 9-11].

Умовами успішної терапії хворих на МП РШМ є:

- чітке визначення меж пухлинного процесу, його морфологічних і молекулярно-генетичних характеристик, а також інших прогностичних факторів;
- раціональний вибір технологій лікування, схем і режимів терапевтичних цитотоксичних впливів;
- динамічний моніторинг ефективності лікування;
- оцінка якості життя хворих [8-10,12].

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку МОЗ України розроблені методи хіміопроменевої терапії (ХПТ) хворих на МП РШМ, що базуються на використанні таких цитостатичних агентів, як препарати фторпіримідинового ряду (капецитабін, тегафур), гідроксисечовина, цисплатин, метотрексат у радіомодифікуючих дозах та ІНФ. До переваг хіміорадіомодифікаторів слід віднести полівалентність механізмів їх дії — безпосередньо цитотоксичний вплив на пухлину, посилення променевої деструкції за рахунок девіталізації резистентних до опромінення пухлинних клонів, синхронізація клітинних циклів, порушення механізмів репарації сублетальних дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), комбіновані ефекти. Поєднання цитотоксичних впливів фторпіримідинів і опромінення створює додаткові, ще

недостатньо вивчені, циторедуктивні ефекти. ІНФ сприяють підвищенню чутливості пухлинних клонів до терапевтичного впливу і ряду хіміопрепаратів, а також мають властивість посилювати апоптоз, зумовлений іонізуючим опроміненням. Клінічні дослідження виявили синергізм антипроліферативної дії фторпіримідинів та ІНФ. Існують дані про антиметастатичну спрямованість ІНФ, особливо на ранніх стадіях метастатичного процесу (сприяють ерадикації мікрометастазів) [5, 7-9].

Чутливість/резистентність карцином шийки матки до цитотоксичних впливів визначається їх молекулярно-генетичними і кінетичними характеристиками. Дослідження цих параметрів до початку лікування сприяє вибору оптимальних технологій консервативного лікування. Існують наукові передумови використання динаміки показників статусу ДНК, проліферативної активності пухлини, мітотичного і апоптичного індексів, а також їх співвідношення для моніторингу ефективності лікування [9,13,16,17].

## Матеріал та методи

У дослідження включено 76 хворих на МП РШМ Т2в-3bN0-1M0 стадії.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- морфологічна ідентифікація РШМ;
- вік від 20 до 70 років;
- відсутність попереднього лікування з приводу РШМ;
- відсутність протипоказань до цитотоксичної терапії;
- письмова згода хворого на участь у дослідженні і інформованість про можливі токсичні ускладнення лікування.

Мішень (первинне пухлинне вогнище) визначали шляхом зіставлення даних клінічного обстеження із зображеннями, отриманими за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ). Для планування поєднаної променевої терапії (ППТ) використовували зображення, отримані за допомогою МРТ, та рентгенівські знімки у двох взаємно ортогональних проєкціях.

Всім пацієнткам проводили ППТ за радикальною програмою сумарними осередковими дозами 77-86 Гр у тт. А, і 54-60 Гр у тт. В.

Залежно від методу лікування пацієнтки були розподілені на 4 групи: 3 основні, досліджувані (60 хворих) і 1 контрольну (16 пацієнток). Відбір пацієнток у основні та контрольні групи проводили методом випадкових чисел. Індивідуальну тактику ХПТ у хворих досліджуваних груп формували, виходячи з морфологічних особливостей пухлини, характеру і форми її анатомічного поширення, молекулярно-генетичних характеристик і інших чинників прогнозу.

У першу досліджувану групу (ППТ + капецитабін + лаферон) увійшло 20 хворих на РШМ T2в-3bN0-1M0, яким ППТ проводили на фоні капецитабіну в радіомодифікуючих дозах (450-500 мг кожні 12 годин перорально) і лаферона (1 млн.од. в/м, щодня).

Другу досліджувану групу (ППТ + тегафур + лаферон) представлено 21 пацієнткою з РШМ T2в-3bN0-1M0, що отримували у процесі ППТ тегафур в радіомодифікуючих дозах (по 400 мг кожні 12 годин, перорально) і лаферон.

Показання до використання препаратів фторпіримідинового ряду як радіомодифікаторів (I і II основні групи):

- МП РШМ неепідермоїдного генезу;
- карциноми шийки матки великих розмірів ендодітного характеру або змішаного з вираженим ендодітним компонентом;
- масивні інфільтрати в малому тазі;
- поширення пухлини на тіло матки;
- вміст пухлинних клітин в G0/1-фазах клітинного циклу 70 %;
- вміст S-фазних клітин — 14 %;
- індекс ДНК більше 1,3.

До III основної групи (ППТ + гідроксисечовина + лаферон) увійшло 19 хворих РШМ T2в-3bN0-1M0, яким проводили ППТ у поєднанні з лафероном (по 1 млн. щоденно) і гідроксисечовиною по 40 мг/м<sup>2</sup>, перорально, кожні 3 дні.

Показання до призначення гідроксисечовини:

- місцево поширені епідермоїдні карциноми шийки матки екзофітного характеру або з вираженим екзофітним компонентом;
- поширення пухлинного процесу на піхву.
- вміст пухлинних клітин в G0/1-фазах клітинного циклу 70 %;
- вміст S-фазних клітин – 14 %;
- індекс ДНК більше 1,3.

IV, контрольна група, представлена 16 хворими МП РШМ (T2в-3bN0-1M0), яким проводили тільки ППТ за радикальною програмою.

Хворим на регіонарно-метастатичні форми РШМ та/або з іншими прогностично несприятливими ознаками захворювання в подальшому проводили системну поліхіміотерапію (ПХТ).

ДНК-статус пухлини досліджували методом ДНК-проточної цитофлуориметрії за матеріалами біопсій шийки матки. Аналізували наступні показники:

- вміст диплоїдних і анеуплоїдних клітин у зразку (у відсотках);
- індекс ДНК, що характеризує співвідношення анеуплоїдних і диплоїдних клітин у досліджуваних зразках;

- вміст клітин у різних фазах клітинного циклу для кожної популяції (окремо для диплоїдних і анеуплоїдних типів пухлин);
- вміст апоптичних / некротичних (Ап / Н) клітин у пухлині.

#### Результати та обговорення

Ефективність лікування оцінювали, згідно критеріїв RECIST, за ступенем регресії первинного пухлинного вогнища після завершення лікування і через 3 місяці, враховуючи відстрочений ефект цитотоксичної терапії. Після I-го етапу лікування досліджували проміжний відгук пухлини. У якості додаткових показників використовували динаміку молекулярно-генетичних і кінетичних параметрів пухлини, отриманих за допомогою ДНК — проточної цитофлуориметрії. Зниження проліферативної активності (зменшення дільового вмісту у зразках фракції S-фазних клітин), зникнення анеуплоїдії і збільшення змісту Ап/Н-клітин під час та/або після завершення консервативної терапії розглядали як показники, що свідчать про успішність лікування. Позитивна динаміка усіх параметрів ДНК-статусу клітин корелює з вираженим лікувальним ефектом.

У таблиці 1 представлені дані про реакцію МП РШМ на перший етап лікування.

Таблиця 1

#### Проміжна відповідь пухлини шийки матки після I етапу лікування

Метод лікування	Позитивний відгук пухлин шийки матки у хворих на МП РШМ після I етапу ППТ	
	Абсолютна кількість хворих	Відсоток хворих (%)
ППТ + капецитабін + лаферон n = 20	12	60,0 %
ППТ + фторафур + лаферон n = 21	12	57,1 %
ППТ + гідроксисечовина + лаферон n = 19	9	47,4 %
ППТ n = 16	7	43,8 %

Регресія МП РШМ за клінічних і радіологічних досліджень залежно від методу лікування безпосередньо після завершення ПТ і ХПТ представлена в таблицях 2, 3.

Представлені результати свідчать, що у хворих на МП РШМ досліджуваних груп, яким ППТ проводилася на тлі препаратів фторпіримідинового ряду і лаферону, регресія пухлинних утворень була більш вираженою. Отримані дані корелюють з результатами молекулярно-генетичних досліджень, представленими у таблицях 4, 5.

При проведенні молекулярно-генетичних досліджень у хворих з диплоїдним варіантом пухли-

Таблиця 2

**Остаточна відповідь пухлин у хворих на МП РШМ безпосередньо після лікування**

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та %)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу
ППТ + капецитабін + лаферон n = 20	5 (25,0 %)	8 (40,0 %)	7 (35,0 %)	–
ППТ + фторафур + лаферон n = 21	5 (23,8 %)	8 (38,1 %)	8 (38,1 %)	–
ППТ+ гідроксисечовина + лаферон n = 19	4 (21,1 %)	5 (26,3 %)	8 (42,1 %)	2 (10,5 %)
ППТ n = 16	3 (18,8 %)	4 (25,0 %)	7 (43,8 %)	2 (12,4 %)

Таблиця 3

**Регресія пухлин у хворих на МП РШМ через 3 місяці після лікування**

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та %)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу
ППТ + капецитабін + лаферон n = 20	6 (30,0 %)	8 (40,0 %)	6 (30,0 %)	–
ППТ + фторафур + лаферон n = 21	6 (28,6 %)	8 (38,1 %)	7 (33,3 %)	–
ППТ+ гідроксисечовина + лаферон n = 19	4 (21,1 %)	6 (31,6 %)	7 (36,8 %)	2 (10,5 %)
ППТ n = 16	3 (18,8 %)	5 (31,2 %)	6 (37,5 %)	2 (12,5 %)

ни після першого етапу лікування спостерігали зменшення кількості клітин проліферативного пулу — в S- та G2+M-фазах клітинного циклу. Після закінчення лікування позитивна відповідь супроводжувалась суттєвим зростанням вмісту Ап/Н — клітин в пухлині (табл. 4).

У хворих з анеуплоїдним варіантом пухлини після першого етапу лікування спостерігали зникнення клітин анеуплоїдного клона і істотне зменшення кількості S-фазних клітин, що на молекулярному рівні свідчить про ефективність терапевтичної схеми. Після закінчення лікування також значно зростає вміст Ап/Н-клітин в анеуплоїдних пухлинах (табл. 5). Слід зазначити, що у частини хворих після

закінчення лікування визначити статус ДНК клітин пухлини було неможливо через досить виражену регресію пухлини.

Відсутність позитивної відповіді диплоїдних пухлин на опромінення у поєднанні з фторпіримідинами (тегафур, капецитабін) асоціювалася зі збільшенням кількості клітин у пухлині в S-фазі мітотичного циклу на етапах лікування. При анеуплоїдному варіанті відсутність вираженого клінічного ефекту супроводжувалась збереженням анеуплоїдного клона в пухлині на етапах лікування, а у ряді випадків — появою другого анеуплоїдного клона.

У хворих на МП РШМ, що отримували тільки ППТ, кількість позитивних відповідей на лікування

Таблиця 4

**Рівень Ап/Н-клітин в диплоїдних типах пухлин шийки матки залежно від методу лікування**

Метод лікування	Етап лікування	Рівень Ап/Н клітин, %
ППТ + капецитабін + лаферон	До лікування	16,13±3,27
	Після I етапу	37,57±12,14
	По закінченні	58,51±3,52*
ППТ + фторафур + лаферон	До лікування	20,88±2,74
	Після I етапу	32,73±7,33
	По закінченні	40,61±8,03*
ППТ + гідроксисечовина + лаферон	До лікування	24,64±14,03
	Після I етапу	21,35±7,26
	По закінченні	35,59±14,93
ППТ	До лікування	30,05±18,45
	Після I етапу	28,71±17,89
	По закінченні	19,22±10,02

Примітка. \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування

Таблиця 5

**Рівень Ап/Н-клітин в анеуплоїдних типах пухлин шийки матки залежно від методу лікування**

Метод лікування	Етап лікування	Рівень Ап/Н клітин, %
ППТ + фторафур + лаферон	До лікування	22,38±6,04
	Після I етапу	22,14±7,07
	По закінченні	65,08±10,33*
ППТ + гідроксисечовина + лаферон	До лікування	8,64±4,52
	Після I етапу	40,00±16,65*
	По закінченні	-
ППТ	До лікування	23,12±12,36
	Після I етапу	28,45±12,24
	По закінченні	25,48±10,36

Примітка. \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування

була найменшою. Дослідження ДНК-статусу показали, що ППТ викликає лише частковий ефект — зменшення кількості клітин в активних фазах циклу (S і G2/M). При цьому кількість Ап/Н клітин не збільшується.

Токсичність лікування оцінювали згідно класифікації RTOG/EORTC, 1995, доповнену критеріями Кооперативної групи дослідників. При проведенні ППТ з використанням хіміорадіомодифікаторів і індукторів апоптозу враховували синергізм токсичної дії променевої терапії і фармаорадіомодифікаторів, толерантність критичних органів, а також мож-

ливість непрогнозованих індивідуальних реакцій. Профілактика токсичних ускладнень лікування полягала у ретельній топографічній підготовці, коректному дозиметричному плануванні і відтворенні курсу ППТ, а також у застосуванні місцевої і загальної медикаментозної профілактики [6, 7, 9-11, 14].

Характеристика проявів місцевої і загальної токсичності консервативної терапії у хворих на МП РШМ представлена в таблицях 6, 7.

У наших дослідженнях не відмічено токсичних реакцій, що перевищують II ступінь токсичності [1, 3, 4, 10].

Таблиця 6

**Характеристика ранніх загальних проявів токсичності в процесі консервативного лікування хворих на МП РШМ**

Реакції та ускладнення	Групи хворих залежно від методу радіомодифікації			
	ППТ + капецитабін + лаферон n = 20	ППТ + фторафур+ лаферон n = 21	ППТ+ гідроксисечовина + лаферон n = 19	ППТ n = 16
	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)
Шлунково-кишкові прояви (нудота, блювота):				
I ступеня	4 (20,0)	4 (19,0)	3 (15,8)	3 (18,8)
II ступеня	1 (5,0)	1 (4,8)	1 (5,3)	1 (6,3)
III ступеня	-	-	-	-
IV ступеня	-	-	-	-
Гематологічні прояви (вторинна анемія / лейкопенія / тромбоцитопенія):				
I ступеня	2 (10,0) / 3 (15,0) / 2 (10,0)	2 (9,5) / 3 (14,3) / 3 (14,3)	2 (10,5) / 1 (5,3) / 1 (5,3)	2 (12,5) / 1 (6,3) / 1 (6,3)
II ступеня	1 (5,0) / 1 (5,0) / 0	1 (4,8) / 1 (4,8) / 1 (4,8)	1 (5,3) / 1 (5,3) / 0	1 (6,3) / 1 (6,3) / 0
III ступеня	-	-	-	-
IV ступеня	-	-	-	-
Інтоксикаційний синдром	4 (20,0)	5 (23,8)	3 (14,3)	3 (18,8)
Хронічні маткові крововиливи до та під час ППТ	3 (15,0)	3 (14,3)	3 (15,8)	3 (18,8)

Таблиця 7

**Характеристика ранніх місцевих променевих реакцій під час консервативного лікування хворих на МП РШМ**

Реакції та ускладнення	Групи хворих залежно від методу радіомодифікації			
	ППТ + капецитабін + лаферон n = 20	ППТ + фторафур+ лаферон n = 21	ППТ+ гідроксисечовина + лаферон n = 19	ППТ n = 16
	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)
Епідерматити / епітеліти наприкінці курсу ППТ:				
I ступеня	7 (35,0)/8 (40,0)	7 (33,3)/9 (42,9)	6 (31,6)/7 (36,8)	5 (31,2)/6 (37,5)
II ступеня	2 (10,0)/2 (10,0)	2 (9,5)/2 (9,5)	1 (5,3)/1 (5,3)	1 (6,3)/1 (6,3)
III ступеня	-	-	-	-
IV ступеня	-	-	-	-
Ректити / ентероколіти:				
I ступеня	2 (10,0) / 2 (10,0)	3 (14,3)/3 (14,3)	2 (10,5)/2 (10,5)	3 (8,3)/4 (11,2)
II ступеня	1 (5,0)/1 (5,0)	2 (9,5)/2 (9,5)	1 (5,3)/1 (5,3)	3 (8,3)/2 (5,6)
III ступеня	-	-	-	-
IV ступеня	-	-	-	-
Цистити:				
I ступеня	3 (15,3)	4 (19,0)	3 (15,8)	3 (18,8)
II ступеня	1 (5,0)	1 (4,8)	1 (5,3)	1 (6,3)
III ступеня	-	-	-	-
IV ступеня	-	-	-	-

## Висновки

1. Використання індивідуальних програм цитотоксичної терапії з урахуванням клінічно значущих особливостей процесу та його молекулярно-генетичних характеристик сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на МП РШМ.
2. Застосування динамічного моніторингу ефективності консервативного лікування хворих на МП РШМ за розробленим нами алгоритмом дозволяє оцінити відгук пухлини на його етапах, що у разі необхідності, дає змогу вчасно здійснювати корекцію лікувальних програм.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Винокуров В.Л. Рак шейки, тела матки и яичников: итоги и перспективы исследований в ЦНИРРИ Минздрава РФ // *Вопр. онкологии*, 2003, 49, № 5, С. 656-663.
2. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Жильчук В.Е. Интерфероны и их применение в клинической онкологии // *Здоровье женщины*, 2003, № 4 (16), С. 8-12.
3. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // *Практ. онкология*, 2002, 3, № 3, С. 211-219.
4. Косенко И.А. Прогностические критерии РШМ и их связь с методами лечения // III съезд онкологов СНГ: Материалы съезда, Минск, 2004, С. 201-202.
5. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. и соавт. Комбинированное и комплексное лечение РШМ // III съезд онкологов СНГ: Материалы съезда, Минск, 2004, С. 204-205.
6. Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки // *Практическая онкология*, 2009, 10, №2, С.93-100.
7. Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш., Сухорукова Л.К. Местнораспространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения // *Казанский мед. журнал*, 2007, 88, № 6, С.627-630.
8. Іванкова В.С., Храновська Н.М., Хруленко Т.В. Можливість прогнозувати чутливість місцево поширених карцином шийки матки до цитостатичної терапії на субклітинному рівні // *Укр. радіологіч. Журнал*, 2008, №3, С.301-305.
9. Іванкова В.С., Храновська Н.М., Шевченко Г.М., Хруленко Т.В. та співавт. Дослідження агресивного потенціалу пухлин як фактора прогнозу захворювання та показника лікувального патоморфозу при консервативній терапії місцево поширених форм раку шийки матки // *Актуальні питання променевої терапії: Матеріали науково-практ. конф. УТРО (м. Харків, 11-12 червня 2007 р.)*, Опубл.: *Укр. радіол. Журнал*, 2007, № 2, С. 162-164.
10. Іванкова В.С., Хруленко Т.В., Курило Г.О., Шевченко Г.М. та співавт. Застосування фторафура як радіомодифікатора при променевому лікуванні хворих на рак шийки матки // *Променева діагностика, променева терапія*, 2007, № 3, С. 61-65.

11. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л., та співавт. Рак в Україні, 2007-2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // *Київ. Бюлетень Націон. канцер-реєстру України*, 2009, № 10, С.52-53.
12. Ault K.A. The Future II Stud for the Group: Effects of prophylactic human papillomavirus LI virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials // *Lancet*, 2007, 369, P.1861-1868.
13. Gasinska A., Fowler J.F., Lind B.K., Urbanski K. Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone // *Acta. Oncol.*, 2004, 43, № 7, P. 657-666.
14. Lutgens L., Schutte B., Jong J. et al. DNA content as prognostic factor in cervix carcinoma stage IB-III treated with radiotherapy // *Gynecol. Oncol.*, 1994, 54, № 3, P. 275-281.
15. Maliev F.M., Bogatyrev V.M., Nechushkin M.J. Laser DNA-flow cytofluorometry in the differential diagnosis and prognosis of the cervix uteri cancer // *Klin. Lab. Diagn.*, 2005, № 8, P. 40-43.
16. Meijer C.J., Berkbaf J., Castle P.E., Hesselink A.T et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirement for primary cervical cancer screening in women 30 years and older // *Int.J.Cancer*, 2009, Feb 1, 124, № 3, P.516-520.
17. Wilailak S., Rochanawutanon M., Srisupundit S. et al. Flow cytometric of DNA ploidy and S phase fraction of stage III B cervical carcinoma // *Eur. J. Guanecol. Oncol.*, 2004, 25, № 4, P. 428-430.

**РЕЗЮМЕ.** В отделении лучевой терапии Национального института рака проведено обследование и комплексное лечение 76 больным РШМ IIB-IIIВ стадий, T2b-3b N0-1 M0, из которых были сформированы 3 основных исследованных группы (60 пациенток), которые получали химиолучевую терапию (ХЛТ) по разработанному методу, и 1 контрольную группу (16 больных), которым проведена сочетанная лучевая терапия (СЛТ) без использования радиомодификаторов. Анализируя полученные результаты можно прийти к выводу, что применение радиомодифицирующих средств в процессе СЛТ способствовало увеличению темпов и степени регрессии опухолей шейки матки.  
*Ключевые слова:* рак шейки матки, химиолучевая терапия, радиомодификаторы.

**SUMMARY.** In the department of radiotherapy of National ccancer institute it have been developed the effective methods of complex therapy of 76 patients with locally advanced cervical cancer IIB-IIIВ stage, T2b-3b N0-1 M0. The analysis of the immediate findings of chemoradiotherapy (CRT) showed that the application of radiomodifying remedies in the course of CRT promoted increase in rates and degree of regress of locally advanced cervical cancer.  
*Key words:* cervical cancer, chemoradiotherapy, radiomodifying.