

<sup>1</sup>Л.Г. Розенфельд,<sup>2</sup>М.М. Колотілов,<sup>1</sup>Г.Т. Божко,<sup>3</sup>Т.М. Бабкіна<sup>1</sup>Інститут отоларингології  
ім. О.С. Коломійченка, Київ,<sup>2</sup>Науково-практичний центр  
променевої діагностики  
НАМН України, Київ,<sup>3</sup>Національна медична  
академія післядипломної  
освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

## Спосіб оцінки ефективності променевої терапії хворих на рак верхньощелепної пазухи

### A method of radiation therapy efficacy assessment in maxillary sinus cancer

**Цель работы:** Разработать способ оценки васкуляризации и радиочувствительности злокачественных опухолей верхнечелюстной пазухи путем гистографического анализа нативной и рентгеноконтрастированной структуры КТ-изображений новообразований.

**Материалы и методы:** Диагностические КТ-исследования 36 больных в возрасте 33–59 лет с плоскоклеточным неороговевающим раком T2N0M0 верхнечелюстной пазухи. Анализ диагностических КТ-изображений, полученных до и после рентгеноконтрастирования, выполняли с использованием функции Evaluate ROI; анализ не менее 3 томограмм, выполненных в аксиальной плоскости, проходящей через максимальный диаметр опухоли; выбор относительно однородной зоны для анализа в центре опухоли; мануальные вычерчивания зоны интереса квадратной формы площадью  $0,5 \text{ см}^2 \pm 5\%$ ; измерение минимальной, среднеарифметической и максимальной рентгеновской плотности ( $P_{\text{мин}}$ ,  $P_{\text{са}}$ ,  $P_{\text{макс}}$ ) не менее 3 раз; повторение предыдущих этапов для анализа томограмм после рентгеноконтрастирования.

**Результаты:** Основным признаком опухолевого поражения на КТ-изображениях — наличие в верхнечелюстной пазухе мягкотканного новообразования со следующими денситометрическими характеристиками:

$$P_{\text{мин}} = (28,0 \pm 0,3) \text{ ед. X};$$

$$P_{\text{са}} = (45,0 \pm 3,8) \text{ ед. X};$$

$$P_{\text{макс}} = (56,0 \pm 0,4) \text{ ед. X}.$$

Гипоксическая популяция клеток в разных субобъемах образования определяет его радиорезистентность, а гипероксическая — радиочувствительность.

**Выводы:** Разработан способ прогнозирования радиочувствительности рака верхнечелюстной пазухи.

**Ключевые слова:** рак, верхнечелюстная пазуха, КТ, радиочувствительность, гистографический анализ.

**Мета роботи:** Розробити спосіб оцінки васкуляризації та радіочутливості злоякісних пухлин верхньощелепної пазухи шляхом гистографічного аналізу нативної і рентгеноконтрастованої структури новоутворів на КТ-зображеннях.

**Матеріали і методи:** Результати КТ-досліджень 36 хворих віком 33–59 років із плоскоклітинним незроговілим раком T2N0M0 верхньощелепної пазухи. Опрацювання діагностичних КТ-зображень, отриманих до та після рентгеноконтрастування з використанням функції Evaluate ROI; аналіз не менше 3 томограм, виконаних у аксіальній площині, які проходять через максимальний діаметр пухлини; вибір відносно однорідної зони для аналізу в центрі пухлини; мануальні креслення зони інтересу квадратної форми площею  $0,5 \text{ см}^2 \pm 5\%$ ; виконання вимірювань мінімальної, середньоарифметичної і максимальної рентгеновської густини ( $\Gamma_{\text{мін}}$ ,  $\Gamma_{\text{са}}$ ,  $\Gamma_{\text{макс}}$ ) не менше 3 разів; повторення попередніх етапів для аналізу томограм після рентгеноконтрастування.

**Результати:** Основна ознака пухлинного ураження на КТ-зображеннях — наявність у верхньощелепній пазусі м'якотканного новоутвору з денситометричними характеристиками:

$$\Gamma_{\text{мін}} = (28,0 \pm 0,3) \text{ од. Г}; \Gamma_{\text{са}} = (45,0 \pm 3,8) \text{ од. Г}; \Gamma_{\text{макс}} = (56,0 \pm 0,4) \text{ од. Г}.$$

Гіпоксична популяція клітин у різних суб'ємах новоутвору визначає його радіорезистентність, гіпероксична — радіочутливість.

**Висновки:** Розроблено спосіб прогнозування радіочутливості раку верхньощелепної пазухи.

**Ключові слова:** рак, верхньощелепна пазуха, КТ, радіочутливість, гистографічний аналіз.

Радіочутливість пухлини — це її чутливість до ушкоджувальної дії іонізуючого випромінювання. На думку І.В. Касьяненко та співавторів (1992, 1996), радіочутливість слід розуміти як синонім радіо-

**Objective:** To work out a method of assessment of vascularization and radiosensitivity of maxillary sinuses malignancies by means of histographic analysis of native and x-ray contrasted structure of the tumor on CT images.

**Material and Methods:** CT findings of 36 patients aged 33–59 with squamous-cell non-keratinized T2N0M0 tumors of the maxillary sinuses were analyzed. Diagnostic CT images obtained before and after x-ray contrast administration were processed using Evaluate ROI function. At least 3 slices crossing maximum tumor diameter were used. A relatively homogeneous zone in the center of the tumor was chosen. A square zone of interest measuring  $0.5 \text{ cm}^2 \pm 5\%$  was drawn manually. Minimum, mean arithmetic and maximum x-ray density ( $D_{\text{min}}$ ,  $D_{\text{mean}}$ ,  $D_{\text{max}}$ ) were measured at least 3 times. The above stages of image analysis were performed after x-ray contrast administration.

**Results:** The main CT sign of the tumor involvement was presence of a soft-tissue formation with the following densitometric characteristics

$$D_{\text{min}} = (28.0 \pm 0.3) \text{ HU};$$

$$D_{\text{mean}} = (45.0 \pm 3.8) \text{ HU};$$

$$D_{\text{max}} = (56.0 \pm 0.4) \text{ HU}$$

in the maxillary sinus.

Hypoxic cell population in various subvolumes of the tumor determined its radioristance, hyperoxic – radiosensitivity.

**Conclusion:** A method of prognosis of radiosensitivity of maxillary sinus cancer was worked out.

**Key words:** cancer, maxillary sinus, CT, radiosensitivity, histographic analysis.

ураження, яке визначається кровопостачанням, ступенем гіпоксії клітин (особливо в центральних ділянках новоутвору), розміром пухлини і фракцією радіорезистентних клітин. Ефектив-

ність променевої терапії (ПТ) в кожному випадку залежить від особливостей перебігу патологічного процесу та реактивності організму. А саме пухлини однакової гістологічної будови, розміру й локалізації, піддані ідентичному опроміненню, у різних хворих регресують із різною швидкістю. Променева терапія не є етіопатогенетичним засобом лікування раку, і результат цього опромінення для індивідуального прогнозу залишається неточним (М.М. Власова, 2003).

Прогнозування ефективності лікування злоякісних пухлин надзвичайно актуальне як для класичної рутинної ПТ, так і для варіантів її застосування з лікарськими засобами з метою радіомодифікації. У зв'язку з гетерогенністю злоякісної пухлини відносно радіочутливості стратегія ПТ має бути принципово індивідуальною залежно від того, якими є параметри складових новоутвору (швидкість росту, гіпоксична фракція, реоксигенація, репарація сублетальних ушкоджень і т. ін.): в одній ситуації найбільш ефективним може бути гіперфракціонування, в іншій — рутинний курс ПТ по 2 Гр щодня (С.П. Ярмоненко, 1992). Клінічний висновок про ступінь радіочутливості пухлини може бути обґрунтовано винесено тільки за часом появи рецидиву після ПТ (А.В. Важенин, 1997, 2003).

Проведені в радіоонкології й радіобіології дослідження можна поділити на «пояснювальні» й «прагматичні» (Fowler, 1980). Метою перших є вивчення молекулярних і клітинних процесів, що відбуваються при опроміненні, і виявлення

факторів резистентності пухлин, які потім можуть бути еліміновані при лікуванні. Другі повинні безпосередньо сприяти вдосконаленню ПТ.

Фактори прогнозу виживаності хворих без рецидивів і метастазів після ПТ та чинники радіочутливості злоякісних пухлин наведені в табл. 1.

Представлені в табл. 1 дані давно є загальновідомими. Практично всі морфологічні та частинна клінічних факторів можуть бути вимірні, визначені за тими чи іншими інвазивними або неінвазивними технологіями діагностики різного ступеня складності й прийнятності, з певними витратами засобів і часу. Реально цілком обґрунтовано використовується тільки патогістологічне дослідження біоптату, що є необхідним але недостатнім.

Радіочутливість злоякісних пухлин і виживаність хворих після ПТ це результат багатьох, часом різноспрямованих процесів (див. табл. 1), серед яких васкуляризації й перфузії належить важлива (певною мірою підтверджена результатами наших досліджень), але далеко не у всіх випадках, провідна роль.

Злоякісні пухлини людини надзвичайно гетерогенні за кровопостачанням і рівнем напруги кисню. За цими ознаками розрізняють новоутвори не тільки різного гістогенезу, але й однакової гістологічної будови. Важливе значення васкуляризації в радіочутливості пухлин неодноразово підкреслювалося в літературних джерелах (С.Б. Балмуханов і співавт., 1986, А.В. Важенин, 1997, 2003).

Таблиця 1

Фактори прогнозу виживаності хворих (С.Б. Балмуханов і співавт., 1986; А.В. Важенин, 1997, 2003)  
*Factors of survival prognosis (С. Б. Балмуханов і співавт., 1986; А.В. Важенин, 1997, 2003)*

Фактори прогнозу			
виживаності		радіочутливості	
Клінічні	Морфологічні	Клінічні	Морфологічні
Стадія	Гістологічна структура	Маса пухлини	Гістологічна структура
Маса пухлини	Ступінь диференціювання пухлинних клітин	Характер росту	Ступінь диференціювання
Форма росту	Лімфоплазмноклітинна інфільтрація	Швидкість росту, час подвоєння	Щільність судинної мережі
Швидкість росту, час подвоєння	Ступінь патоморфозу	Локалізація	Швидкість кровотоку
Локалізація		Стан навколишніх тканин	Наявність осередків некрозу
Стан хворого		Супутні захворювання	Проліферативна активність
Адекватність лікування		Регресія на початку ПТ	
Швидкість регресії пухлини		Стать	

У праці С.Б. Балмуханова і співавт. (1986) показано, що васкуляризація раку шийки матки й раку гортані може бути прогностичним чинником при їх променевої терапії (табл. 2).

Гістологічне дослідження біопсійного матеріалу, використовуване в зазначених працях, не дає повного уявлення щодо васкуляризації пухлини в усьому її обсязі. Обмеженням є необхідність взяття великої кількості біопсій. Ця обставина зумовила пошук інших методів якісного визначення ступеня васкуляризації та радіочутливості пухлинної тканини. Основною інформативною технологією планування ПТ хворих на рак верхньощелепної пазухи є комп'ютерна томографія (КТ) (А.В. Важенин, 1997, 2003; М.М. Власова, 2003). При КТ-дослідженнях пацієнтів використовують рентгеноконтрастування новоутворів шляхом «болісного» введення неіонних контрастних засобів для поліпшення візуалізації патологічного осередку. При цьому його густина збільшується або зменшується відносно навколишніх тканин завдяки наявності градієнта концентрації контрастної сполуки між ними, що залежить від різниці васкуляризації або динаміки кровотоку (Hermans et al., 1999).

Метою роботи було викласти досвід апробації способу оцінки васкуляризації та радіочутливості злоякісних пухлин верхньощелепної пазухи шляхом гістографічного аналізу нативної і рентгеноконтрастованої структури новоутворів на КТ-зображеннях.

## Методика дослідження

Використано результати КТ-досліджень 36 хворих віком 33–59 років із плоскоклітинним незроговілим раком T2N0M0 верхньощелепної пазухи, проведених до взяття біопсії й патогістологічного дослідження біоптату.

Аналіз діагностичних зображень проводили у форматі єдиного уніфікованого стандарту з передачі, зберігання та опрацювання зображень DICOM 3.0 (Digital Imaging and Communications in Medicine).

Діагностичні КТ-зображення, отримані до й після рентгеноконтрастування, опрацьовували за такими правилами: використання функції Evaluate ROI; аналіз не менше 3 томограм, виконаних в аксіальній площині, які проходять через максимальний діаметр пухлини; вибір відносно однорідної зони для аналізу в центрі пухлини; мануальні креслення зони інтересу квадратної форми площею  $0,5 \text{ см}^2 \pm 5\%$ ; виконання вимірювань мінімальної, середньоарифметичної і максимальної рентгеновської густини ( $\Gamma_{\text{мін}}$ ,  $\Gamma_{\text{ср}}$ ,  $\Gamma_{\text{макс}}$ ) не менше 3 разів; повторення попередніх етапів для аналізу томограм після рентгеноконтрастування.

Використання для оцінки ступеня васкуляризації пухлини гістографічного аналізу КТ-зображень адекватніше, ніж точкового денситометричного аналізу за допомогою функції Pixel Values; статистична оцінка рентгеновської густини 250–350 пікселів у зоні інтересу площею  $0,5 \text{ см}^2$  дає більш вірогідну характеристику ступеня васкуляризації порівняно з визначенням рентгеновської густини 1, 4, 8 або навіть 16 пікселів.

Статистично кількісні показники опрацьовували за допомогою методів варіаційної статистики на персональному комп'ютері IBM PC Pentium з пакетом програм Statgraphics версії 3.0 (США) і Microsoft Excel версії 5.0 (США) та використанням критеріїв Манна-Уїтні, Вілкоксона і Спірмена.

Надійність і обґрунтованість (тобто адекватність) способів діагностики визначали за такими загальнопринятими класичними показниками: чутливість (Ч), специфічність (С), прогностичність (П).

## Результати та їх обговорення

Основною ознакою пухлинного ураження на КТ-зображеннях є наявність у просвіті верхньощелепної пазухи м'якотканинного новоутвору з такими денситометричними характеристиками, од. Г.

$$\Gamma_{\text{мін}} = (28,0 \pm 0,3);$$

$$\Gamma_{\text{ср}} = (45,1 \pm 3,8);$$

$$\Gamma_{\text{макс}} = (56,0 \pm 0,4).$$

За характером змін рентгеновської густини пухлини після введення рентгеноконтрастного препарату хворих ретроспективно поділили на 2 групи: 1-шу — 15 осіб з вірогідним підвищенням

Таблиця 2

*Залежність частоти повної регресії та виживаності від ступеня васкуляризації раку гортані (С.Б. Балмуханов і співавт., 1986)*

*Dependence of complete regression rate and survival on the degree of laryngeal cancer vascularization (С.Б. Балмуханов і співавт., 1986)*

Ступінь васкуляризації	Кількість хворих	Повна регресія		5-річна виживаність	
		абс.	%	абс.	%
Слабкий (до 5 судин у полі зору)	31	15	48,4	10	32,3
Середній (5–10)	39	21	53,8	13	33,3
Високий (>10)	9	9	100	6	66,7

Примітка. Ступінь васкуляризації оцінювали шляхом перегляду до 5 кутів зору при збільшенні у 80 разів. Вивчали 5–8 гістологічних зрізів.

рентгенівської густини на 20 од. Г і більше на всіх томограмах (високий ступінь васкуляризації пухлини); 2-гу — 14 пацієнтів з відсутністю змін рентгенівської густини, або незначним підвищенням не більше ніж на (5–15) од. Г (слабкий ступінь васкуляризації пухлини).

Приклад гістографічного аналізу раку з високим ступенем васкуляризації представлено на рис. 1, 2, зі слабким ступенем васкуляризації — на рис. 3, 4. Після взяття біопсії й проведення патогістологічної діагностики хворі пройшли розщеплений курс ПТ.

Без рецидивів та метастазів у 1-й групі 1 рік прожили 14 пацієнтів (77,8 % спостережень) й 10 — у 2-й групі (55,5 % спостережень); 2 роки — 12 (66,7%) і 7 (38,9%) відповідно, 3 роки — 9 (50 %) і 6 (33,3 %) відповідно. З 1-ї групи 6 пацієнтів прожили без рецидивів і метастазів понад 4 роки. У всіх 6 хворих 2-ї групи протягом 4 років спостерігалось рецидивування й метастазування пухлинного процесу.

На основі ретроспективно верифікованих діагностичних висновків визначено величини показників діагностичної ефективності засобу прогнозування результату ПТ хворих на рак верхньощелепної пазухи: чутливість — 75%; специфічність — 75; прогностичність — 79; точність — 75%.

На думку Beatrice et al., 1998; Oleaga et al., 1999, які оцінювали швидкість кровотоку й васкуляризації шляхом радіоізотопного дослідження, у прогнозуванні радіочутливості швидкість кровотоку й ступінь васкуляризації злоякісних лімфом інформативніші, ніж об'єм пухлини.

Відома праця Hermans et al., 1997 р., з прогнозування радіочутливості злоякісних пухлин голови й шиї за величиною перфузії новоутворів: пухлини з перфузією менше 80 мл/хв/100 г тканини виявилися радіорезистентними, а з перфузією більше цієї величини — радіочутливими. Водночас радіочутливими були пухлини відносно невеликі за розміром. Перфузію визначали шляхом «болосного» рентгеноконтрастування при динамічному КТ.

При вивченні взаємозв'язку між ступенем васкуляризації раку гортані й тривалістю безрецидивного періоду після ПТ встановлено (Beatrice et al., 1998), що у хворих з пухлинами, які характеризуються наявністю більше 130 мікросудин

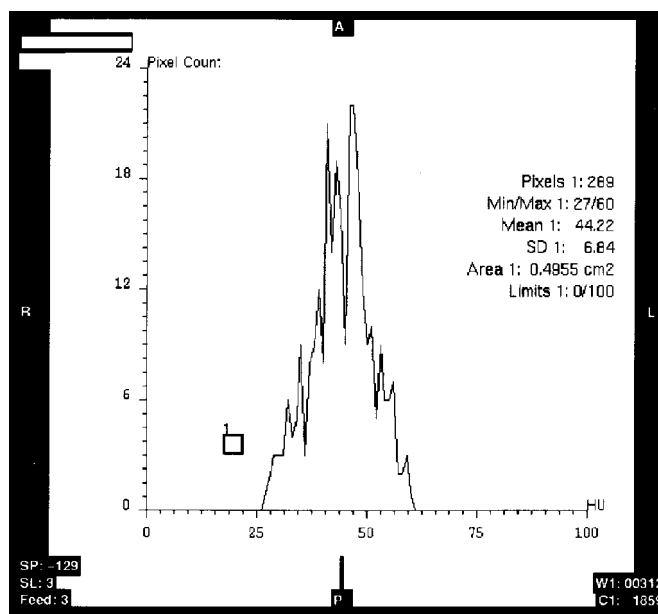


Рис. 1. Хворий Щ., 47 р. Плоскоклітинний незроговілий рак T2N0M0 правої верхньощелепної пазухи. КТ. Гістограма зони інтересу площею 0,4955 см<sup>2</sup> (289 пікселів):  $\Gamma_{\min} = +27$  од. Г;  $\Gamma_{ca} = +44,22$  од. Г;  $CB = \pm 6,84$  од. Г;  $\Gamma_{\max} = +60$  од. Г.

Fig. 1. Patient Sch., aged 47. Squamous cell non-keratinized T2N0M0 cancer of the right maxillary sinus. CT. Histogram of the area of interest measuring 0.4955 cm<sup>2</sup> (289 pixels):  $D_{\min} = +27$  HU;  $D_{\text{mean}} = +44.22$  HU;  $SD = \pm 6.84$  HU;  $D_{\max} = +60$  HU

Примітка. Тут і далі CB — стандартне відхилення.

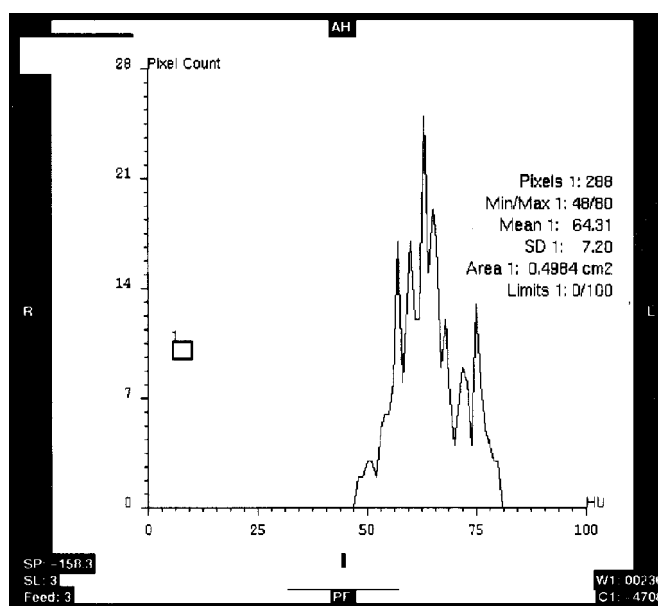


Рис. 2. Той же хворий. Гістограма зони інтересу площею 0,4984 см<sup>2</sup> (288 пікселів):  $\Gamma_{\min} = +48$  од. Г;  $\Gamma_{ca} = +64,31$  од. Г;  $CB = \pm 7,20$  од. Г;  $\Gamma_{\max} = +80$  од. Г

Fig. 2. The same patient. Histogram of the area of interest measuring 0.4984 cm<sup>2</sup> (288 pixels):  $D_{\min} = +48$  HU;  $D_{\text{mean}} = +64.31$  HU;  $SD = \pm 7.20$  HU;  $D_{\max} = +80$  HU

на 1мм<sup>2</sup> гістологічного препарату і менше 110 мікросудин на 1мм<sup>2</sup>, відзначені тривалості повної ремісії 5–7 і 3–4 роки відповідно.

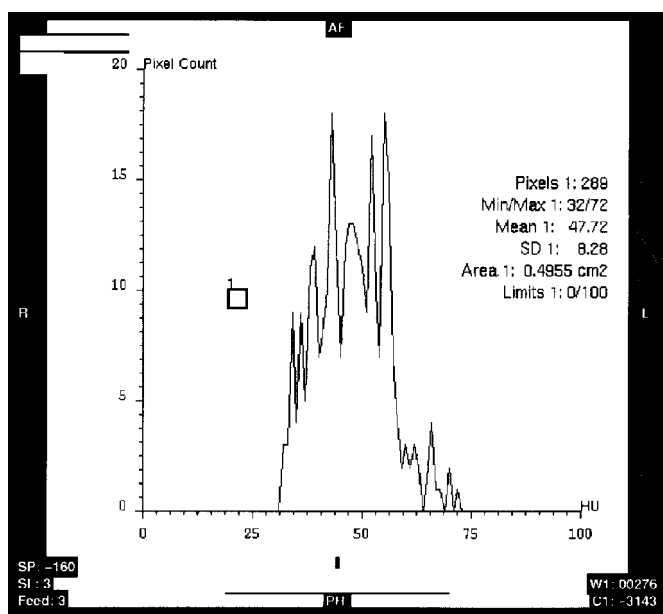


Рис. 3. Хворий Г., 43 р. Плоскоклітинний незроговілий рак T2N0M0 лівої верхньощелепної пазухи. КТ. Гістограма зони інтересу площею 0,4955 см<sup>2</sup> (289 пікселів):  $\Gamma_{\min} = +32$  од. Г;  $\Gamma_{ca} = 47,72$  од. Г;  $CB = \pm 8,28$  од. Г;  $\Gamma_{\max} = +72$  од. Г

Fig. 3. Patient G., aged 43. Squamous cell non-keratinized T2N0M0 of the left maxillary sinus. CT. Histogram of the area of interest measuring 0.4955 cm<sup>2</sup> (289 pixels):  $D_{\min} = +32$  HU;  $D_{\text{mean}} = 47.72$  HU;  $SD = \pm 8.28$  HU;  $D_{\max} = +72$  HU

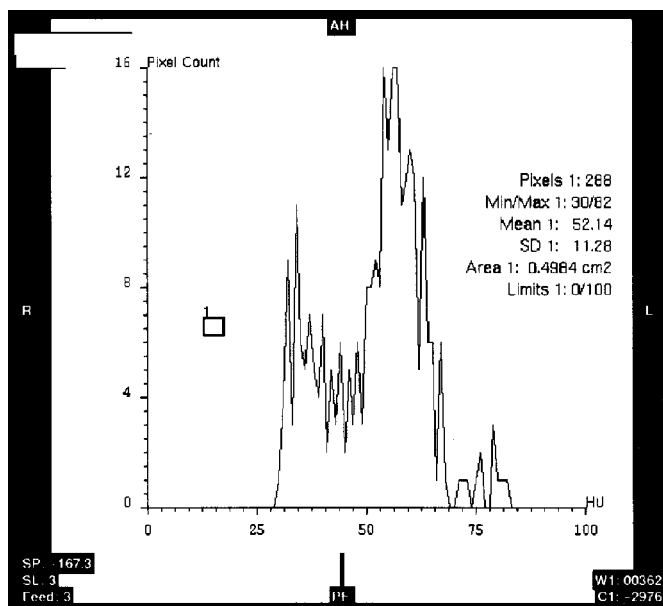


Рис. 4. Той же хворий. Гістограма зони інтересу площею 0,4984 см<sup>2</sup> (288 пікселів):  $\Gamma_{\min} = +30$  од. Г;  $\Gamma_{ca} = +52,14$  од. Г;  $CB = \pm 11,28$  од. Г;  $\Gamma_{\max} = +82$  од. Г

Fig. 4. The same patient. Histogram of the area of interest measuring 0.4984 cm<sup>2</sup> (288 pixels):  $D_{\min} = +30$  HU;  $D_{\text{mean}} = +52.14$  HU;  $SD = \pm 11.28$  HU;  $D_{\max} = +82$  HU

У пухлині, що зростає, утворення судинної мережі відбувається безупинно: будь-якому збільшенню пухлинної популяції має передувати підростання капілярної мережі. Залежність

росту пухлинних клітин від наявності й розвитку повноцінних мікросудин демонструють дані Beatrice et al., 1998 р.: у різних пухлинах 1 ендотеліоцит, секретуючи фактор росту ендотелію судин, що підтримує розвиток останніх, забезпечує існування 5–50 пухлинних клітин. Новоутвір індукує і формує мікросудинну матрицю на своїй периферії (Reinmuth et al., 2003). На думку Reinmuth, всі злоякісні пухлини мають добре васкуляризовану периферію та погану, аж до повної відсутності, васкуляризацію в центральному субоб'ємі. Гіпоксична популяція клітин (яка тим більша, чим гірше кровопостачання) у різних субоб'ємах новоутвору визначає його радіорезистентність, гіпероксична — радіочутливість (Stadler et al., 1999). До гіпероксичної популяції належать клітини периферії пухлини й прилеглі до функціонуючих судин, до гіпоксичної — клітини, віддалені від судин, і клітини центральних і некротичних субоб'ємів новоутвору.

Згідно з аналізом даних літератури (Beatrice et al., 1998; Hermans et al., 1997, 1999; Stadler et al., 1999) і власними дослідженнями, можна з'ясувати певною мірою співвідношення розміру пухлини й ступінь її васкуляризації, якщо пухлини розділити на 3 такі групи:

1. Відносно невеликого розміру з добре васкуляризованою периферією й центральним субоб'ємом.
2. Середнього розміру з відносно добре васкуляризованою периферією й відносно слабко васкуляризованим центральним субоб'ємом і наявністю некротичних зон.
3. Відносно великих розмірів пухлини з добре васкуляризованою периферією, повною відсутністю васкуляризації у центральному субоб'ємі й великими зонами некрозів.

Саме для пухлин 1-ї групи найбільш адекватне застосування розробленого способу прогнозування результатів ПТ у хворих на рак T2N0M0 верхньощелепної пазухи: підвищення рентгеновської густини центральних субоб'ємів пухлини після «болосного» рентгеноконтрастування на 20 од. Г, що більше свідчить про відносно високий ступінь васкуляризації, наявність якої дозволяє припускати повний регрес новоутвору після ПТ й відносно більшу виживаність хворих без рецидивування й метастазування.

---

Негативний результат дослідження може бути показанням для виконання ПТ з радіосенсибілізаторами гіпоксичних клітин.

---

## Висновки

---

Розроблено спосіб прогнозування радіочутливості раку верхньощелепної пазухи.

## Література

1. Балмуханов С.Б., Шарапова М.А., Борисевич Н.В. // *Мед. радиол.* – 1986. – № 12. – С. 19–22.
2. Белоусова А.О., Озинковський В.В. // *Журн. вуш., носов. і горлов. хвороб.* – 2001. – № 1. – С. 42–44.
3. Важенин А.В. *Очерки радиационной онкологии.* – Челябинск: Б.и., 1997. – 76 с.
4. Важенин А.В. *Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития.* – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 236 с.
5. Власова М.М. *Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия.* – СПб: Норма, 2003. – 463 с.
6. Декларційний патент 58010 України, МКІ А61В 5/055, А61В 8/08. Спосіб визначення радіочутливості раку верхньощелепної пазухи. Л.Г. Розенфельд, В.О. Рогожин, М.М. Колотілов, М.Б. Піонтковська, Науково-діагностичний центр АМН України «Здоров'я літніх людей». – Заявл. 09.07.2002; опубл. 15.07.2003. – 2 с.
7. *Онкология. Словарь-справочник* / И.В. Касьяненко, В.Г. Пинчук, Д.В. Мясоєдов и др. – К.: Наук. думка, 1992. – 264 с.
8. Ярмоненко С.П. *Клиническая радиобиология.* – М.: Медицина, 1992. – 316 с.
9. Beatrice E., Cammarota R., Giordano C. et al. // *Anti-cancer Res.* – 1998. – Vol. 18. – P. 4727–4740.
10. Fowler J.F. // *Br. J. Cancer.* – 1980. – Vol. 41, Suppl. IV. – P. 315–322.
11. Hermans R., Lambin P., Bogast W. et al. *Non-invasive perfusion measurements of head neck tumors dynamic CT* // *Abst. 10<sup>th</sup> Eur. Congress Radiology.* – Vienna, Austria, March 2–7, 1997. – Amsterdam, 1997. – P. 9–21.
12. Hermans R., Van den Bogaert W., Baert A.L. // *Radiother. and Oncol.* – 1999. – № 1. – P. 39–46.
13. Miyamoto A., Shibamoto Y., Shinohara H. // *Eur. Radiol.* – 2005. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 333.
14. Oleaga L., Grande A., Ereno C., Grande D. // *Ibid.* – 1999. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 468.
15. Reinmuth N., Parikh A., Takeda A. // *Microsc. Res. and Techn.* – 2003. – № 2. – P. 199–207.
16. Stadler P., Becker A., Fektmann H. // *Int. J. Radiat., Oncol. Biol., Phys.* – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 749–754.

Надходження до редакції 28.09.2010.

Прийнято 04.01.2011.

Адреса для листування:

Бабкіна Тетяна Михайлівна,  
Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика,  
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 0412, Україна