

technique came gammaterapevticheskie remote machines, accelerators, and were created by X-ray computed tomography simulator. Now it is — accelerator complexes multileaf collimators with the likely conduct of conformal irradiation intensity modulated radiation beam and visual control. These technical means at the appropriate implementation of the program of quality assurance of radiotherapy given the opportunity to dramatically increase its efficiency.

Keywords: cancer, radiation therapy, accelerators, quality assurance.

В. С. ІВАНКОВА, Т. М. НЕСТЕРЕНКО, Т. В. ХРУЛЕНКО, Л. М. БАРАНОВСЬКА
Т. В. СКОМОРОХОВА, Г. Л. ГОРЕЛІНА, І. П. ОТРОЩЕНКО, О. В. ГАЛЯС

ДУ «Національний інститут раку МОЗ України», Київ

ЗАПОБІГАННЯ НАДМІРНОЇ ТОКСИЧНОСТІ КОНСЕРВАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНІ ФОРМИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

PREVENT EXCESSIVE TOXICITY CONSERVATIVE TREATMENT OF LOCALLY FORMS OF CERVICAL CANCER

Поширеність онкогінекологічних захворювань у нашій країні досить велика і досягає понад 16 тисяч нових випадків щорічно. Відзначається виражена тенденція до омолодження багатьох локалізацій раку, особливо раку шийки матки (РШМ). В Україні у 2014 р. захворюваність на РШМ складала 22,5 випадку на 100 тис. населення, 55,3 % пацієток з РШМ — це жінки віком 30–54 роки. За рахунок пізньої діагностики захворювання виявлялися на пізніх III–IV стадіях приблизно у 19 % українських жінок. А це означає, що практично кожна 5-га жінка помирає протягом року з моменту встановлення діагнозу [8].

Таким чином, РШМ в Україні, як і в усьому світі, продовжує утримувати лідируючі позиції у структурі жіночої онкологічної захворюваності та смертності, що є важливою медичною, психологічною і соціальною проблемою в усіх економічно розвинених країнах. Поєднана променева терапія (ППТ) — єдиний можливий метод вибору для інвазивних, неоперабельних пухлин шийки матки ІІВ–ІІІВ стадії і водночас це метод радикального лікування таких хворих. Ефективність променевої терапії (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 метою ПТ є вибір оптимальних умов, за яких первинна пухлина шийки матки та зони її регіонарного поширення (мішень опромінювання) підлягають максимальному деструктивному впливу, регресії зі збереженням функціональної анатомії малого таза та мінімальним променевим навантаженням на критичні органи. Радикальна програма ППТ хворих на місцево-поширені форми раку шийки матки (МП РШМ) передбачає опромінення великих об'ємів з підведенням

високих терапевтичних доз на межі толерантності тканин, проте результати лікування нерідко лишаються невтішними. Оптимізація консервативного лікування хворих на МП РШМ у межах існуючих стандартів, розробка нових методик дистанційної променевої терапії (ДПТ) та внутрішньопорожнинної брахітерапії (ВПБТ) із використанням високоенергетичних апаратів та джерел високої потужності, які дозволяють концентрувати у пухлинному вогнищі терапевтичні дози опромінення з мінімально можливим променевим навантаженням на критичні органи (сечовий міхур та пряму кишку) у «зонах ризику», є особливо актуальною [1, 2].

Спроби створення систем аналізу та оцінки променевих реакцій та ушкоджень привели до появи низки національних і міжнародних класифікацій, кожна з яких мала певні переваги та недоліки. Найбільш клінічно прийнятною та поширеною визнана класифікація Радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією з дослідження та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995), доповнена критеріями Кооперативної групи дослідників. На відміну від інших, ця класифікація передбачає реєстрацію усіх ранніх та пізніх проявів токсичності лікування [2, 4, 6, 10].

Токсичність ППТ РШМ за клінічними ознаками поділяють на загальну і місцеву. До показників загальної токсичності належать: ступінь мієлосупресії, вміст печінкових ферментів та показників згортання крові, динаміка рівня білірубину, креатиніну та сечовини у сироватці крові, а також вираженість таких симптомів, як нездужання, нудота, блювання. Локальна токсичність характеризується частотою та проявами дерматитів, циститів, ректитів, кольпітів [1–3].

За терміном виникнення місцеві токсичні прояви поділяють на ранні і пізні променеві реакції та ушкодження. Ранні променеві мукозити розвиваються у процесі ПТ та/або в найближчі 90–100 днів після її завершення. Згідно з радіобіологічними

© В. С. Іванкова, Т. М. Нестеренко, Т. В. Хруленко,
Л. М. Барановська, Т. В. Скоморохова, Г. Л. Гореліна,
І. П. Отрощенко, О. В. Галас, 2015

дослідженнями — це крайній термін відновлення сублетально ушкоджених клітин. Поділ місцевих променевих ушкоджень на ранні і пізні має клінічне значення, зважаючи на різний патогенез їх виникнення і підходи 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 зворотний характер. Більш уразливими є радіочутливі активно регенеруючі тканини [2, 7].

У механізмі розвитку пізніх променевих ушкоджень лежать порушення кровоносних та лімфатичних судин. Унаслідок 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 [1, 5, 6].

Згідно з рекомендаціями Міжнародної комісії з радіаційного захисту, частота променевих ускладнень не повинна перевищувати 5 %. Недопустимими є токсичні прояви лікування IV–V ступеня [2, 5, 6].

З метою посилення канцероцидної дії ПТ сьогодні проводиться розробка індивідуальних програм цитотоксичної терапії з використанням хіміорадіомодуючих препаратів залежно від анатомо-морфологічних особливостей пухлини та її здатності реагувати на терапевтичні впливи. Якість життя онкологічних хворих є визначальним критерієм ефективності консервативної терапії, не менш важливим, ніж об'єктивна клінічна відповідь пухлини (регресія пухлинного вогнища). Отже, індивідуальне коректне планування ПТ, пошук засобів профілактики та лікування променевих реакцій та ускладнень хіміопроменевої терапії (ХПТ) для пацієнтів з МП РШМ є надзвичайно актуальною і, на жаль, не розв'язаною проблемою [3, 7–9].

Метою нашого дослідження було удосконалення ХПТ МП РШМ за рахунок мультифакторного підходу до лікувального процесу.

У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку впродовж 2011–2014 рр. проводили ППТ та ХПТ за попередньо розробленими методами 149 хворим на МП РШМ з ІВ–ІІВ стадією пухлинного процесу ($T_{2b-3b} n_{0-1} M_0$). Вік хворих становив від 25 до 75 років, у середньому $49,8 \pm 1,6$ року.

Усім пацієнткам до початку лікування проводили 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 (високодиференційований — 12 пацієнток (8,0 %), помірnodиференційований — 59 (39,6 %), низькодиференційований — 25 (16,8 %), у 38 хворих (25,5 %) виявлені пухлини аденогенного походження; у 10 (6,7 %) — карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинні, дрібноклітинні

та ін.), 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 помірnodиференційовані 52 (34,9 %), а високодиференційовані у 11 (7,4 %) і низькодиференційовані у 12 хворих (2,0 %). Пухлини шийки матки змішаного характеру з більш вираженим ендофітним компонентом — у 74 пацієнток (49,7 %), з яких у 21 (14,1 %) — епідермоїдний рак у 13 (8,7 %) — низького ступеня диференціації, у 7 (4,7 %) помірnodиференційовані, у 1 хворої (0,7 %) — високодиференційовані 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 таза 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 %).

Серед загально соматичних та супутніх гінекологічних захворювань в анамнезі в усіх 149 хворих відзначались патологія сечовидільної системи (пієлонефрит — у 28 (18,8 %) хворих, цистит — 45 (30,2 %); хронічне запалення придатків матки у 31 (20,8 %) пацієнтки; 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 %).

Тактику ППТ обирали індивідуально, виходячи з поширеності пухлинного процесу, його топометричних особливостей. Параметри обраних об'ємів опромінення визначали, виходячи з клініко-рентгенологічної інформації та КТ зображень пухлинного вогнища. При створенні індивідуальних програм ППТ для хворих на МП РШМ виходили з необхідності підведення канцероцидних доз іонізуючого випромінювання до первинного пухлинного вогнища (тт. А) — 80–85 Гр, на параметральну клітковину і регіонарні лімфатичні вузли (тт. В) — 60 Гр, з огляду на радіотолерантність оточуючих пухлину неушкоджених органів і тканин.

Дистанційне опромінювання здійснювали хворим основних груп із використанням конформного

методу опромінення на лінійному прискорювачі (ЛП) Clinac 2100. За технологією конформної променевої терапії (КПТ) дистанційного опромінення та високодозової брахітерапії (high dose rate — HDR БТ) проведено лікування 110 хворих на МП РШМ основних груп. Пацієнткам контрольної групи проводили ДПТ методом конвенційного опромінення на кобальтовому апараті ТераТрон з енергією 1,25 MeV та БТ на апараті АГАТ-ВУ з джерелами випромінювання ^{60}Co з середньою активністю дози випромінювання (middle dose rate — MDR).

Хворим досліджуваних груп проводили КПТ на радіотерапевтичному комплексі — ЛП Clinac 2100, до складу якого входить планувальна система ECLIPSE.

Важливою перевагою комп'ютерного планування є можливість цифрової реконструкції зображень мішені опромінення і органів ризику для кожного із вибраних полів. Завдяки цьому всі поля формуються відповідно до конфігурації мішені. Була використана система вибору оптимального режиму проведення ДПТ за допомогою математичного моделювання, коректного індивідуального планування, чіткої реалізації запланованої програми опромінення.

Візуалізацію пухлинного осередку здійснювали за допомогою КТ із вбудованим модулем віртуальної симуляції планів опромінювання — КТ симулятора Toshiba Activion 16.

Залежно від методу радіомодифікації хворі були розподілені на 4 групи: 3 основні (110 хворих) та контрольну (39 пацієнток). Розподіл хворих на основні та контрольну групи здійснювали шляхом випадкових чисел. Усім хворим проводили ППТ сумарними осередковими дозами (СОД) 77–89 Гр у тт. А, і 54–60 Гр у тт. В.

До I основної групи (ППТ + тегафур) ввійшли 35 хворих на РШМ $T_{2b-3b}n_{0-1}M_0$, яким проводили ППТ за радикальною програмою на тлі препаратів фторпіримідинового ряду (тегафур) по 400 мг кожні 12 годин, перорально.

II основну групу (ППТ + гідроксисечовина) складала 41 хвора на РШМ $T_{2b-3b}n_{0-1}M_0$, яка впродовж ППТ отримувала гідроксисечовину в радіомодифікуючій дозі 40 мг/м², перорально, 1 раз на 3 доби.

III основну групу (ППТ+ цисплатин) становили 34 хворі на МП РШМ ($T_{2b-3b}n_{0-1}M_0$) епідермоїдного походження екзофітного характеру або з вираженим екзофітним компонентом, поширенням процесу на піхву, що отримували ППТ, як радіомодифікатор використовували цисплатин (40 мг/м² один раз на тиждень в/в крап.)

Пацієнти I основної групи були сформовані хворими на МП РШМ переважно з пухлинами аденогенного походження, ендоепітального характеру або змішаного з вираженим ендоепітальним компонентом, з пухлинами великих розмірів та/або із залученням до пухлинного процесу тіла матки, з масивною інфільтрацією клітковини малого таза. II і III основні групи були сформовані хворими на МП РШМ переважно з карциномами епідермоїдного походження екзофітного

характеру або з вираженим екзофітним компонентом, поширенням процесу на піхву.

Контрольна група IV представлена 39 хворими на МП РШМ ($T_{2b-3b}n_{0-1}M_0$), яким проводили курс ППТ за радикальною програмою у стандартному режимі без застосування радіомодельовальних засобів.

Хворим на регіонарно-метастатичні форми РШМ та пацієнткам з іншими ознаками негативного прогнозу захворювання, крім посиленого радіомодифікаторами місцево деструктивного впливу після закінчення курсу ХПТ проводили системну ПХТ. Тактика системної ПХТ визначалась індивідуально, за узгодженням з хіміотерапевтами.

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 зіставленні з клінічними та морфологічними показниками [4].

Прояви загальної і місцевої токсичності лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC (1995 р.) і відстежували упродовж курсу ППТ і ХПТ, беручи до уваги клінічні ознаки та дані клініко-лабораторних досліджень, які проводили кожні 7–10 діб, а при наявності ускладнень — за необхідністю. Біохімічні показники крові вивчали тричі: до лікування, після I етапу лікування та після його завершення (при відсутності суттєвих відхилень від норми) [2, 4].

Профілактика променевих ушкоджень полягала у раціональному просторовому дозиметричному плануванні, виборі обґрунтованих дозово-часових співвідношень, а також місцевій і системній терапевтичній профілактиці. Враховуючи велику вірогідність збільшення місцевої та загальної токсичності лікування хворих на МП РШМ, за розробленими технологіями були визначені комплекси медикаментозної профілактики та лікування побічних ефектів інтенсивної цитостатичної терапії. Ми застосовували терапію супроводу, яка включала антиеметичні засоби, дезінтоксикаційну, гемостимулюючу та симптоматичну терапію у процесі хіміопроменевого та променевого лікування.

Оскільки променева терапія органів малого таза досить часто супроводжується високим ризиком виникнення променевих ушкоджень, нами були оцінені можливі променеві реакції та ушкодження. В основному, це зумовлено опроміненням так званих «критичних» органів і тканин, які мають обмежену толерантність.

За даними провідних світових онкологічних клінік, частота ранніх променевих катаральних та пливчастих епітелітів піхви, прямої кишки та сечового міхура становить 10–80 %. Променеві ушкодження малого таза і, насамперед, прямої кишки та сечового міхура складають основу пізньої променевої патології у цих хворих і визначають якість їх подальшого життя. Частота пізніх променевих реакцій сечового міхура та прямої кишки, за даними різних авторів,

коливається від 5–10 % до 45–50 %. Частота виразкових та фістульних ушкоджень у різних клініках складає від 0,4–5,5 % до 9–11 %. Інфільтративно-виразкові ректити спостерігаються в 1,5–5,9 %, виразкові цистити 0–2,8 %, кишково-піхвові нориці у 1,9 %, некрози шийки матки та стінок піхви у 5,3–5,7 % хворих, залежно від СОД та режимів фракціонування доз опромінення. Пізні променеві ушкодження підшкірної клітковини та клітковини малого таза, ускладнені обтурацією сечоводів і розвитком гідронефрозу, складають 26,8 % при I та II стадіях, при III — 50,8 %. Летальність хворих від променевих ускладнень становить від 0,4 до 4 % [3, 5, 6].

Доведено, що 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 пацієток, наявності/відсутності супутньої патології, що позначається на чутливості до цитотоксичних впливів, та репаративних можливостей організму;
- застосування комплексних медикаментозних профілактичних заходів [1, 5, 6].

Наведена вище класифікація видається нам більш прийнятною, оскільки дає змогу проаналізувати ранні токсичні ефекти, що спостерігались безпосередньо в процесі лікування та в найближчі три місяці.

У наших спостереженнях не відзначено токсичних проявів лікування, що перевищували II ступінь токсичності.

Суттєвих змін показників біохімічного аналізу крові, аналізах сечі та при рентгенологічних, сонографічних та ендоскопічних дослідженнях, що відображають функціональний стан печінки, нирок, кісткового мозку, не було відмічено. Але незначна нудота та поодинокі епізоди блювання, ентероколіти, лейкопенія I–II ступеня, інтоксикаційний стан, випадки масивних маткових крововиливів, пов'язаних з відторгненням великих ділянок карциноматозно зміненої тканини шийки матки протягом всього курсу ХПТ, особливо під час проведення I етапу ДПТ — спостерігались у значної більшості (до 44,1 %) хворих усіх досліджуваних груп. Ці пацієтки не потребували інтенсивної медикаментозної корекції їх стану і продовжували курс ППТ на фоні хіміорадіомодифікаторів згідно з планом.

З проявів загальної токсичності лікування найбільш виражена гематологічна токсичність була виявлена у хворих II досліджуваної групи (за рахунок більшої токсичної дії гідроксисечовини, ніж препарату фторпіримідинового ряду). Так, лейкопенія I ступеня відмічалась у 14,3 % хворих I групи, у 17,6 % — з II групи та у 14,6 % пацієток III групи, порівняно з 10,3 % хворих з контрольної групи, а лейкопенія II ступеня токсичності не перевищувала 4,9–5,9 % у хворих усіх груп. Незначний підвищений рівень

шлунково-кишкових проявів I ступеня зафіксовано також у пацієток II досліджуваної групи (до 23,5 %), при 15,4 % контрольної групи та 17,1 % у хворих з I і III групи. Незначна нудота та поодинокі епізоди блювання протягом хіміопротроєвої терапії, які не потребували медикаментозної корекції, спостерігались у переважної більшості хворих усіх груп. Нудота та блювання II ступеня токсичності не перевищували у 5,9 % хворих усіх груп. Ентероколіти I ступеня токсичності спостерігались у 11,4–12,8 % хворих I, III досліджуваних та контрольної групи та у 17,6 % у хворих з II групи. Ентероколіти II ступеня токсичності були відмічені у 9,8 % хворих II групи, у 5,1–5,9 % у пацієток з I і III досліджуваних та з контрольної групи. Після завершення лікування протягом місяця стан хворих нормалізувався. Проявів пізньої загальної токсичності при обстеженні через 6, 12 та 24 місяці після лікування не спостерігалось у жодної хворої.

Була оцінена вираженість місцевих променевих та хіміопротроєвих реакцій з боку «критичних» органів і систем (пряма та сигмоподібна кишки, сечовий міхур, піхва). Під час проведення курсу ППТ хворим на МП РШМ спостерігали прояви ранньої місцевої токсичності у вигляді мукозитів I–II ступеня в «зонах ризику» (верхня 1/3 піхви, сечовий міхур, дистальні відділи сигмоподібної кишки і пряма кишка). Найчастіше відзначали ранню місцеву токсичність піхви у вигляді гіперемії слизової (I ступінь токсичності), яка зареєстрована у 39,5 % хворих I групи, у 46 % хворих II, у 42,8 % III групи і у 40,7 % пацієток контрольної групи. Помірну ранню місцеву токсичність слизової піхви (II ступеня) відзначено у 7,8 % хворих I групи, у 6,5 % хворих II, у 7,1 % хворих III групи і у 7,4 % пацієток контрольної групи. З боку «критичних» органів місцеві токсичні променеві реакції, враховуючи якісну топометричну підготовку хворих, спостерігали з помірною частотою (до 10–12 %), що не перевищували II ступінь токсичності.

Ранні променеві ректити спостерігались у 14,3 % хворих з I досліджуваної групи, у 23,5 % — з II, у 17,1 % з III та у 15,4 % — контрольної групи. При шестимісячному спостереженні лише у однієї хворої (2,6 %) контрольної групи, у якої в анамнезі був хронічний проктосигмоїдит, виявлено ознаки променевого ерозивного проктосигмоїдиту. Ранні променеві цистити спостерігались у межах 23,5–28,6 % у пацієток досліджуваних груп та у 23,1 % — з контрольної. За 6 місяців після лікування пізній ерозивний цистит було діагностовано у 1 хворої (2,9 %) II досліджуваної групи, яка страждала на хронічний сольовий діатез, та при дообстеженні до лікування виявлено бульозний набряк за рахунок місцевого поширення пухлини на параміхурову клітковину (за даними МРТ та цистоскопії).

Усім пацієткам під час проведення ППТ призначали адекватну терапію супроводу. Загальний час спостереження за хворими склав 12–36 місяців. За цей період не спостерігалось жодного випадку променевих ускладнень, таких як ректовагінальні чи везиковагінальні нориці, променеві виразки,

дермато-фібрози. Застосування цитостатичних препаратів у радіомодифікуючих дозах у процесі ППТ за розробленими нами технологіями не призвело до збільшення токсичних проявів.

При аналізі даних дослідження постпроменевої ранніх та пізніх реакцій достовірної міжгрупової різниці не відмічалось, а випадки пізньої променевої токсичності, що можуть розвинути у процесі динамічного моніторингового нагляду за хворими, знаходять своє пояснення — їх розвиток набуває сили на фоні прогресування злоякісного пухлинного процесу чи на фоні місцевого поширення пухлинного процесу, або як наслідок супутньої патології, що проявляється при задоволеності РШМ.

Таким чином, використання променевої терапії на тлі хіміорадіомодифікуючих засобів у хворих на

МП РШМ вимагає індивідуального підходу до вибору технологій опромінення, ретельної топографічної підготовки, індивідуального комп'ютерного планування та правильного, коректного відтворення курсу ППТ, що дозволяє проводити опромінення великих пухлинних масивів, підводити максимальні терапевтичні дози з урахуванням толерантності тканин, не підсилюючи при цьому токсичність променевого лікування.

Отримані результати свідчать про те, що індивідуальний підхід до вибору тактики консервативної хіміопроменевої терапії у хворих на МП РШМ з урахуванням усіх факторів ризику, динамічний моніторинг ефективності, медикаментозна профілактика, а також своєчасна корекція лікувальної програми дозволяє поліпшити прогноз захворювання без збільшення токсичності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Винокуров В. Л.* Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) / В. Л. Винокуров, И. В. Столярова // *Практ. онкология.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 220–226.
2. *Гранов А. М.* Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А. М. Гранов, В. Л. Винокуров. — СПб, 2002. — 350 с.
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.* Додаткові засоби моніторингу консервативного лікування поширених форм раку шийки матки / В. С. Іванкова, Н. М. Храновська, Г. М. Шевченко // *Актуальні питання діагностики та лікування хворих на гормонозалежні злоякісні новоутворення* // *Матеріали наук.-практ. конф. (м. Черкаси, 27–28 листоп. 2008 р.)* // *Здоровье женщины.* — 2008. — № 3, ч. 2. — С. 21–23.
5. *Характер радиационных повреждений организма при лучевой терапии рака шейки матки* / Р. В. Ставицкий, Г. А. Панышиш, В. А. Титова и др. // *Вопр. онкологии.* — 2009. — Т. 55, № 2. — С. 201–204.
6. *Столярова И. В.* Проблемы больных после лечения рака шейки матки / И. В. Столярова // *Практ. онкология.* — 2002. — Т. 3. — С. 227.
7. *Рак шейки матки* / Л. И. Крикунова, Л. С. Мкртчян, Н. И. Шентерева, Н. И. Сыченкова // *Терапевт. радиология : рук. для врачей* / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. — М. : ООО «МК», 2010. — С. 369–378.
8. *Рак в Україні, 2012–2013 : Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* / уклад. : З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // *Бюл. Нац. канцер-реєстру України.* — Київ, 2014. — № 15. — 124 с.
9. *Местно-распространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения* / Э. Ж. Шакирова, А. М. Муллалиева, Р. Ш. Хасанов, Л. К. Сухорукова // *Казан. мед. журн.* — 2007. — Т. 88, № 6. — С. 627–630.
10. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment : offset publication* // WHO. — Geneva, 1997. — 48 p.

Резюме. Проведена химиолучевая терапия 149 больных местно-распространенным раком шейки матки ПВ–ПВ стадий опухолевого процесса (T_{2b-3b}N₀₋₁M₀) по разработанным методам комплексной консервативной терапии с учетом индивидуального планирования курса лучевой терапии по критерию непревышения 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.

Summary. It was proved chemoradiotherapy of 149 patients with advance forms of cervical cancer ПВ–ПВ (T_{2b-3b}N₀₋₁M₀) 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.

Keywords: cervical cancer, chemoradiotherapy, critical organs and tissues.