

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Харківський національний медичний університет

**ПОДАЛЬШИЙ ДОГЛЯД ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ
ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ**

*Методичні вказівки
для лікарів радіаційних онкологів
(Навчальне видання)*

Укладач: членкор НАМНУ, проф. М.І. Пилипенко

**Затверджено
Вченою радою ХНМУ,
протокол № 6 від 15.06.2017**

**Харків
ХНМУ
2017**

ВСТУП

Подальший догляд хворих після променевої терапії (ПТ) повинний стосуватися всіх пацієнтів. У відділенні радіаційної онкології на кожного лікуваного пацієнта мають робитися регулярні періодичні записи щодо місцевого контролю пухлини, пошкодження нормальних тканин у ділянці опромінення, загального фізичного і психологічного стану, можливих функціональних і когнітивних розладів, результатів лабораторних і радіологічних обстежень. Дані мають збиратися в порядку, що відповідає правилам захисту їх конфіденційності.

Сьогодні завдання полягає також і в тому, щоб утримувати витрати без зниження якості медичної допомоги.

Чи треба говорити про те, наскільки важливим є лікування злоякісної пухлини та повернення пацієнта до нормального життя. Незважаючи на песимістичне ставлення більшості людей до можливостей медицини в лікуванні раку, в багатьох випадках можливо домогтися повноговилікування і повернути людину суспільству. Цього мають прагнути і лікар, і пацієнт.

Пацієнти, в яких не вдається досягнутивилікування, можуть повертатися до трудової діяльності на деякий час.

ПИТАННЯ ДОВГОСТРОКОВОЇ ВИЖИВАНOSTI

Загальні питання

Пацієнти, які зазнали гострих ефектів радіації під час лікування пухлини, мають потенційний ризик у фазі реабілітації зазнати ті ж ефекти, які в певних випадках стануть хронічними. На додаток до гострих ефектів у подальшому можуть виникати такі стани як підвищена тривожність, депресія, функціональна неспроможність та розлади сну. Поширеність тривоги і депресії середвилікуваних хворих сягає 50%. Багатовилікуваних від раку відчувають симптоми посттравматичного дистресу і постійний страх перед рецидивом хвороби.

У пацієнтів, які отримували променевою терапію деяких видів раку, у всіх вікових діапазонах спостерігаються різного ступеня когнітивні дефіцити. Ці порушення можуть стосуватися щоденних функціональних обов'язків і зниження якості життя. Когнітивні порушення можуть бути також провісниками довгострокових синдромів деменції або факторами ризику неврологічних розладів. Деякі популяції пацієнтів можуть бути більш уразливі до депресії, ніж інші. Відмічається в середньому вищий рівень депресії в пацієнтів, що хворіли на рак ротоглотки, підшлункової залози, грудної залози і легенів, ніж серед вилікуваних від пухлин товстої кишки, гінекологічних або лімфом.

До психосоціальних проблем деякою мірою можуть додаватися сексуальні дефекти. Після опромінювання таза більшість пацієнтів повідомляє про різного ступеня сексуальну дисфункцію. Звуження й облітерація судин малого таза і фіброз перивагінальних тканин у жінок, які отримували тазову ПТ, спричиняють вагінальний стеноз. Пацієнтки, що отримували ПТ раку грудної залози чи раку голови та шиї, можуть мати відчуття сексуальної дисфункції. У чоловіків фіброз нейроваскулярних пучків таза сприяє зниженню еректильної здатності.

Пацієнти з пізніми променевими ускладненнями завжди потребують підвищеної уваги і терапевтичної чи навіть хірургічної допомоги з огляду на можливість таких ускладнень мати фатальні наслідки для хворого, якщо в зону променевого ураження попали життєво важливі структури.

Отже, клініцисти повинні вести догляд вилікуваних пацієнтів після пухлини, щоб своєчасно визначити ускладнення лікування, помітити рецидиви на виліковній стадії, ідентифікувати нові утвори у преінвазивній стадії, запевнити пацієнта, що не сталося повернення хвороби чи нової пухлини і дати поради щодо особливостей профілактичного харчування і, можливо, зміни стилю життя.

Шкідливі ефекти хемо- та радіотерапії хвилюють пацієнтів і медичний персонал. З цієї проблеми були проведені міжнародні конференції в Західній Європі (2000) та Північній Америці (2002). В першій нараді брали участь 137

учасників, увага яких уперше була зосереджена на повсякденній практиці. Метою другої було створення всеохопної системи визначення ступеня шкідливих ефектів для всіх видів лікування раку. Підсумком конференції стала система СТС (Common toxicity Criteria) v. 3.0, яка включає всі органи, ранні і пізні ефекти всіх видів лікування за понад 500 критеріями, кожний з яких запропоновано градувати однотипно за одноманітною шкалою, за якою всі токсичні прояви градуються на п'ять ступенів: 1-й – незначні, 2-й – помірні, 3-й – жорсткі, 4-й – загрозові життю і 5-й – смерть, пов'язана з лікуванням.

Додатково для кожного органа і кожної системи організму наведені кількісні значення показника, відповідно до якого встановлюється ступінь шкідливого ефекту.

У минулому використовували багато термінів, якими позначали небажані ефекти радіації: реакція (reaction), гострий/пізній ефект (acute/late effect), рання/пізня подія (early/late event), токсичність (toxicity), хворобливість (morbidity), сторонній ефект (side-effect), ушкодження (injury), ураження (damage), ускладнення (complication). Запропоновано замінити їх на єдиний термін — *шкідливий ефект* (adverse effect), що здається задовільним на всі випадки.

Продовжує уточнюватися в деяких деталях і система визначення ступеня шкідливих ефектів: 2010 р. була опублікована Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (v4.03: June 14, 2010)

Патофізіологія шкідливих ефектів променевої терапії

На дію будь-яких факторів зовнішнього середовища організм відгукується змінами в різних органах і системах — *реакціями*. При надмірних за силою впливах реакції організму набувають патофізіологічного характеру. Однією з таких, найбільш універсальною, є *запальна реакція*, або *запалення*. *Запалення* — це неспецифічна загальнопатологічна реакція на травму будь-якої природи, «направлена на усунення причини і блокування викликаного нею ушкодження, а також на відновлення функцій, порушених в організмі» (Д. О. Альперн, 1959). *Запалення* включає комплекс функціональних і структурних змін: тканинну

альтерацію, розлад кровотоку з ексудацією, проліферацію клітин уражених тканин. Альтерація тканини відбувається первинно — під дією патогенного агента (наприклад, іонізувального випромінювання), і вторинно, як компонент запальної реакції.

Для позначення запальної реакції певного органа, зазвичай, до грецької чи латинської його назви додається суфікс -ит, -іт чи -їт: дерматит, езофагіт, епітелїїт, цистит тощо.

Первинна альтерація тканини відбувається на ранньому етапі дії патогенного агента. У випадку радіаційного ураження така альтерація носить специфічну назву — *променевий патоморфоз*. Це прояв летальних ушкоджень клітин тканини і руйнації її неклітинних структур під дією радіотоксинів. Тяжкість цього типу альтерації майже виключно залежить від ступеня деструктивної дії патогенного агента, а у випадку іонізувального проміння — від величини і потужності дози.

Вторинна альтерація виникає як наслідок подальших біохімічних і фізікохімічних порушень і розладу локального крово- і лімфотоку. У часі вторинна альтерація розвивається пізніше за первинну, але диференціювати внесок кожної з них у загальне морфологічне ушкодження складно.

Вочевидь, ступінь вторинної альтерації залежить від інтенсивності первинного ушкодження. Адже саме первинна альтерація є чинником запуску каскаду біохімічних порушень у тканині, які врешті решт спричиняють вторинні альтеративні зміни.

При низьких дозах опромінення альтеративні процеси можуть бути або взагалі практично відсутніми, або ж настільки незначними, що клінічно їх прояви залишаються прихованими. Поява клінічних ознак запальної *променевої реакції* тканини свідчить про те, що опромінення перевищило поріг толерантності тканини. Зазвичай незначне таке перевищення викликає запальну реакцію, яка закінчується повним або майже повним відновленням, не потребуючи терапевтичного втручання істотного рівня. Клінічно в таких випадках спостерігаються почервоніння, набряк і болісність, можливе локальне підвищення тем-

ператури ураженої ділянки тканини чи органа, тобто типові ознаки запальної реакції, яка з часом доволіно згасає. Це згасання можна прискорити і забезпечити майже повне відновлення тканин органа за допомогою мінімальних терапевтичних заходів, а головне, виключенням дії чинників, які подразнюють тканину і тим підсилюють запалення.

Променева реакція — патофізіологічна відповідь опромінених тканин на дію радіації, яка завершується доволіно, і тому не потребує значних терапевтичних заходів для її усунення. Виникає за опромінення помірною рівня і, як правило, носить характер абортівної запальної реакції (наприклад, еритема шкіри, минущі дерматит, цистит, ректит, набряк м'яких тканин тощо). Відновлення нормального стану тканини чи органа при променевій реакції можна прискорити призначенням відповідних лікарських засобів чи гігієнічними заходами.

При значних, а особливо надвисоких рівнях ураження, у клінічній картині провідними явищами стають альтеративні процеси різного ступеня аж до виразок і деструктивного некрозу. В таких випадках патологічний процес набуває характеру *променевого uszkodження*. Проліферативна компонента запалення придушується, процес відновлення стає проблематичним, ураження з часом стає хронічним процесом, схильного до малігнізації, і потребує енергійного терапевтичного втручання, зокрема висічення некротизованих тканин і заміни їх трансплантатом здорової тканини. При цьому належить брати до уваги, що крайки uszkodження, тобто перехідну зону до ділянок нормальних тканин, становлять тканини із пригніченою життєздатністю і, отже, істотно зниженою спроможністю доволіно відновлюватися. Тому обсяг тканин, які мають бути замінені, має перевищувати зони видимого uszkodження.

Викладене свідчить, що клінічно важливо чітко розрізнити *променеві реакції* і *променеві uszkodження*. Ця вимога пов'язана не тільки з необхідністю вибору різних лікувальних підходів при кожному з цих двох станів, але й оцінкою якості проведення променевої терапії, яка є їх «постачальником».

У публікаціях, присвячених проблемі ускладнень променевої терапії, помітна надто значна різниця в оцінках різними авторами частоти «променевих ушкоджень» після радіотерапії злоякісних пухлин — від 25 до 95–98%. Ці величини ускладнень променевої терапії створюють образ останньої як надто вадливого методу лікування. Особливо багато некомпетентних публікацій з цього приводу можна зустріти в Інтернеті, що не робить доброї послуги хворим, яким призначається променева терапія.

Отже, оскільки реакції після променевої терапії у вигляді набряку і гіперемії (еритеми, почервоніння) тканин мають місце у значній частині лікованих пацієнтів, значущість цього явища необхідно оцінювати шляхом порівняння з іншим способом видалення пухлини – хірургічним. При хірургічному втручанні обов'язково уражуються здорові тканини у вигляді хірургічної рани. Є всі підстави вважати променеву реакцію на опромінення аналогом хірургічної рани, яку сприймають як прийнятне і не жахаюче. Тим більше, що променеві реакції при сучасних технологіях променевої терапії відбуваються в рідкісних випадках, не набуваючи істотного ступеня.

Що ж до *променевих ушкоджень* від променевої терапії, то їх слід все ж розглядати (в переважній більшості випадків) як прояв *терапевтичної похибки*, що потребує в кожному випадку аналізу причин виникнення такої похибки. Проте, *в рідкісних випадках променеві ушкодження виникають у результаті непередбачувано високої радіочутливості нормальних тканин або ж нехтування гігієнічними правилами догляду за опроміненими ділянками шкіри чи слизових.*

Остання обставина є кофактором не тільки виникнення гострого радіаційного ураження тканин, зазвичай шкіри, але і появи через тривалий час по опроміненні проявів «шкідливої дії радіації» різного типу і ступеня тяжкості.

Відомо, що повного післярадіаційного відновлення уражених тканин не відбувається. Залишками радіаційного запалення є змінений клітинний склад ділянки ураження, ураження судинної системи і позаклітинних елементів. Функціонально це скомпроментована ділянка тканини зі зниженими можливостями

резистентності до нових зовнішніх випробувань, тобто *locus minoris resistentia*. І тому недбалий догляд за такими опроміненими ділянками є загрозою виникнення «*пізніх ускладнень радіотерапії*». Пізні ускладнення, зазвичай, зумовлюються ушкодженням повільно подільних клітинних систем з низькою здатністю до репопуляції. Вони великою мірою непередбачувані, бо чинниками їх є непередбачувані кофактори до радіації, і, крім того, їх значно важче лікувати, бо це ураження клітинних систем з низькою здатністю до репопуляції. Провокативні фактори виникнення запалень тканин у віддалені терміни по їх опроміненні можуть мати фізичну, хімічну і термічну природу: надмірна інсоляція, перегрів чи переохолодження, механічні подразнення, вплив їдких рідин тощо.

Зі збільшенням кількості хворих, що довгостроково живі після лікування раку, пізні ускладнення терапії стають важливою проблемою для лікарів. При здійсненні ПТ лікар зазвичай намагається запобігти розвитку ускладнень, перш за все обмеженням дози опромінення і опромінюваного обсягу тканин. На жаль, залежність між дозою опромінення, обсягом опроміненої тканини і розвитком ускладнень та контролем пухлини є складною і точно не визначеною для більшості нормальних тканин. Зазвичай прийняті толерантні дози для нормальних тканин здебільшого емпіричні. Хоча ці оцінки можуть бути досить узагальненими, зберігається значний розкид індивідуальної радіочутливості. Останнім часом, однак, значний прогрес був досягнутий на краще з'ясуванням молекулярних механізмів виникнення радіаційних ушкоджень.

Пізні радіаційні ушкодження більшості тканин характеризуються втратою паренхімних клітин і надмірним утворенням фіброзної тканини. Протягом багатьох років навчали, що радіаційний фіброз є необоротним станом, але його основний механізм залишався невизначеним.

Однак останнім часом ми починаємо дізнаватися, що безпосередні біохімічні події призводять до клінічних і гістологічних проявів травми через серію генетичних і молекулярних відповідей (Anscher M. S., 2005). Цей процес є динамічним і включає в себе низку прозапальних цитокінів, профібротичних цитокінів та хемокінів, які продукуються різними типами клітин, зокрема мак-

рофагами, епітеліальними клітинами і фібробластами. Ці події виглядають стійкими протягом кількох місяців або навіть років після завершення терапії. Наприклад, наявність прогресування гіпоксії було відзначено після опромінення легень і спинного мозку. Оскільки гіпоксія сама по собі, як відомо, здатна генерувати активні форми кисню, сприяти запаленню і пошкодженню судин, активувати профібротичні цитокіни і сприяти утворенню колагену, було висловлено припущення, що післярадіаційна гіпоксія може бути важливим фактором, що сприяє підтримці травмованого фенотипу. Але ці результати також показали, що, оскільки процес є динамічним, він не може бути незворотним. Радіаційно індукований фіброз має бути, щонайменше, частково зворотним. Вони також демонструють, що для підтримки процесу відновлення необхідна тривала антифібротична терапія.

Клінічні форми променевих ушкоджень

Сучасні технології радіаційного лікування пухлин практично всіх типів і локалізацій гарантують забезпечення щадності нормальних тканин на рівні, що виключає йовірність виникнення не тільки їхніх тяжких ушкоджень, але навіть надмірно гострих реакцій. Випадки радіаційних ушкоджень при променевої терапії за термінологією «Міжнародних основних стандартів безпеки» (МАГАТЕ) є результатом *аварійного терапевтичного опромінення* — легковажного нехтування вимогами гарантії якості променевої терапії.

Конкретними чинниками терапевтичних радіаційних ушкоджень можуть бути: 1) перевищення дози опромінення (реальна доза значно вища приписаної як результат дозиметричної помилки з будь-яких причин), 2) невідповідне фракціонування приписаної сумарної дози опромінення, 3) невідповідна якість випромінювання, 4) невірно визначений розподіл доз, 5) невідтворюваність положення пацієнта на процедурному столі в послідовних сеансах опромінювання, 6) недостатня іммобілізація пацієнта при опромінюванні або її відсутність взагалі, 7) технічні неполадки опромінювача і безліч інших.

На додаток до цих вказаних технологічних чинників можуть стати істотними провокаційними кофакторами виникнення вторинних шкірних післярадіа-

ційних уражень опромінених ділянок зовнішні травми різної природи, як було зазначено вище.

Променеві ушкодження шкіри і підшкірної клітковини

Шкіра людини має шарувату структуру (рисунок 1).

Епідерміс — зовнішній шар шкіри епітеліального походження, біологічно найактивніший. Його структура п'ятишарова. Кожний шар епідермісу має свою окрему функцію. Перший шар — *роговий* складається із кератинових зроговілих клітин і виконує захисну функцію. В наступних шарах розташовані пігментні (під дією ультрафіолету виробляють пігмент меланін) та імунні клітини.

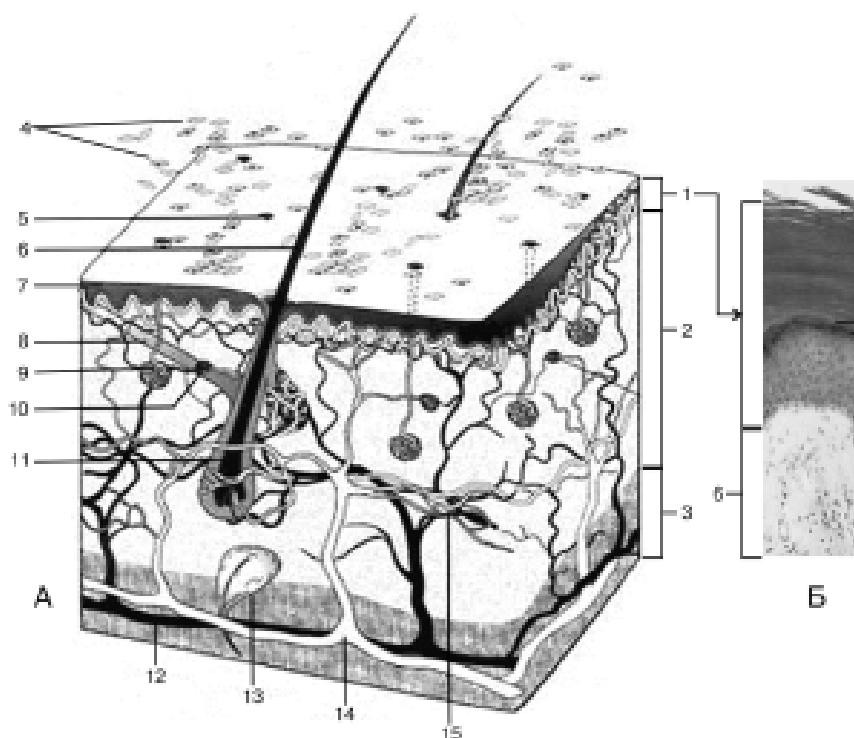


Рис. 1. Структура шкіри людини.

А. Шкіра: 1 – епідерміс, 2 – дерма, 3 – підшкірна сполучна (жирова) тканина, 4 – відпалі клітини епідермісу, 5 – отвір потової залози, 6 – волосина, 7 – сосочкові петлі, 8 – м'яз-еректор, 9 – потова залоза, 10 – артеріо-венозний анастомоз, 11 – фолікул волосини, 12 – вена, 13 – тільце Пачіні, 14 – артерія, 15 – нервові сплетіння;

Б. Епідерміс: 1 – роговий шар, 2 – блискучий шар, 3 – зернистий шар, 4 – шипуватий шар, 5 – базальний шар.

Найглибший шар — *базальний* (зародковий, гермінативний), що забезпечує процес регенерації епідермісу. Клітини цього шару мають однотипну будову і чіткі відмінності від більш поверхневих та характеризуються високою проліферативною активністю.

Дерма — сполучнотканинна частина шкіри (власне шкіра), розташована між епідермісом і підлеглими структурами, з якими вона більш-менш рухомо

з'єднана підшкірною сполучною тканиною, часто багатою на жирові відкладення. Товщина дерми в людини 1 –5 мм. Складається із двох шарів: *сосочкового (губчастого, підепітеліального)* та *сітчастого (ретиккулярного, компактного)*. Перший з них виконує головним чином функцію живлення епідермісу і його похідних: волосся, залоз, нігтів. Він багатий судинами, має відносно пухку структуру. Зовнішня поверхня його утворює виступи (сосочки), якими він з'єднується з епідермісом. Глибший другий шар становить більшу частину дерми і виконує в основному механічну опорну функцію.

Дія радіації на шкіру залежить від рівня дози, її потужності й фракціонування, а також виду випромінення. Трапляються також рідкісні випадки гіперчутливості нормальних тканин, що призводить до гострих пошкоджень шкіри за відносно низьких доз опромінення.

В основі розвитку променевих ушкоджень шкіри лежать такі фактори:

- дія радіації на клітини;
- пригнічення регенераторних процесів;
- порушення місцевого крово- і лімфообігу, мікроциркуляції, згортальної системи крові;
- дегенерація нервових закінчень та волокон;
- загибель та заміщення клітин шкіри гіалінізованою сполучною тканиною;
- імунні реакції та механізми алергії.

Променеві реакції шкіри за тяжкістю поділяють на три ступені:

- I ступінь – *еритема*;
- II ступінь — *сухий епідерміт*;
- III ступінь — *вологий епідерміт*.

До *ранніх* променевих ушкоджень шкіри відносять:

- *гострий променевий дерматит* і
- *рання променева виразка (гострий виразковий дерматит)*.

До *пізніх* променевих ушкоджень шкіри належать:

- *атрофічний або гіпертрофічний дерматит*;

- *променевий фіброз шкіри та підшкірної основи;*
- *пізня променева виразка;*
- *променевий рак (малігнізація променевого ушкодження).*

Певною мірою останні чотири типи ушкоджень шкіри можна розглядати і як різні ступені тяжкості одного патологічного стану — *пізнього променевого ушкодження*, оскільки пізня променева виразка обов'язково оточена крайком фіброзу шкіри упереміж із ділянками атрофічного і/чи гіпертрофічного дерматиту, а в глибині тканин під нею — фіброзом підшкірної клітковини, дистрофічними змінами в м'язах і кістках з ділянками некрозу в останніх. Крім того, процес розвитку пізньої променевої виразки зазвичай розпочинається з появи на ураженій шкірі ознак атрофічного і/чи гіпертрофічного дерматиту, який, поступово прогресуючи, трансформується через укривання ділянки ураження дрібними ерозіями з наступним злиттям їх у виразку.

Фактори ризику променевих ушкоджень шкіри можуть бути *зовнішніми та внутрішніми*.

Зовнішні фактори ризику ушкоджень шкіри за променевої терапії злоякісних пухлин:

- великі поля опромінення;
- мала кількість полів опромінення за великої сумарної дози;
- накладення або перетинання полів опромінення;
- зміна рельєфу тіла над пухлиною в процесі променевої терапії;
- відсутність обліку розподілу поглинутої дози;
- неврахування опромінення шкіри зворотним розсіюванням та дози на виході струменя при опромінюванні протилежними полями;
- повторні курси променевої терапії.

Променеве лікування пухлин, розташованих над кісткою, широке хірургічне втручання, травми, опіки, розчісування, механічні ушкодження у зоні опромінення, важке фізичне навантаження, перегрівання або переохолодження, застосування подразнюючих медикаментів у ділянках опромінення, фізіоте-

рапевтичні процедури, ультрафіолетове опромінення, недоліки гігієнічного догляду — це все також зовнішні чинники ризику ушкоджень шкіри.

Внутрішні фактори ризику ушкоджень шкіри за променевої терапії злоякісних пухлин:

- підвищена індивідуальна радіочутливість;
- молодий або старечий вік;
- підвищена радіочутливість опромінюваної зони (пахвова, піхвова, надключична, підключична та ін.);
- хронічні запальні процеси;
- алергія будь-якого походження, шкірні захворювання;
- ожиріння;
- виснаження;
- ендокринні захворювання (цукровий діабет, адисонова хвороба, хвороби щитовидної залози з порушенням її функції);
- захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, гіпотензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність);
- захворювання нирок;
- анемія;
- зневоднення;
- порушення периферичного кровообігу;
- сплутана свідомість (психічні захворювання).

Клінічна картина *місцевих променевих ушкоджень* шкіри залежить як від поглинутої дози, енергії і виду випромінювання, так і площі й локалізації ураження. Найтяжчі ураження, що захоплюють разом зі шкірою підшкірну клітковину та інші глибші анатомічні структури, виникають за опромінення фотонним випромінюванням. Бета-частинки майже повністю поглинаються зроговілим шаром епідермісу, тому вони можуть викликати хоч і просторі, але неглибокі ушкодження.

Патогенез місцевих променевих ушкоджень складний. Він є сумою процесів ушкодження і відновлення у клітинах епідермісу, дерми, придатків шкіри

(волосяних фолікулів, сальних і потових залоз), у судинній системі дерми і м'язів, кісток, суглобів, внутрішніх органів. Унаслідок різної радіочутливості окремих органів і тканин, їх ушкодження виникають не одночасно, після латентного періоду різної тривалості.

Патогенез *раннього променевого ушкодження* характеризується особливою трифазною запальною реакцією, тяжкість якої залежить від інтенсивності впливу та низки внутрішніх факторів. На ранній стадії починають вивільнятися вазоактивні аміни, тоді як дві останні фази є результатом деструктивних процесів у стінках капілярів і змін судин та мікроциркуляції.

У механізмі розвитку *пізніх променевих ушкоджень* головне значення має пошкодження судин, викликане порушенням їхньої проникності та мікроциркуляції. Плазматичне просотування й фібриноїдний некроз стінок судин, обтурація їх просвітку призводять до розвитку гіпоксії. Найбільш чутливі до дії радіації базальні клітини епідермісу, епітелій волосяних фолікулів, ендотеліальні клітини капілярів, рухомі клітини сполучної тканини і епітеліальні клітини потових залоз. Потові, сальні залози, волосяні фолікули повністю руйнуються при рівні опромінення в діапазоні від 12 до 24 Гр. Зміна функції фібробласту скорочує виробництво колагену і організація матриксу значно утруднюється. Ці зміни супроводжуються порушенням трофіки, розвитком дистрофічних та деструктивних процесів ішемічного ушкодження у тканинах з переходом у фіброз або променеву виразку, іноді — променевиї рак.

Процес пострадіаційного відновлення променевого ушкодження порівнюють із репаративною регенерацією, яка відбувається на багатьох рівнях: клітини, тканини, органа, організму в цілому. Тому цей процес залежить від фізіологічного стану останнього, гормонального фону і багатьох інших умов. Врахування особливостей дозового розподілу опромінення і правильне застосування методик променевої терапії дозволяють опромінювати шкіру в сумарній експозиційній дозі від 50 до 70 Гр за 3–4 тижні без ризику променевого ушкодження.

Гострий променевиї дерматит

Гострий променеви́й дерматит має кілька характерних стадій:

- первинної еритеми,
- латентного періоду,
- розпалу,
- розрешення і
- наслідків.

Слід розрізняти *епідерміт* як прояв променевої реакції шкіри, який може минути самотійно, без серйозного лікування, і ураження шкіри — *дерматит*, або *променеви́й опік шкіри*, що виникає при опроміненні в дозі від 30 до 50 Гр. При цьому на гіперемованих набряклих ділянках шкіри з'являються пухирі із серозним або серозно-гнійним вмістом, свербіж і біль. Пухирі тріскаються і оголюється ерозована поверхня. Зазвичай вона вкрита кіркою, під якою загоювання відбувається дуже повільно (від 2 до 3 місяців і більше). Згодом шкіра на місці вологого дерматиту стає атрофічною, сухою, з чергуванням ділянок де- чи гіперпігментації, розвитком ангієктазій та індуративного набряку.

Рання променева виразка

Рання променева виразка — гостре променеве ушкодження шкіри. На опроміненій ділянці шкіри виникають свербіж і різка болісність, з'являються почервоніння, запальний набряк і пухирі із серозним виділенням. Після розриву пухирів відкриваються виразково-некротичні ділянки, утворення яких супроводжується підсиленням болю, загальним нездужанням, підвищенням температури тіла, розладами сну, зниженням апетиту, головним болем. Краї виразково-некротичної ділянки набряклі, гіперемовані, нечіткі, оточені набряклою шкірою, з явищами сухого і вологого дерматиту. В центрі осередку утворюється струп брудно-сірого кольору. Некротичні маси тужавої консистенції, не відділяються від навколишніх тканин. Епітелізація під струпом відбувається повільно — іноді роками. Шкіра в зоні опромінення рубцево змінена, атрофічна, з порушеним забарвленням і телеангієктазіями.

При гістологічному дослідженні променевих виразок виявляється некроз епідермісу й верхнього шару дерми, огрубіння і фрагментація аргірофільних во-

локон. Колагенові волокна дерми набухають, стають гомогенними, втрачають структурність. Розвивається ендартеріт з гіалінозом стінок артеріол і розволокненням шарів стінки великих судин зі звуженням і облітерацією просвітку. Гинуть клітини шкіри і дерма заміщується фіброзною тканиною. В ділянках шкіри навколо виразки виявляються гіперкератоз і гіпертрофія покривного епітелію з осередковою круглоклітинною інфільтрацією дерми, атрофією придатків, дистрофією і дегенерацією нервово-рецепторного апарату. Нервові волокна фрагментуються, забарвлюються нерівномірно. Розвивається периневрит з напливами нейроплазми і розпадом нервових фібрил.

У нечіткій демаркаційній лінії променевої виразки умовно виділяють три зони мікроархітектоніки судинного русла:

перша — грануляційна тканина із розвинутою мережею капілярів і уповільненим кровотоком;

друга — представлена дрібними артеріями і венами з артеріо-венозними шунтами між ними, наявність яких спричиняє відведення крові з артеріол у вени, минаючи капілярне русло. Ефект шунтування на рівні дрібних артерій призводить до виникнення венозного застою і, отже, гіпоксії тканин. У пізні терміни (від 8 до 12 місяців) після променевого ураження у променевої виразці видно упереміж новоутворені судини й ті, що існували раніше;

для третьої судинної зони характерне збіднення капілярного русла, розвиток телеангіектазій, звивистих судин, відсутність їх звужування до периферії, поява чоткоподібних здуттів. Окрайкові зони виразки майже повністю аваскулярні. Такі зміни судин спричиняють некроз шкіри та навколишніх м'яких тканин і розвиток склерозу підшкірної основи.

Атрофічний чи гіпертрофічний дерматит

Ще в 1929 було встановлено толерантну дозу хронічного опромінення шкіри рук у 0,2 R на добу. При більших дозах спостерігалися характерні ознаки ураження: сухість, гіперкератоз, тріщини на нігтьових фалангах, однорідна або плямиста пігментація, телеангіектазії, згладженість папілярних ліній. Незначні

травми такої шкіри могли завершитися розвитком хронічних виразок чи навіть пізнім обмеженим некрозом.

Атрофічний чи гіпертрофічний дерматит характеризується підвищеною чутливістю ураженої шкіри до будь-яких зовнішніх впливів. Проявляється частіше за все у вигляді сухості шкіри внаслідок атрофії її придатків. Часто виникають тріщини, які супроводжуються свербіжем і гіперестезією. Уражені ділянки шкіри гіперпігментовані впереміж з депігментованими. При ураженні шкіри кисті нігті ламкі, матові, поцятковані поперечними чи поздовжніми смужками й борознами.

Променевий фіброз шкіри та підшкірної клітковини

Променевий фіброз шкіри та підшкірної клітковини виникає через 4–6 місяців по опроміненні. Шкіра поступово стовщується і разом із підшкірною клітковиною стає дерев'янистою і болісною. Характерні вдавлення, гіперпігментація та телеангіектазії. Основним патогенетичним фактором променевого фіброзу є лімфостаз та фіброз шкіри і підшкірної жирової клітковини.

Хронічна променева виразка

Ушкодження виникає на опроміненій ділянці шкіри в терміни від 6 місяців до кількох років. Задовго до його виникнення з'являються гіперпігментація, свербіж, телеангіектазії, осередки ерозії шкіри, які з часом вкриваються великопластинчастими лусочками, спаяними з підлеглими тканинами. В подальшому формується кірка, що поступово стає багат шаровою у вигляді струпа. Зазвичай, кірка зберігається протягом багатьох місяців без тенденції до відділення. У процесі лікування кірка відділяється, відкривається дно виразки, вкрите некротичними масами жовтувато-білого кольору, а в центральній частині — сірувато-брудними. Краї виразки різного ступеня щільності, валикоподібні, горбисті. Навколо виразки, як правило, шкіра також значно ущільнена, часто дерев'яниста, ділянки гіперестезії чергуються з анестезією. Зазвичай виразково-некротичний процес, почавшись, має тенденцію до поширення як углиб, так і вшир. При променевих виразках характерним симптомом є біль, часто нестерпний, гнітюче відчуття паління. Крім болю хворим завдає страж-

дань також свербіж, інколи нестерпний, пульсуючий, який викликає розлади сну, та інколи зовсім негамовний медикаментозною терапією. У більшості хворих при ранніх і пізніх променевих ушкодженнях навколо виразок розвивається паратравматична екзема (набряк, гіперемія, везикуляція, намокання), причому в деяких з них екзема супроводжується висипами (алергідами) на значному віддаленні від основного осередку.

Променеві ушкодження слизових

Ураження слизових за перебігом, патофізіологією і формами значною мірою подібні до уражень шкіри. За анатомічними ділянками слизових їх ураження мають відповідні назви: риніт, стоматит, езофагіт, цистит, проктит тощо.

Променеві ушкодження вуха, гортані і глотки

Пізнім ускладненням РТ може бути ушкодження вушного равлика і/або акустичного нерва, що спричиняє нейросенсорну приглухуватість з погіршенням якості життя.

Променева терапія є основним методом лікування пухлин верхнього аеродигестивного тракту, що дозволяє збереження гортані. Оскільки головною метою збереження гортані є утримання мовлення і ковтання, ПТ-індуковані дисфункції гортані можуть завадити цьому.

Дисфагія є звичною після хемопроменевої терапії (ХПТ) раку голови і ший. Після інтенсивної ХПТ може розвинутиися також аспіраційна пневмонія, пов'язана з дисфагією. Лікування тільки ПТ в цьому має значні переваги.

Набряк гортані може бути оціненим за допомогою фіброларингоскопії.

Голосова функція об'єктивно може бути оцінена за допомогою інструментів (наприклад, відеостробоскопії, для прямої візуалізації, щоб оцінити надгортанну активність, рухомість краю голосової складки, амплітуду, фазову симетрію і замикання голосової щілини, аеродинамічні вимірювання часу фонації) або обстеження отоларингологом. Суб'єктивні оцінки можуть бути зроблені з використанням анкет пацієнтів, орієнтованих на оцінку голосу, прийом їжі, мовлення і соціальні функції.

Дослідження показали хороший результат для голосу після ПТ з приводу раку гортані стадії T1 (зазвичай від 60 до 66 Гр без ХТ). Місцево-поширений рак гортані часто викликає мовну дисфункцію, яка може не поліпшитися, навіть якщо рак був ліквідований. На противагу цьому ПТ без ХТ, доставлена малими полями при раку голосової щілини гортані стадії T1 зазвичай зберігає чудову якість голосу. Доцільно обмежувати середню дозу на незалучену гортань від 40 до 45 Гр і обмежувати максимальну дозу від <63 до 66 Гр, якщо це можливо, в залежності від ступеня пухлини.

Об'єктивна інструментальна оцінка дисфагії включає ковтання завису барію та езофагографію для візуалізації ротової, глоткової і стравохідної фаз ковтання. Додаткові інструментальні оцінки включають манометрію і функціональну ендоскопічну оцінку ковтання.

Гортано-глоткові розлади, що призводять до пізньої дисфагії і аспірації, не є специфічними і можуть спричинятися набряком і/або фіброзом різних структур. Аспірація спостерігається, коли середня доза на глотковий жом була > 60 Гр, а обмеження дози <60 Гр на надгортанні ділянки, гортань і верхній стравохідний сфінктер знижує ризик аспірації.

Наявні дані припускають, що зведення до мінімуму опромінення об'єму глоткового жома і гортані дозами 60 Гр і скорочення, коли це можливо, рівня опромінення до 50 Гр знижує ризик дисфагії/аспірації. В деяких випадках таке щадне опромінення може бути досягнутим без шкоди для мішені.

Променеві ушкодження легенів і грудної клітки

Гострим раннім ушкодженням легенів є *променевий пухмоніт* різної тяжкості.

Гостре ураження може стати хронічним з поступовим розвитком *фіброзування* легеневих тканинних структур.

За шкалою RTOG (Американська онкологічна група з радіотерапії) гострі радіаційні ураження легень за ступенем тяжкості поділяються таким чином:

0 — будь-які ознаки ураження відсутні;

- 1 — слабкий сухий кашель чи задишка при навантаженні;
- 2 — постійний кашель, для вгамування якого необхідні наркотичні засоби, задишка при мінімальному зусиллі, але не у спокої;
- 3 — кашель не вгамовується наркотичними засобами, задишка в спокої; радіологічні ознаки гострого пульмоніту, необхідність кисневої терапії;
- 4 — виражена дихальна недостатність, необхідність тривалої кисневої терапії або ж штучної вентиляції легень.

Залежно від дози і обсягу опроміненої тканини гострий пульмоніт розвивається через 2–6 місяців після опромінення. За тотального опромінення толерантна доза становить не більше 10 Гр, а при опроміненні тільки середостіння на суміжні ділянки легень доза не повинна перевищувати 30 Гр.

Клінічно значимий симптоматичний радіаційний пневмоніт (РП) зустрічається приблизно у 5–50%, 5–10% і 1–5% пацієнтів, опромінених за раку легень, медіастинальних лімфатичних вузлах і груді, відповідно, і є найбільш поширеним клінічним ускладненням у цих пацієнтів. Ризик РП в деяких випадках змушує обмежувати доставлену дозу і, таким чином, ускладнювати контроль над пухлиною. Велика частина пацієнтів має субклінічні ПТ-індуковані ушкодження (наприклад, скорочення формальних тестів функції легень і/або радіологічні зміни), які можуть бути хронічними і зменшувати резерви пацієнта, викликаючи кардіопульмональний стрес.

Цікаво відзначити, що курці мають значно менший ризик розвитку радіопульмоніту.

Радіаційний пневмоніт має відносно високу чутливість до величини фракції; найкраща фракційна доза становить 0,9 Гр, а верхня межа для легеневого фіброзу становить 3,5 Гр.

Неоднорідне опромінення обох легень відбувається при тотальному опроміненні всього тіла для трансплантації стовбурових клітин, опроміненні півтіла при дифузних метастазах і загальному опроміненні легень для профілактики або лікування легеневих метастазів різних злоякісних пухлин. Розвиток РП у цих умовах є фатальною ознакою у 80% пацієнтів.

Стереотаксична ПТ тіла зазвичай включає в себе 1–5 великих фракцій від 14 до 30 Гр протягом 5–20 днів. Обсяги тканин опромінення високими дозами невеликі, і градієнти дози зазвичай рівномірно круті, зводячи до мінімуму дозу опромінення оточуючих критичних структур. РП порівняно рідкий після СТПТТ зазвичай становить <10%.

У пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів доцільно обмежувати сумарну дозу на легені до 20–23 Гр, щоб ризик РП був 20%. Обмеження дози на центральні дихальні шляхи до 80 Гр може зменшити ризик бронхіальної структури.

Органозберігальне лікування груді (ОЗЛГ) стало стандартом лікування раку залози на ранній стадії. Післяопераційна ПТ значно знижує частоту місцевих рецидивів. *Облітеративний бронхіоліт організаційна пневмонія (ОБОП)* — синдром, відомий як ушкодження легенів, що відбувається після ПТ груді. Він характеризується інфільтратами легень у межах ділянки опромінювання. Радіаційний синдром ОБОП відрізняється від РП, який зазвичай відбувається незабаром після завершення ПТ і, як правило, в обмеженому опроміненому осередку. Радіаційний синдром ОБОП після ОЗЛГ буває рідко, але вимагає лікування протягом тривалого періоду стероїдами, побічні ефекти яких призводять до ускладнень. Вік понад 50 років і одночасна ендокринна терапія можуть сприяти розвитку радіаційного синдрому ОБОП після ОЗЛГ. Лікарі повинні уважно опікувати пацієнтів, що отримали ОЗЛГ, особливо у віці понад 50 років, і одночасно приймали лікування гормонами.

М'якотканинні фіброзні маси виявляються у стінці грудної клітки в 2,4% лікованих СТПТТ. Термін появи фіброзу у хворих, опромінених у дозі 62,5 Гр за п'ять фракцій, становив від 3 до 21 місяця після лікування. У хворих, яким пухлини опромінювали в дозі 48 Гр за чотири фракції, фіброз м'яких тканин був знайдений по прошесті від 15 до 36 місяців після РТ. Біопсія через 16–38 місяців після РТ в усіх випадках показала тільки доброякісні фіброзні зміни м'яких тканин.

Променеві ушкодження серця і великих судин

Толерантна доза для *міокарда і перикарда* становить приблизно 40 Гр, але в деяких випадках опромінення такого рівня викликає міокардіодистрофію. Після протрагованого опромінення в дозі 60 Гр велика ймовірність розвитку міокардіофіброзу, який погіршує скоротливу здатність міокарда і поглиблює прояви стенокардії. Також зустрічаються блокада пучка Гіса і перевантаження правого передсердя. Все це може з високою ймовірністю завершитися тяжким інфарктом міокарда.

Терапевтичне опромінення середостіння може викликати різні серцево-судинні ускладнення, зокрема перикардит, фіброз міокарда, ішемічну хворобу серця, патологію клапанів і порушення провідності. За останні 30 років методи променевої терапії значно знизили дозу і обсяг радіаційного опромінення серця. Систолічна функція, як видається, краще зберігається з цими новими методами, але ризики ускладнень залишаються.

Радіаційно-пов'язані захворювання серця спостерігаються в пацієнтів, лікованих від ЛГ, раку грудної залози і раку легенів. Гостре ураження, що часто проявляється у вигляді перикардиту, як правило, короткочасне, але може стати хронічним. Пізні ураження, що часто проявляються як застійна серцева недостатність (ЗСН), ішемічна хвороба серця (ІХС) або інфаркт міокарда (ІМ) по кількох місяцях і навіть кількох роках після ПТ, є більш клінічно значимими. У деяких умовах ПТ-індуковані хвороби серця «компенсують» поліпшення виживаності від раку, характерні для окремої ад'ювантної ПТ. Наприклад, основною причиною смертності серед довгостроково живих після ПТ-лікування ЛГ є серцево-судинна смерть.

Критичними факторами в генезі радіаційно-індукованої хвороби серця при ПТ груді є об'єм серця, що піддається опроміненню, і доза опромінення цього об'єму. Старі схеми ПТ після мастектомії включали опромінювання відносно великих об'ємів серця і до того ж у високих дозах. Вважалося, що для забезпечення ефективного лікування необхідно опромінювати іпсилатеральні

внутригрудні лімфовузли як частину великого L-подібного поля, так званої «хокейної ключки», яке включало надключичні, а іноді й пахвові вузли.

Наразі метод «ключки» залишений на користь тангенційних полів ПТ і в цілому відмови від опромінення внутригрудних лімфовузлів. Безпека опромінення стінки грудної клітки також поліпшена за рахунок розробки плану лікування на основі КТ, яка дозволяє поліпшити візуалізацію серця і тим сприяти вибору полів ПТ, які зводять до мінімуму опромінення і серця, і стінки грудної клітки.

Латентний період ПТ-асоційованих серцевих шкідливих ефектів варіює від місяця (перикардит) до десятиліть (ІХС, ІМ). Найбільш клінічно значущими є ЗСН, ІХС та ІМ і серцева смерть. Субклінічні аномалії більш поширені й відзначаються в 50% хворих.

Пізнє перикардіальне ураження може проявлятися через кілька місяців чи кілька років після ПТ. Воно включає в себе перикардит і хронічний перикардіальний випіт, який зазвичай буває безсимптомним. Хоча більшість випадків розрішуються спонтанно, приблизно у 20% випадків, ураження переходить в хронічну форму або констриктивний перикардит, що може потребувати перикардектомії.

Докази зв'язку ішемічної хвороби серця з ПТ походять від клінічних досліджень серцевої хворобливості після ПТ раку грудей. Довгострокові клінічні спостереження за жінками, яким після лівобічної мастектомії проводили ад'ювантну ПТ і ПТ внутригрудних вузлів, показали підвищення ризику серцевої смертності в 2,5 рази. Спостерігається також збільшення ІХС або несмертельного ІМ у жінок після лівобічної мастектомії з ПТ в порівнянні з правобічною мастектомією з чи без ПТ.

Надлишкова смертність від гострого інфаркту міокарда після опромінення середостіння становить 2,5–3,2. Підвищений ризик значний протягом перших 5 років. Середній інтервал до ІМ становить 10,3 року.

У пацієнтів з ЛГ клапанні порушення включають як клапанну недостатність, так і стеноз, причому перша частіша і менш клінічно значуща. Захворюваність на недостатність мітрального клапана становить від 16 до 40%. У безсимптомних хворих на ЛГ після мантийної ПТ в середній дозі 43 Гр відмічається багатократне збільшення ризику недостатності аортального клапана.

Для виявлення ознак ураження в безсимптомному періоді рекомендується високого розрізнення КТ-коронарографія. Зазвичай виявляються ураження артерій дифузного характеру з можливими ділянками стенозу м'якими бляшками. Кількість кальцифікатів у стінках коронарних артерій, зазвичай, значно вища, ніж в осіб тієї ж вікової групи загальної популяції. При наявності більш значних звапнень рекомендуються додаткові тести, зокрема селективна коронарографія.

Променеві ушкодження груді

Опромінення грудної залози, особливо ділянки ареоли і соска навіть у дозі 10 Гр у дівчаток препубертатного віку доволі часто ускладнюється її гіпоплазією.

Ефективні способи лікування раку грудної залози призвели до значного збільшення числа довгостроково живих пацієнтів. Багато з цих жінок, проте, повинні пристосовуватися до непередбачуваних ускладнень лікування. Одним з них, відносно вивченим, є лімфедема іпсилатеральної руки.

Лімфедема може статися в будь-якому місці тіла, де була порушена лімфатична система в результаті хірургічного втручання або променевої терапії. Порушення циркуляції лімфи призводить до накопичення лімфатичної рідини в інтерстиції, викликаючи набряк, біль і втрату чутливості. Найкраще лімфедема вивчена як шкідливий ефект, вторинний по відношенню до лікування раку грудної залози. Істотними факторами ризику розвитку лімфедеди є ожиріння, целюліт або інфекції, повне висічення пахвових вузлів і опромінення пахви. Для запобігання лімфедемі хірургія має базуватися на біопсії сторожового лімфовузла для жінок з негативними пахвовими вузлами.

Променеві ушкодження щитоподібної залози

Паренхіматозні клітини щитоподібної залози радіорезистентні. Їхня загибель відбувається після опромінення в діапазоні доз від 50 до 100 Гр з подальшим розвитком атрофії і гіпотиреозу.

Опромінення шиї в дозах понад 20 Гр викликає різного ступеня зниження функції щитоподібної і паращитоподібної залоз, що потребує замісної терапії. У третини дітей з гіпотиреозом після опромінення згодом може відбутися спонтанне відновлення функції залози. Інші діти змушені отримувати замісну терапію препаратами тиреоїдину, що надто необхідно не тільки для підтримки рівня гормону у крові, але й зупинки гіперпродукції тиротропного гормону, який стимулює збільшення залози. Серйозні ендокринні розлади виникають також по опроміненні гіпофіза і гіпоталамічної ділянки мозку в дозах 50 Гр чи більше.

Променеві ушкодження центральної нервової системи

Толерантна доза для головного і спинного мозку не перевищує 40 Гр. Порогова доза розвитку променевого некрозу *головного мозку* становить 55 Гр. Ризик розвитку некрозу зростає при зменшенні кількості фракцій. Таке ураження мозку після його тотального опромінення розвивається поступово. Процес може повністю завершитися через кілька місяців або кілька років. В основі розвитку некрозу лежить променева демієлінізація мозку і ушкодження судин. Радіаційний некроз мозку зазвичай відбувається в трьох різних клінічних ситуаціях, а саме, при променевій терапії пухлин голови і шиї, внутрічерепних первинних пухлин і стереотаксичній променевій терапії (зокрема радіохірургії) метастазів у головний мозок. Диференціальна діагностика некрозу і рецидиву пухлини становить складну і відповідальну задачу, особливо якщо залишкова пухлина змішується з радіаційним некрозом. Для розв'язання задачі застосовується перфузійна МРТ, МР-спектроскопія і позитронно-емісійна томографія.

Рівні терапевтичних доз для пухлин ЦНС і голови та шиї часто обмежені радіаційною толерантністю зорового апарату. Порушення зору від радіаційно-індукованої зорової невротії рідкісні, але інвалідувальні. Вони зазвичай про-

являються безболісною швидкою втратою зору. Пошкодження зорового нерва, зазвичай, призводить до монокулярної втрати зору, за винятком, якщо це відбувається в безпосередній близькості від зорового перехрестя. Травма всього перехрестя може викликати двобічну втрату зору.

Важкі ПТ-індуковані травми ЦНС, зазвичай, проявляються через місяці або кілька років після лікування. Рецидиви пухлини і симптоми інших захворювань можуть утруднити діагностику. Встановлення ПТ-індукованої травми ЦНС є складним завданням, оскільки частота їх, як правило, низька, а виживаність для більшості пацієнтів короткочасна. Для пацієнтів з пухлинами мозку буває важко провести відмінність між стороннім ефектом і прогресуванням захворювання.

Органічні ураження ЦНС (лейкоенцефалопатія з інтракраніальними кальцифікаціями) інколи виникають після повторних опромінь мозку, особливо в поєднанні із введенням цитостатиків. Проте, навіть при відсутності грубих органічних ушкоджень ЦНС у частини хворих після краніального опромінення можуть розвинути неврологічні ускладнення (проблеми в навчанні, психологічні наслідки). Затримка інтелектуального розвитку стає наслідком опромінення мозку дитини у високих дозах при лейкозах, причому чим молодша дитина, тим серйозніші наслідки. Тому введені вікові обмеження для краніальних опромінь: діти віком до 2 років отримують менші дози променевої терапії при лейкеміях, а при пухлинах головного мозку дітям віком до 3 років променева терапія не проводиться взагалі.

Перевищення толерантної дози 40 Гр для спинного мозку після локального опромінення в межах 3 хребців може викликати променевий мієліт в термін від 6 місяців до 2 років по опроміненні з неврологічними розладами різного ступеня тяжкості. Окремі сегменти спинного мозку можуть включатися в поля опромінення при ПТ злоякісних пухлин ший, грудної клітки, живота і таза. Крім того, в онкологічних хворих часто зустрічаються метастатичні ураження хребців, які вимагають ПТ. Радіаційно-індуковані ушкодження спинного мозку (мієлопатія) можуть бути дуже серйозними, супроводжуватися болем, паресте-

зією, сенсорними дефіцитами, паралічем, синдромом Броун-Секара, функціональними розладами кишечника і сечового міхура (нетримання сечі). Діагноз мієлопатії ґрунтується на появі саме таких ознак і підтверджується магнітно-резонансною томографією. Радіаційна мієлопатія рідко зустрічається раніше ніж через 6 місяців по завершенні променевої терапії, а в більшості випадків з'являється протягом 3 років. В деяких ситуаціях ПТ-індукована мієлопатія може бути помилково прийнята за рецидив пухлини. В цій проблемі необхідно скористатися магнітно-резонансною томографією.

Променеві ушкодження органів травного тракту

Опромінення *слинних залоз* спричиняє значне, але відновне пригнічення їх функції після опромінення вже в дозі від 5 до 7 Гр. Незворотну абляцію паренхімальних елементів слинної залози викликають дози в діапазоні від 25 до 30 Гр.

При ПТ пухлин голови та шиї часто опромінюються також привушні, підщелепні і дрібні слинні залози. Зниження функції слинних залоз є частим ускладненням, яке знижує якість життя пацієнта. Неадекватна функція слинних залоз (ксеростомія) призводить до кількох проблем, зокрема поганої гігієни порожнини рота, схильності до інфекції порожнини рота, порушення сну, болей в порожнині рота та труднощів жування і ковтання. Стимуляція продукції слини значною мірою (60–70% від загальної кількості) забезпечується з привушних залоз із балансом також з інших. Нестимульована продукція слини забезпечується перш за все підщелепними і під'язиковими залозами і численними дрібними залозами порожнини рота.

Сухість у роті може бути визначена за симптомами пацієнта (наприклад, відчуття сухості) або кількісно. Об'єктивні критерії включають в себе вимірювання продукції слини у стані спокою або стимуляції. Кількісно функція слинних залоз, зазвичай, оцінюється шляхом прохання пацієнту виробити стільки слини, наскільки можливо протягом певного періоду (зазвичай 5 хв). Ступінь 4 ксеростомії визначається як об'єктивне скорочення на 75% від початкової фун-

кції слинних залоз. Функція часто поступово відновлюється протягом приблизно 2 років після ПТ, якщо радіаційне пошкодження не надто тяжке. Збереження щонайменше однієї привушної залози може запобігати сухості в роті, а резерв щонайменше однієї підщелепної залози також знижує ризик ксеростомії.

Мукозит порожнини рота (МПР) є поширеним шкідливим ускладненням майже у 80% дорослих пацієнтів і майже в 90% педіатричних пацієнтів, які отримували променеву терапію з приводу пухлин голови та шиї. Тяжкість МПР зазвичай оцінюється з використанням ВООЗ шкали оральної токсичності. Шкала, яка ґрунтується на об'єктивних (еритема, виразки) і суб'єктивних (здатності ковтати, відчуття хворобливості ротової порожнини) критеріях. Крім підтримки гігієни рота використовують лікарські засоби, такі як протимікробні і протизапальні засоби, цитокіни. МПР часто призводить до важкого болю, що вимагає опіоїдних анагетиків. Широко використовуються знеболюючі полоскання рота (лідокаїн і бензокаїн), але більшість пацієнтів потребують парентеральних засобів для досягнення адекватного гамування болю. У більшості пацієнтів, які отримують морфін, однак, не вдається досягти повного полегшення болю, а деякі з них мають припинити вживання опіоїдів через ускладнення, такі як сплутаність свідомості, седація, запор і пригнічення дихання.

Ознаки гострого *променевого езофагіту* при опроміненні шиї і середостіння в дозах до 40 Гр можуть з'явитися вже через 1–2 тижні. Але в таких випадках застосування симптоматичної терапії, як правило, виявляється недостатнім, щоб відновити слизову стравоходу. Перевищення на стравохід дози в 45 Гр може завершитися розвитком його невідновної стриктури. Опромінення *стравоходу* в дозі 50 Гр і вище в 40–50% хворих завершується через 3–6 місяців стенозом його просвітку. Підвищені дози стандартних фракціонованих режимів РТ і гіпофракціонована РТ можуть збільшувати ризики пізнього ураження стравоходу, особливо коли поліпшується виживаність. Стриктура стравоходу вимагає періодичної дилатації, зазвичай, з хорошими результатами. Смерть, пов'язана з пізніми ураженнями стравоходу (наприклад, трахео-стравохідна нориця або перфорація стравоходу), констатована тільки у 0,4–1% хворих.

Толерантною дозою для *шлунка* є 30 Гр. Шлунок і тонка кишка часто супутньо опромінюються при розташуванні пухлини у верхніх відділах ШКТ, нижній частці легені чи заочеревинному просторі. Тонка кишка також супутньо опромінюється при ПТ ділянки таза.

Ушкодження епітеліального шару шлунка є основним чинником початку розвитку десквамації клітин слизової оболонки і ульceraції. Підсумковий результат визначається розвитком підслизового ендартеріїту і склерозу судин, що може призвести до появи виразок або звуження просвітку. Найчастіше ушкодження відбуваються в пацієнтів, які отримали дози більші ніж 50 Гр протягом 5 тижнів; зміни виявляються в період від 1 місяця до 2 років після ПТ. Симптоми хронічного радіаційного ураження шлунка можуть включати довгострокову диспепсію і виразки.

Виникнення ознак *гострого ентериту* залежить від об'єму опроміненого кишечника і дози. Променеві ушкодження *тонкої кишки* виникають у ранньому періоді після опромінення в дозах у діапазоні від 50 до 60 Гр у 60% випадків у вигляді атрофії слизової з порушенням всмоктування. В подальшому в значній частині випадків розвиваються діарея, формування нориць і стриктур, які завершуються гострою чи підгострою непрохідністю кишки. Пізні обструкції тонкої кишки відбуваються по кількох місяцях після ПТ. ПТ-індукований фіброз стінок кишечника може призвести до спайок, які обмежують рухливість кишечника і викликають динамічну непрохідність, що зазвичай вимагає термінової операції.

На додаток до непрохідності, пізні ураження тонкої кишки можуть бути у вигляді виразок, нориць, перфорації і кровотеч. Хоча більшість симптомів вирішуються протягом 3 років, пацієнти залишаються в небезпеці на невизначений термін. Пацієнти, які перехворіли від початкових ускладнень, також схильні до ризику майбутніх ускладнень. Пізнім ефектом ПТ може бути ентеропатія на поживні речовини. Хронічне ураження тонкої кишки від ПТ може також проявлятися постійною діареєю.

Товста кишка доволі радіорезистентна: мінімальний ризик *ранніх променевих ушкоджень* виникає за фракціонованого опромінення в дозі 45 Гр (а прямої кишки — в дозі 50 Гр). Ускладнення проявляються у вигляді тяжкої діареї, синдрому низької абсорбції, некротичного ураження слизової і підлеглих тканин, перфорацій. У пізні періоди відмічаються стенози і виразки прямої кишки, а також ректо-міхурні нориці.

Пізня токсичність ободової кишки може набувати вигляд виразок і перфорації приблизно у 5% пацієнтів, які отримали СТПТ на метастази в печінку.

Ректальні ускладнення можуть виникати після ПТ раку прямої кишки і раку простати. Пізні ректальні ускладнення клінічно проявляються протягом 3–4 років після ПТ і можуть включати стриктури і зменшення ректальної ємності з малими і частими позивами. Ушкодження анального жому може призвести до його недостатності або стриктури. Ці хворобливості помітно впливають на якість життя.

Ректальні кровотечі в більшості випадків можуть самостійно розрішуватися, хоча пацієнтам краще призначити лікування протизапальними супозиторіями з антибіотиками чи ендоскопічну коагуляцію. У хворих із ендоскопічними ректальними аномаліями після ПТ найбільш імовірним діагнозом є радіаційне ураження, і біопсія протипоказана, оскільки призведе через погане загоювання до хронічного проктиту, виразки чи навіть нориці з парапроктитом.

Ризик пізніх ускладнень ПТ підвищують цукровий діабет, геморої, запальні захворювання кишечника, похилий вік, андрогенна терапія і попередня абдомінальна хірургія.

Печінка найменш резистентна до опромінення з усіх паренхіматозних органів травного тракту. Фракціоноване опромінення печінки в дозі 30 Гр може спричинити її функціональну недостатність, навіть з асцитом, а при дозах вище ніж 30 Гр — радіаційний гепатит з тромбозом венул і капілярів.

Печінка часто одночасно опромінюється при РТ пухлин верхньої частини живота, правої нижньої частки легені, дистального відділу стравоходу або всього живота чи всього тіла.

Критеріями для шкідливих подій визначаються порушення функції печінки, жовтяниця, тремор, енцефалопатія або кома і смерть. Такі серйозні несприятливі події рідкісні. Клінічно незначні минуці зниження КТ-щільності тканини печінки можна побачити через 2–3 міс. після фракціонованої РТ. Цю ознаку саму по собі не слід плутати з прогресією пухлини або незворотним пошкодженням печінки.

Радіорезистентність *підшлункової залози* становить 80 Гр фракціонованого опромінення. Альфа- і бета-клітини стійкі до дії радіації, і лише ураження судин може стати причиною вторинного фіброзу залози з порушення функції.

Променеві ушкодження органів статеві системи

Променева терапія злоякісних пухлин органів малого таза може призвести до *статевих ускладнень*. В цілому, важкі пізні шкідливі ефекти мають місце приблизно у 10% пацієнтів, хворих на рак простати, сечового міхура або шийки матки.

Рак яєчка (РЯ) найбільш поширена злоякісна пухлина у чоловіків віком від 20 до 40 років. З огляду на зростання кількості молодих довгостроково живих після РЯ, оцінка наслідків лікування набуває все більшого значення. Останнім часом був встановлений підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань після лікування РЯ променевою терапією і/чи хемотерапією.

Опромінення *яєчок* навіть у високих дозах не спричиняє розвитку *імпотенції*, оскільки сполучна тканина радіорезистентна. Але в усіх інших випадках терапевтичного опромінення таза слід максимально ретельно забезпечувати захист яєчок навіть від розсіяного проміння, оскільки можливе виникнення як ускладнення зниження рівня тестостерону, оліго- й аспермії.

Сім'яники і яєчники, проте, є критичними органами за іншими ефектами радіації – розвитком стерильності й мутацій в наступних поколіннях, оскільки зародкові клітини високорадіочутливі. Доза навіть від 0,1 до 0,2 Гр викликає зниження рухомості сперматозоїдів, а після дози у 2–3 Гр настає *відновна сте-*

рилізація зі значним зменшенням у спермі сперматозоїдів. Опромінення *яєчок* у дозі 5 Гр викликає *невідновну стерильність*.

Ерекtilьна дисфункція (ЕД) є частим ускладненням ПТ раку передміхурової залози. Багато пацієнтів вибирають ПТ для клінічно локального раку простати, оскільки вважають, що може бути більш низький ризик розвитку ЕД в порівнянні з радикальною простатектомією (РП). Післялікувальна ЕД констатована приблизно у 24% пацієнтів, отримавших тільки брахітерапію, у 40 % — після брахітерапії з дистанційною ПТ і у 45% — після тільки дистанційної ПТ. Приписувати ЕД одній тільки ПТ важко, оскільки ерекtilьна функція слабне з віком, а інші загальні захворювання (наприклад, цукровий діабет, гіпертензія) також можуть вносити свій вклад.

Порушення гіпоталамо-гіпофізно-яєчникової системи є добре дослідженим ускладненням черепного опромінення, що може призвести до аменореї та безпліддя. Радіаційні ушкодження можливі в гіпоталамусі і/або гіпофізі, в результаті яких настає порушення регуляції гормонального середовища, відповідального за тонку регуляцію менструального циклу і фертильності. Це гормональне середовище балансується переважно секрецією гонадотропін-релізінг гормону (ГРГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону і пролактину. Крім того, тазове опромінення може безпосередньо пошкоджувати матку, що унеможливуватиме виношування плоду до повного терміну. Такі наслідки дії радіації для фертильності і вагітності мають мінімальний інтерес для тих пацієнтів, що знаходяться за межами репродуктивного віку. Проте, ці питання стають важливими для зростаючої кількості дітей і молодих дорослих, які пережили рак. Наприклад, за загальними оцінками, 70% педіатричних хворих і 90% пацієнтів з діагнозом пухлини Вільмса виживають протягом 5 років. Встановлено, що переважна більшість виживих від раку молодих пацієнтів висловили бажання мати дітей і були стурбовані можливими ускладненнями лікування, стосовних вагітності й неонатальних наслідків.

Наразі в епоху поліпшення щадності нормальних тканин застосуванням нових технологій ПТ вкрай важливо оцінювати потенційні довгострокові наслідки ПТ, а також розуміти варіанти консультування таких пацієнтів щодо збереження фертильності й догляду за новонародженими.

Променеві ушкодження органів сечової системи

Нирки є органами ризику при РТ пухлин шлунково-кишкового тракту, гінекологічного раку, лімфом та сарком верхньої частини черева і заочеревного простору і під час опромінення всього тіла чи нижнього напівопромінення. Частота РТ-асоційованого ушкодження нирок, ймовірно, занижена через довгий латентний період їх розвитку, і тому дисфункції нирок часто пов'язують з більш загальними чинниками.

Для нирок межі променевої толерантності при 5% ймовірності ускладнень протягом 5 років є 23 Гр для всього органа, 30 Гр для 2/3 його об'єму і 50 Гр для 1/3 об'єму.

Пізнє ураження (>18 місяців) характеризується доброякісною чи злоякісною гіпертензією, підвищеним рівнем креатиніну крові, анемією і нирковою недостатністю. Якщо будь-яких змін ниркової перфузії або клубочкової фільтрації не спостерігається протягом 2 років після РТ, в подальшому хронічна хворобливість малоймовірна. Радіаційна травма нирок може зменшувати резерви пацієнта спротиву виникненню ниркових проблем.

Через кілька місяців після загального фракційного опромінення нирки в дозі 23 Гр і вище у значної частини пацієнтів розвивається променевий нефрит, який супроводжується функціональною недостатністю нирки і артеріальною гіпертензією. Частина нефронів при цьому втрачається, а часткове відновлення функції нирки відбувається за рахунок гіпертрофії збережених.

Толерантна доза для сечового міхура знаходиться в діапазоні від 55 Гр до 60 Гр. Після опромінення у вищих дозах виникає променевий цистит, який зникає при проведенні відповідного лікування.

Променева терапія злоякісних пухлин органів малого таза може призвести до *сечових ускладнень*. В цілому, важкі пізні ефекти мають місце в 10% пацієнтів, хворих на рак простати, сечового міхура або шийки матки.

Симптоми, що супроводжують радіаційні ураження *сечового міхура*, можуть бути також проявами супутніх станів, таких як інфекції або старіння. Характер ускладнення залежить від режиму ПТ з хірургічним втручанням чи ХТ і локалізації пухлини. Довгострокові симптоми, пов'язані з опроміненням всього органа, включають дизурію, часті позиви, контрактури, спазми, зниження потоку і нетримання сечі. Симптоми локальних уражень включають гематурію, норицю, обструкцію, виразки і некроз.

Шийка сечового міхура і простатична ділянка уретри примикають або знаходяться в межах об'єма опромінення раку простати. Різниця між симптомами реакції сечового міхура і уретри не може бути надійно диференційована. Простата і простатична уретра, а не сечовий міхур, можуть викликати більшість симптомів радіаційного ураження. Протягом останнього десятиліття застосування конформних методів опромінювання, зокрема модульованої за інтенсивністю ПТ дали можливість поставляти високі дози (і 70 Гр) до простати і, отже, до нижньої частини сечового міхура. За цих методів опромінення верхня частина сечового міхура знаходиться поза полем лікування. Але ділянка трикутника, яка знаходиться в безпосередній близькості до передміхурової залози, може отримати повну дозу.

Лікування високими дозами (> 60 Гр) дистанційної ПТ місцево-поширеного раку шийки матки призводить до високої хворобливості сечового міхура з несприятливим результатом. Тому використовується комбінація дистанційної ПТ і брахітерапії.

Променеві ушкодження сполучної тканини і кісток

Проявами променевих ушкоджень *сполучної тканини* можуть бути контрактури чи уповільнення загоювання ран. Ушкодження розвиваються через особливості відновлення її клітинного пулу надто повільно, тому вони можуть

бути тільки пізніми. Дози, здатні викликати ушкодження сполучної тканини, перевищують 60 Гр.

Кісткова і хрящова тканини є досить резистентними в дорослих, але у дітей навіть доза локального опромінення в 1 Гр може викликати помітне сповільнення зростання. Особливо чутливі до дії радіації росткові зони кісток, і тому опромінення в дозі 10 Гр може спричинити істотну затримку зростання кісток у маленьких дітей.

Затримка зростання може бути наслідком і непрямой дії на зростаючі тканини через порушення гормональної регуляції при опроміненні гіпоталамо-гіпофізарної зони (зниження продукції соматотропного і тиреотропного гормонів). Визначальними чинниками ступеня затримки зростання є доза опромінення і вік дитини в період опромінення.

Опромінення кісток у дорослих призводить до пошкодження остеобластів із вторинною резорбцією кісткової матриці. Рентгенологічно кістка виглядає остеопенічною через приблизно 1 рік по опроміненні. По тому кістка відновлюється розвитком кісткової тканини на нерезорбованих трабекулах. На рентгенограмах по 2–3 роках по опроміненні кістки мають строкатий вигляд — ділянки остеопенії впереміж з грубими трабекулами із ділянками фокально підвищеної щільності кісткової тканини. Такі ознаки часто називають радіаційним остеїтом. Ці зміни кісток схожі з картиною хвороби Педжета.

Диференціальна діагностика радіаційного остеїта включає радіаційно-індуковані саркоми й інфекції. При променевому остеїті ділянки ураження кісток відповідають полю опромінювання і виникають після ПТ значно раніше, ніж радіаційно-індуковані саркоми. Для радіаційно-індукованої саркоми кістки характерні асоційовані м'якотканинні маси, що є великою рідкістю для променевого остеїта. Якщо присутня деструкція кісткової тканини, мають бути розглянуті в першу чергу інфекція і рецидив злоякісної пухлини.

Наслідком локального опромінення може бути асиметрія обличчя при опроміненні орбіти за рабдоміосаркоми, асиметрія розвитку м'яких тканин і

кістяка плечового пояса після опромінення шиї у високих дозах при лімфо-грануломатозі.

Відмічено порушення зростання зубів при опроміненні щелепи в дозах понад 24 Гр. Опромінення довгих трубчастих кісток при лікуванні саркоми Юїнга викликає диспропорційний розвиток кінцівок і переломи кісток, особливо при попаданні в зону опромінення епіфізів. Асептичний некроз голівки стегна розвивається після опромінення в дозі 25 Гр, і з особливо високою ймовірністю у дітей віком до 4 років.

Опромінення з приводу лікування пухлини Вільмса може викликати атрофію м'язів із розвитком чи підсиленням розвитку сколіозу. Крім того, при опроміненні в дозі 20 Гр велика ймовірність затримки зростання хребта з подальшим диспропорційним розвитком.

У жінок з гінекологічним раком після променевої терапії особливо з використанням мегавольтного обладнання можуть виникати тазові *переломи виснаження*. За визначенням, переломи виснаження виникають при нормальному навантаженні на кістку, що має знижені мінералізацію і пружний опір. Переломи виснаження крижів можуть бути пов'язані з променевим остеопорозом, а також постменопаузою.

Серйозним пізнім ускладненням ПТ раку голови і шиї є остеорадіонекроз (ОРН) шийного відділу хребта, що вимагає хірургічного втручання. Ускладнення рідкісне. Використання МРТ дозволяє ідентифікувати шкідливий ефект.

Променеві гематологічні та імунні розлади

Як вказувалось вище, кровотворна система в організмі є найбільш чутливою до дії іонізуючої радіації. Зміни у кровотворенні залежать не тільки від дози опромінення кісткового мозку, але й від об'єму опроміненого кісткового мозку. Найтяжчі, тривалі і стійкі порушення гемопоезу спостерігаються при променевому лікуванні ЛГ широкими полями в дозах понад 40 Гр. Особливо високий ризик тяжких гематологічних розладів при лікуванні злоякісних захво-

рувань буває за поєднаної радіохемотерапії, тобто одночасного використання крім опромінювання й цитостатичних лікарських засобів.

Опромінення селезінки при ЛГ чи нейробластомі в дозі понад 40 Гр призводить до розвитку гіпоспленізму, який може сприяти виникненню такого тяжкого ускладнення, як пневмококовий сепсис.

Синдром лізису пухлини

Синдром лізису пухлини (СЛП) може бути фатальним ускладненням протипухлинної терапії. В основному це відбувається в масивних швидко зростаючих пухлинах, чутливих до лікування — лімфомах і гострих лейкозах після хемотерапії. При ПТ буває, але рідко. Описані випадки СЛП під час ПТ раку легені, що вказує на наявність вкрай радіочутливих клітин у клітинному пулі пухлини.

ДЖЕРЕЛА

1. Abbattucci J.S., et al. Radiation myelopathy of the cervical spinal cord. Time, dose, and volume factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1978;4:239–248.
2. Adams M.J., Hardenbergh P., Constine L.S., et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003; 45: 55–75.
3. Adams M.J., et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2004;22:3139–3148.
4. al-Abany M., Helgason A.R., et al. Toward a definition of a threshold for harmless doses to the anal-sphincter region and the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 61: 1035–1044.
5. Aleman B.M., Belt-Dusebout A.W., Klokman W.J., et al. Longterm cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 3431–3439.
6. Andersen B.L., Tewfik H.H. Psychological reactions to radiation therapy: Reconsideration of the adaptive aspects of anxiety. *J Pers Soc Psych*, 1985; 48: 1024–1032.
7. Anderson V., Godber T., Smibert E., et al. Neurobehavioural sequelae following cranial irradiation and chemotherapy in children: An analysis of risk factors. *Pediatr Rehabil*, 1997;1:63–76.
8. Andreyev H.J. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: The past, the present and the future. *Clin Oncol*, 2007;19:790–799.
9. Anscher M.S., Chen L., Rabbani Z., et al. Recent progress in defining mechanisms and potential targets for prevention of normal tissue injury after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 62: 255–259.
10. Anscher M. S. The Irreversibility of Radiation-Induced Fibrosis: Fact or Folklore? *J Clin Oncol.*, 2005, 23, 8551–8552.
11. Astreinidou E., et al. 3D MR sialography as a tool to investigate radiation-induced xerostomia: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 68: 1310–1319.
12. Baeksgaard L., Surenson J.B. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 51: 187–192.
13. Barcellos-Hoff M. How do tissues respond to damage at the cellular level. *Radiat Res*, 1998;150: S109–S120.
14. Bath L.E., et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999;106: 1265–1272.
15. Bath L.E., Anderson R.A., Critchley H.O., et al. Hypothalamicpituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum Reprod* 2001; 16: 1838–1844.

16. Bentzen S.M., Skoczylas J.Z., Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int J Radiat Biol*, 2000;76: 453–462.
17. Birgisson H., et al. Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy. *Br J Surg*, 2008; 95: 206–213.
18. Blanco A.I., Chao K., El Naqa I., et al. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005;62: 1055–1069.
19. Blomlie V., et al. Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis: evaluation with MR imaging. *AJR*, 1996; 167: 1205–1210.
20. Bluemke D. A., Fishman E. K., Scott W. W. Skeletal Complications of Radiation Therapy. *RadioGraphics*, 1994; 14: 111–121.
21. Borger J.H., Hooning M.J., Boersma L.J., et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: The role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007;69: 1131–1138.
22. Brenner D.J. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 60: 1013–1015.
23. Brown M.W., Brooks J.P., Albert P.S., et al. An analysis of erectile function after intensity modulated radiation therapy for localized prostate carcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2007; 10: 189–193.
24. Bruheim K., et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76:1005–1011.
25. Bruheim K., et al. Sexual function in males after radiotherapy for rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: 1012–1017.
26. Bruner D.W. Maintenance of body image and sexual function. In: Bruner D.W., Moore-Higgs G. eds: *Outcomes in Radiation Therapy: Multidisciplinary Management*. Sudbury, MA: Jones & Bartlett: 2001; 611–636.
27. Bruner D.W., Berk L. Altered body image and sexual health. In: Yarbro C.H., Frogge M.H., Goodman M., eds: *Cancer Symptom Management*. Ed 3. Sudbury, MA: Jones & Bartlett: 2004; 596–603.
28. Chang D.T., Schellenberg D., Shen J., et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer*, 2009;115:665–672.
29. Chen Y., Williams J., Ding I., et al. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol*, 2002; 12: 26–33.
30. Choi G.B., Shin J.H., Song H.Y., et al. Fluoroscopically guided balloon dilation for patients with esophageal stricture after radiation treatment. *J Vascular Intervent Radiol*, 2005;16: 1705–1710.
31. Coderre J.A., Morris G.M., Micca P.L., et al. Late effects of radiation on the central nervous system. *Radiat Res*, 2006;166: 495–503.
32. Cohen E.P., Robbins M.E. Radiation nephropathy. *Semin Nephrol*, 2003;23: 486–499.
33. Coia L.R., Myerson R.J., Tepper J.E. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995;31: 1213–1236.
34. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): Version 3.0 / National Institute of Health, National Cancer Institute. 2003. — 71 p.
35. Correa C.R., Litt H.I., Hwang W.T., et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3031–3037.
36. Crestani B., Valeyre D., Roden S., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 158: 1929–1935.
37. Critchley H.O., Wallace W.H., et al. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992;99: 392–394.
38. Dawson L.A., Kavanagh B.D., Paulino A.C., et al. Radiation-associated kidney injury. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: S108–S115
39. Deasy J.O., et al. Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: S58–S63.
40. Deimling G.T., Kahana B., Bowman K.F., et al. Cancer survivorship and psychological distress in later life. *Psychooncology*, 2002; 11: 479–494.
41. Delanian S., Porcher R., et al. Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 8570–8579.
42. Demirci S., Nam J., et al. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, 2009; 73: 980–987.
43. Dische S., Saunders M.I. Complexity and simplicity in the measurement and recording of the adverse effects of cancer treatment. *Radiother. Oncol.*, 2003; 66: 249–251.

44. Donovan D.J., Huynh T.V., Burdom E.B., et al. Osteoradionecrosis of the cervical spine resulting from radiotherapy for primary head and neck malignancies. *J. Neurosurg Spine*, 2005; 3: 59–164.
45. Dornfeld K., Simmons J.R., Karnell L., et al. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet and speech-related quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 68: 750–757.
46. Eisbruch A., Kim K.M., Terrell J.E., et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 50: 695–704.
47. Emami B., Lyman J., Brown A., et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 21: 109–122.
48. Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med*, 1985;312:152–158.
49. Epstein, J.B., Robertson, M., Emerton, S., et al. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head and Neck*, 2001; 23: 389–398.
50. Feng F.Y., et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: Early dose–effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 68: 1289–1298.
51. Feng M., et al. Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007;68: 1417–1423.
52. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M., et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 2003; 349: 2091–2098.
53. Fuller C.D., Schillerstrom J.E., Jones W.E., et al. Prospective evaluation of pretreatment executive cognitive impairment and depression in patients referred for radiotherapy. *Int. J. Rad Oncol Biol. Phys.*, 2008; 72: 529–533.
54. Gagliardi G., et al. Radiation dose–volume effects in the heart. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: S77–S85.
55. Giordano S.H., et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 419–424.
56. Goldstein I., Feldman M., Deckers P., et al. Radiation associated impotence: A clinical study of its mechanism. *JAMA*, 1984; 25: 903–910.
57. Goldstein H.M., et al. Radiological manifestations of radiation-induced injury to the normal upper gastrointestinal tract. *Radiology*, 1975; 117: 135–140.
58. Goldstein H.M. Esophagus, stomach, and duodenum. In: Libshitz HI, ed. *Diagnostic roentgenology of radiotherapy change*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979; 69–83.
59. Graham M.V., Purdy J.A., Emami B., et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 45: 323–329.
60. Green D.M., Peabody E.M., Nan B., et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 2506–2513.
61. Grigsby P.W., et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 1281–1299.
62. Hancock S.L., Donaldson S.S., Hoppe R.T. Cardiac disease following treatment of Hodgkin’s disease in children and adolescents. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 1199–1203.
63. Hancock S.L. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin’s disease. *JAMA*, 1993; 270: 1949–1955.
64. Hancock S.L. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 1165–1170.
65. Hara R., Itami J., Komiyama T., et al. Serum levels of KL-6 for predicting the occurrence of radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors. *Chest* 2004; 125: 340–344.
66. Harris E.E., Correa C., Hwang W.T., et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breastconservation treatment. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 4100–4106.
67. Hauer-Jensen M., et al. Circulating thrombomodulin during radiation therapy of lung cancer. *Radiat Oncol Investig*, 1999; 7: 238–242.
68. Heflin L.H., et al. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 854–856.
69. Herold D.M., Hanlon A.L., Hanks G.E. Diabetes mellitus: A predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 43: 475–479.
70. Huang E.H., Pollack A., Levy L., et al. Late rectal toxicity: Dosevolume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 54: 1314–1321.

71. Huang E.Y., et al. The different volume effects of small-bowel toxicity during pelvic irradiation between gynecologic patients with and without abdominal surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 69: 732–739.
72. Hocevar-Boltezar I., Zargi M., Strojanc P. Risk factors for voice quality after radiotherapy for early glottic cancer. *Radiother Oncol*, 2009; 93: 524–529.
73. Hooning M.J., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99: 365–375.
74. Huh S.J., Kim B., Kang M.K., et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic irradiation in uterine cervix cancer. *Gynecol Oncol*, 2002; 86: 264–268.
75. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., Mendenhall N.P. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*, 2003; 290: 2831–2837.
76. Jackson A., et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 685–698.
77. Jenkins C., Carmody T.J., Rush A.J. Depression in radiation oncology patients: A preliminary evaluation. *J Affect Disord*, 1998; 50: 17–21.
78. Jensen K., et al. Late swallowing dysfunction and dysphagia after radiotherapy for pharynx cancer: Frequency, intensity, and correlation with dose and volume parameters. *Radiother Oncol*, 2007; 85: 74–82.
79. Joiner M.C., Johns H. Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction. *Radiat Res*, 1988; 114: 385–98.
80. Jones L.W., Haykowsky M.J., Swartz J.J., et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1435–1441.
81. Katayama N, et al. Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.*, 2009; 73: 1049–1054.
82. Kavanagh B.D., et al. Radiation dose–volume effects in the stomach and small bowel. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2010; 76: S101–S107.
83. King V., et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin’s disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 36: 881–889.
84. Kirkpatrick J.P., Van Der Kogel A.J., Schultheiss T.E. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. *Int. J. Rad Oncol Biol. Phys.*, 2010; 76: S42–S49.
85. Klimo P., Thompson C.J., Kestle J.R., et al. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol*, 2005; 7: 64–76.
86. Kocak Z., et al. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 62: 635–638.
87. Komaki R., et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 33: 179–182.
88. Kong F.M., Ten Haken R., Eisbruch A., et al. Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: An update on radiation pneumonitis and fibrosis. *Semin Oncol*, 2005; 32: S42–S54.
89. Koong A.C., Christofferson E., Le Q.T., et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 320–323.
90. Kwon J.W., Huh S.J., Yoon Y.C., et al. Pelvic Bone Complications After Radiation Therapy of Uterine Cervical Cancer. *AJR*, 2008; 191: 987–994.
91. Lamb M.A. Effects of cancer on the sexuality and fertility of women. *Semin Oncol Nurs*, 1995; 11: 120–127.
92. Leopold K.A., Ahles T.A., Walch S., et al. Prevalence of mood disorders and utility of the PRIME-MD in patients undergoing radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42: 1105–1112.
93. Li Y.Q., Ballinger J.R., Nordal R.A., et al. Hypoxia in radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. *Cancer Res*, 2001; 61: 3348–3354.
94. Lund M.B., Ihlen H., Voss B.M., et al. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin’s disease: An echocardiographic study. *Heart*, 1996; 75: 591–595.
95. Lundin B., et al. Insufficiency fractures of the sacrum after radiotherapy for gynaecological malignancy. *Acta Oncol*, 1990; 29: 211–215.
96. Mak A.C., Rich T.A., Schultheiss T.E., et al. Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 28: 597–603.
97. Marks L.B., Carroll P.R., Dugan T.C., et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 1257–1280.

98. Marks L.B., Hollis D., Munley M., et al. The role of lung perfusion imaging in predicting the direction of radiation-induced changes in pulmonary function tests. *Cancer*, 2000; 88: 2135–2141.
99. Marks L.B., Yu X., Vujaskovic Z., et al. Radiation-induced lung injury. *Semin Radiother Oncol*, 2003; 13: 333–345.
100. Marks L. B., Bentzen S. M., Deasy J. O., et al. Radiation dose–volume effects in the lung. *Int. J. Rad Oncol Biol. Phys.*, 2010; 76: S70–S76.
101. Mayo C., Yorke E., Merchant T. E. Radiation associated brainstem injury. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: S36–S41.
102. Mayo C., Martel M. K., Marks L. B., et al. Radiation dose–volume effects of optic nerves and chiasm. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: S28–S35.
103. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in nonsmall-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 63: 5–24.
104. Merchant T.E., et al. Factors associated with neurological recovery of brainstem function following postoperative conformal radiation therapy in infratentorial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010; 76: 496–503.
105. Meyers C.A., et al. Neurocognitive effects of therapeutic irradiation for base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 46: 51–55.
106. Meyers C.A., Wefel J.S. The use of the Mini-Mental State Examination to assess cognitive functioning in cancer trials. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 3557–3558.
107. Michalski J. M., Gay H., Jackson A., Tucker S. L., Deasy J. O. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: S123–S129.
108. Monga U., Tan G., Ostermann H., et al. Sexuality in the head and neck cancer patient. *Arch Phys Med Rehab*, 1997; 78: 298–304.
109. Onishi H., et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer. *J Thoracic Oncol*, 2007; 2: S94–S100.
110. Paszat L.F., Vallis K.A., Benk V.M., et al. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol*, 2007; 82: 294–300.
111. Pan C.C., Kavanagh B.D., Dawson L. A., et al. Radiation-associated liver injury. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: S94–S100.
112. Paris F., Fuks Z., Kang A., et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*, 2001; 293: 293–297.
113. Paskett E. D. Breast Cancer–Related Lymphedema: Attention to a Significant Problem Resulting From Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 5666.
114. Paszat L.F., et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the Surveillance, Epidemiology and End-Results cancer registries. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2625–2631.
115. Patel D.A., et al. Clinical manifestations of noncoronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose irradiation. *Cancer*, 2006; 106: 718–725.
116. Peeters K.C., van de Velde C.J., et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6199–6206.
117. Peeters S.T., et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64: 1151–1161.
118. Prosnitz R.G., Marks L.B. Radiation-Induced Heart Disease: Vigilance Is Still Required. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 7391–7394.
119. Qiao W-B., et al. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury. *World J Gastroenterol*, 2005; 11: 2626–2629.
120. Rademaker J., Schoder H., Ariaratnam N. S., et al. Coronary artery disease after radiation therapy for Hodgkin’s lymphoma. *AJR*, 2008; 191: 32–37.
121. Rancati T., et al. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy. *Radiother Oncol*, 2007; 82: 308–316.
122. Rancati T., et al. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, 2010; 76: S64–S69.
123. Recht A. Which Breast Cancer Patients Should *Really* Worry About Radiation-Induced Heart Disease. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 4059–4061.
124. Roach M., et al. Radiation dose–volume effects and the penile bulb. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: S130–S134.

125. Robinson J.W., Moritz S., Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1063–1068.
126. Rose-Ped A.M., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nursing*, 2002; 25: 461–467.
127. Rubin P., Casarett G.. *Clinical Radiation Pathology*, V. 1 and 2. Philadelphia: WB Saunders; 1968.
128. Rubin P., et al. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1992;24: 93–101.
129. Rubin P., et al. A perpetual cascade of cytokines post irradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1995; 33: 99–109.
130. Saarilahti K., Kouri M., Collan J., et al. Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 2006; 78: 270–275.
131. Sampath S., Schultheiss T.E., Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 63: 876–884.
132. Sanda M.G., et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1250–1261.
133. Schultheiss T.E., Kun L.E., Ang K.K., et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 1093–1112.
134. Schultheiss T.E., et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 3–11.
135. Shah R., Vattoth S., Jacob R., et al. Radiation Necrosis in the Brain. *RadioGraphics*, 2012; 32: 1343–1359.
136. Shipley W.U., et al. Late pelvic toxicity following bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: Analysis of RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99–106. Proceedings of the ASTRO 49th Annual Meeting, Los Angeles, CA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 69: S8.
137. Shweiki D., et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*,1992; 359: 843–845.
138. Sinard R.J., et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000; 126: 652–657.
139. Singh J.P., et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation. *Am J Cardiol*, 1999; 83: 897–902.
140. Singh A.K., et al. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 55: 337–341.
141. Skwarchuk M.W., Jackson A., Zelefsky M.J., et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): Multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 47: 103–113.
142. Smets E.M., et al. Fatigue and radiotherapy: Experience in patients undergoing treatment. *Br J Cancer*, 1998; 78: 899–906.
143. Smolarz K., et al. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma. *Thyroid*, 2000; 10: 425–429.
144. Stone R., Fliedner M.C., Smiet A.C. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncology Nursing*, 2005; 9: S24–S32.
145. Swerdlow A.J., et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99: 206–214.
146. Takeda K., et al. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2005;62: 626–629.
147. Takigawa N., Segawa Y., Saeki T., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 751–755.
148. Tell R., Sjodin H., Lundell G., et al. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 39: 303–308.
149. Timmerman R.D., et al. The North American experience with stereotactic body radiation therapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2007; 2: S101–S112.
150. Timmerman R., et al. Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using stereotactic body radiation therapy in lung cancer. *Acta Oncol*, 2006; 45: 779–786.

151. Timmerman R., et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early stage lung cancers. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 4833–4839.
152. Turesson I., Nyman J., Qvarnstrom F. et al. A low-dose hypersensitive keratinocyte loss in response to fractionated radiotherapy is associated with growth arrest and apoptosis. *Radioth .Oncol*, 2010; 94: 90–101.
153. Van Belt-Dusebout A.W., et al. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 5-Year Survivors of Testicular Cancer. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 467–475.
154. Verheij M., Dewit L.G., Olmos RA, et al. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30: 677–683.
155. Vistad I., Kristensen G.B., Fossa S.D., et al. Intestinal malabsorption in long-term survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009; 73: 1141–1147.
156. Viswanathan A.N., et al. Radiation dose–volume effects of the urinary bladder. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: S116–S122.
157. Vujaskovic Z., et al. The physical parameters and molecular events associated with radiation-induced lung toxicity. *Semin Radiat Oncol*, 2000; 10: 296–307.
158. Wallace W.H., et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis. *Clin Oncol*, 1989; 1: 75–79.
159. Welzel G., Fleckenstei K., Schaefer J., et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2008; 72: 1311–1318.
160. Werner-Wasik M., Yorke E., Deasy J., et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int. J. Rad Oncol Biol. Phys.*, 2010; 76: S86–S93.
162. Wo J.Y., Viswanathan A.N. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2009; 73: 1304–1312.
163. Wu Y.-H., et al. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, 2010; 76: 1133–1139.
164. Wu V.W.C., Ying M.T.C., Kwong D.L.W. Evaluation of radiation-induced changes to parotid glands following conventional radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *British J Radiol*, 2011; 84: 843–849.
165. Yorke E.D., et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 63: 672–682.