

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

О.М. Сухіна, В.П. Старенький,
А.В. Свинарєнко, В.С. Сухін,
А.І. Грановська

*ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків*

Доцільність хеморадіотерапії при лікуванні раку шийки матки

**Advisability of chemoradiotherapy at cervical
cancer treatment**

Рак шийки матки (РШМ) посідає п'яте місце серед усіх онкологічних захворювань [1, 2], складаючи 6,8 % злоякісних пухлин у жінок, при цьому частота захворюваності в світі варіює від 10 до 80 випадків на 100 000 жіночого населення [3].

Ефективне використання досягнень сучасної медицини дозволяє з успіхом лікувати хворих на РШМ початкових стадій, проте за наявності несприятливих чинників прогнозу, незважаючи на можливість проведення радикальної хірургії, навіть у цих хворих результати лікування далекі від бажаних. У випадках поширених форм РШМ, особливо за наявності зазначених чинників, результати радикального променевого лікування (ПЛ) залишаються незадовільними через обмежений терапевтичний інтервал підведення доз [4].

Прагнення поліпшити віддалені результати лікування даної категорії хворих привело до ідеї використання засобів, які селективно підсилюють цитотоксичну дію опромінення на пухлину [4], що стало передумовою поєднаного застосування променевої терапії (ПТ) і хемотерапії (ХТ) при РШМ.

Такий підхід має певне теоретичне обґрунтування — синергізм клінічно означає ситуацію, при якій одночасне застосування двох терапевтичних засобів приводить до знищення більшої кількості пухлинних клітин, ніж у разі використання кожного з них окремо [5–8]. У цьому сенсі часто застосовують поняття «радіосенсибілізація», маючи на увазі, що менша доза радіації у поєднанні з хімічним агентом може забезпечити такий же рівень загибелі клітин, якого досягають при ізольованому використанні більшої дози опромінення [9].

Фракціоноване ПЛ пухлин пов'язане з феноменом репопуляції. Слід відзначити, втім, що репопуляція піддається істотному впливу хеморадіотерапії. Клінічні спостереження показують, що 5-фторурацил, мітоміцин С або цисплатин при хемопроменевому лікуванні (ХПЛ) хворих на плоскоклітинний рак виражено зменшують потенціал репопуляції ракових клітин. Термін «адитивність» означає ситуації, при яких обидва компоненти (радіація і лікарський засіб) діють незалежними способами, але кількість загинувших клітин перебільшує розрахунковий ефект їх поєднаного застосування [9].

Протипухлинні препарати підсилюють променеве ушкодження пухлинних клітин за рахунок порушення механізмів репарації ушкодженої ДНК, синхронізації їх вступу до фаз клітинного циклу, найбільш чутливих до променевого ушкодження, зменшення їх кількості у фазі спокою і здатності вбивати резистентні до опромінення пухлинні клітини, які перебувають у стані гіпоксії. Крім того, протипухлинні препарати мають цитостатичний ефект не лише стосовно первинної пухлини і регіонарних метастазів, але й здатні контролювати наявні віддалені метастази [8, 10–13].

Таким чином, поєднане застосування ПТ і ХТ повинно підвищити протипухлинний ефект лікування хворих на РШМ.

Методики радіомодифікації ґрунтуються на радіобіологічних особливостях кінетичних процесів, різниці темпів відновлення, оксигенації і реоксигенації, здатності до репопуляції пухлини і нормальних тканин [14, 15].

Одними з перших радіомодифікаторів, використаних у клінічній практиці ще в 60-ті роки, були препарати гідроксисечовини. Вони пригнічують

продукцію рибонуклеотидної редуктази та індукують блок клітинного циклу у фазі G1–S, коли клітини, особливо чутливі до опромінення, запобігають відновленню сублетальних променевишкюджень і підвищують знищення клітин в умовах гіпоксії. Основним побічним ефектом є міелосупресія. Ранні дослідження, проведені Roswell Park, підтвердили позитивний ефект застосування гідроксисечовини для підвищення радіочутливості РШМ [16].

Аналогічні результати отримані в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (Харків) і Національному інституті раку (Київ) [14, 17].

Деякі антиметаболіти чітко впливають на радіочутливість клітин. Так, активний антиметаболіт урацилу — 5-фторурацил (5-ФУ) перетворюється на 5-фтордезоксидуридин, який блокує активність тимідилатсинтетази. Внаслідок цього припиняється синтез тимідинмонофосфату з дезоксиуридинмонофосфату, а замість тимідинтрифосфату, без якого неможливе конструювання ДНК, утворюється фтордезоксидуридинтрифосфат. У результаті змінюється синтез нової ДНК, порушується реплікація (синтез ДНК-полімеразою нової нитки ДНК за існуючою ниткою ДНК) та репарація ДНК, і, нарешті, настає апоптоз; 5-фторурацил особливо ефективний у вигляді тривалої безперервної інфузії і сприяє акумуляції клітин у S-фазі клітинного циклу [4].

З розвитком клінічної фармакології були створені нові препарати групи фторпіримідинів з принципово новим механізмом цитотоксичної дії (фторафур і кселода) для перорального використання. Фторафур, уперше синтезований ще в 1964 р., має 100 %-ву біодоступність і нижчу токсичність порівняно з 5-ФУ, введеним внутрішньо [5, 10, 18].

Як відомо, радіочутливість підвищує і капецитабін (кселода) — антиметаболіт цитидину, карбамаат фторпіримідину. Після його всмоктування зі шлунково-кишкового тракту і потрапляння в печінку починається ряд реакцій, які зрештою спричиняють утворення 5-ФУ. Після прийому капецитабіну вміст 5-фторурацилу в пухлині в 20–30 разів перевищує той, якого досягають при внутрішньому введенні препарату, причому його концентрація в плазмі й нормальних тканинах істотно менша, ніж у пухлині [19–21].

За даними Miwa M. et al., активність тимідинфосфорилази в пухлинних клітинах у хворих на РШМ значно вища, ніж у здорових та інших пухлинних тканинах, що дає підставу сподіватись на максимальний терапевтичний протипухлинний ефект саме в осіб із РШМ [14, 22].

Іншим антиметаболітом цитидину є гемцитабін (гемзар). Він вбудовується в молекулу ДНК після триетапного (гемцитабінмонофосфат, гемцитабіндифосфат і гемцитабінтрифосфат) внутріклітинного фосфорилування дезоксицитидинкіназою. Внаслідок цього спеціальний фермент, відповідальний за розпізнавання і видалення ушкодженої ланки ДНК, не може проявити свою дію [23].

До радіосенсибілізаторів належить пеметрексед (алімта), який впливає відразу на три найважливіші для клітини ферменти — дигідрофолатредуктазу, тимідилатсинтетазу і гліцинамідрибонуклеотидформілтрансферазу.

Отже, модуляція клітинного циклу за допомогою антиметаболітів є важливим чинником підвищення радіочутливості — 5-ФУ і гемцитабін спричиняють радіочутливість клітин у S-фазі, змінюючи, тим самим, ступінь радіочутливості в клітинному циклі [24, 25].

До радіосенсибілізаторів, безумовно, належать і таксани. Основний механізм, за допомогою якого таксани впливають на радіочутливість — акумуляція клітин в G2- і M-фазах. Доцетаксел може не лише затримувати клітини у G2- і M-фазах, але й ушкоджувати радіорезистентні клітини в S-фазі. При цьому таксани можуть зменшувати радіорезистентність як таксанчутливих, так і таксан-резистентних пухлин. Крім того, таксани здатні підвищувати радіочутливість шляхом поліпшення оксигенації пухлинних клітин [23].

Радіочутливість пухлинних клітин змінюють і інгібітори топоізомераз I і II. Інгібітори топоізомерази I, топотекан та іринотекан (камптотекіни), які є потенційними радіомодифікаторами, становлять напівсинтетичний аналог рослинного алкалоїду камптотецину, який зв'язується з комплексом «Топоізомераза I-ДНК», утворюючи немовби потрійний комплекс, який блокує ферменти ДНК, що забезпечують її репарацію. В результаті цього не відбувається відновлення розірваної нитки ДНК. Клітини затримуються в

G2-фазі і потім гинуть. Необхідно відзначити, що в пухлинній тканині концентрація топоізомерази I значно перевершує таку в нормальних тканинах. Особливо високий вміст топоізомерази I в клітинах раку товстої кишки і стравоходу. Активним метаболітом іринотекану є SN-38, який утворюється в печінці, виділяється з жовчю і, всмоктуючись із кишечника знов у кров, «працює» як інгібітор топоізомерази [26]. Особливістю топоізомерази є його здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр [23].

Інгібітор топоізомерази II — етопозид (VP-16) на відміну від інгібіторів топоізомерази I викликає нерепарований розрив не в одній, а відразу в двох нитках ДНК, що і веде до клітинної смерті шляхом апоптозу. Етопозид справляє вплив на пізню S- і ранню G2-фази. Він також порушує перехід клітин із S- в G2-фазу [9].

Добре відомо, що основний механізм дії на клітини іонізуючої радіації — це ушкодження ниток ДНК, тобто поява розриву однієї або двох ниток. Аналогічний ефект характерний і для інгібіторів топоізомерази. Тому їх поєднання з опроміненням так зацікавлює науковців. Комплексні сполуки платини — цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин (елоксатин) — також належать до сполук, які можна використовувати одночасно з іонізуючою радіацією.

Завдяки проведенню хемопроменевої терапії (ХПТ) поліпшується локальний контроль над пухлиною і знижується частота віддаленого метастазування [13, 27]. Причому, якщо на ранніх стадіях ХТ, насамперед, спрямована на потенціювання місцевого ефекту від ПТ, то при пізніших стадіях захворювання ХТ має пригнічувати віддалене метастазування, що й визначає відмінності у виборі як самих цитостатиків, так і інтенсивності проведення цього лікування [19, 28]. Головною метою є підвищення безпосереднього об'єктивного ефекту і поліпшення якості життя [19, 29].

Застосування ХТ і ПТ може бути послідовним (спочатку використовується один метод, а потім інший), або одночасним (призначаються відразу два методи). Послідовне використання ПТ на першому етапі і медикаментозної терапії на другому видається малоперспективним, зважаючи на виражені фіброзні зміни в зоні опромінення і складність потрапляння протипухлинних препа-

ратів у зону пухлинного зростання. Найчастіше використовують іншу послідовність, при якій на першому етапі виконують хемотерапію (неoad'ювантну) [8].

На підставі даних, про 9 рандомізованих досліджень, представлених Гюляндіним С.А., проведення неoad'ювантної ХТ не дало поліпшення безпосередніх і віддалених результатів поєднаної ПТ поширеного РШМ. Навпаки, у 8 з 9 випадків результати були гіршими, ніж тільки при ПТ, а в 1 дослідженні це погіршення вірогідно зменшило тривалість життя хворих. Отримані результати можна пояснити тим, що проведення ХТ на першому етапі приводить до елімінації чутливих клітинних клонів і появи клітин, резистентних як до хемотерапії, так і до подальшої ПТ. Саме селекція в результаті ХТ резистентних до ПТ пухлинних клітин може пояснити невдачу останньої [8].

Вивчення дії передопераційної хемо- і радіо-хемотерапії продемонструвало їх ефективність — зменшення розмірів пухлини і тим самим поліпшення умов для проведення оперативного втручання [13, 28, 30].

Використання таких цитостатичних агентів, як 5-ФУ, капецитабін, метотрексат і цисплатин в радіомодифікувальних дозах у процесі опромінення хворих на РШМ, збільшує ступінь регресії пухлинних утворів і прискорює її темпи [31–33].

Дані літератури, безперечно, свідчать про доцільність призначення хеморадіотерапії, що на сьогодні вже загально визнано в комплексному лікуванні хворих на РШМ, незважаючи на відсутність єдиної думки про те, який із режимів ХТ слід поєднувати з ПТ і в якій дозі [34].

За даними дослідження GOG-125, у хворих на РШМ зі стадією ІВ, яким проводили променево або хемопроменево лікування, встановлено, що максимальна толерантна доза цисплатину становить 40 мг/м² при щотижневому застосуванні протягом 6 тижнів з одночасною ПТ. Поєднане використання ПТ і цитостатика задовільно переносилося хворими і, що особливо важливо, значно зменшувало частоту місцевого рецидивування (16 проти 39 % у групі хворих з ПТ), що привело до значного збільшення тривалості життя. Трирічна виживаність у групах ХПТ і ПТ склала 84 і 68 % [5, 23, 35]. Аналогічні результати отримані і в роботі [36]: застосування конкурентної

ХТ цисплатином у дозі 40 мг/м² у вигляді щотижневих інфузій (всього до 5 циклів) на фоні проведення ПТ позитивно вплинуло на результати лікування хворих на РШМ.

Інші дослідники встановили, що використання цисплатину в ХПЛ щодня в дозі 6 мг/м²/добу, зі збільшенням її на 0,5 мг/м²/добу, що відповідає тижневій дозі 40 мг/м², показало кращий ефект порівняно з щотижневою інфузією в дозі 40 мг/м² [37].

За даними НДІ онкології ім. М.М. Петрова, у хворих на операбельний РШМ використання цисплатину в дозі 20 мг/м² щотижня сприяло частковому регресу пухлини (понад 50 %) у 87,1 % хворих, порівняно з 69,8 % у пацієнтів, яким проводили передопераційне опромінення без ХТ. Дворічна загальна і безрецидивна виживаність склала 92,6 проти 80,8 і 89,4 проти 77,8 % відповідно [6, 7, 38].

Nedaplatin (254-S) — препарат, аналог цисплатину, розроблений і досліджений у Японії, є новою структурою, яка включає гліколатну кільцеву сполуку з атомом платини як бідентатний ліганд. Kamiura S. et al. провели невелике дослідження з використанням недаплатину в дозі 70 мг/м² в 1-й і 29-й дні при ХПЛ пацієнтів з РШМ. Хворі перенесли лікування задовільно, була відзначена помірна гематологічна токсичність [39].

Досліджено використання топотекану в дозі 0,5 мг/м²/добу зі збільшенням дози на 0,25 мг/м²/добу протягом 5 днів (1–5 і 22–26 днів) при проведенні дистанційної ПТ у хворих на РШМ. При підвищенні дози топотекану була відмічена виражена гематологічна токсичність, і автори дійшли висновку, що його оптимальна доза — 1 мг/м²/добу [40]. Разом з цим в іншому дослідженні доведено, що оптимальна доза топотекану — 0,5 мг/м²/добу при проведенні дистанційної ПТ і брахітерапії низької інтенсивності дози у даної категорії хворих [41].

Опубліковані дані II фази досліджень, в яких 28 хворим на РШМ стадій ІВ–ІІА проводили ХПЛ з подальшою операцією. У 85,7 % пацієнток мала місце стадія ІВ. При хемотерапії щотижня вводили гемцитабін у дозі 350 мг/м², всього 6 циклів. На фоні лікування в 17,8–35,7 % випадків відмічена гастроінтестинальна і гепатологічна токсичність 3-го і 4-го ступенів. Клінічно/патоло-

гічно повний регрес пухлини склав 86 і 39 % відповідно. У 3 (11 %) пацієнток трапився рецидив захворювання, 2 з них уже померли [42].

Проведено велике багатоцентрове дослідження використання мітоміцину С при ПТ у хворих на РШМ у дозі 15 мг/м² протягом 1-го і 6-го тижнів лікування. Незважаючи на те, що не було виявлено відмінностей у чотирирічній загальній виживаності хворих, безрецидивна виживаність істотно відрізнялася (71 проти 44 %) у тих з них, яким ПТ проводили без застосування мітоміцину С [43].

Доксорубіцин (епірубіцин) є добрим радіомодифікатором при лікуванні деяких захворювань, зокрема РШМ [44, 45].

В останні десятиріччя проводяться дослідження з використання комбінації хемопрепаратів у хворих на РШМ, що отримували радіо-хемотерапію [4].

Так, онкологічна група променевих терапевтів (RTOG) провела дослідження (RTOG-9001), в якому хворим зі стадією ІВ–ІІА (розмір пухлини від 5 см або з наявністю уражених тазових лімфатичних вузлів) проводили або променеве, або хемопротеневе лікування з використанням цисплатину в дозі 75 мг/м², з подальшою 96-годинною інфузією фторурацилу 1 г/м² в 1-й і 29-й дні. Хемопротеневе лікування значно знизило частоту виникнення місцевих і віддалених рецидивів. Загальна виживаність хворих склала 73 %, в порівнянні з 58 % у пацієнтів, яким виконували тільки ПТ [47].

Хворим на РШМ проводили ХПЛ з цисплатин/карбоплатином і паклітакселом. Визначено, що толерантна доза паклітакселу склала 50 мг/м² при щотижневому введенні на фоні дистанційної ПТ з використанням цисплатину в дозі 50 мг/м² кожної 21-ї доби, що є безпечним і ефективним у лікуванні таких пацієнток [48].

В іншому дослідженні 15 хворим на РШМ проводили ПТ із введенням паклітакселу в дозі 50 мг/м² і карбоплатину 1,5 АУС, зі збільшенням дози на 0,5 АУС. Толерантна доза для карбоплатину визначена 2,5 АУС і 50 мг/м² для паклітакселу. Загальна і безрецидивна виживаність склала 86 і 80 %, відповідно [49].

У 2007 році опубліковані результати II фази досліджень 33 хворих на РШМ стадій ІВ–ІІА, яким проводили ПТ і 2–3 цикли ХТ: паклітаксел

135 мг/м² і карбоплатин 450 мг/м² кожні 4 тижні. Трирічна загальна і безрецидивна виживаність хворих склала 89, 91, 88, 50 %, і 67, 91, 88, 50 % відповідно стадії до захворювання [47, 50].

М. Candelaria et al. представили дані чотирьох клінічних досліджень II фази лікування хворих на РШМ стадій ІВ2–ІІВ. Хворим 4 груп проводили неоад'ювантну хемо- або хемопроменеву терапію: 1-ша група — 3 цикли цисплатину 100 мг/м² і гемцитабіну 1000 мг/м² кожну 21-шу добу, 2-га група — 3 цикли оксаліплатину 130 мг/м² і гемцитабіну 1250 мг/м² кожну 21-шу добу, 3-тя група — карбоплатин 300 мг/м² і паклітаксел 175 мг/м², 4-та група — ХПТ із щотижневим (6 циклів) введенням цисплатину 40 мг/м² або цисплатину 40 мг/м² з гемцитабіном 125 мг/м². У 86% пацієнток після цієї терапії було виконано хірургічне лікування: у 1-й групі — в 56% випадків, в 2-й — у 80, у 3-й — у 95, у 4-й — у 100 і 95 %, відповідно. Патогістологічно повний і частковий регрес пухлини знайшли: у 1-й групі — в 26 і 74% випадків, у 2-й — в 37,5 і 62,5 %, у 3-й — в 19,5 і 80,5 %, у 4-й — в 47,5/58,0 і 52,5/42,0% відповідно. Рецидив захворювання виявили у 29 (18,9%) хворих, з них при повному регресі пухлини у 4 з 60 (6,6 %). П'ятирічної загальної виживаності досягнуто в 98,3% пацієнтів з повною регресією пухлини порівняно з 83,0% в обстежених із її частковою регресією [51].

Дослідження останніх років показали, що фторпіримідини мають тропність до пухлинної тканини РШМ за рахунок поєднання високої концентрації в ній ферменту тимідинфосфорилази та особливості вибіркового механізму дії. Застосування радіохемотерапії з фторпіримідинами підвищило ефективність консервативного лікування місцевопоширеного РШМ [31, 52, 53].

Так, хворим на РШМ стадій ІВ-ІІВ Т2b-3bN0-1M0 проводили поєднану ПТ на фоні фторафуру в дозі 400 мг двічі на добу. У 36,8 і 42,1 % випадків відзначено відповідно повну і часткову регресію пухлини [10]. Хемопроменеве лікування з попередньою синхронізацією новоутвору 5-фторурацилом дало можливість у 79,3 % випадків отримати повний регрес пухлини при III стадії РШМ порівняно з 52,6% при стандартній поєднаній ПТ, що сприяло збільшенню трирічної безрецидивної виживаності до 74,5 % в порівнянні з 42,9 % відповідно [53].

При аналізі результатів застосування капецитабіну як радіомодифікатора передопераційного курсу ПТ у хворих на операбельний РШМ, які проходили лікування в Національному Інституті раку МОЗ України (Київ), виявлено, що проведення передопераційної ПТ дозволило вдвічі зменшити об'єм пухлинної тканини; вживання 5-фторурацилу — в 2,5 разу, а капецитабіну — в 8 разів [10, 14].

Порівняльний аналіз використання передопераційного курсу дистанційної ПТ (СОД 25–30 Гр) з 5-ФУ в разовій дозі 250 мг і без нього, з подальшим хірургічним лікуванням хворих на РШМ стадій ІВ2–ІІВ показав, що в осіб, яким проведена ХПТ з 5-ФУ, в 52,9% випадків спостерігався регрес пухлини (повний регрес — у 27,9, частковий — у 25,0 %). Загальна п'ятирічна виживаність пацієнтів залежно від методики лікування склала 84,3 і 79,4 % відповідно, п'ятирічна безрецидивна виживаність — 76,7 і 71,0% відповідно [54, 55].

Проведення дистанційної ПТ у СОД 30 Гр і внутріпорожнинної ПТ у СОД 20 Гр та 5-ФУ на фоні антибіотикотерапії у 47 хворих на РШМ стадії ІВ дозволило згодом у 19 (40,4%) з них виконати хірургічне лікування [52].

Декілька проспективних досліджень передопераційної радіохемотерапії з використанням цисплатини і 5-ФУ були представлені на II фазі. За даними Resbeut et al., повний патологічний регрес пухлини відмічено в 40 % (з 40 осіб) зі стадією ІВ–ІVА. За даними Jurado et al., величина даного показника склала 67,5 % (з 40 хворих), проте загальна і безрецидивна виживаність хворих становила 100 і 93% відповідно, при терміні спостереження 9 років [51].

Таким чином, наведені дані безперечно свідчать про доцільність застосування хеморадіотерапії в комбінованому і поєднаному променевому лікуванні хворих на РШМ, що збільшує ступінь регресії пухлини і дозволяє привести її в операбельний стан. Синергізм цитотоксичних ефектів підсилює регресію пухлини, сприяючи тим самим збільшенню терміну безрецидивної виживаності. Проте залишаються невирішеними проблеми вибору дози й адекватної схеми хемопрепаратів.

Література

1. Bellone S., Frera G., Landolfi G. et al. // *Gyn. oncol.* – 2007. – Vol. 106. – P. 513–520.
2. Fuhrman C.B., Kilgore J., LaCoursiere Y.D. et al. // *Ibid.* – 2008. – Vol. 110. – 93–98.
3. Григорьева И.Н., Кедрова А.Г., Глазкова О.А. и др. // *Опухоли жен. репродукт. сист.* – 2007. – № 3. – 54 с.
4. Иванкова В.С., Воробйова Л.Л., Медведев В.Є. та ін. Роль 5-фторурацилу в комплексному лікуванні раку шийки матки // *Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика.* – К., 2002. – Т. 2, № 11. – С. 79–84.
5. Ермакова Н.А. // *Практ. онкол.: Рак шийки матки.* – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 211–219.
6. Павлова Т.Д. и др. *Онкогинекология: учеб. пособие для врачей онкогинекологов и акушеров-гинекологов.* – Харьков, 2006. – С. 37–142.
7. Баранов С.Б., Гусейнов К.Д. // *Вопр. онкол.* – 2003. – № 5. – С. 612–614.
8. Тюляндин С.А., Марьина Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шийки матки // *Матер. VII Рос. онкол. конгр.* – 2003. – С. 111–114.
9. Канаев С.В. Обоснование использования цитостатиков в качестве радиосенсибилизаторов при химиолучевом лечении злокачественных опухолей // *Сб. статей XII Рос. онкол. конгр.* – М., 2008. – С. 125–129.
10. Иванкова В.С., Хруленко Т.В., Г.О. Курило та ін. // *Промен. діагн., промен. тер.* – 2007. – Т. 3. – С. 61–65.
11. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии со злокачественными опухолями: Метод. рекомендації. – М., 1996. – 11 с.
12. Моисеенко В.М., Телетаева Г.М., Орлова Р.В. и др. // *Вопр. онкол.* – 2004. – № 3. – С. 304–310.
13. Давыдов М.И., Летагин В.П., Кузнецов В.В. // *МИА.* – 2007. – Гл. 17. – С. 196–228.
14. Хруленко Т.В. // *Промен. діагн., промен. тер.* – 2005. – Т. 1. – С. 71–76.
15. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* – 2000. – № 1. – С. 48–55.
16. Symonds R.P., Collingwood M., Kirwan J. et al. // *Cancer treat. rev.* – 2004. – Vol. 30. – P. 405–414.
17. Сухіна О.М., Немальцова О.А., Грищенко Т.П. // *УРЖ.* – 2005. – Т. XIII, вип. 3. – С. 413–415.
18. Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. // *Совр. онкол.* – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 1–5.
19. Болтенко А.И. // *Вестн. ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий» РФ.* – № 8. – М., 2006. – С. 57–63.
20. Torrecillas L., Ballesteros G., Cervantes P. // *Proc. ECCO.* – 2003. – Vol. 12. – P. 163.
21. Stokes Z., Symonds P., Habeshaw T. et al. // *Gyn. oncol.* – 2005. – Vol. 97. – P. 790–795.
22. Miwa M., Ura M., Nishida M. et al. // *Eur. J. cancer.* – 1998. – Vol. 34. – P. 1274–1281.
23. Candelaria M., Garcia-Arias A., Cetina L. et al. // *Radiat. oncol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 15.
24. Купрієнко М.В., Семикоз Н.Г., Шлопов В.Г. *Рак шийки матки: вирішення проблем радикального лікування і збереження якості життя хворих.* – Донецьк: Каштан, 2005. – 380 с.
25. Иванкова В.С., Лазар А.П., Курило Г.О. та ін. // *Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика.* – 2002. – Т. 2, № 11. – С. 84–90.
26. Проценко С.А. *Поиски путей индивидуализации противоопухолевой терапии // Сб. статей XII Рос. онкол. конгр.* – М., 2008. – С. 98–102.
27. Morice P., Uzan C., Zafrani Y. et al. // *Gyn. oncol.* – 2007. – Vol. 107. – P. 122–124.
28. Gonzblez-Martín A., Gonzblez-Cortijo L., Carballo N. et al. // *Ibid.* – 2008. – Vol. 110. – P. 36–40.
29. Демидова Л.В. *Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шийки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* – М., 2006. – С. 36.
30. Bader A., Petru E., Winter R. // *Gyn. oncol.* – 2007. – Vol. 105. – P. 269–272.
31. Иванкова В.С., Хруленко Т.В. та ін. // *Здор. женщ.* – 2005. – № 2 (22), – Ч. 2. – С. 35–39.
32. Винокуров В.Л. // *Вопр. онкол.* – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 656–663.
33. Косенко И.А. *Прогностические критерии РШМ и их связь с методами лечения // Матер. III съезда онкологов СНГ.* – Минск, 2004. – С. 201–202.
34. Харитонова Т.В. *Рак шийки матки: актуальность проблемы, принципы лечения // Матер. II межрегион. онкол. конф.* – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 8–9.
35. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. // *Gyn. oncol. group study. New Engl. J. med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1144–1153.
36. Carmo C.C., Luiz R.R., Silva G. // *Gyn. oncol.* – 2008. – Vol. 111. – P. 271–275.
37. Mitsuhashi A., Uno T., Tanaka N. et al. // *Ibid.* – 2005. – Vol. 96. – P. 194–197.
38. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. // *Практ. онкол.* – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 200–210.
39. Kamiura S., Kobayashi K., Ohira H. et al. // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2001. – Vol. 28. – P. 979–986.
40. Dunton C.J., King S.A., Neufeld J. et al. // *Gyn. oncol.* – 2002. – Vol. 85. – P. 185–187.
41. Bell M.C., Davidson S.A., Mathis J.M. et al. // *Ibid.* – 2001. – Vol. 80. – P. 128–131.
42. Yessaian A.A., Roman L.D., Tsao-Wei D.D. et al. // *Ibid.* – 2008. – Vol. 108. – P. 100.
43. Roberts K.B., Urdaneta N., Vera R. et al. // *Int. J. cancer.* – 2000. – Vol. 90. – P. 206–223.
44. Jagetia G.C., Nayak V. // *Strahlent. onkol.* – 2000. – Vol. 176. – P. 422–428.
45. Wong L.C., Ngan H.Y., Cheung A.N. et al. // *J. Clin. oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2055–2060.
46. Харитонова Т.В. // *Совр. онкол.* – 2005. – № 3. – Т. 7. – С. 135–141.
47. González-Cortijo L., Carballo N., González-Martín A. et al. // *Gyn. oncol.* – 2008. – Vol. 110. – P. 45–48.
48. Cerrotta A., Gardan G., Cavina R. et al. // *Eur. J. Gyn. oncol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 115–119.
49. Rao G.G., Rogers P., Drake R.D. et al. // *Gyn. oncol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 168–172.
50. Lee M.-Y., Wu H.-G., Kim K. et al. // *Ibid.* – 2007. – Vol. 104. – P. 95–99.
51. Candelaria M., Chanona-Vilchis J., Cetina L. et al. // *Int. semin. surg. oncol.* – 2006. – Vol. 3. – P. 3.
52. Семикоз Н.Г., Думанський Ю.В., Купрієнко М.В. та ін. // *УРЖ.* – 2004. – Т. XII, вип. 2. – С. 201–202.
53. Сухіна О.М., Немальцова О.А., Свиначенко А.В. та ін. *Спосіб хрономодульованої хеморадіотерапії іноперабельних форм раку шийки матки і прямої кишки: Метод. рекомендації.* – Харків, 2006. – 12 с.
54. Вінницька А.Б. // *Пром. діагн., пром. тер.* – 2004. – № 3. – С. 65–67.
55. Вінницька А.Б. // *Укр. мед. альманах.* – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 38–39.

Надходження до редакції 01.12.2010.

Прийнято 27.01.2011.

Адреса для листування:
Сухіна Олена Миколаївна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна