

В.С. Сухін  
Г.І. Грановська  
С.В. Данилюк

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків

Надійшла: 24.10.2022

Прийнята: 15.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.26-31>

УДК 618.146-006:616-006

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПАТОМОР- ФОЗУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ПІС- ЛЯ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ HDR- БРАХІТЕРАПІЇ

Sukhin V.S.  , Granovska G.I. , Danilyuk S.V.  Morphological features of the therapeutic pathomorphosis of cervical cancer after preoperative HDR-brachytherapy.

State institution «Institute of Medical Radiology and Oncology named after S.P. Grigoriev National Academy of Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** The relevance of the problem of optimization of the treatment programs for cervical cancer patients is due to the lack of rational modes of dose fractionation during the preoperative course of radiation therapy. **The purpose** of our study was to conduct the comparative analysis and evaluate the effectiveness of different doses of preoperative HDR-brachytherapy, according to the investigational data of the therapeutic pathomorphosis of the tumor. **Methods.** There were investigated 50 samples of the cervical carcinoma of patients with stages IB-IIA, obtained during surgery. In this group of patients there was performed preoperative HDR-brachytherapy according to methodic of non-standard dose fractionation of 5+7 Gy (study group). And there were investigated another 20 samples of the tumor tissue of the control group of patients, whom preoperative HDR-brachytherapy was performed according to standard dose fractionation of 5+5 Gy. After brachytherapy all the patients have also obtained external beam radiation therapy (EBRT) with a single dose 2 Gy up to total dose of 20 Gy. The total dose of the preoperative irradiation was 30-32 Gy, depending on the patients' group. The samples, obtained at surgery, were investigated macro- and microscopically, using the standard methods of histological preparation with hematoxylin and eosin staining. There were taken into consideration many morphological signs, such as nature of tumor growth, histological structure, tumor grade, mitotic activity, features of cellular reactions in tumor stroma, presence and degree of dystrophic and regressive changes of neoplasia, presence of necrosis and apoptosis. The main criteria for the quality of preoperative treatment of cervical cancer patients is considered tumor complete regression or regression of >50%, defined in surgical samples. As a **result** of the data analysis, the pathomorphosis grade I-II (regression of <50% of tumor) was observed in both groups: 28,0 % in the 1st group and 70,0 % in the 2nd group. Grade III pathomorphosis (regression of >50%) was detected in 62,0 % of cases in the 1st group and in 30,0 % of cases in the 2nd group. There were only 8,0 % of tumor samples in the 1st study group, where there was detected complete tumor regression (pathomorphosis grade IV). **Conclusion.** The pathomorphosis of grade III and IV, detected in 70,0 % of samples of study group (vs. 30,0 % of samples in the control group) may indicate on the higher effectiveness of the preoperative HDR-brachytherapy, conducted by non-standard dose fractionation of 5+7 Gy in cervical cancer patients stages IB-IIA.

**Key words:** cervical cancer, HDR-brachytherapy, dose of irradiation, therapeutic pathomorphosis, morphological features.


### Citation:

Sukhin VS, Granovska GI, Danilyuk SV. [Morphological features of the therapeutic pathomorphosis of cervical cancer after preoperative HDR-brachytherapy]. Morphologia. 2022;16(4):26-31. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.26-31>

 Sukhin V.S. 0000-0002-1238-5855

 Granovska G.I. 0000-0002-4403-3707

 Danilyuk S.V. 0000-0002-9971-0410

 [suhin\\_vlad@ukr.net](mailto:suhin_vlad@ukr.net)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Захворюваність на рак шийки матки (РШМ) у світі становить 15,2, летальність — 5,8 на 100 тис. жіночого населення. Щороку реєструють понад 300 тис. випадків смерті вна-

слідок цієї патології та близько 500 тис. нових випадків [1-3]. За даними Національного канцер-реєстру України, протягом останніх десяти років спостерігається тенденція росту захворюваності з 17,5 до 19,8 на 100 тис. населення,

летальність – до 8 на 100 тис. Відзначено істотне зростання рівня захворюваності на РШМ серед молодих жінок у віці 20-44 роки, при цьому пік кількості хворих змістився з 59-69 років до вікової групи 45-59 років. Серед жінок працездатного віку РШМ посідає одне з перших місць за смертністю (9,1 на 100 тис. жіночого населення), що є соціальною проблемою і вказує на невирішеність як діагностичних, так і лікувальних задач [4-6].

Відповідно до сучасних стандартів, основним методом у лікуванні місцево-поширеного РШМ ІВ-ІІА стадії визнано хіміо-променевою терапією із наступним хірургічним втручанням в обсязі розширеною екстирпації матки за методом Вертгейма. Такий підхід має ряд теоретичних обґрунтувань. Протипухлинні препарати посилюють променево-ушкодження пухлинних клітин за рахунок порушення механізмів репарації ушкодженої ДНК, синхронізації вступу пухлинних клітин у фази клітинного циклу, найбільш чутливі до променевого ушкодження, зменшення кількості пухлинних клітин, що перебувають у фазі спокою, та здатності вбивати резистентні до опромінювання пухлинні клітини, які знаходяться в стані гіпоксії [7, 8]. Крім зазначеного, самі протипухлинні препарати володіють цитостатичним ефектом не тільки відносно первинної пухлини і регіональних метастазів, але і здатні контролювати наявні віддалені метастази.

Передопераційна променева терапія (ПТ) дозволяє зменшити розміри пухлини, відмежувати її від навколишніх нормальних тканин, що підвищує резектабельність пухлини, створює можливість абластичного оперативного втручання, яке знижує дисемінацію пухлинних клітин, зменшує частоту місцевих рецидивів і віддаленого метастазування та сприяє покращенню результатів лікування [9].

Важливим компонентом ПТ, що забезпечує вплив на первинний осередок, є контактна ПТ. Введення джерела випромінювання до пухлини або порожнини з пухлиною (брахітерапія (БТ)) дозволяє не тільки досягти максимальної точності дозного розподілу але й підвести до пухлини великі дози, порівняно із дистанційним опроміненням, без збільшення ризику променевих ускладнень [10].

**Метою** нашого дослідження було порівняти ефективність різних доз передопераційної HDR-брахітерапії при РШМ ІВ-ІІА стадії за даними терапевтичного патоморфозу пухлини.

#### **Матеріали та методи**

Для морфологічного дослідження зразки операційного матеріалу пацієнток із РШМ стадій ІВ-ІІА [11] було розподілено на дві групи згідно групам дослідження. Згідно розробленої нами методики передопераційного опромінення, яка включала в себе на першому етапі HDR-

брахітерапію, в першій групі 50 пацієнткам проведено HDR-брахітерапію за методикою нестандартного фракціонування дози - 5+7 Гр, в другій групі 20 пацієнткам – за стандартного методикою фракціонування дози - 5+5 Гр. Після чого усі пацієнти отримували ДПТ в РОД 2 Гр, СОД 20 Гр. Загальна доза опромінення від передопераційного курсу склала 30-32 Гр в залежності від групи пацієнток.

Операційний матеріал піддавали макроскопічному і мікроскопічному дослідженню стандартними методами гістологічної обробки із забарвленням гематоксиліном і еозином. Врахували характер зростання пухлини (екзофітний, ендофітний, змішаний), гістологічну структуру, відповідно до класифікації ВООЗ 2020 р. [12, 13], ступінь диференціювання пухлини, мітотичну активність, особливості клітинних реакцій у стромі пухлини, наявність і ступінь вираженості дистрофічних і регресивних змін неоплазії, наявність некрозів, апоптозів.

Для гістологічного дослідження було висічено фрагменти тканини розміром 1,5x1,5x0,3 см, які фіксовано в 10 % розчині нейтрального формаліну, забуференому фосфатним буфером. Потім матеріал піддавали стандартній проводці по етанолах зростаючої концентрації, хлороформом, після чого його було залито парафіном. З приготовлених парафінових блоків виготовлялися серійні зрізи завтовшки 3–4 мкм. В усіх випадках використовували стандартний метод забарвлення гематоксиліном і еозином.

Для аналізу ступеню терапевтичного впливу на тканинну структуру пухлини використовувалася морфологічна класифікація лікувального патоморфозу Е. Ф. Лушнікова [14], відповідно до якої виділені IV його ступеня:

- I ступінь – зміни на молекулярному і субклітинному рівні. У тканинах, що оточують пухлинні комплекси, зміни не виражені;

- II ступінь – ушкодження в основному паренхіматозних елементів пухлини (дистрофічні і некробіотичні зміни клітин пухлини, порушення поділу клітин з появою гігантських форм). У стромі пухлини – судинні зміни, активація клітин сполучної тканини;

- III ступінь – порушення типової структури пухлини в результаті масової загибелі пухлинних клітин (поля некрозу, виражені судинні розлади, розростання сполучної тканини). Зберігаються стійкі до терапії популяції пухлинних клітин без грубих ушкоджень, які в подальшому можуть призводити до розвитку рецидиву пухлини. Велике число «лікувальних форм» – клітинних гігантів. У навколишніх тканинах – атрофічні і дистрофічні зміни;

- IV ступінь – заміщення некротизованої пухлинної тканини сполучною тканиною, ім-

прегнація її солями вапна, утворення кіст. У навколишніх тканинах – атрофічні, дистрофічні і склеротичні зміни.

Відносна вага строми, паренхіми, вогнищ некрозу, об'єму залишкової пухлини визначалась з використанням окуляр-мікрометра і окулярної лінійки.

Проліферативну активність ракового епітелію оцінювали за допомогою визначення мітотичного індексу (MI) за формулою:

$$MI = N (\text{мітоз}) / N \times 100\%,$$

де N (мітоз) – число пухлинних клітин с фігурами мітозів; N – загальне число пухлинних клітин на 1мм<sup>2</sup> площі зрізу. Рівень апоптозу ракових епітеліоцитів оцінювали за допомогою визначення апоптичного індексу (AI):

$$AI = N (\text{апоптоз}) / N \times 100\%,$$

де N (апоптоз) – число пухлинних клітин в стані апоптозу; N – загальне число пухлинних

клітин.

Підрахунок результатів здійснювали за допомогою окулярної сітки Автанділова [15] у 10 довільно вибраних полях зору при збільшенні x400.

Статистичну обробку первинних даних проводили з використанням методів варіаційної статистики (Statistica 10).

#### Результати та їх обговорення

У відповідності до класифікації ВООЗ (2020) морфологічні форми РШМ були представлені переважно плоскоклітинним раком – 68,6 %, аденокарцинома була виявлена у 18,6 % спостережень, недиференційована карцинома – в 7,1 % випадків, частка залозисто-плоскоклітинного раку склала 5,7 %.

Розподіл гістологічних варіантів РШМ по групах представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

Гістологічні варіанти РШМ

Гістологічна форма РШМ	1 група n=50	2 група n=20
Плоскоклітинна карцинома (M8070/3)	36 (72,0 %)	12 (60,0 %)
Аденокарцинома (M8140/3)	8 (16,0 %)	5 (25,0 %)
Аденоскваозна карцинома (M8560/3)	2 (4,0 %)	2 (10,0 %)
Недиференційована карцинома (M8020/3)	4 (8,0 %)	1 (5,0 %)

В обох групах дослідження ми спостерігали односпрямовані морфологічні ознаки лікувального патоморфозу. Типова структура карцином була порушена у результаті масової загибелі пухлинних клітин. В 35,7 % випадків у зоні крововиливів було виявлено дистрофічні та некробіотичні зміни клітин і волокнистих структур різного ступеню вираженості, які розвинулися на тлі дисциркуляторних розладів, у тому числі свіжого тромбоутворення.

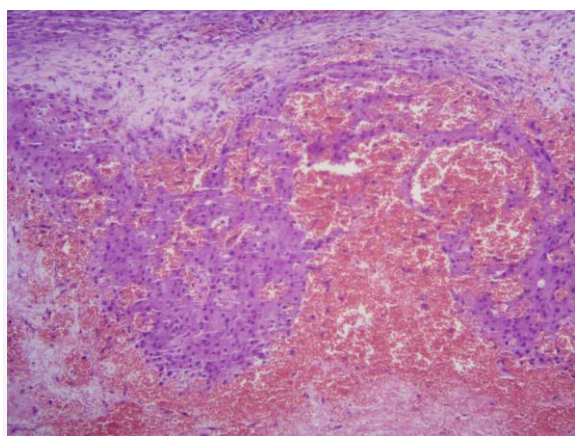


Рис. 1. Дрібновогнищеві некрози плоскоклітинного РШМ, масивні крововиливи в паренхімі пухлини і сполучнотканинному каркасі. 1 група спостереження. Забарвлення гематоксилином і еозином. x100.

Зустрічалися дрібновогнищеві некрози пухлинної паренхіми із руйнуванням не тільки пухлинних клітин, а й сполучно-тканинного каркасу, що супроводжувалося крововиливами та осередковими інтерстиціальними плазморагіями (рис. 1).

У 52,8 % від загальної кількості пухлинних зразків спостерігалось утворення так званих «променеви́х гігантів» (рис. 2).

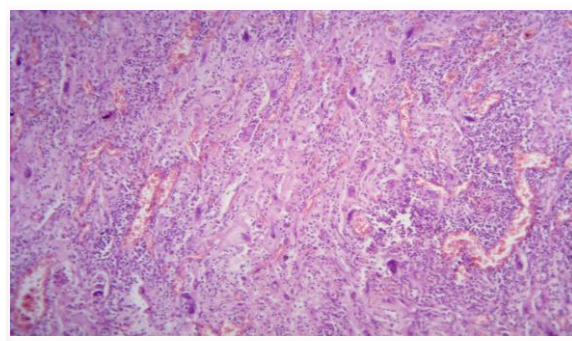


Рис. 2. Багатоядерні гігантські клітини на тлі некрозів та судинних розладів. 1 група спостереження. Забарвлення гематоксилином і еозином. x100.

Ступінь поширеності вогнищ некробіозу і некрозу була більш вираженою у 1-й групі спостереження, пацієнтки якої отримували HDR-брахітерапію у дозуванні 5+7 Гр. Також у препаратах основної групи дослідження чітко визначалися великі вогнища некрозу у вигляді



безструктурної еозинофільної субстанції із дрібнодисперсною нерівномірною зернистістю. Вогнища некрозу були оточені слабо вираженою

лімфоїдноклітинною інфільтрацією, часто із домішкою лейкоцитів та ксантомних клітин (рис. 3 а, б).

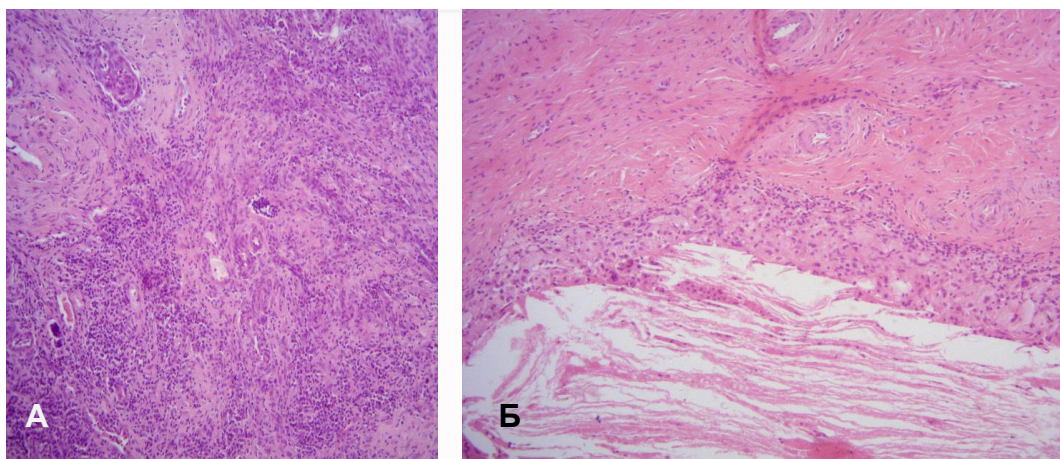


Рис. 3. А – дифузна лімфоїдноклітинна інфільтрація навколо поодиноких збережених комплексів плоскоклітинного РШМ; Б – вогнище некрозу із перифокальною ксантомноклітинною реакцією. 1 група спостереження. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

Таблиця 2

Терапевтичний патоморфоз РШМ

Ступінь терапевтичного патоморфозу	Загалом, n=70	1 група, n=50	2 група, n=20
I	-	-	-
II	25 (35,7 %)	13 (26,0 %)	12 (60,0 %)
III	37 (52,9 %)	31 (62,0 %)	6 (30,0 %)
IV	4 (5,7 %)	4 (8,0 %)	-

Примітка: \* -  $p \leq 0,005$ .

Більше ніж у половині випадків у стромі шийки матки відзначалося виражене фіброзування, у 1-й групі у 2,3 рази частіше (70,0 % проти 30,0 % відповідно),  $p=0,0011$ .

Наявність апоптотичних тілець відмічено в 92,8 % препаратів. Коливання індексу апоптозу в досліджуваній групі відмічено від 10,0 до 70,0 %, в контрольній групі – від 7,0 до 54,0 %, причому найнижчі його значення відмічено у зонах дрібновогнищевих некрозів та крововиливів, тоді як високі – в ділянках великих некрозів і в зонах розростання сполучної тканини. Середній показник AI у 1-й групі був майже у 2 рази вищий у порівнянні із 2-ю групою (47,5 % та 25,7 %, відповідно),  $p=0,0471$  (рис. 4).

Коливання показнику MI в обох групах були практично однаковими – 2,0-23,0 % у 1-й та 5,0-21,0 % у 2-й групі, однак середнє його значення в основній групі було нижчим (11,6 % проти 15,8 %),  $p=0,3173$ .

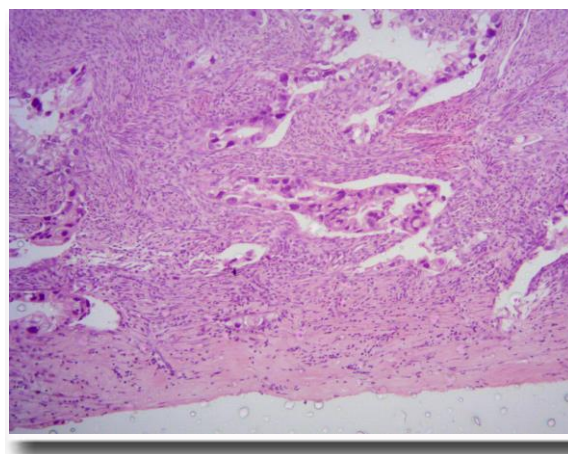


Рис. 4. Численні апоптотичні тільця в аденокарциномі шийки матки. 1 група спостереження. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

Таким чином, ознаки лікувального патоморфозу ми виявили в 94,3 % усіх спостережень РШМ. Патоморфоз I-II ступеню (регресія  $< 50$  % паренхіми пухлини) спостерігався в обох гру-

пах: 28,0 % у 1-ї і 70,0 % у 2-ї ( $p=0,0006$ ). Патоморфоз III ступеню (регресія  $>50\%$  пухлини) виявлено у 62,0 % випадків 1-ї та в 30,0 % спостережень 2-ї групи ( $p=0,0077$ ). Повної регресії (патоморфоз IV ступеню) виявлено лише у 8,0 % випадках в 1-ї досліджуваній групі (табл. 2).

#### Висновки

Основними критеріями ефективності передопераційного лікування РШМ є повна регресія або регресія  $>50\%$  пухлинної тканини в операційному матеріалі. Виявлені нами ознаки лікувального патоморфозу III та IV ступеню у 70,0 % спостережень 1-ї групи (проти 30,0 % 2-ї групи) можуть свідчити про більшу ефективність HDR-брахітерапії у дозуванні 5+7 Гр, ніж у дозуванні 5+5 Гр (із урахуванням ДПТ у СОД 20 Гр) при передопераційному променево-му лікуванні пацієток із РШМ ІВ-ІІА стадіях.

Середній показник індексу апоптозу у 1-ї групі був майже у 2 рази вищий у порівнянні із 2-ю групою (47,5% та 25,7 %, відповідно), а середнє значення мітотичного індексу було у 1,5

рази нижчим в основній групі (11,6% проти 15,8%).

#### Перспективи подальших розробок

Актуальним є проведення подальших досліджень, спрямованих на розробку нових методик лікування хворих на РШМ із застосуванням HDR-брахітерапії поряд із ДПТ та хіміотерапією, для оцінки ефективності яких буде проаналізовано патоморфоз пухлини на етапах лікування.

#### Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### Джерела фінансування

Публікація пов'язана із дослідницьким проектом МАГАТЕ «Застосування методик HDR-брахітерапії при раку шийки матки» (IAEA Research Project: «Implementation of HDR Brachytherapy Techniques for Cervical Cancer»).

#### Літературні джерела

#### References

1. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The european society of gynaecological oncology/european society for radiotherapy and oncology/european society of pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2018;28:641-655. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001216.
2. Park KJ, Roma A, Singh N, Gilks CB, Oliva E, Abu-Rustum N, Ramirez PT, McCluggage WG. Tumor staging of endocervical adenocarcinoma: recommendations from the international society of gynecological pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2021;40(1):92-101. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000758
3. Baiocchi G, de Brot L, Faloppa CC, Mantovan H, Duque MR, Badiglian-Filho L, da Costa AABA, Kumagai LY. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? *Gynecological Oncology*. 2017;146(1):16-19. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.514.
4. Diab Y. Sentinel lymph nodes mapping in cervical cancer: a comprehensive review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017;27(1):154-158. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000853.
5. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018;143(2):22-36. DOI: 10.1002/ijgo.12611.
6. Horn LC, Brambs CE, Handzel R, Lax S, Sändig I, Schmidt D, Schierle K. [Cervical cancer: Update on morphology]. *Pathologie*. 2016;37(6):542-548. German. DOI: 10.1007/s00292-016-0232-2.
7. Zivarpour P, Nikkha E, Maleki Dana P, Asemi Z, Hallajzadeh J. Molecular and biological functions of gingerol as a natural effective therapeutic drug for cervical cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2021;14(1):43. DOI: 10.1186/s13048-021-00789-x.
8. Xie L, Chu R, Wang K, Zhang X, Li J, Zhao Z, Yao S, Wang Z, Dong T, Yang X, Su X, Qiao X, Song K, Kong B. Prognostic assessment of cervical cancer patients by clinical staging and surgical-pathological factor: a support vector machine-based approach. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1353. DOI: 10.3389/fonc.2020.01353.
9. Raspollini MR, Lax SF, McCluggage WG. The central role of the pathologist in the management of patients with cervical cancer: ESGO/ESTRO/ESP guidelines. *Virchows Archive*. 2018;473(1):45-54. DOI: 10.1007/s00428-018-2372-7.
10. McCluggage WG, Judge MJ, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Horn LC, Hui P, Ordi J, Otis CN, Park KJ, Plante M, Stewart CJR, Wiredu EK, Rous B, Hirschowitz L. Data set for the reporting of carcinomas of the cervix: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018;143(2):22-36. DOI: 10.1002/ijgo.12611.

logical Pathology. 2018;37(3):205-228. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000412.

11. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, authors. TNM classification of malignant tumours, 8th edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. 272 p.

12. Turashvili G. Cervix. Squamous cell carcinoma and variants. Pathology Outlines. 2022.1.1-13 Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixSCC.html>.

13. Herrington CS. WHO classification of tumours of female genital tumors. International Agency for Research on Cancer. 2020;4(5):632.

14. Smolyannikova AV. Patolohoanatomicheskaya diahnozyka opukholey cheloveka [Pathological diagnostics of human tumors]. Meditsina; 1993;1:130-158. Russian.

15. Avtandilov GG, author. Osnovy kolichestvennoy patolohicheskoy anatomii [Fundamentals of quantitative pathological anatomy]. Moskva: Medicina; 2002. 240 p. Russian.

### **Сухін В.С., Грановська Г.І., Данилюк С.В. Морфологічні особливості терапевтичного патоморфозу раку шийки матки після передопераційної HDR-брахітерапії.**

**РЕФЕРАТ.** Актуальність проблеми оптимізації лікувальних програм хворих на рак шийки матки обумовлена відсутністю раціональних режимів фракціонування дози при передопераційній променевої терапії. **Метою** нашого дослідження було провести порівняльний аналіз та оцінити ефективність різних доз передопераційної HDR-брахітерапії та їх фракціонування за даними терапевтичного патоморфозу пухлини. **Методи.** Нами було досліджено 50 зразків операційного матеріалу хворих на рак шийки матки стадій ІВ-ІІА, яким проведено передопераційну HDR-брахітерапію за методикою нестандартного фракціонування дози 5+7 Гр, та 20 зразків пухлини із групи контролю із стандартним фракціонуванням дози 5+5 Гр. Після чого усі пацієнти отримували курс дистанційної променевої терапії (ДІТ в РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). Загальна доза опромінення від передопераційного курсу складала 30-32 Гр в залежності від групи пацієнток. Операційний матеріал піддавали макроскопічному та мікроскопічному дослідженням стандартними методами гістологічної обробки із забарвленням гематоксилином і еозином. Враховували характер зростання пухлини, гістологічну структуру, ступінь диференціювання пухлини, мітотичну активність, особливості клітинних реакцій у стромі пухлини, наявність і ступінь вираженості дистрофічних і регресивних змін неоплазії, наявність некрозів та апоптозу. Основним критерієм оцінки якості передопераційного лікування раку шийки матки є повна регресія або регресія > 50% пухлини в операційному матеріалі. У **результаті** аналізу отриманих даних, патоморфоз І-ІІ ступеню (регресія <50% паренхіми пухлини) спостерігався в обох групах: 28,0 % у 1-ї і 70,0 % у 2-ї групах. Патоморфоз ІІІ ступеню (регресія >50%) відзначено у 62,0 % випадків 1-ї та в 30,0 % спостережень 2-ї групи. Повну регресію (патоморфоз ІV ступеню) виявлено у 8,0 % випадків лише в 1-й досліджуваній групі. **Висновки.** Виявлені нами ознаки лікувального патоморфозу ІІІ та ІV ступеню у 70,0 % спостережень основної групи (проти 30,0 % групи контролю) можуть свідчити про більшу ефективність передопераційної HDR-брахітерапії, проведеною за методикою нестандартного фракціонування дози 5+7 Гр при раці шийки матки ІВ-ІІА стадій.

**Ключові слова:** рак шийки матки, HDR-брахітерапія, доза опромінення, терапевтичний патоморфоз, морфологічні особливості.