

Ю.В. Думанський¹,
Е.А. Дьоміна¹,
О.Ю. Столярова²,
Л.І. Маковецька¹

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.165>

ПОСТПРОМЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ, ЯК ФАКТОР ПРОГНОЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ РАКУ ТІЛА ТА ШИЙКИ МАТКИ

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

² ДНП “Національний інститут раку МОЗ України”, Київ, Україна

Ключові слова: рак шийки матки, рак тіла матки, променева терапія, постпроменеві ускладнення.

Незважаючи на останні досягнення у лікуванні злоякісних новоутворень ендометрію та шийки матки, у певної частини хворих після проведення комбінованого лікування, яке включає променево-терапію, зустрічаються прогресуючі радіаційно-індуковані променеві ураження органів малого тазу. Наявність останніх та ступінь їх виразності досить часто потребують тривалого догляду та додаткового лікування. На основі аналізу даних літератури в публікації приведені сучасні уявлення про фактори, що впливають на розвиток постпроменевих ускладнень, їх характеристики; наведено відомості про концептуальні особливості змін, що відбуваються в зоні впливу променевої терапії.

Сьогодні в Україні рак жіночих статевих органів займає лідируюче положення серед злоякісних пухлин основних локалізацій. У першу чергу, мова йде про рак тіла та шийки матки, які на сьогодні стоять, відповідно, на третьому і п'ятому місці у структурі онкологічної захворюваності у жінок. Загальна кількість хворих на рак тіла матки складає сьогодні в Україні більше 90 000, а шийки матки — 58 000. На жаль, як свідчать дані, опубліковані в Бюлетені Національного канцерреєстру України №25, при локалізації пухлини у шийці матки на долю III–IV стадії захворювання припадає більше 36% всіх первинних хворих. Дещо краща ситуація при раку тіла матки, де цей показник становить лише 15% [1].

Крім хірургічних методів у лікуванні раку зазначених локалізацій, у нинішній час велике значення приділяється променевому впливу на пухлину та шляхи метастазування. У ряді випадків променева терапія використовується як самостійний метод лікування. Статистичні дані сьогодні свідчать, що більше як у 20 000 жінок у Великій Британії щороку діагностують рак жіночих статевих органів, причому кожна п'ята отримує променево-терапію органів малого тазу [2–4].

Слід зазначити, що більшість цих хворих, які починають променево-терапію як в нео-, так і адьювантному режимі, мають нормальну функцію шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи. У той же час, тонка, сигмовидна, пряма кишка, сечовий міхур, сечоводи, заочеревинна клітковина, що знаходяться у безпосередній близькості до пухлини або зони післяопераційного втручання, піддаються особливому променевому ризику, так само як і проксимальний відділ тонкої кишки і підшлункова залоза, коли опромінюються парааортальні вузли [5].

На жаль, сьогодні більша частина досліджень, що стосуються використання променевої терапії здебільшого зосереджені на удосконаленні так званого комбінованого, а іноді і комплексного лікування, яке включає крім опромінення (зовнішнього та брахітерапії) ще і різні варіанти радіомодифікації. Без сумніву, слід зазначити, що такий підхід дозволяє досягти кращих безпосередніх та віддалених результатів лікування, але майже не змінює тягар значної токсичності на близько розташовані нормальні органи і тканини, яка зустрічається значно частіше, чим хотілося б дослідникам та лікарям-радіологам.

У більшості публікацій, які стосуються реакцій та ускладнень променевої терапії у хворих на рак шийки та тіла матки, мова йде про констатацію цих ускладнень, їх частоту, ступінь тяжкості та методи консервативного лікування. В той же час, з одного боку, дуже мало наукових повідомлень, які б вивчали цю проблему в експерименті на тваринах, а з другого — в яких ця проблема розглядалась би у хворих на молекулярному рівні. У деяких з них йдеться тільки про пряму кишку і сечовий міхур, не торкаючись вивчення прямого і опосередкованого впливу іонізуючої радіації на біологічні тканини інших органів. Маються на увазі променеві ураження всього шлунково-кишкового тракту.

Історія розвитку променевої терапії протягом тривалого часу у всьому світі залежала, насамперед, від фізичних характеристик самого джерела випромінювання. На перших етапах становлення цього методу лікування, це була рентгенотерапія, яку змінила телегаматерапія. В останньому випадку найчастіше використовувався кобальт-60, рідше радій-226, цезій-137, іридій-192, каліфорній-252 та ряд інших. На жаль, в силу своєї малої

специфічності, радіоактивні джерела випромінювання мають ушкоджуючу дію не тільки на пухлину, а й на здорові тканини. Це у ряді випадків призводить до розвитку променевих реакцій та ускладнень, лікування яких тривалий, часом мало-ефективний процес, що вимагає великої уваги, терпіння та наполегливості [6–11].

У даний час перевага надається більш шадному в плані ускладнень і більш ефективному методу — корпускулярному іонізуючому опромінюванню, де джерелом для лікування є електрони, позитрони, протони, нейтрони, ядра атомів. Сучасні засоби променевого лікування — це по суті цілий комплекс, який, крім самого джерела випромінювання, включає КТ, МРТ, ПЕТ-КТ, систему планування, симулятор. Удосконалення методів діагностики та уточнення ступеня поширеності пухлинного процесу включає весь діапазон, що визначає його характеристики. Йдеться про локалізацію та протяжність пухлини, форми її зростання, топографо-анатомічні взаємини з сусідніми органами та тканинами, варіанти морфологічної структури як первинної пухлини, так і її метастазів [12, 13].

До апаратів нового покоління слід віднести і гамма-ніж, кібер-ніж, тобто, радіохірургію. У хворих, про яких іде річ, сьогодні широко використовується поєднана променева терапія із застосуванням кількох видів іонізуючого випромінювання.

Протягом усього періоду становлення променевої терапії, як методу лікування онкопатології, вважалося, що доза опромінення повністю відповідає за пошкодження не лише залучених до пухлинного процесу, а й здорових органів і тканин. В той же час, згідно з положенням Бергонье і Трибондо, ефект радіаційного ураження прямо пропорційний мітотичній активності і обернено пропорційний ступеню диференціювання пухлинних клітин. Але у цьому постулаті відомих дослідників нічого не сказано про структури, які не несуть пухлинного навантаження. З урахуванням сказаного, у кожному даному випадку, слід також звертати увагу і на фактори, що пов'язані з самим індивідумом, який піддається впливу променевої терапії.

Сьогодні досить багато літературних джерел [14], у яких робиться акцент на факторах, що впливають на розвиток променевих ускладнень органів малого тазу у хворих на рак ендометрію та шийки матки. Сюди відносять мікробіоту товстої і тонкої кишки, цукровий діабет, ВІЛ-інфекцію, проведену раніше хіміо- та імунотерапію, хірургічні втручання, генетичні поліморфізми, тютюнопаління, низький індекс маси тіла, колагенози.

Проте дуже мало зусиль на даний час докладено для кількісної характеристики перерахованих вище факторів, зокрема для кожної окремої хворої людини. Імунна система шлунково-кишкового

тракту, його нервова та мікросудинна система, без сумніву відіграють вирішальну роль у розвитку постпроменевих ускладнень. Однак, слід зауважити, на сьогоднішній день по суті немає відповідних досліджень *in vivo*, вивчаючих цю проблему [15].

Поглиблений аналіз публікацій, присвячених різним реакціям та ускладненням, пов'язаним із проведенням променевої терапії, свідчить про те, що цим питанням, особливо протягом останніх 20–30 років, надавалося досить серйозне значення як в плані діагностики, так і в плані лікування [16–18]. У ряді випадків ця тематика навіть стала предметом дисертаційних робіт [19, 20]. Вважалося, що за часом виникнення виділяються ранні та пізні променеві реакції та ушкодження. Перші розвиваються у процесі променевої терапії або перші три місяці після її закінчення. При цьому завжди страждають радіочутливі і добре регенеруючі тканини, які в подальшому порівняно легко відновлюються [11, 21–23].

У механізмі розвитку пізніх променевих ушкоджень лежать порушення радіорезистентних структур. У цьому випадку, внаслідок недостатності кровопостачання тканин, обумовленої органічними змінами стінок артеріол та капілярів, розвиваються фіброзно-склеротичні процеси. У зв'язку з цим органоспецифічні клітини в подальшому заміщаються сполучною тканиною.

Клінічний досвід, накопичений фахівцями, які займалися цим питанням, дозволив вважати, що пізні місцеві променеві ускладнення, що виникли внаслідок глибоких гістохімічних і гістологічних змін, мають тенденцію до прогресування. У результаті авторами робився досить сумнівний, на нашу думку, висновок про те, що чим більше живуть проліковані хворі, тим більша у них ймовірність розвитку цих ускладнень, схильних до тривалого торпідного клінічного перебігу [24].

Відомості, які наводилися у літературі, здебільшого стосувалися ранніх променевих ускладнень, що виникають у хворих на рак тіла та шийки матки як у процесі проведення поєднаної променевої терапії, так і в перші три місяці з моменту закінчення лікування. Основною причиною їх розвитку, як вважали дослідники, було мимовільне, а часто цілеспрямоване перевищення толерантності тканин, що опромінюються. Сприяючими моментами їх розвитку також могли бути підвищена індивідуальна радіочутливість, раніше перенесені запальні процеси, біологічні особливості пухлини та ціла низка інших факторів [25–27]. Подібний інтерес до цього розділу був зумовлений ще й тим, що ранні ускладнення, порівняно з пізніми, досить непогано піддаються консервативному лікуванню.

Протягом багатьох років, складнощі у вивченні місцевих променевих реакцій та ускладнень, їх

аналіз, були пов'язані з низкою причин, основними з яких, як вважали дослідники, була відсутність чітких уявлень про характер та частоту ушкоджень, єдину їх класифікацію.

У літературі довгий час не було єдиної загально-прийнятої шкали токсичності променевої терапії. У ряді випадків використовувалася класифікація EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group), де перебіг променевиx ускладнень у різних структурах поділявся на 4 ступеня тяжкості [28, 29]. З 1995 року найбільш широко використовувалася система LENT/SOMA, де перша половина служила для оцінки пізніх променевиx ефектів нормальних тканин (Late Effects normal Tissues), а друга відображала ключові моменти, які формували шкалу (Subjective — скарги, Objective — фізикальні дані, Management — методи медикаментозної чи хірургічної корекції ускладнення, Analitic — лабораторні дані). Для кожного органу та системи організму існував свій перелік критеріїв SOM за чотирибальною шкалою. У цей же час з'явилися публікації, де рекомендувалося використовувати критерії загальної токсичності, розроблені Національним інститутом раку США з адаптацією їх на променеві ускладнення [30], або шкалу стану активності, розроблену ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) чи шкалу стану активності по Карновському.

В даний час з'явилася достатня кількість публікацій, у яких розподіл променевиx ускладнень на ранні та пізні, залежно від часу їх виникнення, вважається не зовсім обґрунтованим. Раніше існувала концепція, що в основі променевиx ушкоджень лежать дві різні, але не взаємовиключні механістичні моделі — “клітини-мішені” і “судинні ушкодження” [31].

Визнання того, що відстрочене променеве ураження може клінічно розвиватися після важкого гострого ушкодження, призвело сьогодні до появи “нові” концепції — “наслідкового пізнього ефекту” [32, 33].

У 2001 році в фундаментальній статті Denham JW, Hauer-Jensen M and Peters LJ приведена нова термінологія, яка була заснована на трьох взаємодіючих категоріях: цитотидні ефекти, непрямі ефекти і функціональні ефекти, для класифікації реакцій здорових тканин на терапевтичне опромінення [31].

У публікації, при характеристиці цитотидних ефектів, були виділені дві групи “клітин-мішеней”. В одному випадку, це клітини, які, швидко проліферують, спричиняють ранню постпроменеву патологію, у другому — “пізно реагуючі” [31] клітини-мішені, які мають відтермінований ефект [34]. В останньому випадку променеве ураження проявляється через тривалий проміжок часу після закінчення лікування. Таким чином, характери-

зуючи цитотидний ефект, по суті, повторюються поняття ранніх і пізніх променевиx ускладнень, що раніше використовувалися.

Нова градація, яка була виділена у зазначеній публікації, це “непрямі ефекти” до яких були віднесені реакції тканин на вазоактивні, прокоагулянтні та запальні медіатори, включаючи хемокіни, цитокіни та інші фактори росту. Подібні ефекти є, на думку авторів, наслідком радіаційно-індукованих пошкоджень інших клітин, тканин і органів у цілому і включають виснаження паренхіматозних клітин внаслідок пошкодження судин, ефект “стороннього спостерігача” [31].

І останнє, це “функціональні ефекти”, які є результатом змін в експресії генів та нелетального впливу опромінення на різні внутрішньо- і позаклітинні молекули. Подібні ефекти, впливаючи на зниження життєздатності тканин, діють опосередковано і включають такі явища, як пригнічення реплікативної здатності клітин і прискорене старіння [31].

Таким чином, слід констатувати, що пошкодження органів і тканин, які зазнали впливу променевої терапії, можуть відбуватися як безпосередньо в процесі проведення лікування, так і в різні терміни після його закінчення. Характер цих ускладнень досить різноманітний, від порушення нормальних фізіологічних функцій кишкового тракту до прогресуючого фіброзу та радіаційно-асоційованої онкопатології [35].

Як зазначалося, ефективність променевої терапії хворих на рак ендометрію і шийки матки великою мірою залежить від функціонального стану оточуючих пухлину критичних органів та тканин. У результаті це визначає підвищений інтерес до питань профілактики, діагностики та лікування хворих з променевими реакціями та ускладненнями, до яких, в першу чергу, відносяться різного ступеня вираженості коліти, ректити, цистити та кольпіти. Значно рідше внаслідок іонізуючого випромінювання виникають стриктури сечоводу, склероз підшкірної клітковини, променеві реакції з боку тонкої кишки та шлунка. В основі розвитку цих ускладнень, особливо з боку товстої кишки, лежить насамперед висока чутливість слизової оболонки. Також велике значення мають супутні хронічні запальні процеси шлунково-кишкового тракту, патологія серцево-судинної та ендокринної систем, що призводять до змін ферментативних функцій, моторики кишечника з розвитком дистонії та дискінезії.

До факторів, які можуть стати пусковим механізмом розвитку променевиx реакцій та ускладнень у хворих зазначеної локалізації слід віднести також і стан мікробного складу кишечника. Слід констатувати, що роль мікробіома у цих процесах сьогодні недостатньо вивчена. У той же час, склад і різноманітність мікробіоти у здорових жінок та

хворих на рак шийки і тіла матки до початку лікування та в процесі проведення променевої терапії значно відрізняються [36].

Під час опромінення спостерігається погіршення функції кишкового тракту, яке пов'язано з активним зменшенням мікробного різноманіття на фоні дисбактеріозу [37–39]. В результаті цього розвиваються явища ентеропатії [40].

Ряд досліджень чітко пов'язують між собою частоту та ступінь вираженості постпроменевих ускладнень з мікробним складом, що характеризується зменшенням кількості анаеробних бактерій та наявністю інτερкурентних хронічних запальних захворювань кишківника [41]. Таке поєднання зменшує перетворення первинних жовчних кислот у протизапальні вторинні жовчні кислоти (пропіонат, бутират та ацетат) [42, 43], тим самим посилюючи прозапальне середовище [44, 45].

Таким чином, слід припустити, що мікробіота, з одного боку, виступає як інструмент оцінки ризику, а з іншого, відіграє певну роль у терапії радіаційно-індукованої токсичності кишечника [43–49]. Подібний підхід дозволяє модулювати та коригувати токсичні прояви, пов'язані з використанням опромінення [50].

Загалом слід зазначити, що з проведенням променевої терапії пухлини, сьогодні пов'язаний цілий спектр різних реакцій та ускладнень, що виникають у нормальних органах та тканинах із її оточення. Більше того, як свідчать дані літератури, не один звіт про проведену променеву терапію онкологічному хворому не може вважатися повноцінним без відомостей про побічні ефекти лікування [51].

На жаль, сьогодні дуже небагато проспективних досліджень, в яких би вивчалася загальна токсичність шлунково-кишкового тракту з використанням комплексних результатів, отриманих як в результаті адекватного спостереження за хворими, так і від самих пацієнток, які отримували лікування з приводу раку тіла та шийки матки. Ті дані, які все ж таки наводяться в ряді публікацій, носять часом досить суперечливий і мало інформативний характер [52–54].

Раніше ми звертали увагу на те, що постпроменеві ушкодження, що виникають у зоні впливу опромінення, в першу чергу, пов'язані з шкідливим впливом вільних радикалів [55]. Надалі відбувається порушення мікроциркуляції опроміненої області, у патологічний процес залучаються судини. Це веде до порушення регіонарної циркуляції і як наслідок — гіпоксії опромінених тканин з розвитком фіброзу та склерозу. Таким чином, можна припустити, що виникнення описаних структурних змін знаходиться в прямій залежності від сумарної поглиненої дози, що перевищує толерантність тканин в зоні терапевтичного опромінення.

Сьогодні зустрічаються публікації, в яких стверджується, що сучасні методики променевої терапії у хворих на рак ендометрію та шийки матки, мається на увазі тривимірна конформна променева терапія та променева терапія з модуляцією інтенсивності, дали можливість збільшити дозу опромінення і більш спрямовано доставити її до зони ураження [56, 57]. Очевидно, що такий підхід дозволяє мінімізувати дозу опромінення прилеглих “здорових” тканин.

В той же час, на тлі досягнутих успіхів, проблема променевих ускладнень залишається актуальною і сьогодні. Остаточо не визначено, а отже і не доведено, що зміни в техніці опромінення суттєво знижують частоту проблем, пов'язаних з органами шлунково-кишкового тракту, які потрапляють в зону впливу променевої терапії [58].

Навіть нині існує досить велика кількість місцевих променевих ускладнень, у тому числі й у кишківнику, що виникли після проведеного лікування. Раніше [59], променеві ускладнення класифікували за термінами (ранні та пізні); по локалізації (променеві ректити, ректосигмоїдити, ентероколіти); за характером патологічного процесу (катаральні, ерозивно-десквамативні, інфільтративно-виразкові, некрози стінки кишки) та ускладнені форми (ректовагінальні та ректоvesикальні нориці, рубцеві стенози кишки).

Подібна ситуація склалась і з сечовим міхуром, а також піхвою. У першому випадку [59, 60] виділяли ранні катаральний, ерозивно-десквамативний і фіброзно-некротичний цистити, пізні катарально-атрофічний і виразковий цистити, а також ускладнений пізній променевий цистит (вторинно-зморщений цистит, нориці). У другому випадку ранні сухий і вологий епітеліт та ерозивно-виразковий кольпіт, а також пізній виразковий кольпіт та нориці [60].

Сьогодні, з урахуванням того, що кількість онкогінекологічних хворих, у яких частота та ступінь тяжкості променевих ускладнень значно знизилися, опубліковані дані щодо цього питання досить суперечливі [61].

Очевидно, що з усіх симптомів, які можуть виникнути після променевої терапії органів малого тазу у хворих, про які йдеться, симптоми з боку кишківника часто мають найбільший вплив на якість життя [62].

Дані, які були отримані, свідчать про те, що нерозпізнана токсичність спричиняє значний тягар і є важливою незадоволеною потребою для великої кількості пацієнток, яким проводилась променева терапія з приводу раку тіла та шийки матки [63].

Жінки доволі часто не повідомляють про симптоми з боку шлунково-кишкового тракту. Пов'язано це з декількома причинами — небажання про це зовсім розповідати, сприйняття того, що ускладнення є звичайними наслідками проведе-

ного лікування. Має значення і те, що симптоми, пов'язані з променевим ушкодженням сусідніх органів та тканин можуть з'явитися через місяці чи навіть роки після променевої терапії [64, 65].

У багатьох публікаціях автори акцентують увагу на неадекватності шкали оцінки ефективності променевої терапії у онкологічних хворих, шкали ранніх і пізніх постпроменевих ускладнень, стану нормальних тканин [66, 67]. Більш того, ці показники не тільки не враховують досвід хворих, але і, не враховуючи рівень токсичності, не дають точного прогнозу результатів лікування.

Відсутність даних про захворюваність також може бути наслідком недостатньої ясності щодо того, як найкраще оцінювати та визначати патологічні проблеми з органами в зоні опромінення, а також суб'єктивного характеру хронічних симптомів. Підтвердженням сказаного є аналіз проведеного ретроспективного дослідження, в якому порівнювалися повідомлення пацієнтів і лікарів про шлунково-кишкову токсичність під час хіміо-променевої терапії. Результати виявили значні розбіжності [68].

Таким чином, слід зазначити, що, незважаючи на значні досягнення в галузі променевої терапії, зокрема у хворих на рак тіла та шийки матки, у цієї категорії пацієнок ще досить часто спостерігаються радіаційно-індуковані ускладнення.

На даний час в Україні вперше виконуються дослідження, що спрямовані на пошук та радіобіологічне обґрунтування предикторів радіочутливості здорових тканин із оточення злякисних новоутворень тіла та шийки матки [69, 70]. Виявлення предиктивних біомаркерів до початку променевої терапії відкриває шляхи та підходи для зниження ризику постпроменевих ускладнень в нормальних тканинах та наближує до персоналізації терапії хворих онкогінекологічного профілю.

Робота виконана в рамках НДР "Дослідження впливу поєднаної променевої і хіміотерапії терапії на генетичні та метаболічні зміни у лімфоцитах периферичної крові хворих на рак шийки матки" (№ держреєстрації 0121U113837).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cancer in Ukraine. Рак 2022 — 2023. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the national cancer registry of Ukraine. Kyiv, 2024; **25**. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm#hcr. Accessed June 07, 2024.
2. **Andreyev HJ, Vlavianos P, Blake P, et al.** Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: role for the gastroenterologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **62** (5): 1464–71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.087.
3. **Andreyev J.** Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? *Gut* 2005; **54** (8): 1051–54. doi: 10.1136/gut.2004.062596.
4. **Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, et al.** Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol* 2003; **21** (9): 1669–74. doi: 10.1200/JCO.2003.05.060.
5. **Andreyev J.** Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007; **8** (11): 1007–17. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70341-8.
6. **Haysenyuk LO.** Hematological aspects of complications of radiation and cytostatic therapy in cancer patients. *Ukrainian Radiological Journal* 2002; **10** (3): 265–70. (in Ukrainian).
7. **Klepper LYa.** Probability of occurrence of radiation complications in an organ or tissue as a function of dose, volume of irradiation and dose fractionation scheme over time. *Medical radiology and radiation safety* 1997; **1**: 47–51. (in Ukrainian).
8. **Barrilot I, Maingon P, Truc G, Horiot J.** Complications of treatments of invasive cancers of the uterine cervix with intact uterus: results and prevention. *Cancer / Radiother* 2000; **4** (2): 147–58. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(00\)88899-X](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(00)88899-X).
9. **Jhinngnan A, Eifel PJ.** Perioperative and postoperative complications of intracavitary radiation for FIGO stage I–III carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **46** (5): 1177–83. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00545-3.
10. **Rose PG.** Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Eur J Cancer* 2002; **38** (2): 270–8. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00352-5.
11. **Wollschlaeger K, Connell PP, Waggoner S, et al.** Acute problems during low-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Gynec Oncol* 2000; **76** (1): 67–72. doi: 10.1006/gyno.1999.5627.
12. **Granov AM, Vinokurov VL.** Radiation therapy in oncogynecology and oncurology. St. Petersburg, 2002. 350 p.
13. **Ivanitskaya VI, Kislichenko VA, Gerinshtein IG, et al.** Complications of radiation therapy in cancer patients. Kyiv: Zdorovya, 1989. 182 p. (in Ukrainian).
14. **Mayadev J, Lim J, Durbin-Johnson B, et al.** Smoking decreases survival in locally advanced cervical cancer treated with radiation. *Am J Clin Oncol* 2018; **41** (3): 295–301. doi: 10.1097/COC.000000000000268.
15. **Wang J, Hauer-Jensen M.** Neuroimmune interactions: potential target for mitigating or treating intestinal radiation injury. *Br J Radiol* 2007; **80** (1): S41–8. doi: 10.1259/bjr/33057885.
16. **Semikoz NG, Shlopov VG.** Radiation pathomorphosis of organs and tissues of the small pelvis in the treatment of cancer of the body and cervix of the uterus. Donetsk: Kitis, 2000. 152 p. (in Ukrainian).
17. **Gasinska A, Fowler JF, Lind BK, Urbanski K.** Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone. *Acta Oncol* 2004; **43** (7): 657–66. doi: 10.1080/02841860410018511.
18. **Hamada K, Kihana T, Kataoka M.** Urinary disturbance after therapy for cervical cancer: urodynamic evaluation and beta 2-agonist medication. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; **10** (6): 365–70. doi: 10.1007/s001920050061.
19. **Semikoz NG.** Clinical and morphological assessment and treatment complications of the received promenopausal therapy in cases of cancer of the female organs. Author's abstract. dis. ... doctor of medical sciences. Donetsk, 1999. 34 p. (in Ukrainian).
20. **Stolyarova IV.** Optimization of radiation and combined treatment of patients with uterine cancer under conditions of modification of tumor radiosensitivity: Abstract of dis. ... Doctor of Medical Sciences. St. Petersburg, 1995. 43 p. (in Ukrainian).

21. **Jilavyan G.** Ways to improve the effectiveness of combined treatment of patients with cervical cancer. Abstract of the 2nd Congress of Oncologists of the CIS Countries. Kiev, 2000: 1003. (in Ukrainian).
22. **Semikoz NG.** Cancer of female genital organs. Complications of combined radiation therapy and their treatment. Abstract of the 2nd Congress of Oncologists of the CIS Countries. Kiev, 2000: 1056. (in Ukrainian).
23. **Shin KN, Huh SJ, Chie EK, et al.** Analysis of correlation between rectal complications and rectal dose following high dose rate intracavitary radiotherapy in patients with uterine cervix cancer: *in vivo* dosimetric analysis. *Radiat Med* 1999; **17** (4): 289–93.
24. Clinical Roentgenology (manual). Vol. 5. In: Radiation therapy of tumors and non-tumor diseases. Zedgenidze GA (ed). USSR Academy of Medical Sciences. M: Medicine, 1985. 496 p.
25. **Bardychev MS, Katsalap SN.** Local radiation injuries: features of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Vopr Oncol* 1995; **41** (2): 99.
26. **Vusik IM.** Diagnostics and treatment of radiation ulcers of the bladder in patients with cervical cancer. Experimental and clinical radiology. Kyiv: Zdorov'ya, 1980: 71–6. (in Ukrainian).
27. **Rozenko LYa, Sidorenko YuS, Frantsiyants EM.** Features of changes in the parameters of the antioxidant status of the blood of patients with cervical cancer in the dynamics of antitumor treatment. *Vopr Oncol* 1999; **45** (6): 630–35.
28. LENT SOMA tables. *Radioter Oncol* 1995; **35** (1): 17–60. PMID: 7569012.
29. Radiotherapy Oncology Group. Practical guidelines for clinical trials. 1987: 38–9.
30. **Pilipenko MI, Tarasova OM.** High-quality clinical practice. *Ukrainian Radiological Journal* 2002; **10** (3): 308–330. (in Ukrainian).
31. **Denham JW, Hauer-Jensen M, Peters LJ.** Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **50** (5): 1105–6. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01556-5.
32. **Bourne RG, Kearsley JH, Grove WD, Roberts SJ.** The relationship between early and late gastrointestinal complications of radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; **9** (10): 1445–50. doi: 10.1016/0360-3016(83)90316-4.
33. **Peters LJ, Ang KK, Thames Jr HD.** Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer. A critical comparison of different strategies. *Acta Oncol* 1988; **27** (2): 185–94. doi: 10.3109/02841868809090339.
34. **Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ.** Radiation enteropathy pathogenesis, treatment and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; **11** (8): 470–9. doi: 10.1038/nrgastro.2014.46.
35. **Andreyev HJ, Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M.** ‘Pelvic radiation disease’: new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. *Scand J Gastroenterol* 2011; **46**: 389–97. doi: 10.3109/00365521.2010.545832.
36. **Sims TT, Colbert LE, Zheng J, et al.** Gut microbial diversity and genus-level differences identified in cervical cancer patients versus healthy controls. *Gynecol Oncol* 2019; **155** (2): 237–44. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.002.
37. **Mitra A, Grossman Biegert GW, Delgado AY, et al.** Microbial diversity and composition is associated with patient-reported toxicity during chemoradiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; **107** (1): 163–71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.040.
38. **Nam YD, Kim HJ, Seo JG, et al.** Impact of pelvic radiotherapy on gut microbiota of gynecological cancer patients revealed by massive pyrosequencing. *PLoS One* 2013; **8** (12): e82659. doi: 10.1371/journal.pone.0082659.
39. **Manichanh C, Varela E, Martinez C, et al.** The gut microbiota predispose to the pathophysiology of acute post-radiotherapy diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2008; **103** (7): 1754–61. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01868.x.
40. **Ferreira MR, Muls A, Dearnaley DP, Andreyev HJ.** Microbiota and radiation-induced bowel toxicity: lessons from inflammatory bowel disease for the radiation oncologist. *Lancet Oncol* 2014; **15** (3): e139–47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70504-7.
41. **Cui M, Xiao H, Li Y, et al.** Sexual dimorphism of gut microbiota dictates therapeutics efficacy of radiation injuries. *Adv Sci* 2019; **6** (21): 1901048. doi: 10.1002/adv.201901048.
42. **Tedelind S, Westberg F, Kjerrulf M, Vidal A.** Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; **13** (20): 2826–32. doi: 10.3748/wjg.v13.i20.2826.
43. **Segain JP, Raingeard de la Bletiere D, Bourreille A, et al.** Butyrate inhibits inflammatory responses through NF kappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000; **47** (3): 397–403. doi: 10.1136/gut.47.3.397.
44. **Duboc H, Rajca S, Rainteau D, et al.** Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013; **62** (4): 531–9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
45. **Bowen R, Miller P, Shanahan MT, et al.** Radiation exposure induces dysbioses throughout the small intestinal and colonic lumen and mucosa that resemble those seen in human inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**: S86. doi:10.1097/00054725-201112002-00286.
46. **Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al.** Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; **13** (9): R79. doi: 10.1186/gb-2012-13-9-r79.
47. **Tedelind S, Westberg F, Kjerrulf M, Vidal A.** Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; **13** (20): 2826–32. doi: 10.3748/wjg.v13.i20.2826.
48. **Ploger S, Stumpf F, Penner GB, et al.** Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1258**: 52–9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06553.x.
49. **Hsiao WW, Metz C, Singh DP, Roth J.** The microbes of the intestine: an introduction to their metabolic and signaling capabilities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; **37** (4): 857–71. doi: 10.1016/j.ecl.2008.08.006
50. **Al-Qadami G, Van Sebille Y, Le H, Bowen J.** Gut microbiota: implications for radiotherapy response and radiotherapy-induced mucositis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; **13** (5): 485–96. doi: 10.1080/17474124.2019.1595586.
51. **Bentzen S.M., Overgaard J.** Clinical manifestation of normal tissue damage. In: *Basic Clinical Radiobiology*. Ed. by Steel GG (ed). London, 2001: 87–97.
52. **Westin SN, Sun CC, Tung CS, et al.** Survivors of gynecologic malignancies: impact of treatment on health and well-being. *J Canc Surviv* 2016; **10** (2): 261–70. doi: 10.1007/s11764-015-0472-9.
53. **Kirwan JM, Symonds P, Green JA, et al.** A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radioter Oncol* 2003; **68** (3): 217–26. doi: 10.1016/s0167-8140(03)00197-x.
54. **Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Jeyarajah A.** Surgical treatment of stage IA2 cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **5**: CD010870. doi: 10.1002/14651858.CD010870.pub2.

55. **Makovetska LI, Domina EA.** Prospects of the use of melatonin in radiation therapy *Oncology* 2024; **99** (1): 5–21. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.01.005>. (in Ukrainian).
56. **Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, et al.** A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; **12** (9): 1565–73. doi: 10.1016/0360-3016-(86)90279-8.
57. **Powell ME.** Modern radiotherapy and cervical cancer. *Int J Gynecol Canc* 2010; **20** (11, Suppl. 2): S49–S51. doi: 10.1111/igc.0b013e3181f7b241.
58. **Lin Y, Chen K, Lu Z, et al.** Intensitymodulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2018; **13** (1): 177. doi: 10.1186/s13014-018-1126-7.
59. **Bardychev MS.** Radiation injuries. In: *Radiation therapy of malignant neoplasms*. Kiseleva ES (ed). M: Medicine, 1996: 437–59.
60. **Kiseleva ES, Goldobenko GV, Kanaev SV, et al.** Radiation therapy of malignant tumors. Manual for doctors. Kiseleva ES (ed). M: Medicine, 1996. 464p.
61. **Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, et al.** Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol* 2003; **21** (9): 1669–74. doi: 10.1200/JCO.2003.05.060.
62. **Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, et al.** The association of treatment-related symptoms with quality-of-life outcomes for localized prostate carcinoma patients. *Cancer* 2002; **94** (3): 862–71. doi: 10.1002/encr.10248.
63. **Andreyev HJ.** Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clin Oncol* 2007; **19** (10): 790–99. doi: 10.1016/j.clon.2007.08.011.
64. **Faithfull S.** ‘Just grin and bear it and hope that it will go away’: coping with urinary symptoms from pelvic radiotherapy. *Eur J Canc Care* 1995; **4** (4): 158–65. doi: 10.1111/j.1365-2354.1995.tb00087.x.
65. **Gami B, Harrington K, Blake P, et al.** How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18** (10): 987–94. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01760.x.
66. **Capp A, Inostroza-Ponta M, Bill D, et al.** Is there more than one proctitis syndrome? A revisitiation using data from the TROG 96.01 trial. *Radiother Oncol* 2009; **90** (3): 400–407. doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.019.
67. **Gilbert A, Sebag-Montefiore D, Davidson S, Velikova G.** Use of patient-reported outcomes to measure symptoms and health related quality of life in the clinic. *Gynecol Oncol* 2015; **136** (3): 429–39. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.071.
68. **Tom A, Bennett AV, Rothenstein D, et al.** Prevalence of patient-reported gastrointestinal symptoms and agreement with clinician toxicity assessments in radiation therapy for anal cancer. *Qual Life Res* 2018; **27** (1): 97–103. doi: 10.1007/s11136-017-1700-8.
69. **Dyomina EA, Makovetska LI, Grinchenko OO, et al.** Practical approaches to identifying endometrial cancer patients with an increased risk of radiation therapy complications based on predictors of radiosensitivity of cells from around the tumor. Recommendation method. Ministry of Health of Ukraine. Kyiv, 2021. 28 p. (in Ukrainian).
70. **Domina EA, Dumanskyi YV.** Medical and radiobiological aspects of radiation complications in patients with an oncogynecological profile. *Oncology* 2023; **25** (1): 8–15. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.009>. (in Ukrainian).

POST-RADIATION COMPLICATIONS AS A FACTOR IN PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF BODY AND CERVICAL CANCER

*Yu. V. Dumanskyi*¹, *E. A. Domina*¹,
*O. Yu. Stoliarova*², *L. I. Makovetska*¹

¹ *RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine,*

² *National Cancer Institute of Ukraine, Kyiv, Ukraine.*

Summary. *Despite recent advances in the treatment of malignant neoplasms of the endometrium and cervix, in a certain part of patients after combined treatment, which includes radiation therapy, there are progressive radiation-induced radiation impressions of the pelvic organs. The presence of the latter and the degree of their*

expressiveness quite often require long-term care and treatment. Based on the analysis of literature data, the publication presents modern ideas about the factors that influence the development of post-radiation complications, their characteristics, and provides information about the conceptual features of changes occurring in the area of influence of radiation therapy.

Keywords: cervical cancer, uterine body cancer, radiotherapy, post-radiation complications.

Адреса для листування:

Думанський Ю.В.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: oncologdop@gmail.com

Одержано: 20.09.2024