

ТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВО ПОШИРЕНИХ ФОРМ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА

Проведено хіміопроменеву терапію 149 хворим на місцево поширений рак шийки матки IIB-IIIВ стадією пухлинного процесу ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) за розробленими методами комплексної консервативної терапії з урахуванням індивідуального планування курсу променевої терапії за критерієм не перевищення рівня толерантності нормальних тканин. Було оцінено вираженість загальних та місцевих хіміопроменевих реакцій з боку «критичних» органів та систем. Токсичні ефекти лікування за кількістю та ступенем враженості у досліджених групах не відрізнялись від контрольної та не перевищували II ступеня.

Ключові слова: рак шийки матки, хіміопроменева терапія, критичні органи та системи.

Проведена химиолучевая терапия 149 больным местно распространенным раком шейки матки IIB-IIIВ стадией опухолевого процесса ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) по разработанным методам комплексной консервативной терапии с учетом индивидуального планирования курса лучевой терапии по критерию не превышения уровня толерантности нормальных тканей. Была оценена выраженность общих и местных химиолучевых реакций со стороны «критических» органов и систем. Токсические эффекты лечения по количеству и степени выраженности в исследованных группах не отличались от контрольной и не превышали II степени.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевая терапия, критические органы и системы.

It was proved chemoradiotherapy of 149 patients with advance forms of cervical cancer IIB-IIIВ ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$) according to developed methods of complex conservative therapy taking into consideration an individual planning of radiotherapy by norms of not surpassing the level of normal tissue's tolerance. It was estimated the expression of common and local chemoradioreactions of critical organs and tissues. Toxic effects of treatment of researched and control groups did not differ from each other and did not exceed the second rate.

Key words: cervical cancer, chemoradiotherapy, critical organs and tissues.

Вступ. Рак шийки матки (РШМ) в Україні продовжує займати провідне місце в структурі жіночої онкологічної захворюваності та смертності і є важливою медичною й соціальною проблемою в усіх економічно розвинених державах. Незважаючи на зростання онкологічної настороженості населення, організацію скринінгових програм і розвиток діагностичної техніки, в Україні захворюваність на РШМ протягом останніх років лишається практично незмінною і становить близько 20 випадків на 100 тис. жіночого населення, тобто біля 5 тис. нових випадків у рік. Сьогодні РШМ займає 6 місце у структурі онкологічної смертності жіночого населення і провідне місце серед смертності жінок у віці до 30 років. Близько 45 % хворих гине протягом 5 років прогресування захворювання. Це зумовлює необхідність пошуку нових підходів до лікування даної патології [10; 11; 21].

На ранніх стадіях (IA-IB) раку шийки матки (РШМ) перевага у виборі тактики лікування надається хірургічному втручанням. Для нерезектабельних, місцево поширених, регіонарно-метастатичних форм злоякісних новоутворень шийки матки форм захворювання (IB2-IVA ст.) базовим, а нерідко і єдино можливим засобом радикального антинеопластичного впливу є променева терапія (ПТ) та хіміопроменева терапія (ХПТ). Одним із перспективних напрямів оптимізації консервативного лікування місцево поширених форм раку шийки матки (МП РШМ) є розробка у межах існуючих стандартів індивідуальних програм цитотоксичної терапії з використанням радіомодулюючих властивостей цитостатичних препаратів та інтерферонів (ІНФ), залежно від анатомо-морфологічних особливостей пухлини, здатності реагувати на терапевтичні цитотоксичні впливи [1; 6; 14].

Ефективність ПТ карцином шийки матки за критерієм п'ятирічної виживаності при ІІВ стадії коливається у межах від 42 до 64,2 % при ІІІ – від 23 до 44,4 %. Головною задачею променевого лікування є вибір оптимальних умов, за яких первинна пухлина шийки матки та зони її регіонарного поширення (мішені опромінювання) підлягають максимальному деструктивному впливу з мінімальним променевим навантаженням сечового міхура та прямої кишки (критичні органи). Важливим напрямом удосконалення ХПТ хворих на місцево поширені форми РШМ (МП РШМ) є розробка нових і оптимізація існуючих технологій поєднаної променевої терапії (ППТ) за радикальною програмою, що передбачає опромінення великих об'ємів з підведенням високих терапевтичних доз на межі толерантності тканин, проте результати лікування нерідко лишаються невтішними. Хворі на поширений РШМ переважно гинуть від прогресування основного захворювання в області малого тазу, вторинної обструкції сечоводів, що призводить до ниркової недостатності, у 4,4 % розвиваються віддалені метастази [1; 8; 10; 21; 22; 24].

Комплексний підхід до консервативного лікування хворих на МП РШМ з високим ризиком прогресування захворювання із застосуванням ПТ, радіомодельючих цитостатичних препаратів та системної поліхіміотерапії (ПХТ) позитивно позначається на його результатах. Одночасна ПТ та хіміотерапія (ХТ) – це достатньо жорсткий, «дозо-інтенсивний» вплив, метою якого є посилення деструктивних ефектів у первинному пухлинному вогнищі та ерадикація віддалених мікрометастазів пухлини. Проте навіть за відсутності прямого синергізму впливів цитостатичних препаратів та опромінення, їхня взаємодія може спричинити адитивні ефекти і призвести, окрім позитивних наслідків, до збільшення проявів як загальної, так і місцевої токсичності. Може зрости також кількість не прогнозованих індивідуальних реакцій [2; 5; 11; 18; 21].

Спроби створення систем аналізу та оцінки променевих ушкоджень призвели до появи низки національних та міжнародних класифікацій, кожна з яких мала безліч переваг та недоліків. Найбільш клінічно прийнятною та поширеною є класифікація Радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією по дослідженню та лікуванню раку (RTOG/EORTC, 1995), доповнена критеріями Кооперативної групи дослідників. На відміну від інших, ця класифікація передбачає реєстрацію усіх ранніх та пізніх проявів токсичності лікування [1; 4; 5; 13; 15; 16; 23].

Токсичність ППТ РШМ за характером проявів поділяють на загальну і місцеву. До показників загальної токсичності належить: ступінь мієлосупресії, вміст печінкових ферментів та показників згортання крові, динаміка рівня білірубину, креатиніну та сечовини у сироватці крові, а також виразність таких симптомів, як нездужання, нудота, блювота. Локальна токсичність характеризується частотою та проявами дерматитів, циститів, ректитів, кольпітів [2; 3; 7; 13; 16].

За терміном виникнення місцеві токсичні прояви поділяють на ранні і пізні променеві реакції та

ушкодження. Ранні променеві мукозити розвиваються у процесі променевої терапії та/або в найближчі 90-100 днів після її закінчення, тому що, як свідчать результати радіобіологічних досліджень, це є максимальний термін відновлення сублетально ушкоджених клітин. Поділ місцевих променевих ушкоджень на ранні і пізні має клінічне значення, зважаючи на різний патогенез їх виникнення і підходить до лікування. Ранні променеві реакції є наслідком впливу іонізуючого випромінювання на генетичний апарат неушкоджених пухлинним процесом клітин, уповільнення репаративних процесів та функціональних розладів, насамперед, порушення кровообігу. Подібні реакції мають, зазвичай, тимчасовий і зворотній характер. Більш вразливими є радіочутливі активно регенеруючі тканини [2; 13; 15; 16].

У механізмі розвитку пізніх променевих ушкоджень лежать порушення кровоносних та лімфатичних судин. Внаслідок глибоких гістохімічних і гістологічних змін пізні місцеві променеві ускладнення мають тенденцію до прогресування. З часом зростає ймовірність розвитку променевих ушкоджень, для яких характерним є тривалий торпідний клінічний перебіг [7; 9; 17].

Згідно з рекомендаціями Міжнародної комісії з радіаційного захисту, частота променевих ускладнень не має перевищувати 5 %. Недопустимими є токсичні прояви лікування ІV-V ступеня [7; 11-13; 16; 21].

Якість життя онкологічних хворих є визначальним критерієм ефективності консервативної терапії та не менш важливим, ніж об'єктивна відповідь пухлини. Тому пошук засобів профілактики і лікування променевих ускладнень при ХПТ МП РШМ є надзвичайно актуальною і, на жаль, не вирішеною проблемою. Мета нашого дослідження – удосконалення ХПТ МП РШМ за рахунок мультифакторного підходу до лікувального процесу [3; 5; 14-16].

Матеріал та методи дослідження. У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку впродовж останніх 5 років проводили ППТ та ХПТ за попередньо розробленими методами посилення деструктивного локорегіонального впливу 149 хворим на МП РШМ ІІВ-ІІІВ стадією пухлинного процесу ($T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$). Вік хворих становив від 25 до 75 років, в середньому – $49,8 \pm 1,6$ р.

Усім пацієнткам до початку лікування проводилось ретельне комплексне обстеження з метою визначення усіх можливих параметрів пухлини, стану «критичних органів» (сечовий міхур, пряма кишка, піхва), супутньої екстрагенітальної патології.

За морфологічною структурою у 96 хворих (64,4 %) діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації (високо диференційований – 12 пацієнток (8,0 %), помірно диференційований – 59 (39,6 %), низько диференційований – 25 (16,8 %), у 38 хворих (25,5 %) – виявлені пухлини аденогенного походження; у 10 (6,7 %) – карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинні, дрібноклітинний і т. п.), у 5 пацієнток (3,4 %) – недиференційовані пухлини.

Щодо характеру росту, спостерігались лише змішані форми МП РШМ. Екзо-ендофітні карциноми з вираженим екзофітним компонентом епідермоїдного

походження різного ступеня диференціації виявлено у 75 хворих (50,3 %), переважно помірно диференційовані 52 (34,9 %), а високо диференційовані у 11 (7,4 %) і низько диференційовані у 12 хворих (2,0 %). Пухлини шийки матки змішаного характеру з більш вираженим ендofітним компонентом – у 74 пацієнток (49,7 %), з яких у 21 (14,1 %) мав місце епідермоїдний рак у 13 (8,7 %) – низького ступеня диференціації, у 7 (4,7 %) помірно, у 1 хворої (0,7 %) – високо диференційовані форми), карциноми аденогенного походження – у 38 (25,5 %), у 5 (3,4 %) хворих виявлені недиференційовані пухлини, у решти – пухлини інших гістологічних форм.

Масивна інфільтрація параметральної клітковини до стінок тазу з одного боку (з протилежного – інфільтрація була менш вираженою або взагалі не спостерігалась) встановлена у 34 пацієнток (22,8 %). Масивні інфільтрати з обох боків виявлені у 73 хворих (48,9 %). У 28 пацієнток (18,8 %) діагностовано залучення до канцероматозного

процесу тіла матки. У 53 хворих (35,6 %) масивні інфільтрати в малому тазі поєднувались з поширенням процесу на склепіння піхви, у 21 (14,1 %) – виявлено ураження стінок піхви до середньої третини, у 11 (7,4 %) – до нижньої третини. Деформація пухлиною задньої стінки сечового міхура спостерігалась у 20 (13,4 %) хворих. Зі 149 обстежених пацієнток ураження здухвинних лімфатичних вузлів з одного боку діагностовано у 43 хворих (28,9 %), з обох боків у 24 пацієнток (16,1 %).

Із загально соматичних та супутніх гінекологічних захворювань в анамнезі у всіх 149 хворих відзначались патологія сечовидільної системи (пієлонефрит – у 28 (18,8 %) хворих, цистит – 45 (30,2 %); хронічне запалення додатків матки у 31 (20,8 %) пацієнток; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту – у 43 (28,9 %); цукровий діабет у стадії компенсації та субкомпенсації – у 12 (8,1 %) хворих; хронічна патологія серцево-судинної системи – у 25 (16,7 %) (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на МП РШМ основних та контрольної груп залежно від супутньої патології

Супутня патологія	Хворі на РШМ	
	Основні групи Абсолютна кількість хворих, n (%)	Контрольна група Абсолютна кількість хворих, n (%)
<i>I. Загальносоматична патологія</i>		
Вторинна анемія	31 (28,2 %)	11 (28,2 %)
Сечовидільної системи	54 (49,1 %)	19 (48,7 %)
Гепато-біліарної системи	25 (22,7 %)	9 (23,1 %)
Шлунково-кишкового тракту	32 (29 %)	11 (28,2 %)
Цукровий діабет	9 (8,2 %)	3 (7,7 %)
Серцево-судинної системи	24 (21,8 %)	9 (23,1 %)
<i>II. Супутня патологія геніталій</i>		
Запалення придатків матки	23 (20,9 %)	8 (20,5 %)
Дисфункція яєчників	19 (17,3 %)	7 (17,9 %)
Фіброміома матки	26 (23,6 %)	9 (23,1 %)
Кісти яєчників	15 (13,6 %)	5 (12,8 %)
Всього хворих	110 (100,0 %)	39 (100,0 %)

Тактику ППТ визначали індивідуально, з огляду на поширеність пухлинного процесу, його топографічних особливостей. Параметри обраних об'ємів опромінення визначали, зважаючи на клініко-рентгенологічну інформацію та комп'ютерну томографію (КТ) зображень пухлинного вогнища. Для дозиметричного планування в ролі фізичних опорних точок використовували когерентні точки: О (т. О), А (т. А) та В (т. В). При створенні індивідуальних програм ППТ для хворих на МП РШМ брали до уваги необхідність підведення канцероцидних доз іонізуючого випромінювання до первинного пухлинного вогнища (т. А) – 80-85 Гр, на параметральну клітковину і регіонарні лімфатичні вузли (т. В) – 60 Гр, з оглядом на радіотолерантність оточуючих пухлину неушкоджених органів і тканин. Розрахунки проводили за допомогою тривимірної плануючої системи (ТПС) «Theraplan Plus».

Дистанційну променевою терапію (ДПТ) здійснювали на апараті ТЕРАТРОН енергією 1,25 МеВ, внутрішньопорожнинну брахітерапію (ВПБТ) – на гамма-терапевтичній установці АГАТ-ВУ з джерелами випромінювання ⁶⁰Со (MDR).

Сумарна осередкова доза (СОД) від курсу ППТ у т. А сягала 77-89 Гр, у т. В 54-60 Гр, значення час-

доза-фракція (ЧДФ) у т. А – 151-192 одиниці.

Залежно від методу терапії пацієнтки були розподілені на 4 групи: 3 основні (110 хворих) та 1 контрольну (39 пацієнток). Розподіл хворих на основні та контрольну групи здійснювали шляхом випадкових чисел.

До I основної групи (ППТ + капецитабін + лаферон) увійшли 35 хворих на РШМ T_{2b-3b}N₀₋₁M₀, яким проводили ППТ за радикальною програмою на фоні капецитабіну у радіомодифікуючих дозах (450-500 мг кожні 12 годин, перорально) і лаферону (1 млн. од., внутрішньом'язово, щодоби).

Другу основну групу (ППТ + фторафур + лаферон) склали 41 хворих на РШМ T_{2b-3b}N₀₋₁M₀, які упродовж ППТ отримували фторафур у радіомодифікуючих дозах (по 400 мг кожні 12 годин, перорально) та лаферон (1 млн од., внутрішньом'язово, щодоби).

I та II основні групи сформовані хворими на МП РШМ переважно аденогенного походження, ендofітного характеру або змішаного з вираженим ендofітним компонентом, з пухлинами великих розмірів та/або із залученням до пухлинного процесу тіла матки, з масивною інфільтрацією клітковини малого тазу.

Третю основну групу (ППТ+ гідроксисечовина + лаферон) становили 34 хворих на МП РШМ

(T_{2b-3b}N₀₋₁M₀) епідермоїдного походження екзофітного характеру або з вираженим екзофітним компонентом, поширенням процесу на піхву, що отримували ППТ на тлі застосування лаферону (по 1 млн од. щоденно, внутрішньом'язово) та гідроксисечовини у дозі 40 мг/м², перорально, кожні 3 доби.

Контрольна група, IV, представлена 39 хворими на МП РШМ (T_{2b-3b}N₀₋₁M₀), яким проводили курс ППТ за радикальною програмою без застосування радіо-модуючих засобів.

Показанням для призначення рекомбінантного α-2b інтерферону (ІНФ) (лаферон) є морфологічно несприятливі форми РШМ, наявність даних про метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів, наявність супутньої патології, що збільшує ризик променевих ускладнень критичних органів та систем, молодий вік хворих [3; 6; 14].

Хворим на регіонарно-метастатичні форми РШМ та пацієнткам з іншими ознаками негативного прогнозу захворювання, окрім посиленого місцево деструктивного пливу та ІНФ, проводили системну ПХТ. Тактика системної ПХТ визначалась індивідуально, за узгодженням з хіміотерапевтами [18; 19].

Проводився динамічний моніторинг лікувального процесу, який включав клінічні, лабораторні, сонографічні, рентгенологічні обстеження, магнітно-

резонансну томографію (МРТ), цитологічні дослідження. Об'єктивний відгук пухлини оцінювали за ступенем її регресії згідно з критеріями RECIST, за динамікою найбільших розмірів зображення первинного пухлинного вогнища у співставленні з клінічними та морфологічними показниками [15; 17].

Токсичність лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995, доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Прояви загальної і місцевої токсичності лікування відстежували упродовж курсу ППТ і ХПТ, беручи до уваги клінічні ознаки та дані клініко-лабораторних досліджень, які проводили кожні 7-10 діб, а за наявності ускладнень – за необхідністю. Біохімічні показники крові вивчали тричі: до лікування, після I етапу лікування та по його завершенню (при відсутності суттєвих відхилень від норми) [14; 19].

Беручи до уваги велику вірогідність збільшення місцевої та загальної токсичності лікування хворих на МП РШМ, за розробленими технологіями було визначено комплекси медикаментозної профілактики та лікування побічних ефектів інтенсивної цитостатичної терапії [9; 20; 21].

Результати дослідження. Характеристика проявів місцевої та загальної токсичності консервативної терапії у хворих на МП РШМ представлена в таблицях 2, 3.

Таблиця 2

Характеристика ранніх загальних проявів токсичності у процесі ХПТ у хворих на РШМ залежно від застосованого методу радіомодифікації

Реакції та ускладнення	Групи хворих залежно від методу радіомодифікації			
	ППТ + капецитабін + лаферон n = 35	ППТ + фторафур + лаферон n = 41	ППТ + гідроксисечовина + лаферон n = 34	ППТ n = 39
	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)
<i>Шлунково-кишкові прояви (нудота, блювота)</i>				
I ступеня	6 (17,1)	7 (17,1)	8 (23,5)	6 (15,4)
II ступеня	2 (5,7)	2 (4,9)	2 (5,9)	2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
<i>Гематологічні прояви (вторинна анемія / лейкопенія / тромбоцитопенія)</i>				
I ступеня	4 (11,4) / 5 (14,3) / 3 (8,6)	4 (9,8) / 6 (14,6) / 5 (12,2)	4 (11,8) / 6 (17,6) / 7 (20,6)	5 (12,8) / 4 (10,3) / 3 (7,7)
II ступеня	2 (5,7) / 2 (5,7) / 0	2 (4,9) / 2 (4,9) / 2 (4,9)	2 (5,9) / 2 (5,9) / 2 (5,9)	2 (5,1) / 2 (5,1) / 0
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
Інтоксикаційний синдром	7 (20,0)	10 (24,4)	9 (26,5)	9 (23,1)
Хронічні маткові крововиливи до та під час ППТ	14 (40,0)	17 (41,5)	15 (44,1)	16 (41,0)

Таблиця 3

Характеристика ранніх місцевих променевих реакцій під час консервативного лікування хворих на РШМ залежно від застосованого методу радіомодифікації

Реакції та ускладнення	Групи хворих залежно від методу радіомодифікації			
	ППТ + Капецитабін + лаферон n = 35	ППТ + Фторафур + лаферон n = 41	ППТ + Гідроксисечовина + лаферон n = 34	ППТ n = 39
	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)	Кількість хворих, n та (%)
<i>Епідерматити/епітеліти наприкінці курсу ППТ</i>				
I ступеня	17 (48,6) / 21 (60,0)	20 (48,8) / 24 (58,5)	17 (44,1) / 19 (55,9)	18 (46,2) / 21 (53,8)
II ступеня	4 (11,4) / 4 (11,4)	4 (9,8) / 4 (9,8)	3 (8,8) / 3 (8,8)	2 (5,1) / 2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–

<i>Ректити/ентероколіти:</i>				
I ступеня	5 (14,3) / 4 (11,4)	7 (17,1) / 5 (12,2)	8 (23,5) / 6 (17,6)	6 (15,4) / 5 (12,8)
II ступеня	2 (5,7) / 2 (5,7)	4 (9,8) / 4 (9,8)	2 (5,9) / 2 (5,9)	3 (7,7) / 2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–
<i>Цистити:</i>				
I ступеня	10 (28,6)	12 (29,3)	8 (23,5)	9 (23,1)
II ступеня	2 (5,7)	2 (4,9)	2 (5,9)	2 (5,1)
III ступеня	–	–	–	–
IV ступеня	–	–	–	–

У наших спостереженнях не відзначено токсичних проявів лікування, що перевищували II-й ступінь токсичності. Застосування цитостатичних препаратів у радіомодифікуючих дозах не призвело до збільшення токсичних проявів. Короткотривалі реакції I-II ступеня з боку критичних органів та систем є атрибутивною характеристикою лікувального процесу. Відсутність взагалі будь-яких токсичних проявів ХПТ у хворих на поширені карциноми шийки матки, до певної міри, можна розглядати як свідчення недостатнього використання терапевтичних можливостей методу. Разом із тим, ступінь ранніх місцевих променевих реакцій, як прояв індивідуальної радіочутливості, корелює виникненням пізніх променевих ускладнень, що негативно позначаються на якості життя хворих [3-6; 8; 13; 14; 16].

Частота та прояви місцевих токсичних ускладнень у хворих на РШМ, спричинених проведенням поєднаної променевої терапії (ППТ), залежать від:

- поширеності пухлинного процесу;
- якості топометричної підготовки та планування;

- коректного відтворення курсу ПТ;
- віку пацієнок, наявності/відсутності супутньої патології, що позначається на чутливості до цитотоксичних впливів та репаративних можливостей організму;
- застосування комплексних медикаментозних профілактичних заходів.

Висновки. Застосування ХПТ у хворих на МП РШМ потребує індивідуального підходу до вибору технологій лікування, ретельної топометричної підготовки, індивідуального комп'ютерного планування та коректного відтворення запланованого курсу ППТ. Проведені дослідження свідчать, що компромісом між інтенсивністю місцевого деструктивного впливу та токсичністю ХПТ хворих на МП РШМ є субоптимальні (радіомодельючі) дозові режими цитостатичних препаратів. Динамічний моніторинг, медикаментозна профілактика і своєчасна корекція лікувальних програм сприяє тому, що застосування ХПТ у хворих на МП РШМ не призводить до збільшення токсичних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виноградов В. М. Перспективные методики лучевой терапии / В. М. Виноградов // *Практ. онкол.* – 2007. – Т. 8. – № 4. – С. 194–203.
2. Винокуров В. Л., Столярова И. В. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) / В. Л. Винокуров, И. В. Столярова // *Практич. онкол.* – 2002. – Т. 3. – № 3. – С. 220–226.
3. Іванкова В. С. Терапія супроводу хіміопроменевого лікування хворих на рак шийки матки / В. С. Іванкова // *Онкологія.* – 2007. – Т. 9. – № 3. – С. 204–207.
4. Іванкова В. С. Можливість прогнозувати чутливість місцевопоширених карцином шийки матки до цитостатичної терапії на субклітинному рівні / В. С. Іванкова, Н. М. Храновська, Т. В. Хруленко // *Укр. радіологіч. Журнал.* – 2008. – № 3. – С. 301–305.
5. Консервативне лікування місцевопоширених форм раку шийки матки та можливості його удосконалення / [Іванкова В. С., Хруленко Т. В., Шевченко Г. М. та ін.] // *Сучасні підходи до консервативного лікування злоякісних новоутворень малого таза* : Матеріали науково-практ. конф. (м. Алушта, 12-13 червня 2008 р.). Оpubл.: Променева діагностика, променева терапія. – 2008. – № 2. – С. 38–42.
6. Изучение влияния гидроксимочевины и лаферона на эффективность консервативного лечения больных раком шейки матки / [Іванкова В. С., Шевченко Г. М., Хруленко Т. В. та ін.] // VI съезд онкологов и радиологов СНГ : Материалы (Баку, 28 сентября – 1 октября 2006 г.). – 2006. – С. 295.
7. Оценка степени повреждения мочевыделительной системы при лучевой терапии рака женских половых органов / [Каприн А. Д., Титова В. А., Ставицкий Р. В., Метких А. В.] // *Вопросы онкологии.* – 2007. – Т. 53. – № 4. – С. 482–483.
8. Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки / [Кравец О. А., Андреева Ю. В., Козлов О. В., Нечушкин М. И.] // *Медицинская физика.* – 2009. – № 2 (42). – С. 10–17.
9. Структуры мочеочечников у больных раком шейки матки / Новикова Е. Г., Теплов А. А., Смирнова С. В., Оношко В. Ф., Русаков И. Г. // *Российский онкологический журнал.* – 2009. – № 3. – С. 28–34.
10. Рак в Україні, 20011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / уклад.: З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // *Бюл. Нац. канцер-реєстру України.* – К., 2013. – № 14. – 120 с.
11. Рак шийки матки / [Л. И. Крикунова, Л. С. Мкртчян, Н. И. Шентерова, Н. И. Сыченкова] // *Терапевтическая радиология: руководство для врачей* / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. – М. : ООО «МК», 2010. – С. 369–378.
12. Ставицкий Р. В. Характер радиационных повреждений организма при лучевой терапии рака шейки матки / Р. В. Ставицкий, Г. А. Паньшиц, В. А. Титова // *Вопросы онкологии.* – 2009. – Т. 55. – № 2. – С. 201–204.
13. Столярова О. Ю. Морфогенез хронических лучевых повреждений вагины, мочевого пузыря и прямой кишки при комбинированном лечении рака тела и шейки матки / О. Ю. Столярова // *Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації* : матеріали 70-ї міжнародної науково-практ. конф. молодих вчених (м. Донецьк, 2008 р.). – Донецьк : Каштан. 2008. – С. 48.
14. Сучасні технології високоенергетичної брахітерапії у променевому лікуванні раку шийки матки / В. С. Іванкова, Т. В. Хруленко, Г. М. Шевченко [та ін.] // *Променева діагностика, променева терапія.* – 2013. – № 1-2. – С. 48–50.

15. Стратегия и тактика современной лучевой терапии рака шейки и тела матки / [Титова В. А., Харченко Н. В., Добровольская Н. Ю., Крейнина Ю. М.] // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55. – № 2. – С. 471–473.
16. Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадий после радикальных методов лечения / Ульрих Е. А., Тамбиева З. А., Урманчеева А. Ф., Моисеенко В. М. // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. – № 6. – С. 717–721.
17. Харченко В. П. Лучевая диагностика урологических осложнений у больных раком шейки матки, перенесших комбинированное лечение / В. П. Харченко, А. Д. Каприн, А. В. Метких // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. – № 4. – С. 445–447.
18. A Phase II Trial with cisplatin-paclitaxel cytotoxic treatment and concurrent external and endocavitary radiation therapy in locally advanced or recurrent cervical cancer / L. Miglietta, P. Franzone, M.G. Centurioni et al. / Oncology. – 2006. – Vol. 70. – № 1. – P. 9–24.
19. Dargent D. Effect of radiotherapy on pelvic lymph node metastasis in cervical cancer stages IB2-IVA: a retrospective analysis of two comparative series / Dargent D., Lamblin G., Romestaing P. et al. // Gynecol.Cancer. – 2005. – Vol. 15 (3). – P. 468–474.
20. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced cervical cancer / X. Wang, R. Liu, B. Ma [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – Vol. 7. – P. 2.
21. Limbergen V. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки / V. Limbergen // Современные аспекты онкогинекологии : материалы Европейской школы онкологии. – М., 2009. – С. 11–27.
22. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma / A. Gonzalez-Martin, L. Gonzalez-Cortijo, N. Caballo et al. / Gynec. Oncol. – 2008. – Vol. 110. – P. 36–40.
23. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment / WHO. Geneva. 1997. Offset publication. – 48 p.
24. Long-term outcome after radiotherapy for FIGO stage IIB and IVA carcinoma of the cervix. / Yeung A. R., Amdur R. J., Morris C. G. et al. // J. radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – Vol. 67 (5). – P. 1445–1450.

Рецензенти: Мечов Д. С., професор;
Солодянникова О. І., професор.

© Іванкова В. С., Хруленко Т. В., Барановська Л. М.,
Шевченко Г. М., Гореліна Г. Л., Отрощенко І. П.,
Столярова О. Ю., Кротевич М. І., 2014

Дата надходження статті до редколегії 19.05.2014 р.

ІВАНКОВА Валентина Степанівна – доктор медичних наук, професор, завідувач науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ.

Коло наукових інтересів: радіаційна медицина.

ХРУЛЕНКО Тетяна Валеріївна – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії вищої категорії, завідувач блоку брахітерапії відділення клінічної радіоонкології Національного інституту раку, м. Київ.

Коло наукових інтересів: радіаційна медицина.

БАРАНОВСЬКА Лідія Михайлівна – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії вищої категорії, старший науковий співробітник науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ.

Коло наукових інтересів: радіаційна медицина.

ШЕВЧЕНКО Галина Миколаївна – лікар з променевої терапії вищої категорії, завідувач консультативної поліклініки Національного інституту раку, м. Київ.

Коло наукових інтересів: радіаційна медицина.

ГОРЕЛІНА Галина Леонідівна – лікар з променевої терапії вищої категорії відділення клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку, м. Київ.

Коло наукових інтересів: радіаційна медицина.

ОТРОЩЕНКО Ірина Петрівна – лікар з променевої терапії вищої категорії, завідувач відділення клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку, м. Київ.

Коло наукових інтересів: радіаційна медицина.

СТОЛЯРОВА Оксана Юріївна – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії вищої категорії, завідувач відділення дистанційної променевої терапії Національного інституту раку, м. Київ.

Коло наукових інтересів: радіаційна медицина.

КРОТЕВИЧ Марина Іванівна – лікар з променевої діагностики відділення дистанційної променевої терапії Національного інституту раку, м. Київ.

Коло наукових інтересів: радіаційна медицина.