

К.О. Галахін,
В.С. Іванкова,
Л.І. Воробйова,
Т.В. Хруленко,
Г.М. Шевченко,
І.М. Троїцька,
Л.Т. Хруленко,
В.С. Свінцицький,
М.С. Кротевіч

Інститут онкології
АМН України,
м. Київ

Особливості лікувального патоморфозу інвазивних форм раку шийки матки при поєднаному використанні променевої терапії та препаратів фторпіримідинового ряду

The peculiarities of treatment-related pathomorphosis of invasive cervical cancer at simultaneous use of radiotherapy and fluoropyrimidines

Цель работы: Определение эффективности комбинации лучевой терапии (ЛТ) и 5-фторурацила (5-FU) или капецитабина (кселоды) в лечении больных раком шейки матки (РШМ).

Материалы и методы: Комбинированное лечение получили 140 больных РШМ с распространенностью процесса T1b-2bN0-1M0. Проведен сравнительный анализ лечебного патоморфоза удаленных опухолей.

Результаты: Лучевой патоморфоз был более выражен после применения препаратов фторпиримидинового ряда и составлял: $16,4 \pm 1,3$ (сочетание ЛТ с 5-FU) и $8,1 \pm 0,8$ (сочетание ЛТ с капецитабином) в сравнении с показателями: $40,5 \pm 3,4$ (после ЛТ) и $85,1 \pm 6,2$ (без ЛТ и ее модификации).

Выводы: Таким образом, анализ лечебного патоморфоза карцином шейки матки демонстрирует различную противоопухолевую эффективность использованных способов предоперационной антинеопластической терапии. Сопоставляя эти результаты, можно определить относительно преимуществ применения препаратов фторпиримидинового ряда, и прежде всего, кселоды в радиомодифицирующих дозах в процессе предоперационной ЛТ больных распространенными формами РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, лечебный патоморфоз, 5-фторурацил, капецитабин, лучевая терапия.

Objective: To determine the efficacy of radiation therapy (RT) in combination with 5-fluorouracil (5-FU) or capecitabine in patients with cervical cancer (CC).

Material and Methods: The multimodality treatment was administered to 140 patients with T_{1b-2b}N₀₋₁M₀ CC. Comparative analysis of the treatment pathomorphosis of the distant tumors was done.

Results: Radiation pathomorphosis was more pronounced after fluoropyrimidines administration and was 16.4 ± 1.3 (combination of RT and 5-FU) and 8.1 ± 0.8 (combination of RT and capecitabine) vs 40.5 ± 3.4 (after RT) and 85.1 ± 6.2 (without RT and its modification).

Conclusion: The analysis of treatment pathomorphosis of cervical carcinoma demonstrates different anti-tumor efficacy of the administered modalities of pre-operative antineoplasia therapy. Comparison of the results allows to conclude about relative advantages of fluoropyrimidines administration, namely xeloda, in radiomodifying doses during pre-operative radiation therapy for disseminated CC.

Key words: cervical cancer, treatment pathomorphosis, 5-fluorouracil, capecitabine, radiation therapy.

Дозолімітуючим фактором променевої терапії (ПТ) є толерантність неушкоджених органів та тканин, що оточують пухлину. При плануванні ПТ необхідно враховувати припустимі рівні навантаження на «критичні» органи. Згідно із сучасними уявленнями, максимальної резорбції поширених карцином без ризику виникнення тяжких променевих ускладнень можна досягти завдяки засобам, що селективно моделюють радіочутливість [1, 2]. Методи радіомодифікації ґрунтуються на радіобіологічних особливостях кінетичних процесів, різниці в темпах відновлення, оксигенації і реоксигенації, здатності до репопуляції пухлин та нормальних тканин [1–3].

Одним з перспективних напрямків підвищення ефективності ПТ хворих на рак шийки матки (РШМ) є використання фармакологічних радіомодельовальних агентів, зокрема препаратів фторпіримідинового ряду [4–9].

Проведені нами експериментальні та клінічні дослідження впливу 5-фторурацилу (5-FU) на перебіг і ефективність лікування хворих на інвазивні форми РШМ дали позитивний результат [10–12].

Завдяки досягненням сучасної фармакології синтезовано оральні фторпіримідини з принципово новими механізмами цитостатичної активності, які діють селективно, переважно у пухлині. Суттєвою перевагою цих препа-

ратів є мінімальна токсичність, принаймні у радіомодифікувальних дозах. Один з них — капецитабін (кселода, N⁴-пентоксикарбоніл-5¹-дезоксид-5-фторцитидин) — карбамат фторпіримідину, препарат, що дозволяє підтримувати постійний рівень концентрації 5-FU у тканинах пухлини [6, 7].

У представленій роботі викладені основні результати власних досліджень щодо порівняльного аналізу морфологічних змін оперативно видалених пухлин у хворих на РШМ T1b-2bN0-1M0, які на доопераційному етапі лікування отримували дистанційну променеву терапію (ДПТ) в інтенсивно-концентраційному режимі або дистанційне опромінювання на фоні препаратів фторпіримідинового ряду.

Методика дослідження

Об'єкт дослідження склали 140 хворих на РШМ віком 20–69 років (середній вік 43,64 ± 1,90 року). Розподіл пацієнток згідно з класифікацією за системою TNM, гістотипом пухлин, типом росту та поширеністю пухлинного процесу наведено у табл. 1, 2.

Екзо-ендофітні форми РШМ з переважанням екзофітного компоненту мали здебільшого епідермоїдне походження — 66 хворих (95,65 %). Аденогенні РШМ діагно-

стовані у 2 випадках (2,90 %), у 1 хворій (1,45 %) будова новоутвору була недиференційована.

При змішаних формах РШМ, у яких переважав ендоефітний компонент, епідермоїдний рак спостерігався у 64 випадках (90,14 %), аденогенний — у 7 (9,86 %).

Всі хворі розподілені на чотири групи:

1-шу — 64 особи, яким проводилась доопераційна ДПТ у традиційному режимі сумарною осередковою дозою 30 Гр на ділянку малого таза на фоні 5-FU по 150 мг/м² внутрішньо за 30–40 хв перед кожним сеансом ПТ (сумарно — від 3,4 до 3,7 г 5-FU за курс ПТ). Оперативне втручання в обсязі розширеної пангістеректомії (РПГЕ) виконувалося за 2–3 тижні потому;

2-гу — 21 пацієнтка. Доопераційну ДПТ вони отримували на фоні кселоди — 300 мг/м² per os щоденно кожні 12 годин (курсова доза — 16–18 г). Дистанційне опромінювання малого таза також проводили за стандартних умов. Після 2–3-тижневої перерви — РПГЕ.

3-тю — 27 хворих, яким доопераційну ДПТ проводили в інтенсивно-концентраційному режимі (разова осередкова доза (РОД) у т.ОАВ 5 Гр за 4 фракції, щодобово, сумарно до 20 Гр, що складає 32 Гр у перерахуванні на традиційний режим ДПТ при РОД 2 Гр 5 разів на тиждень). Після 2-денної перерви пацієнткам проводили оперативне втручання в обсязі РПГЕ (архівний матеріал клініки інституту);

4-ту групу (контроль) склали 28 пацієнток, у яких комбіноване лікування починали з хірургічного втручання в обсязі РПГЕ (архівний матеріал клініки інституту).

Проведено ретельне дослідження лікувального патоморфозу видалених РШМ з виконанням квантифікаційного (морфометричного) аналізу. Визначальним критерієм оцінки морфологічних змін пухлини вважався об'єм життєздатного резидуального пухлинного компоненту (ОЖРПК) та його морфологічні й морфометричні характеристики.

При мікроскопії РШМ за допомогою окулярної сітки Автанділова з 25 тест-точками вивчали кожен пухлину

Таблиця 1

Розподіл хворих на РШМ за методами лікування залежно від поширеності пухлинного процесу
Distribution of the patients with CC according to the treatment modalities depending on the process dissemination

Стадія розвитку пухлини	Група хворих залежно від методу лікування, n							
	ДПТ + 5-ФУ + РПГЕ		ДПТ + кселода + РПГЕ		ДПТ + РПГЕ		РПГЕ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I. Міжнародна FIGO								
Ib	14	21,88	—	—	—	—	1	3,58
Ila	25	39,06	—	—	13	48,15	9	32,14
IIb	14	21,88	17	80,95	7	25,93	12	42,86
IIla	6	9,37	4	19,05	4	14,82	3	10,71
IIlb	5	7,81	—	—	3	11,11	3	10,71
II. TNM								
T1b N0M0	14	21,88	—	—	—	—	1	3,58
T1b N1M0	3	4,69	—	—	1	3,7	3	10,71
T2a N0M0	25	39,05	—	—	13	48,15	9	32,14
T2a N1M0	3	4,69	—	—	6	22,22	—	—
T2b N0M0	14	21,88	17	80,95	7	25,93	12	42,86
T2b N1M0	5	7,81	4	19,05	—	—	3	10,71
III. Згідно з N-фактором								
N0	53	82,81	17	80,95	20	74,07	22	78,57
N1	11	17,19	4	19,05	7	25,93	6	21,43
Загальна кількість хворих	64	100	21	100	27	100	28	100

Розподіл хворих на РШМ за методами лікування, гістотипом пухлини, ступенем диференціювання та характером пухлинного росту
Distribution of the patients with CC according to the treatment modalities, the tumor histology, of degree of differentiation, and the character of the tumor growth

РШМ	Група хворих залежно від методу лікування							
	ДПТ + 5-Фу + РПГЕ n = 64		ДПТ + кселода + РПГЕ n = 21		ДПТ + РПГЕ n = 27		РПГЕ n = 28	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I. Морфологічний тип карциноми								
Плоскоклітинна, з них:	59	92,19	18	85,71	25	92,59	28	100
G1 (висока)	–	–	–	–	–	–	–	–
G2 (помірна)	5	7,81	–	–	2	7,41	7	25
G3 (низька)	14	21,88	6	28,57	6	22,22	8	28,57
Залозиста, з них:	4	6,25	3	14,29	2	7,41	–	–
G1 (висока)	1	1,56	–	–	–	–	–	–
G2 (помірна)	2	3,13	2	9,52	1	3,70	–	–
G3 (низька)	–	–	1	4,76	–	–	–	–
Недиференційована	1	1,56	–	–	–	–	–	–
II. Тип росту пухлини								
Екзоендофітна форма	34	53,13	5	23,81	14	51,85	16	57,14
Ендоекзофітна форма	30	46,87	16	76,19	13	48,15	12	42,86
Загальна кількість хворих	64	100	21	100	27	100	28	100

в периферійній, проміжній та центральній її частинах з підрахуванням відносного вмісту «пухлинного» та «непухлинного» компонентів. Нежиттєздатними вважали неопластичні клітини з втраченим ядерним апаратом (каріопікноз, каріорексис, каріолізіс). Клітини, що мали збережену структуру ядер, рахували як життєздатні.

Результати та їх обговорення

Аналіз морфологічних змін видалених РШМ свідчить, що незалежно від застосування того чи іншого терапевтичного підходу, в пухлинах розвиваються принципово однотипні (стандартні) патологічні зміни. Виникають порушення компактної будови ракових пластів з розвитком дисоціації пухлинної паренхіми на групи («острівці») або на поодинокі клітини, що втрачають між собою міжклітинні контакти. Такі зміни пов'язані, насамперед, з розвитком міжклітинного набряку та гідрофілією пухлинної строми. Фібрилярний сполучнотканинний каркас РШМ, як правило, перебуває в стані фрагментації, лізису. Характерними є також периваскулярний набряк, внутрісудинна агрегація клітин крові з явищами стазу та сладжу, утворенням фібринових, змішаних (клітинно-фібринових) мікротромбів. Розвивається феномен «клітин-

ної строми», тобто її насичення лейкоцитами, плазматичними клітинами, гістіоцитами, макрофагами. Накопичуючись переважно навколо некротичних ділянок, вони формують перитуморальний «реактивний вал». Осередки некрозу колікваційного («вологого») та коагуляційного («сухого») типів, що виникли раніше, відмежовуються один від одного, простежується тенденція до відокремлення некротизованих ділянок пухлини від суміжних, не уражених пухлинним процесом тканин. Наступний етап структурної перебудови РШМ характеризується домінуванням волокнистого стромального непухлинного компонента. Новоутворена сполучна тканина дифузно проростає пухлину, поділяючи резидуальну паренхіму в хаотичних напрямках та ізолюючи резистентні до опромінення структурно збережені залишки, що призводить до значних анатомічних перешкод для продовження васкулярно-трофічного забезпечення карциноми шийки матки під час проведення хірургічного втручання. Через стеноз судин мікротромбами, облітерацію мікросудин чи периваскулярний склероз блокується вихід ракових клітин за межі пухлини, що дає змогу виконува-

ти оперативне втручання в абластичних умовах.

Таким чином, основу загальної характеристики лікувального патоморфозу РШМ складають стереотипні реакції з боку пухлинної паренхіми (альтерація, деструкція) та непухлинної строми (фіброз, склероз, гемомікроциркуляторні блоки). При візуальній реєстрації таких змін у гістопрепаратах вкрай важко встановити кількісні параметри перебудови морфологічного субстрату РШМ при аналізі мікроскопічних зображень «ad oculus».

Дослідження пухлин, видалених у хворих, яким попередньо не проводилась антибластомна терапія, дозволило отримати вихідні дані щодо визначення морфологічного стану РШМ. За гістологічною будовою пухлини цієї групи були представлені плоскоклітинними карциномами (рис. 1), за типом пухлинного росту переважав екзо-ендофітний змішаний пухлинний компонент, який розташовувався як у просвіті шийки матки, так і в її стінці.

У пухлинах, видалених у хворих, яким проводилась доопераційна ПТ в інтенсивно-концентраційному режимі (3-тя група), відзначено необоротні структурні зміни — некрози, індуквані опроміненням (рис. 2). Однак останні виявлялися, переважно, дрібноосередковими. Поширена некротизація як обов'язкова передумова девіталізації (нежиттєздатності) фактично не спостерігалася в ендофітній частині пухлини. Наявність явищ променевого фіброзу (рис. 3) у сукупності з осередковими некрозами зумовлювала зменшення вмісту структурно життєздатної пухлинної паренхіми (некроз + фіброз).

У карциномах, видалених у хворих 1-ї групи, які отримували ДПТ на фоні 5-FU, зареєстровано значніші морфологічні зміни, пов'язані з розвитком поширеної некротизації пухлин у екзофітній (рис. 4) і ендофітній частинах шийки матки та розвитком постпроменевого фіброзу. Слід підкреслити, що подібні альтераційно-деструктивні ефекти реалізації пошкоджувальної дії опромінення відбувалися внаслідок підсилюючої дії 5-FU.

Найбільш значні деструктивні зміни РШМ виявлено при мікроскопічному дослідженні карцином у хворих 2-ї групи, тобто у пацієнтів, яким ДПТ проводили на фоні кселоди. Використання такого лікувального підходу сприяло підсиленню антибластомних ефектів ПТ, які проявлялися не лише парціальними (осередковими), але й поширеними (субтотальними) некрозами пухлинної паренхіми (рис. 5) з подальшим розвитком сполучної тканини (рис. 6). За результатами мікроскопічного аналізу змін РШМ важливою ознакою терапевтичного патоморфозу є виникнення кальцифікатів (рис. 7), які є морфологічним маркером клітинної загибелі. Вони утворюються як у некротизованих пластах ракового епітелію, так і в залозистому епітелії шийки матки (рис. 8), що свідчить про глибинну спрямованість антибластомного впливу на всю товщу слизової оболонки шийки матки.

Для уточнення результатів лікувального патоморфозу РШМ використана мікроскопічна морфометрія. Цей методичний підхід дає змогу простежити переваги та недоліки різних доопераційних методів лікування хворих на РШМ (табл. 3).

Таблиця 3

Морфометрична оцінка впливу радіомодифікації на РШМ
Morphometric evaluation of radiomodification influence on CC

Метод передопераційного лікування	Група досліджень	Кількість спостережень	ОЖРПК (M ± m,%)	p*
ДПТ + 5-FU + РПГЕ	1	64	16,4 ± 1,3	p ₁₋₂ < 0,05
ДПТ + кселода	2	21	8,1 ± 0,8	p ₁₋₃ < 0,05
ДПТ + РПГЕ	3	27	40,5 ± 3,4	p ₁₋₄ < 0,05
РПГЕ /тільки операція/	4	28	85,1 ± 6,2	p ₂₋₃ < 0,05
				p ₂₋₄ < 0,05
				p ₃₋₄ < 0,05

Примітка. ОЖРПК — морфометричний показник об'ємного вмісту резидуального пухлинного компонента в пухлинах як сукупність осередків ракових клітин без структурних ознак пошкодження їх ядер, що не підпали під вплив опромінювання або виявилися радіорезистентними при дослідженні операційного матеріалу РШМ; p* — коефіцієнт вірогідності міжгрупових розбіжностей.

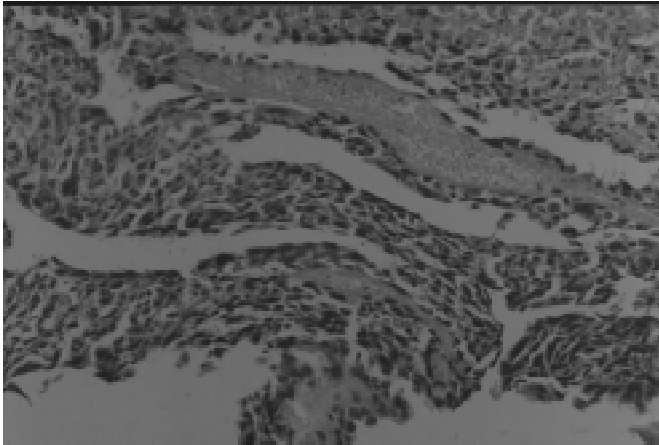


Рис. 1. Плоскоклітинний РШМ, 4-та група (контроль). Гематоксилін-еозин, $\times 200$

Fig. 1. Squamous-cell CC, group 4 (controls). Hematoxylin-eosin, $\times 200$

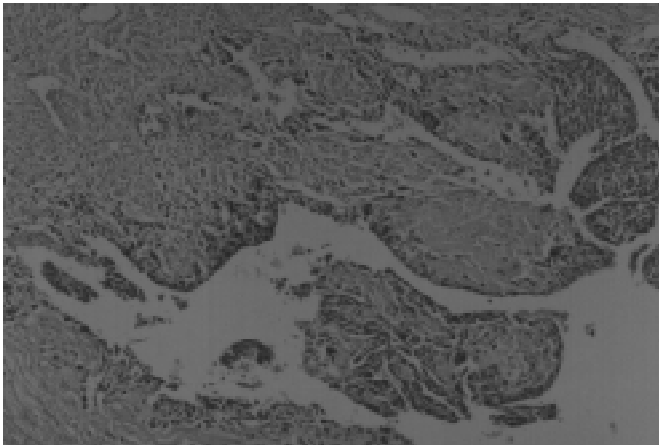


Рис. 2. Осередкові некрози РШМ, 3-тя група. Операційний матеріал. Стан після опромінювання. Гематоксилін-еозин, $\times 120$

Fig. 2. Focal necroses of CC, group 3. Surgical material, post-irradiation state. Hematoxylin-eosin, $\times 120$

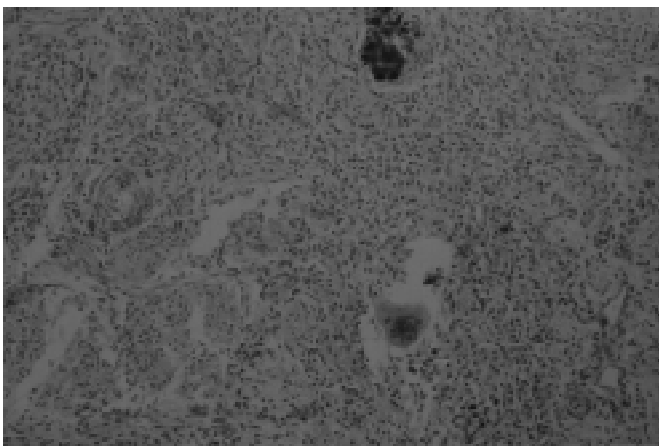


Рис. 3. Фіброз РШМ. Новоутворена сполучна тканина містить дрібні скупчення ракових клітин у стані патологічних мітозів, 3-тя група. Операційний матеріал після опромінювання. Гематоксилін-еозин, $\times 120$

Fig. 3. CC fibrosis. The newly formed connective tissue contains small groups of cancer cells with pathological mitoses, group 3. Surgical material after irradiation. Hematoxylin-eosin, $\times 120$

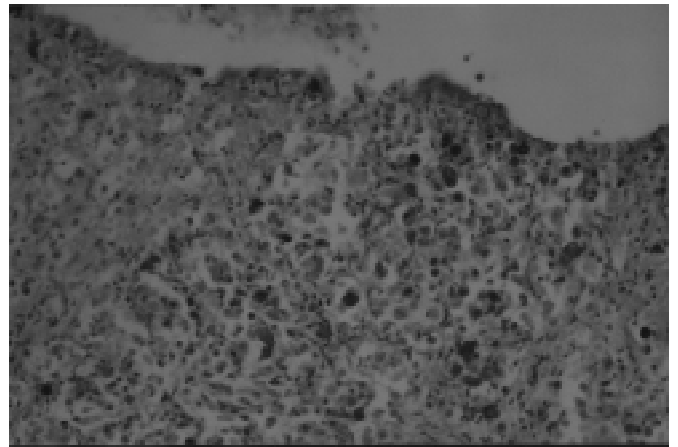


Рис. 4. Поширений некроз екзофітної частини РШМ. Дискомплексція пухлинного пласта на поодинокі ракові клітини, міжклітинний набряк, 1-ша група. Операційний матеріал після ПТ + 5-FU. Гематоксилін-еозин, $\times 120$

Fig. 4. Generalized necrosis of the exophytic portion of CC. Decomposition of the tumor layer into solitary cancer cells, intercellular edema, group 1. Surgical material after irradiation + 5-FU. Hematoxylin-eosin, $\times 120$

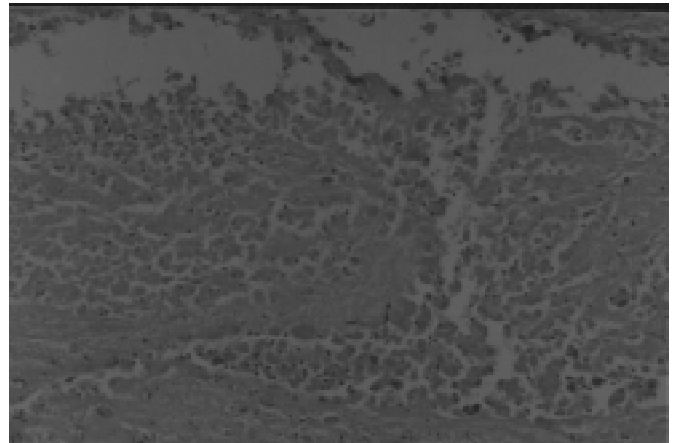


Рис. 5. Поширений некроз РШМ. Загиблі ракові «клітини-тіні» з втратою ядер, 2-га група. Операційний матеріал після ПТ + кселода. Гематоксилін-еозин, $\times 120$

Fig. 5. Generalized necrosis of CC. The dead cancer cells-shadows with lost nuclei, group 2. Surgical material after irradiation + xeloda. Hematoxylin-eosin, $\times 120$

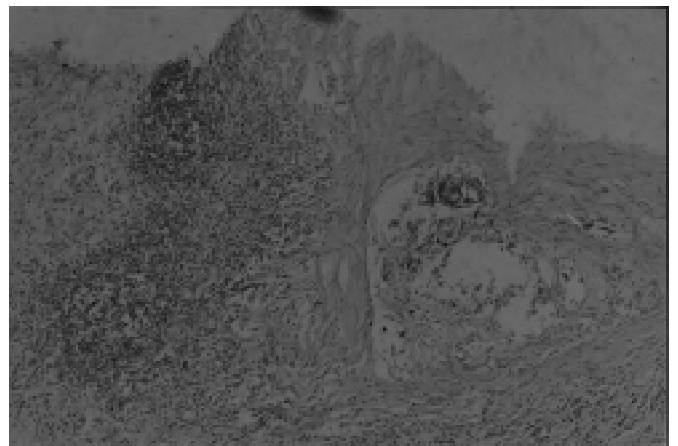


Рис. 6. Замісний фіброз РШМ з осередковим неспецифічним лімфоїдноклітинним інфільтратом, 2-га група. Операційний матеріал після ПТ + кселода. Гематоксилін-еозин, $\times 120$

Fig. 6. Fibrosis replacing CC with focal unspecific lymphoid-cell infiltration, group 2. Surgical material after irradiation + xeloda. Hematoxylin-eosin, $\times 120$

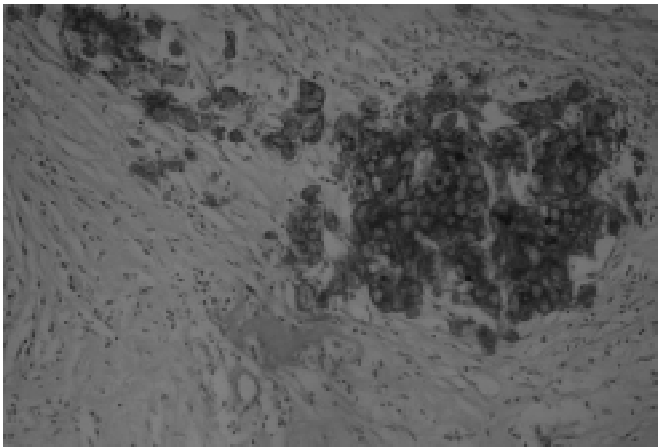


Рис. 7. Велике скупчення кальціфікатів (кальциноз строми) РШМ, 2-га група. Операційний матеріал після ПТ + кселода. Гематоксилін-еозин, $\times 120$

Fig. 7. A large group of calcifications (stroma calcinosis) of CC, group 2. Surgical material after irradiation + xeloda. Hematoxylin-eosin, $\times 120$

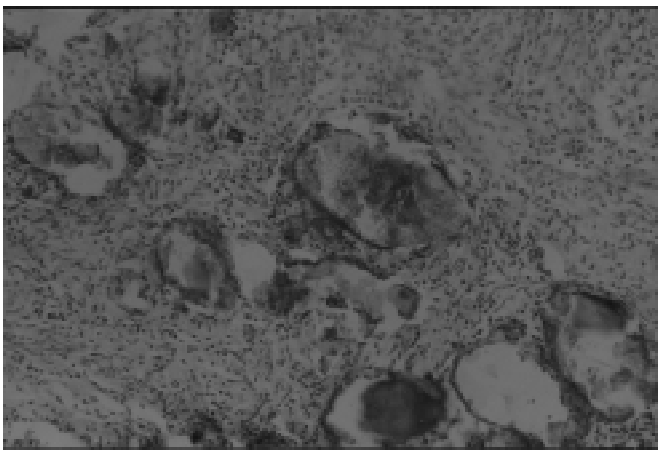


Рис. 8. Кальциноз у місцях загиблого залозистого епітелію шийки матки, 2-га група. Операційний матеріал після ПТ + кселода. Гематоксилін-еозин, $\times 120$

Fig. 8. Calcinosis in the place of dead glandular epithelium of the uterine cervix, group 2. Surgical material after irradiation + xeloda. Hematoxylin-eosin, $\times 120$

Аналіз наведених у табл. 3 медіан ОЖРПК свідчить про вірогідність міжгрупових розбіжностей цього показника. Порівнюючи значення ОЖРПК, можна зробити висновок, що у групі хворих, яким проводилось інтенсивно-концентраційне доопераційне опроміювання, вміст структурно збереженої пухлинної паренхіми у видаленому новоутворі був майже вдвічі меншим, ніж у пацієнток контрольної групи ($p_{3,4} < 0,05$). Доопераційне застосування радіомодифікаторів іонізуючого впливу на РШМ сприяє зростанню вираженості структурних змін, зумовлених протипухлинним впливом ПТ. Так, завдяки 5-FU пошкоджувальна дія ПТ збільшується в 2,5 разу ($p_{1-3} < 0,05$). Використання кселоди

призводить до розвитку найбільш виражених антибластомних ефектів. Дані морфометричного аналізу свідчать про посилення деструктивних ефектів у пухлинах при застосуванні цього препарату в поєднанні з ПТ у 5 разів порівняно з ПТ ($p_{2,3} < 0,05$). Зіставлення показників ОЖРПК свідчить, що використання 5-FU в поєднанні з ДПТ у хворих на РШМ призводить до посилення протипухлинної дії опроміювання. Ще більш виражена девіталізація РШМ спостерігається у хворих, яким ДПТ проводили на фоні кселоди у радіомодифікувальних дозах ($p_{1,2} < 0,05$). Слід підкреслити, що саме у пацієнток цієї групи переважали змішані за характером росту пухлини з вираженим ендofітним компонентом. Показник ОЖРПК у них склав $9,2 \pm 0,7$ порівняно з $26,4 \pm 1,3$ у 1-й групі та $66,7 \pm 2,4$ — у 3-й ($p < 0,05$). Вищезазначене свідчить про те, що кселода в радіомодифікувальних дозах суттєво посилює деструктивні процеси в ендofітних пухлинах шийки матки (рис. 9).

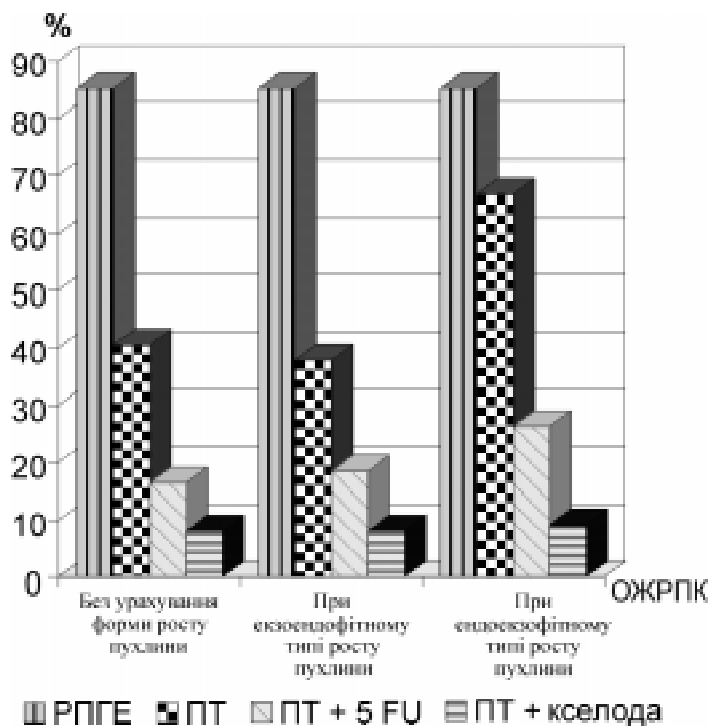


Рис. 9. Лікувальний патоморфоз та вміст ОЖРПК у РШМ після проведення різних видів доопераційної антибластомної терапії з урахуванням форми росту пухлини

Fig. 9. Treatment pathomorphosis and the volume of residual tumor component after various types of pre-operative anti-bl tumor therapy with the account of the tumor growth type

ВИСНОВКИ

1. Якісно-кількісний аналіз лікувального патоморфозу РШМ демонструє різну проти-пухлинну ефективність застосованих засобів доопераційної антибластомної терапії.

2. Зіставляючи ці результати з клінічними даними про токсичність впроваджених засобів лікування, їх вплив на хід операційного втручання та перебіг післяопераційного періоду, можна визначитись відносно переваг застосування препаратів фторпіримідинового ряду і, насамперед, кселоди в радіомодифікувальних дозах у процесі доопераційної променевої терапії хворих на поширені форми РШМ.

Література

1. Голдобенко Г.В., Канаєв С.В. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т.43, № 5. — С. 481–492.
2. Хансон К.П., Дарьялова С.Л., Коноплянников А.Г. и др. // *Там же.* — 1995. — Т.41, № 2 — С. 54–61.
3. Дарьялова С.Л., Бойко С.Л., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 48–55.
4. Голдобенко Г.В., Канаєв С.В. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 361–365.
5. Дарьялова С.Л. // *Рос. онкол. журн.* — 1999. — № 5. — С. 51–55.
6. Ермакова Н.А. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 211–219.
7. Орлова Р.В. // *Там же.* — Т. 3, № 4. — С. 273–280.
8. Fraile R.J., Baker L.H., Buroker T.R. et al. // *Cancer Rec.* — 1980. — Vol. 40. — P. 2223–2228.
9. Mayer R. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 4093–4096.
10. Хруленко Т.В., Шишкіна В.В., Іванкова В.С. та ін. // *УРЖ.* — 2001. — Т. IX, вип. 2. — С. 205–208.
11. Іванкова В.С., Воробйєва Л.І., Галахин К.А., Хруленко Т.В. и др. *Изучение радиомодифицирующего эффекта 5-фторурацила при сочетанной лучевой терапии распространенных форм рака шейки матки // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии: Матер. науч.-практ. конф. — Обнинск, 2002. — С. 82–84.*
12. Іванкова В.С., Воробйєва Л.І., Медведєв В.Є. та співавт. *Роль 5-фторурацилу в комплексному лікуванні раку шийки матки: Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л.Шупика.* — К., 2002. — Вип. 11, кн. 2. — С. 79–83.

Надходження до редакції 20.05.2005.

Прийнято 08.06.2005.

Адреса для листування:
Іванкова Валентина Семенівна,
Інститут онкології АМН України,
вул. Ломоносова 33/43, Київ, 03022, Україна