

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ И РАКА ТЕЛА МАТКИ

С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов, С.Б. Баранов

В России, в структуре общей онкологической заболеваемости опухоли гениталий составляют 14-20%. Оценивая методы лечения распространенных процессов рака шейки матки, можно прийти к выводу, что основным способом воздействия является лучевая терапия как самостоятельный метод и как компонент комбинированного лечения. Вопрос о химиолучевом лечении рака эндометрия остается открытым и сохраняется необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

По данным мировой статистики, 1/3 всех опухолей у женщин и 16% от общего количества опухолей обоих полов составляют рак молочной железы и рак шейки матки. В России, в структуре общей онкологической заболеваемости опухоли гениталий составляют 14-20%. Из них рак шейки матки занимает II место: удельный вес рака тела матки, рака шейки матки и рака яичников составляют соответственно, 6,2, 5,8 и 5,2%. При этом стандартизованный показатель смертности от рака шейки матки на 100 000 россиянок составляет 5,2 от рака тела матки 4,9 (Ременник Л.В., Новикова Е.Г. и др., 1999).

Рак шейки матки

В последние годы разработанная скрининговая программа ранней диагностики РШМ с активным выявлением женщин, страдающих фоновыми и предраковыми процессами, обеспечившая заметное снижение уровня заболеваемости раком шейки матки, была свернута, по целому ряду социальных и экономических причин, что в свою очередь привело к существенному росту показателей запущенности.

В практике онкопатологии непреложно положение – чем более запущенный процесс, тем меньше вариантов лечебных пособий.

Вопрос о лечении рака шейки матки в зависимости от стадии в настоящее время не вызывает существенных разногласий среди исследователей и клиницистов в различных клиниках. В связи с более молодым возрастом этих больных по сравнению с другими локализациями гинекологического рака остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. С другой стороны, учитывая более автономное и агрессивное течение по сравнению с гормонозависимыми опухолями, необходимо максимально радикальное лечение.

Используются три основных метода лечения: хирургический, комбинированный и сочетанная лучевая терапия, причем лучевая является ведущим методом лечения рака шейки матки и практически единственно возможным при III стадии этого заболевания.

Однако, анализируя историю развития физико-технического обеспечения лучевой терапии, проводя ретроспективный анализ, обращенный в будущее, глазами физика, М.Ш. Вайнберг (1994) замечает, что «роста эффективности лучевой терапии пропорционально совершенствованию ее физико-технической базы не наблюдается. В последнее время отмечено, что темпы его роста снижаются, все более отставая от прогноза, связанного с использованием в лучевой терапии новых многообещающих методик, технических и технологических средств (индивидуализация, оптимизация, автоматизация, компьютеризация)».

Неудовлетворенность результатами лечения больных со злокачественными опухолями повлекла за собой разработки различных вариантов и способов, дополняющих лучевую терапию.

Разработаны *способы радиомодификации* в виде нестандартного фракционирования дозы облучения, основанные на представлениях о кислородной гетерогенности опухолевой ткани (Пелевина И.И., Воронина С.С. и др., 1984). Наряду с этим на сегодняшний день предложен целый ряд физических и химических радиомодификаторов, обладающих радиопротекторными и радиосенсибилизирующими свойствами. В качестве полирадиомодификации радиочувствительности опухоли и нормальных тканей применяются: гипербарическая оксигенация,

турникетная и общая газовая гипоксия вдыханием газовой смеси с пониженным до 8-10% содержанием кислорода во время сеанса дистанционной гамматерапии, использование лазерных установок и другие варианты.

Для преодоления радиорезистентности ряда опухолей и усиления эффекта ионизирующего воздействия облучения проводится в сочетании с электромагнитной, индуктивной УВЧ локальной гипертермией (Ярмоненко С.П., 1995; Гавриленко М.Ф., Иванкова В.С., и др., 1995) и общей управляемой гипертермией (Пляскин К.Н., Тюленев П.С. и др., 1996).

Изучались возможности усиления радиационного поражения опухоли путем создания кратковременной гипергликемии с понижением РН опухоли с 6,7 до 5,4. По экспериментальным данным Ульяненко С.Е., Политюкова Н.А. (1991), было установлено, что противоопухолевое действие облучения при всех дозах глюкозы уменьшается с возрастанием исходного объема опухоли.

Наиболее распространенным классом химических радиомодификаторов ранее являлись электронакцепторные соединения, среди которых высокую активность в качестве радиосенсибилизаторов гипоксических клеток в опытах *in vitro* и на биологических моделях проявили соединения метро-мизонидазола.

Клинические испытания показали определенную тенденцию к улучшению результатов лечения при раке легкого, пищевода, опухолей головы и шеи, мочевого пузыря и шейки матки при общепринятых способах введения метронидазола в организм (Муфазалов Ф.Ф., Набиуллина М.К. и др., 1992; Муравская Г.В., Жарков В.В. и др., 1995; Vleehen N.M., 1998). Авторы, однако, указывают на частоту токсических реакций при использовании метронидазола, начиная с концентрации препарата в крови, равной 120 мкг/мл, в то время как наибольший радиосенсибилизирующий эффект препарата достигается при концентрации его в крови в количестве 170-220 мкг/мл (Балмуханов С.Б., Мустафин Ж.С., Филипенко В.И. и др., 1990; Поляков П.Ю., Замятин О.А., Быченков Р.А., 1996).

Для снижения токсичности препарата, еще более усиливающейся в комбинации с облучением, разработан метод интратуморального и интрапараметрального введения метронидазола при традиционном сочетанном лучевом лечении рака шейки матки (Балмуханов С.В. и др., 1990). Эффективность лучевой терапии с внутриопухолевым введением метронидазола выражалась в ускоренной (при суммарной дозе 36-56 Гр) и полной регрессии опухоли у 54,3% больных. В контроле – лучевое лечение без метронидазола, соответственно, в 42%. При этом, 3-летняя выживаемость больных раком шейки матки III стадии составляет 79,7±4,1%. Подобные результаты 2-3-летней выживаемости были получены Столяровой И.В., Винокуровым В.Л. и др., (1991, 1992); Демидовой Л.В., Телеус Т.А. (1994).

Метронидазол использовался и в виде аппликаций с димексидсульфоксидом, способствующим накоплению радиосенсибилизатора в ткани опухоли в высокой концентрации для усиления повреждающего влияния иони-

зирующего излучения (Жаринов Г.М., 1993, 1997; Винокуров В.Л. и др., 1994). При этом после сочетанного лучевого лечения 200 больных раком шейки матки, 5-летняя выживаемость в III стадии процесса получена в 59±4% случаях, в контроле – 36±7% (Жаринов Г.М. и др., 1995).

Рак шейки матки относится к числу тех опухолей, у которых возможности дополнительного использования химиотерапевтических препаратов весьма ограничены в силу известной незначительной их эффективности при этой патологии (Переводчикова Н.И., 2005).

Достижения лекарственной терапии по созданию новых цитостатиков, разработка принципов комбинированной химиотерапии с цикловым последовательным введением противоопухолевых препаратов привели к новой волне использования лекарственных средств, в том числе и при лечении рака шейки матки (Гершанович М.Л., Борисов В.И., Сидоренко Ю.С. и др., 1995; Тюляндин С.А., 1998; Горбунова В.А., Борисов Н.Б. и др., 1996; Shirasaka Tetsuhiko, Fukushima Masakazu, Kimura Kijoji, 1995).

Однако общетоксические эффекты максимальных доз современных цитостатиков, вводимых парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально), достаточно выражены. Это является лимитирующим моментом как при их самостоятельном использовании, так и серьезным препятствием на пути совместного применения с ионизирующим излучением, являющегося фактором, повышающим опасность осложнений при химиотерапии (Богуш Т.А., Богуш Е.А., 1995; Muss Hyman B., Blessing John A. et al, 1992; Vanchieri C., 1992; Dargent D., Raudrant D., Berland T.M., 1994; Bloss J.D., Lucci J.A-3rd. et al, 1995).

Используя комбинацию цитостатиков (винкристин, платидиам и адриамицин) при лечении распространенных процессов рака шейки матки, Забунов А.В. и Дударева Л.А. (1991), отметили осложнения в виде тошноты, рвоты у всех больных, аллопеции у 96,7%, угнетения кроветворения 60% случаев, нефротоксичность в 40%.

При химиолучевом лечении больных раком шейки матки с включением в схему лечения 5-фторурацила и митомицина С наблюдались тяжелые гематологические осложнения третьей степени у 5% больных, диспепсии в 4% случаев (Cole D.R., Jones A.C., 2003).

Предлагались также комплексные программы химиолучевого лечения распространенного рака шейки матки с вариантами полирадиомодификации. До проведения и/или в процессе сочетанной лучевой терапии, осуществляемой в режиме нетрадиционного фракционирования дозы используется введение 5-фторурацила, дополненное введением цисплатины (Демидова Л.В. и др., 1994, 1996); или метотрексатом в сочетании с УВЧ-гипертермией (Гавриленко М.Ф. и др., 1995; Иванкова В.С., Евтушенко Г.В., и др., 1996); либо митомицина С (Cole D.J., Jones A.C., 2003); или сизофара (Migazaki Kohji, Katabuchi Hidltaka et al, 1999).

Nevin J., Bloch B., Van Wijk L et al, (2005) провели 3 курса комбинированной химиотерапии (циклофосфан, блеомицин, цисплатин) у 26 больных раком шейки матки III стадии с последующей лучевой терапией. Частичная рег-

рессия опухоли отмечена в 44,5% случаях. 7 пациенток не закончили курс химиотерапии из-за выраженной токсичности с 1 смертельным исходом. Вывод авторов: курсовая химиотерапия при раке шейки матки не эффективна, токсична и не имеет преимуществ в выживаемости.

Такого же мнения придерживаются Dargent D, Raudrant D et al (2000), Bloss J.D., Lucci J.A.-3rd, Disaia R.J. et al (2001), представляя цифры 3-летней выживаемости больных раком шейки матки III стадии после химиолучевого лечения с общепринятыми способами введения цитостатиков в пределах 60%.

Symonds R.P., Watson E.R. et al (1998) получили цифры 3-летней выживаемости больных раком шейки матки III стадии, равные 48%.

Используя комбинацию цитостатиков (цисплатин, блеомидин, винкристин) перед проведением сочетанной лучевой терапии, 5-летней выживаемости больных с распространенными процессами рака шейки матки удалось достичь у 68% больных (Zarcone R., Tartaglia E., Cardone G. et al, 2004).

Используя в качестве модифицирующего агента гидроксимочевину на фоне лучевой терапии и после ее окончания непрерывным курсом в течение 4-х недель River M.S. et al., (1997), удалось добиться 60% 5-летней выживаемости больных с карциномой шейки матки IIIВ стадии.

Peters W., (1999) проводя сочетанное облучение и параллельное системное введение цисплатины и 5-фторурацила достигает 3-летней выживаемости у 87% женщин с распространенным раком шейки матки.

В свою очередь Whithney C.W., (1999), Morris M., (1999), Rose P.G., (1999), Keys H.M., (1999), E. Vrdoljak T., (2003) по результатам рандомизированных исследований зарегистрировали значимое увеличение безрецидивной выживаемости пациентов, получавших радиохимиотерапию с цисплатином, гидроксимочевинной и 5-фторурацилом при приемлемых токсических явлениях, что в итоге послужило рекомендацией к использованию химиолучевой терапии как стандарта лечения больных раком шейки матки.

Изучение дооперационной радиохимиотерапии продемонстрировало ее эффективность в плане улучшения операбельности (Chang H.C., 1992, Fontanelli R., 1992, P.Benedetti Panici 1993).

На V Международной конференции пользователей системы Селектрон в Gaage J. Horiot et al, (1988); J.Stumpl et al, (1988) указывали на необходимость разработки исследований в направлении применения методик регионарной химиотерапии у больных с онкогинекологической патологией.

Сообщения по применению внутриартериальной химиотерапии при распространенных процессах рака шейки матки в плане дополнения сочетанной лучевой терапии разнородны. Клинический материал исследований небольшой по объему (группы больных раком шейки матки III стадии по 10-14 больных), различен состав использованных цитостатиков. Тем не менее, авторы (Винокуров В.Л., Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М. и др., 1992; Воробь-

ева Л.И., Доценко Ю.С., Винницкая А.Б. и др., 1996; Тетерин К.А., Кижаяев Е.В., 1996; Анфилов С.В., Селюжицкий И.В. и др., 1999; Jkeda M., Noda K., 2002; Narimatsu Akio, Ito Takehisa, 2005; Murakami Takahiro, Nagai Nobutaka Takehara et al, 2005; Itoh Miho, Murase Toshiko et al, 2005) положительно оценивают возможности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии при раке шейки матки, принимая во внимание непосредственную эффективность метода и число общетоксических реакций – не выше чем при системном использовании цитостатиков.

В ФГУ “НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий” предоперационная химиолучевая терапия применяется с 1997 года.

Схема лечения

На первом этапе лечения производится дистанционное радиационное воздействие на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ-15М1 (Ех=15МэВ). Равномерное облучение малого таза выполняется с 2-х противоположных полей размером 15x15 см или 16x16 см в режиме обычного фракционирования (РОД=2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД=20-30 Гр на точки А и В). При больших экзофитных опухолях проводится 1-2 сеанса внутриволостного облучения на аппарате “Микроселектрон” ВМД фирмы “Нуклетрон” (Голландия) с поступательным шаговым движением источника Иридия-192.

В качестве радиосенсибилизирующего агента мы используем два препарата: цисплатин (CDDP) и капецитабин (Xeloda).

Цисплатин вводится один раз в неделю (в течение четырех недель) внутривенно из расчета 20 мг/м², до суммарной дозы 120 мг. Основанием для выбора дозы препарата послужили результаты исследований R.Rose et al 1997 и H. Keys et al 1997, в которых цисплатин вводился из расчета 40 мг/м². Выбранный нами режим дозирования обеспечивает значимое увеличение эффекта от первого этапа лечения при приемлемых токсических осложнениях.

Капецитабин вводится в дозе 2000 мг, ежедневно, per os, в течение двух недель курса предоперационного лучевого воздействия. Xeloda является производным фторпиримидина карбамата и, активируясь в ткани опухоли, оказывает на нее селективное цитотоксическое действие. В результате селективной активации содержание 5-фторурацила в опухоли значительно превышает его уровни в здоровых тканях, и таким образом системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма уменьшается.

По окончании первого этапа проводится комплексная оценка эффективности проводимого лечения.

Спустя 10-12 дней больные, которым можно было выполнить радикальное хирургическое вмешательство подвергались радикальной пангистерэктомии с двусторонней подвздошной лимфаденэктомией по методу Вертейма-Мейгса. Количество радикально прооперированных больных составило 292 (87%) человека. После окончательного морфологического анализа операционного материала при инвазии более 5 мм и до 1 см и отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы прово-

дилось дистанционное облучение малого таза с открытых полей РОД=2Гр до СОД=10-14Гр, суммарно на т. В 42-44 Гр с учетом предоперационного курса. При инвазии более 1 см и наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов дистанционное облучение выполнялось в том же режиме фракционирования, суммарно на т. В 50-55 Гр. Кроме того, через 4-5 недель проводилась адъювантная химиотерапия цисплатином 20 мг/м² в монорежиме с 1-5 день (2 цикла с интервалом 4 недели) либо два цикла химиотерапии препаратом Xeloda в монорежиме из расчета 2500 мг/м².

Остальным пациентам, которым радикальное хирургическое вмешательство в силу недостаточного эффекта выполнить невозможно, проводится сочетанное лучевое лечение. Облучение малого таза выполняется в режиме обычного фракционирования с 2-х противоположных полей 15x15 см или 16x16 см. Открытым полем на очаг при Ib2, Ib3, III стадиях подводятся дозы 20, 26, 30 Гр. Затем устанавливается центральный экранирующий блок и доза на тазовые лимфоузлы доводится до СОД=46 Гр. при Ib-III стадиях.

Контактное облучение проводится на аппарате "Микроселектрон" ВМД в режиме фракционирования: РОД=7Гр, 1 раз в неделю, СОД=28 Гр.

Спустя 5-6 недель после окончания курса сочетанной лучевой терапии больным проводилось два цикла монокимиотерапии CDDP 20 мг/м² с интервалом 4 недели либо два цикла химиотерапии Капецитабином в монорежиме.

Мы оценивали клинический эффект на первой неделе после окончания первого этапа лечения. К этому сроку пациентки в группе с ХЛЛ получили по 4 инфузии цисплатина (СД=120 мг) или суммарная доза Капецитабина составила 28000 мг и суммарная очаговая доза в точке А от дистанционной лучевой терапии в среднем составила 24 Гр, а суммарная очаговая доза в точке А у женщин в группе контроля составила 30 Гр.

На рис. 1 представлена характеристика первичного клинического эффекта в группах сравнения.

В результате первого этапа лечения полный регресс клинически визуализируемого опухолевого очага был отмечен у 15 (4,6%) больных в группе исследования и у 3 (0,9%) в группе контроля. Уменьшение более чем на 50% от исходных размеров зарегистрировано у 162 (48,3%) в группе с химиолучевым лечением на первом этапе и у 122 (37,4%) больных с лучевой терапией.

Регресс новообразования более чем на 25%, но не превышающий 50% выявлен в 106 (31,4%) и 68 (21,1%) наблюдений. Не ответили на проводимую терапию 53 (15,7%) и 132 (40,6%) пациенток в двух группах сравнения соответственно.

В целом можно сказать, что объективный ответ после первого этапа лечения достигнут у 84,3% больных группы исследования и у 59,4% в контрольной группе ($p < 0,01$).

Дополнительно нужно указать, что и в тех случаях, когда мы констатировали отсутствие объективного ответа (в группе проведения химиолучевого лечения), имели место определенные положительные изменения: экзофитная часть опухоли уменьшалась, снижались ее кровотоочность и объем выделений, сокращались или полностью исчезали поля некроза на поверхности опухоли, что, несомненно, свидетельствовало об эффективности проводимого лечения.

Огромное значение в определении степени распространения опухолевого процесса и анализе эффективности проводимого лечения имеют данные о наличии инфильтрации параметриальной клетчатки и характере ее изменения.

В табл. 1 представлены сведения о динамике параметриальных инфильтратов в исследуемой и контрольной группах.

Из этих данных, несмотря на их субъективность, становится понятным, что целенаправленное внутрисистем-

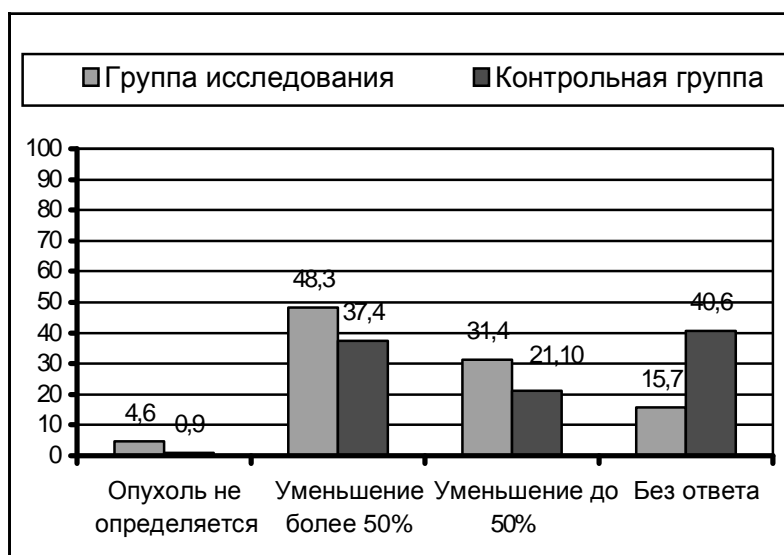


Рис. 1. Первичный клинический эффект в группах сравнения после первого этапа лечения ($p < 0,05$).

Таблица 1
Динамика инфильтрации параметральной клетчатки в результате проводимой терапии

Характер изменений	Группы		
	Группа исследования n=336 чел.		Группа контроля n=325 чел.
	абс. (%) CDDP Xeloda n= 313 n=23		абс. (%)
Реакция параметральных инфильтратов			
Исчезновение	124 (39,4)	6 (32,5)	93 (28,5)
Уменьшение на 1/2 от исходного	149 (47,7)	10 (44,2)	132 (40,7)
Без перемен	40 (12,9)	5 (23,3)	100 (30,8)

Таблица 2
Гематологические осложнения при проведении химиолучевой терапии

Осложнения	Группы	
	Группа исследования абс (%)	Группа контроля абс (%)
Лейкопения	19 (5,6)	10 (3,2)
Тромбоцитопения	9 (2,8)	6 (1,8)
Анемия	12 (3,7)	13 (4,0)

Таблица 3
Характеристика реакций внутренних органов на химиолучевое лечение

Осложнение	Группа исследования абс (%)	Контрольная группа абс. (%)
Постлучевые ректиты	16 (4,6)	16 (5,1)
Постлучевые циститы	19 (5,6)	11 (3,4)
Тошнота, рвота	28 (8,4)	13 (4,1)

ное введение цитостатиков более заметно влияло на специфическую инфильтрацию параметриев по сравнению с действием только облучения.

Из 336 больных раком шейки матки IV2-III стадии, получивших комбинированное лечение по схеме: химиолучевая терапия – операция – лучевая терапия в состоянии ремиссии в течение более 3-х лет находится 87% пациенток.

Количество радикально прооперированных больных составило 292 (87%) человека, 44 (13%) больных получили сочетанное лучевое лечение.

Одним из важных лимитирующих моментов использования цитостатических препаратов в схемах лечения больных, страдающих злокачественными новообразованиями, является наличие побочных токсических проявлений, связанных с введением этих препаратов. В связи с чем был произведен анализ этих проявлений у больных в группе исследования.

В табл. 2 приведены данные о процентном отношении и степени встречаемых осложнений.

Необходимо отметить, что степень наиболее часто встречающихся осложнений не превышала умеренную.

В табл. 3 отражены сведения о реакциях внутренних органов на проводимое химиолучевое лечение.

Из представленных данных можно сделать вывод, что характер и степень ранних осложнений достоверно не различались в группах сравнения.

Поскольку качество жизни больного во многом определяется наличием или отсутствием того или иного по-

зднего лучевого осложнения, уместно сказать, что частота возникновения поздних лучевых ректитов в группе исследования составила 9,3% (у 31 женщин), поздние лучевые циститы имели место у 18 (5,5%) пациенток.

Рак тела матки

Быстро развивающаяся проблема гиперпластических процессов и рака эндометрия (РЭ) вызывает интерес многих специалистов. Отмеченное во многих странах нарастание частоты рака тела матки нельзя объяснить только увеличением средней продолжительности жизни – оно связано и с прогрессирующим ростом болезней цивилизации.

Частота рака эндометрия (РЭ) за последние 10 лет возросла в некоторых регионах в два раза и по уровню заболеваемости эта опухоль занимает 1 место среди всех злокачественных опухолей женских гениталий (Н.П.Напалков и соавт., 1983; Я.В.Бохман., 1989; Чиссов В.И., 2004).

Широкое применение методов раннего выявления и углубленной диагностики рака эндометрия, лучевого и лекарственного лечения диктуют необходимость периодического пересмотра принципов и методов терапии.

В настоящее время стандартно используют хирургический метод, лучевое и комбинированное лечение, а также гормонотерапия. При рецидивах и метастазах рака тела матки методом выбора является химиотерапия на основе препаратов платины, фторурацила, а также таксанов.

Сообщений о применении химиолучевого лечения у больных первичным раком эндометрия в современной литературе крайне мало. Все они касаются проведения послеоперационного облучения и введением цитостатиков, с целью уменьшить риск развития рецидивов заболевания.

Chen ZY, Ma YB et al. (2007), используя сочетание послеоперационного облучения и химиотерапии препаратами: карбоплатин и таксол добились увеличения безрецидивного промежутка на 46% у больных раком тела матки с морфологически верифицированными метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Анализ непосредственных результатов лечения больных раком эндометрия III-IV стадий, получавших лучевую терапию, только химиотерапию и сочетание лучевой и химиотерапии показал эффективность в группе с химиолучевой терапией: частота непосредственных клинических эффектов составила 70, 59 и 79% соответственно Alvarez Secord A., Navrilesky LJ., et al (2007). Исследование будет продолжено.

В свою очередь Deeks E (2007) не выявил преимуществ сочетания послеоперационного облучения больных с параллельным введением химиопрепаратов (карбопла-

тин, таксол), тогда как индекс токсичности был неоправданно высок.

Заключение

Оценивая методы лечения распространенных процессов рака шейки матки, можно прийти к выводу, что основным способом воздействия является лучевая терапия, как самостоятельный метод и как компонент комбинированного лечения.

Доказано неоспоримое преимущество комбинации лучевого лечения с химиотерапией. Стандартом на сегодняшний день можно считать еженедельное введение препаратов платины в процессе лучевого лечения, а также использование в качестве радиомодифицирующих агентов производных фторпиримидинового ряда.

Вопрос о химиолучевом лечении рака эндометрия остается открытым, и все вышеизложенное лишь подтверждает необходимость дальнейших исследований в этом направлении и, возможно, разработки не только новых режимов введения цитостатиков в комбинации с лучевой терапией у больных РЭ, но и синтеза принципиально новых препаратов.

Литература

1. Бохман Я.В., Вишневский А.С., Максимов С.Я. и др. Петербургская шкала онкогинекологии: некоторые итоги и перспективы // *Вопр. онкол.* – 1997. – Т. 43, N1. – С. 39-46.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л., 1989. – С. 464.
3. Вайнберг М.Ш. Лучевая терапия. Ретроанализ, обращенный в будущее // *Мед. радиол.* – 1994. – Т. 39, N 3. – С. 68-71.
4. Васильев Б.В., Бохман Я.В., Четик О.Ф. и др. Опыт клинического применения человеческого лейкоцитарного ш./перферона при раке шейки матки // *Вопр. онкол.* – 1986. – Т. 32, N12. – С. 23-28.
5. Винокуров В.Л., Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М. и др. Эффективность рентгено-эндovasкулярных вмешательств в лечении больных далеко зашедшим раком шейки матки // *Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол.* – Ростов н/Д, 1995. – Т. 2. – С. 489-490.
6. Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии. – Минск, Беларусь, 1994.
7. Вишневская Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом // *Вопр. онкол.* – 1999. – Т. 45, N4. – С. 420-423.
8. Гавелов А.А., Жаринов Г.М. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли // *Мед. радиол.* – 1981. – N3. – С. 33-35.
9. Девятченко Т.Ф., Филатова Н.С., Коротина Л.А. и др. Особенности локализации и диагностики рецидивов рака шейки матки // *Частные вопросы практической онкологии.* – Волгоград, 1995. – Т. 51. – Вып. 3. – С. 50-53.
10. Декстер Л.И., Марьяненко А.И., Бохман Я.В. и др. Изменения клинико-иммунологических параметров у больных раком шейки матки под воздействием полипептидного препарата тимуса (тималин) // *Иммунология опухолей.* – Рига: Зинатне, 1982. – С. 150-152.
11. Демидова Л.В., Телеус Т.А. Пути улучшения результатов сочетанного лучевого лечения распространенного рака шейки матки // *Мед. радиол.* – 1994. – N2. – С. 48-50.
12. Демидова Л.В., Телеус Т.А., Новикова Е.Г. и др. Опыт лучевой терапии больных раком шейки матки в МНИОИ им. П.А. Герцена (1978-1998) // *Тез. докл. пленума правления Всерос. научн. мед. общества онкологов «Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей».* – Ростов н/Д, 1999. – С. 48-50.
13. Забунов А.В., Дударева Л.А., Монастырли Л.В. Химиотерапия распространенного рака шейки матки винкристином, платинидиамом, блеомицином и 5-фторурацилом // *Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол.* – Ростов н/Д, 1995. – Т. 2. – С. 319-320.
14. Забунов А.В., Черный А.П., Монастырли Л.В. Эффективность полихимиотерапии у больных плоскоклеточным раком шейки матки метастатического типа // *Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол.* – Ростов н/Д, 1995. – Т. 2. – С. 320-321.
15. Иванкова В.С., Евтушенко Г.В., Воробьева Л.И. Радиомодификаторы в комплексном лечении рака матки // *Материалы I съезда онкологов стран СНГ.* – М., 1996. – Т. 2. – С. 456.

16. Комарова Л.Е., Сагайдак В.Н., Корольчук В.П. и др. Демонстрационный проект РФ/ВОЗ по снижению смертности отряда форм рака // Материалы I съезда онкологов стран СНГ. – М., 1996. – Т. 1. – С. 15.
17. Котиков А.Г., Баранов С.Б., Зельдович Д.Р. и др. Выбор адекватного лечения больных раком шейки матки T1N0M0 // Актуальные вопросы онкологии. Материалы Междунар. симп. – СПб, 1996. – С. 193-195.
18. Муфазалов Ф.Ф., Набиуллина М.К., Лоскутов Л.А. Использование метронидазола в лучевой терапии рака мочевого пузыря // Мед.радиол. – 1992, N3 – 4. – С. 21-23.
19. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия. – М.: Медицина, 1986.
20. Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в России // Рос. онкол. журн. – 1997. – N6. – С. 4-8.
21. Симонов К.Н., Рыбин Е.П., Максимов С.Я. и др. Расширенные и комбинированные операции на органах брюшной полости при распространенных опухолях гениталий // Вопр. онкол. – '1997. – Т. 43, N 6. – С. 650-653.
22. Столярова К.В., Винокуров В.Л., Жаринов Г.М. и др. Результаты полирадиомодификации при лучевой терапии рака шейки матки и тела матки // Мед. радиол. – 1992. – N 3-4. – С. 27-31.
23. Ульяненко С.Е., Политюкова Н.А. Радиомодифицирующий эффект гипергликемии, зависимость от дозы глюкозы и объема опухоли // Мед.радиол. – 1991. – N1. – С. 21-23.
24. Чакалова Г.Б., Карагозов А.К. Метастазы в кистях у больных раком шейки матки // Вопр. онкол. – 1992. – Т. 38, N11. – С. 1372-1375.
25. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.И. Состояние онкологической помощи населению РФ // Рос. онкол. журн. – 1996. – N1. – С. 5-12.
26. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в России накануне XXI века как медицинская и социальная проблема // Рос. онкол. журн. – 1998. – N 3. – С. 8-20.
27. Шелестюк П.И., Фролов А.Ф., Бегоулов И.В. и др. Экологическая обстановка и заболеваемость злокачественными опухолями населения МССР // Вестн. Мордовского ун-та. – 1993. – N 2. – С. 46-48.
28. Alvarez Secord A., Harvilevsky L.J., Bae-Jump V. et al. Gynecol. Oncol. – 2007. – Nov. 107(2).
29. Bleeher N.M. Lung cancer – still a long road ahead // Brit. J. Cancer. – 1998. – Vol. 61. – P. 493-494.
30. Cole D.J., Jones A.C. The treatment of locally advanced carcinoma of the cervix with radiation, 5-fluorouracil and mitomycin C // Brit. J. Radiol. – 1993. – Vol. 66 (Suppl.). – P. 52.
31. Chen Z.Y., Ma Y.B., Shen X.G., Zhang X.L. et al. ZhongLiu Za Zhi. – 2007 Apr. 29(4). – P. 305-308. Links.
32. Chang K.C. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, vincristine and bleomictne and radicalsugeriin early-stage bulky cervical carcinoma // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1992. – Vol. 30 (4). – P.32.
33. Deks E. Curr Opin Oncol. 2007 Sep; 19(5):512-5
34. Fioretti P., Gadducci A., Fabrini M.G. et al. The influence of anatomo-surgical stage, tumor size histological type and lymph node status on the clinical outcome of patients with clinical FIGO state Ib-II cervical cancer // Cancer J. – 1990. – Vol. 3.N2. – P.69-73.
35. Gerbaulli A., Lartigau E., Haie-Meder C. et al. The cancer du col uterin de femine jeune // Contracept.-fertil.-sex. – 1994. – Vol. 22, N6. – P. 405-409.
36. Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics, 2001 // CA Cancer J. Clin. – 2001. – Vol. 36. – P.5115.
37. Hornback N.B., Shupel R.E., Shidnia H. et al. Advanced stage IIIb cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation // Gynecol. Oncol. – 1986. – Vol. 23, N2. – P. 160-167.
38. Ilijas M., Dujmovic I., Sarcevic B. Treba li operireti rak vrata malernice nakon zracenja // Gynecol. et peritol. – 1992. – Vol. 1.N4. – P. 229-231.
39. Jones W.B., Shingleton H.M., Russell A. et al. Patterns of care for invasive cervical cancer. Results of a national survey of 1984 and 1990 // Cancer (Philad). – 1995. – Vol. 76 (10 Suppl.). – P. 1934-1947.
40. Keys K.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P.1154-1161.
41. Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al. Randomized study of radical surgery vs. Radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P.535-540.
42. Morris M., Eifel P., Lu J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high risk cervical cancer // N Eng. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P.1137-1143.
43. Narimatsu A., Ito T. Neoadjuvent chemotherapy with continuos intraarterial infusion fCDDP, 5Fu) in the treatment of advance cervical and endometrial adenocarcinoma // J. Jap. Soc. Cancer Then – 2005. – Vol. 30, N 2. – P. 408.
44. Nevin J., Bloch B., Van Wijck L. et al. Primary chemotherapy with bleomycin, ifosfamide and cisplatinum (BIP) followed by radiotherapy in the treatment of advance cervical cancer. A pilot study // Europ. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol. 16 (1). – P.170-175.
45. Okawa T. Cotraversy of treatment for recurent cancer after definitive radiotherapy. // Nihon gan chiryo gakkaiishi // J. Jap. Soc. Cancer Ther. – 1995. – Vol. 30, N2. – P. 37.

46. *Peters W, Liu P, Barret R. et al.* Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy // *Gyn. Oncol.* – 1999. – Vol.72. – P.443.
47. *Parkin D.M.* Death from cervical cancer // *Lancet.* – 1999. – N8484. – P. 797.
48. *Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al.* Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340. – P.1144-1153.
49. *Sardi J., Sananas C., Giaroli A.* Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage lib: A randomized controlled trial // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1998. – Vol.8. – P.441-450.
50. *Trelford J.D., Kinney W., Vogt P.* Positive peritoneal cytology in state 1 carcinoma of the cervix // *Acta Cytol.* – 2005. – Vol. 39, N2. – P. 177-179.
51. *Weiderpass E.* Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist // *International conference. Hormonal carcinogenesis.* – SPb. – 2000. – P. 22-23.
52. *Zarcone R., Tartaglia E., Cardone G., Voto R.I.* Adenocarcinoma del Vendocer-vice // *Minerva Gineacol.* – 1994. – Vol. 46, N 1-2. – P. 45-48.