

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(46\).2020.7](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(46).2020.7)**В. С. Севастьянова, Ф. В. Гладких, Г. В. Кулініч***Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»**Київ, Україна***V. S. Sevastianova, F. V. Hladkykh, H. V. Kulinich***State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»**Kyiv, Ukraine*

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ II–III СТАДІЙ З ПІЗНІМИ ПРОМЕНЕВИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Comparative characteristics of some haematological
and biochemical indicators in II–III stages cervix cancer patients
with late radiation complications in treatment dynamics

Резюме

Залежно від стадії процесу тактика лікування хворих на рак шийки матки (РШМ) може включати оперативне лікування, променеву терапію (ПТ), хіміотерапію, гормонотерапію та поєднання вказаних методів. Провідне місце у лікуванні хворих на РШМ на сьогоднішній день посідає поєднана ПТ. Проте, попри вдосконалення методичних підходів проведення ПТ, ще й досі залишається не до кінця вирішеною проблема побічних ефектів променевого лікування – ранні та пізні променеві ускладнення (ППУ).

Мета дослідження. Провести порівняльний аналіз окремих гематологічних і біохімічних показників периферичної крові (гематокрит, фібриноген, аспартат-амінотрансфераза (АсАт), сечовина та загальний білок) хворих на РШМ II та III стадії з ППУ до та після проведення ПТ.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб хворих на РШМ II–III стадії. Основна група – 102 особи: 68 пацієнток з РШМ II стадії та 34 пацієнтки з РШМ III стадії з ППУ. Контрольна група: 90 осіб – 46 пацієнток з РШМ II стадії та 44 з РШМ III стадії без ППУ.

Abstract

Depending on the stage of the process, tactics for the treatment of cervical cancer (CC) may include surgical treatment, radiation therapy (RT), chemotherapy, hormone therapy and a combination of these methods. The leading place in the treatment of patients with cancer is today occupied by combined RT. However, despite improvements in methodological approaches to RT, the problem of side effects of radiation treatment – early and late radiation complications (LRC) still remains to be fully resolved.

Purpose of the study. To carry out comparative analysis of individual hematological and biochemical parameters of peripheral blood (hematocrit, fibrinogen, aspartate aminotransferase (AsAt, urea and total protein) of patients with II and III stage of CC before and after RT.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories of patients with stage II–III cervical cancer was performed. The main group – 102 people: 68 patients with stage II cervical cancer and 34 patients with stage III cervical cancer with LRC. Control group: 90 people – 46 patients with stage II cervical cancer and 44 patients with stage III cervical cancer without LRC.

Результати. Проведене дослідження показало, що у хворих на РШМ з ППУ відзначались вищі вихідні (до проведення ПТ) показники гематокриту на 5,8% ($p = 0,3$) у хворих на РШМ II стадії та на 11,4% ($p = 0,02$) у хворих на РШМ III стадії відносно вихідних показників хворих на РШМ без ППУ та становили відповідно 36,2% та 35,2%. Аналіз рівня фібриногену показав, що у хворих на РШМ II стадії вказаний показник до ПТ статистично вірогідно ($p = 0,04$) був вищим на 10,3% у хворих з ППУ та становив відповідно 3,2 г/л. У хворих на РШМ III стадії з ППУ аналогічний показник до ПТ навпаки був нижчим на 8,3% ($p = 0,5$) відносно показників хворих без ППУ. Встановлено, що вихідний рівень АсАт у хворих на РШМ був вищим у хворих з ППУ, відповідно на 12,2% у хворих на РШМ II ст ($p \geq 0,05$) та на 18,5% ($p < 0,01$) у хворих на РШМ III стадії. Вартує уваги статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня сечовини у хворих на РШМ з ППУ після ПТ: на 25,6% у хворих на РШМ II стадії та на 24,5% у хворих на РШМ III стадії, що відрізняється від динаміки до зниження аналогічного показника у хворих на РШМ без ППУ (на 22,6% та 1,9% у хворих на РШМ II та III стадії, відповідно). Характеризуючи рівень загального білка у хворих на РШМ II–III стадії варто зазначити, що у хворих з ППУ вихідні значення вказаного показника статистично вірогідно ($p < 0,05$) перевищували аналогічні показники хворих без ППУ на 5,5% та 6,4% відповідно при РШМ II та III стадії.

Висновки. Вхідні показники рівня гематокриту у хворих на РШМ III стадії з ППУ статистично вірогідно ($p = 0,02$) на 11,4% перевищували відповідний показник у хворих без ППУ. Рівень АсАт до ПТ у хворих на РШМ III стадії з ППУ статистично вірогідно ($p < 0,01$) перевищував на 18,5% аналогічний показник хворих без ППУ, а після ПТ мав тенденцію до зростання на 22,4%. Встановлено, що у хворих на РШМ II та III стадії після ПТ відмічено статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня сечовини на 25,6% та 24,5% відповідно.

Ключові слова: місцевопоширений рак шийки матки, променева терапія, пізні променеві ускладнення.

Results. The study showed that in patients with CC with LRC were higher baseline (before RT) hematocrit indicators by 5,8% ($p = 0,3$) in patients with II stage of CC and by 11,4% ($p = 0,02$) in patients with III stage of CC relative to baseline indices of CC-patients without LRC and were respectively 36,2% and 35,2%. Analysis of the level of fibrinogen showed that patients with II stage of CC this indicator before RT was statistically significant ($p = 0,04$) higher by 10,3% in patients with LRC and was 3,2 g/L, respectively. In patients with III stage of CC with LRC, the same indicator for RT was on the contrary lower by 8,3% ($p = 0,5$) relative to the indicators of patients without LRC. It was found that baseline AsAt in patients with CC was higher in patients with LRC, respectively, by 12,2% in patients with II stage of CC ($p \geq 0,05$) and 18,5% ($p < 0,01$) in patients with III stage of CC. Noteworthy is the statistically probable ($p < 0,05$) increase in urea level in patients with CC after RP: by 25,6% in patients with II stage of CC and by 24,5% in patients with III stage of CC, which differs from the dynamics to a decrease in the same indicator in patients with cervical cancer without LRC (by 22,6% and 1,9% in patients with II and III stage of CC respectively). Characterizing the level of total protein in patients with II–III stage of CC it is worth noting that in patients with LRC, the baseline values of the indicated indicator are statistically significantly ($p < 0,05$) higher than the similar indicators of patients without LRC by 5,5% and 6,4%, respectively, in the II stage of CC and the III stage of CC.

Conclusions. Input indicators of hematocrit level in patients with III stage of CC with LRC statistically significant ($p = 0,02$) by 11,4% exceeded the corresponding figure in patients without LRC. The level of AsAt before RT in patients with III stage of CC with LRC statistically significantly ($p < 0,01$) exceeded by 18,5% the same indicator of patients without LRS, and after RT it tended to increase by 22,4%. It is established that patients with II and III stage of CC after RT, statistically significant ($p < 0,05$) increase of urea level by 25,6% and 24,5% respectively was noted.

Keywords: locally advanced cervical cancer, radiation therapy, late radiation complications.

ВСТУП

За даними Міжнародного агентства по вивченню раку (International Agency for Research on Cancer), у 2018 р. в світі було зареєстровано 569847 випадків раку шийки матки (РШМ), що становить 6,6% від числа всіх злоякісних новоутворень у жінок [1–3]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2040 р. очікується збільшення захворюваності на РШМ

до 776857 нових випадків на рік. Тому питання профілактики, діагностики та лікування хворих на РШМ не втрачає своєї актуальності.

Залежно від стадії процесу тактика лікування хворих на РШМ може включати оперативне лікування, променеву терапію (ПТ), хіміотерапію, гормонотерапію та поєднання вказаних методів. Провідне місце у лікуванні хворих на РШМ на сьогоднішній день посідає поєднана ПТ. Проте, попри вдосконалення ме-

тодичних підходів проведення ПТ, ще й досі залишається не до кінця вирішеною проблема усунення побічних ефектів променевого лікування – ранні та пізні променеві ускладнення (ППУ) [4–6, 11].

У попередніх дослідженнях встановлено, що в якості клініко-лабораторних прогностичних маркерів розвитку ППУ у пацієток, хворих на РШМ, заслуговують уваги вищі вихідні (до ПТ) значення гематокриту, фібриногену, аспартатамінотрансферази (АсАТ) та загального білка перед проведенням ПТ [7–9]. Зважаючи, що зазначені гематологічні та біохімічні показники пов'язані із стадією розвитку злоякісного процесу виникає необхідність проведення порівняльного дослідження вищевказаних показників у хворих на РШМ в залежності від стадії захворювання.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести порівняльний аналіз окремих гематологічних і біохімічних показників периферичної крові (гематокрит, гемоглобін, фібриноген, АсАт, сечовина та загальний білок) хворих на рак шийки матки II а–b та III а–b стадії з пізніми променевими ускладненнями до та після проведення променевої терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 254 історій хвороби пацієток зі злоякісними новоутвореннями шийки матки, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут медичної радіології та онкології (далі – ІМРО) ім. С. П. Григор'єва НАМН України» за період 1994–2018 рр., лікувальна тактика в яких включала проведення ПТ (табл. 1). Відбір пацієнтів проведено у відповідності до критеріїв включення та критеріїв виключення.

Відповідно до мети роботи сформовано дві групи хворих на РШМ II–III стадії: основна група (102 особи – 68 пацієток з РШМ II стадії та 34 пацієтки з РШМ III стадії) – хворі з ППУ та контрольна група (90 осіб – 46 пацієток з РШМ II стадії та 44 з РШМ III стадії) – хворі без ППУ.

Дослідження проведено у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.), рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.) та погоджено Комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «ІМРО ім. С. П. Григор'єва НАМН України» (Протокол № 1 від 22 січня 2019 р.).

Задля комплексного аналізу клінічних та ін-

струментальних даних історій хвороб створено стандартизовану цифрову інформаційну базу. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk test). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників проводили статистичний аналіз з використанням параметричного t-критерію Стьюдента у випадках нормального розподілу, непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney) – за його відсутності. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SD$), де M – середнє арифметичне значення, m (SD) – стандартне відхилення, або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал (Confidence interval – CI). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді Me (LQ; UQ), де Me – медіана, (LQ; UQ) – верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper quartile – UQ) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що у хворих на РШМ з ППУ відзначались вищі вихідні (до проведення ПТ) показники гематокриту на 5,8% ($p = 0,3$) у хворих на РШМ II стадії та на 11,4% ($p = 0,02$) у хворих на РШМ III стадії відносно вихідних показників хворих на РШМ без ППУ та становили відповідно 36,2% та 35,2%. Це вказує на більшу прогностичну цінність зазначеного показника щодо розвитку ППУ у хворих на РШМ III стадії. Зміни гематокриту у хворих на РШМ II–III стадії обох груп після ПТ не перевищували 5,0% (рис. 1А).

В той же час відзначено практично порівнювані показники гемоглобіну у хворих на РШМ до ПТ основної та контрольної груп, які становили відповідно 119,3 г/л та 118,1 г/л при II стадії ($p > 0,05$) та 114,0 г/л та 113,0 г/л при III стадії ($p > 0,05$) (рис. 1Б).

Відомо, що зменшення гематокриту супроводжується пропорційним зменшенням системної утилізації кисню та розвитком гіпоксії, яка сприяє розширенню радіотерапевтичного інтервалу при ПТ за рахунок нівелювання явища «кисневого посилення» [12]. В той же час, вищий рівень гематокриту виступає передумовою розвитку ППУ, що узгоджується з отриманими даними.

Розподіл пацієнок, хворих на РШМ за стадіями процесу згідно класифікації FIGO-TNM (2009 р.)

Стадія процесу (TNM)	Пацієнти з ППУ, n = 127, абс. (%)	Пацієнти без ППУ, n = 127, абс. (%)
Стадія I (T ₁ N ₀ M ₀)	23 (18,1)	30 (23,6)
Стадія II (T ₂ N ₀ M ₀)	68 (53,5)	46 (35,4)
Стадія III (T ₃ N ₀₋₁ M ₀)	34 (26,8)	44 (34,6)
Стадія IV (T ₄ N ₀₋₁ M ₀₋₁)	2 (1,6)	7 (5,6)

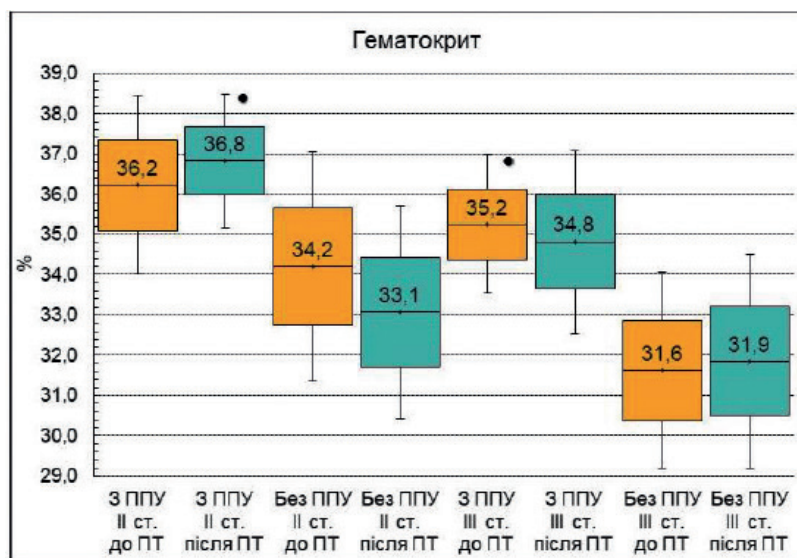


Рис. 1А. Рівень гематокриту у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

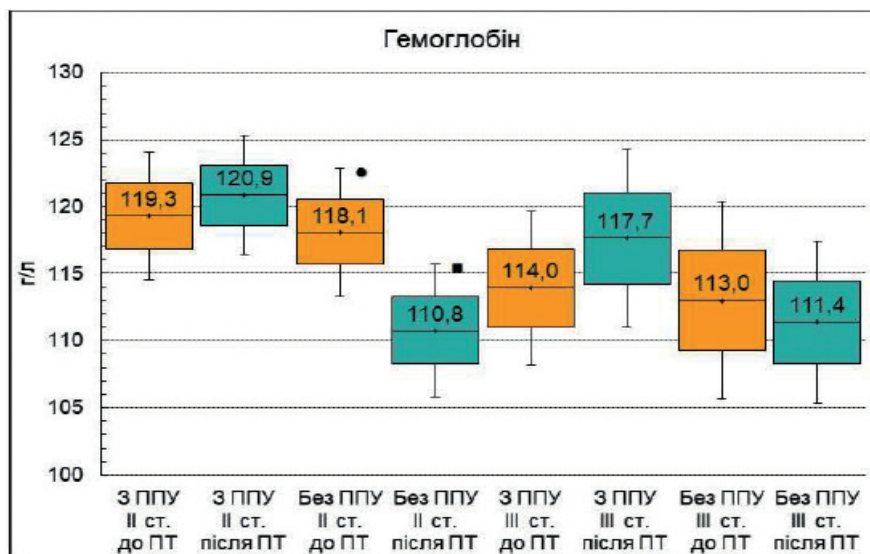


Рис. 1Б. Рівень гемоглобіну у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

В основі «кисневого посилення» (кисневого ефекту) пошкоджуючої дії іонізуючого опромінення на організми лежать електроноакцепторні властивості кисню, завдяки яким він приєднується до радикалів дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), які утворюються під впливом прямої та опосередкованої дії радіації. При іонізації атомів на одній з ділянок макромолекули утворюється неспарений електрон, який й захоплюється O_2 на свою орбіту. Таким чином O_2 приєднується до молекули ДНК у місці розриву хімічного зв'язку, що призводить до зниження ефективності її репарації. Крім того, внаслідок радіаційно-хімічних реакцій утворюються активні форми кисню (АФК): супероксиданіонрадикал ($O_2^{\cdot-}$), гідропероксидний радикал (HO_2^{\cdot}), атомарний і синглетний кисень (O_2^{\cdot}), збільшуючи число первинних пошкоджень макромолекул. Доведено, що реалізація «кисневого ефекту» на клітинному рівні залежить від напруги вільного кисню (ΔpO_2) в тканинах організму та стану клітинної антиоксидантної системи (АОС: супероксиддисмутаза (СОД), Fe^{2+} цитохрому С, каталаза, глутатіонпероксидаза (GSH-пероксидаза), церулоплазмін, трансферин та ін.), адже утворення активних

форм кисню постійно відбувається в клітині за фізіологічних умов та є результатом неповного одноелектронного (утворення $O_2^{\cdot-}$), двоелектронного (утворення H_2O_2) або трьохелектронного (утворення HO^{\cdot}) відновлення O_2 замість його повного чотирьохелектронного відновлення з утворенням H_2O , але вказані реакції нівелюються функціонально спроможною АОС [12].

Аналіз рівня фібриногену показав, що у хворих на РШМ II стадії вказаний показник до ПТ статистично вірогідно ($p = 0,04$) був вищим на 10,3% у хворих з ППУ та становив відповідно 3,2 г/л (рис. 2). У хворих на РШМ III стадії з ППУ аналогічний показник до ПТ навпаки був нижчим на 8,3% ($p = 0,5$) відносно показників хворих без ППУ. Крім того встановлено, що після ПТ у хворих на РШМ II–III стадії з ППУ відзначалось тенденція до зростання рівня фібриногену ($p \geq 0,05$) на 3–10,0%. У хворих на РШМ без ППУ вказаний показник мав різний вектор змін: у хворих II стадії він зріс ($p < 0,01$) на 65,5%, у хворих III стадії він навпаки мав тенденцію до зниження ($p = 0,09$) на 28,6% відносно вихідних показників. Встановлені розбіжності вказують на необхідність більш детального аналізу змін рівня фібриногену у хворих на РШМ в динаміці лікування.

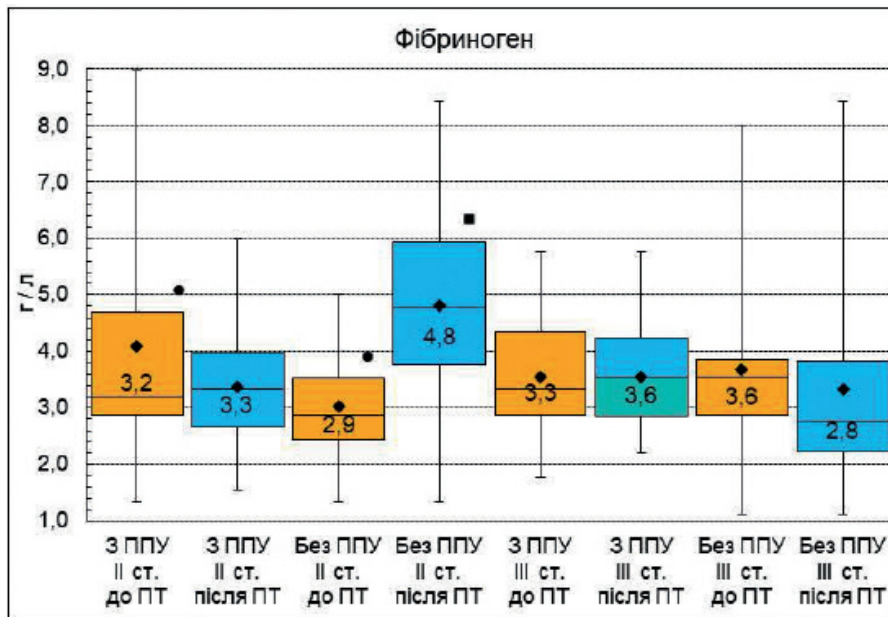


Рис. 2. Рівень фібриногену у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана, ♦ – середнє значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

Встановлено, що вихідний рівень АсАт у хворих на РШМ був вищим у хворих з ППУ, відповідно на 12,2% у хворих на РШМ II стадії ($p \geq 0,05$) та на 18,5% ($p < 0,01$) у хворих на РШМ III стадії (рис. 3). Також встановлено,

що після ПТ у хворих на РШМ II стадії з ППУ рівень АсАт мав тенденцію до зниження ($p = 0,4$) на 2,5%, а у хворих на РШМ III стадії з ППУ він навпаки зріс на 22,4% та був статистично вірогідно ($p = 0,01$) на 48,5% вищим ніж у хворих без ППУ.

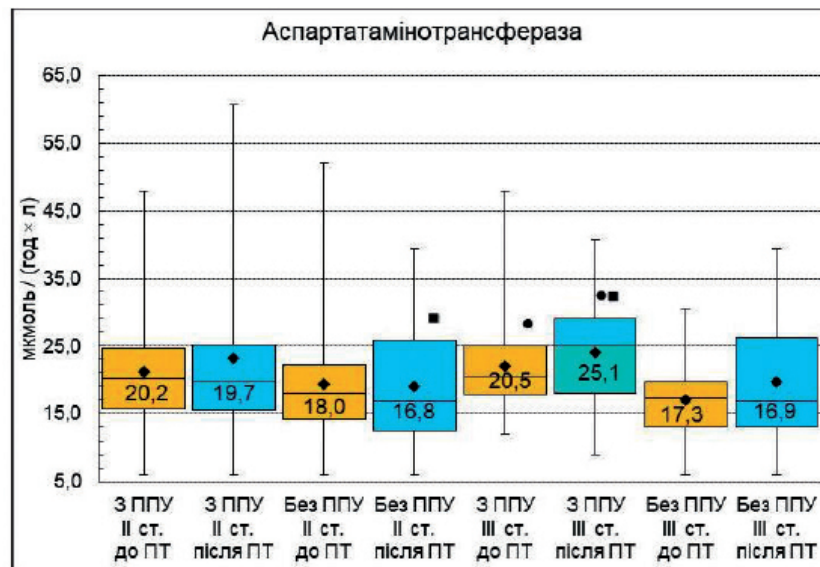


Рис. 3. Рівень аспаратамінотрансферази у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана, ♦ – середнє значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

Аналіз рівня сечовини показав, що у хворих на РШМ II–III стадії з ППУ відзначено нижчі вихідні значення вказаного показника відносно показників хворих без ППУ (рис. 4). Так у хворих на РШМ II стадії з ППУ вихідний рівень сечовини був нижчим на 20,4% ($p = 0,09$), а у хворих на РШМ III стадії – нижчим на 19,7% ($p = 0,2$) щодо значень аналогічного показника

у хворих на РШМ без ППУ. Вартує уваги статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня сечовини у хворих на РШМ з ППУ після ПТ: на 25,6% у хворих на РШМ II ст. та на 24,5% у хворих на РШМ III стадії, що відрізняється від динаміки до зниження аналогічного показника у хворих на РШМ без ППУ (на 22,6% та 1,9% у хворих на РШМ II та III стадії, відповідно).

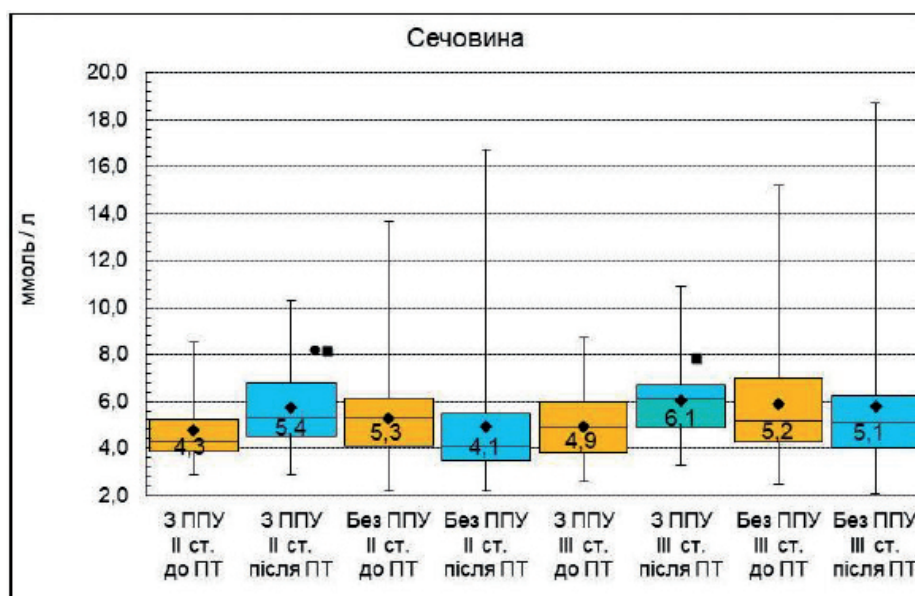


Рис. 4. Рівень сечовини у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана, ♦ – середнє значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

Характеризуючи рівень загального білка у хворих на РШМ II–III стадії варто зазначити, що у хворих з ППУ вихідні значення вказаного показника статистично вірогідно ($p < 0,05$)

перевищували аналогічні показники хворих без ППУ на 5,5% та 6,4% відповідно при РШМ II та III стадії та мали тенденцію до зниження після ПТ (рис. 5).

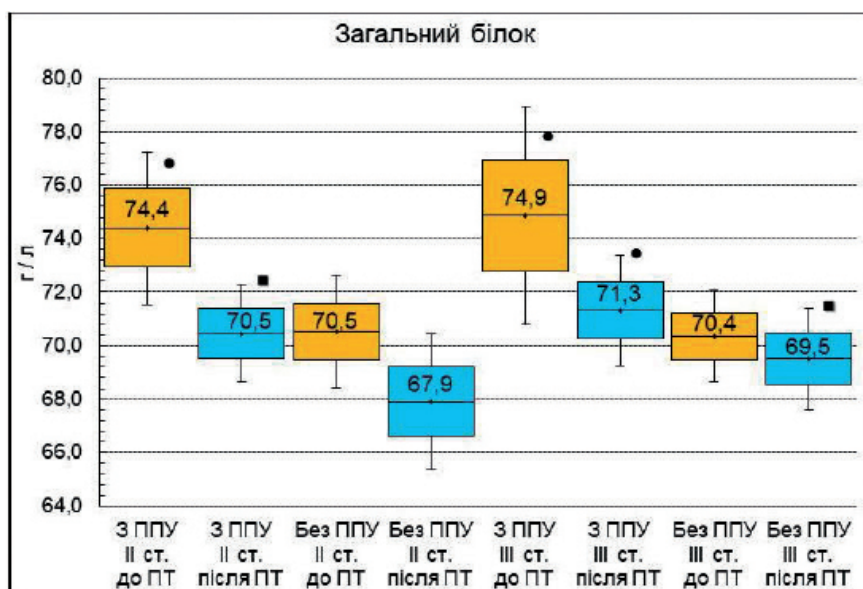


Рис. 5. Рівень загального білка у хворих на рак шийки матки з пізніми променевими ускладненнями та без них до та після променевої терапії

Примітка: Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення; ● – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів з відповідною стадією злоякісного процесу без ППУ у відповідний термін дослідження, ■ – $p \leq 0,05$ відносно показників до ПТ

ВИСНОВКИ

1. Вхідні показники гематокриту у хворих на РШМ III стадії з ППУ статистично вірогідно ($p = 0,02$) на 11,4% перевищували відповідний показник у хворих без ППУ.
2. Рівень АсАт до ПТ у хворих на РШМ III стадії

з ППУ статистично вірогідно ($p < 0,01$) перевищував на 18,5% аналогічний показник хворих без ППУ, а після ПТ мав тенденцію до зростання на 22,4%.

3. Встановлено, що у хворих на РШМ II та III стадії з ППУ після ПТ відзначено статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня сечовини на 25,6% та 24,5%, відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pak RV. Epidemiological features of cervical cancer in the world. Vestnik Kaz NMU. 2019; 1: 675–677.
2. Avinash HU, Arul Ponni TR, Janaki MG et al. A prospective dosimetric and clinical comparison of acute hematological toxicities in three-dimensional conformal radiation therapy and intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy in carcinoma cervix. J Cancer Res Ther. 2015; 11 (1): 83–87. DOI: 10.4103/0973-1482.151864.
3. Ioffe YJ, Hillen TJ, Zhou G et al. Postradiation damage to pelvic girdle in cervical cancer patients: is intensity-modulated radiation therapy safer than conventional radiation? J Gynecol Cancer., 2014; 24 (4): 806–812. DOI: 10.1097/IGC.000000000000117.
4. Hladkykh FV, Kulnich HV. Assessment of risk factors for delayed radiation toxicity by combined surgical and radiation treatment in patients with cervical cancer. Ukrayinskyy medychnyy zhurnal. 2019; 5 (133): 18–22. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.133.162492.
5. Erpolat OP, Alco G, Caqlar HB et al. Comparison of hematologic toxicity between 3DCRT and IMRT planning in cervical cancer patients after concurrent chemoradiotherapy: a national multi-center study. Eur J Gynaecol Oncol. 2014; 35 (1): 62–66. DOI: 10.12892/ejgo23912014.
6. Lakosi F, de Cuypere M, Viet Nguyen P et al. Clinical efficacy and toxicity of radiochemotherapy and magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer patients: A mono-institutional experience.

Acta Oncol. 2015; 54 (9): 1558–1566. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1062542.

7. Krasnoselskyi MV, Hladkykh FV, Kulinich HV, Sevastianova VS. Clinical-laboratory portrait of patients with cervical cancer with late radiation toxicity due to radiation therapy. *Medicni perspektivi*. 2019; 24 (4): 121–133. DOI: 10.26641/2307-0404.2019.4.189603.

8. Hladkykh FV, Kulinich HV. Comparative characteristics of homeostatic shifts in patients with fibrotic and degenerative late radiation complications of radiation therapy for cervical cancer. *Klinicheskaya Onkologiya*. 2019; 4 (36): 1–7.

9. Hladkykh FV, Kulinich HV. Prognostic value of baseline hematologic and biochemical parameters in patients with cervical cancer with late radiation

complications of cisplatin-based chemotherapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2019; 2 (3): 2–8. DOI: 10.22141/2663-3272.2.3.2019.186470.

10. Zar JH. *Biostatistical analysis* (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014.

11. Misra S, Lal P, Kumar Ep Set al. Comparative assessment of late toxicity in patients with cervix carcinoma treated with radiotherapy versus chemo-radiotherapy – Minimum 5 years follow up. *Cancer Treat Res Commun*. 2018; 14: 30–36. DOI: 10.1016/j.ctarc.2017.11.007.

12. Hladkykh F. Pharmacoprophylactic and Pharmacotherapeutic Approaches to Mitigating the Damaging Effects of Ionizing Radiation: Review of Information Sources. *Path of Science*. 2018; 4 (12): 5001–5022. DOI: 10.22178/pos.41–5.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2020