

УДК: 618.146-006.6-08:615.28

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.Н. Чуруксаева¹, Л.А. Коломиец^{1,2}

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹,
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru¹

Проведена оценка различных методов лечения 78 больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) IIb-IIIb стадий. Основную группу составили 30 больных, получивших 2 курса неoadъювантной химиотерапии с последующей сочетанной лучевой терапией по радикальной программе. В группу сравнения вошли 20 пациенток, получившие сочетанную лучевую терапию с радиомодификацией цисплатином. Группу контроля составили 28 пациенток, перенесших сочетанную лучевую терапию по радикальной программе. Установлено, что НАХТ способствует более быстрому купированию клинических симптомов заболевания, значимому уменьшению объема первичной опухоли и повышению ее резектабельности. Оценка отдаленных результатов исследования показала значимое увеличение безрецидивной и общей выживаемости в группе больных с НАХТ по сравнению с группой больных, получивших лучевое лечение. Проведение НАХТ способствует более выраженной положительной динамике показателей функциональных шкал, а также значимому увеличению общего статуса здоровья по сравнению с другими группами.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, неoadъювантная химиотерапия, лучевая терапия, качество жизни.

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

O.N. Churuksaeva¹, L.A. Kolomiets^{1,2}
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹, Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru¹

Different modes of treatment of 78 patients with stage IIb-IIIb locally advanced cervical cancer were assessed. The study group comprised 30 patients who received 2 courses of neoadjuvant chemotherapy followed by combined curative radiation therapy. The comparison group included 20 patients who received combined radiation therapy with cisplatin radiomodification. The control group consisted of 28 patients who received combined curative radiation therapy. Neoadjuvant chemotherapy was found to promote more rapid symptom relief, significant reduction in primary tumor volume and improvement of tumor resectability. The assessment of long-term outcomes showed a significant increase in recurrence-free and overall survival rates in patients treated with neoadjuvant chemotherapy compared to patients treated with radiation therapy without adjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy resulted in more pronounced positive changes in values of functional scale as well as in significant improvement of general health status of patients compared to other group patients

Key words: locally advanced cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, radiation therapy, life quality.

В мире рак шейки матки (РШМ) остается второй по распространенности онкологической патологией у женщин [12, 15]. Анализ эпидемиологических данных показывает, что заболеваемость местнораспространенными формами рака шейки матки (МРРШМ) сохраняется на высоком уровне, достигая 40 % среди всех выявленных случаев РШМ [1–3, 5]. По данным литературы, 5-летняя выживаемость при раке шейки матки IIb стадии составляет 48–63 %, при IIIa – 35–44 %, при IIIb – 12–31,5 % [4, 6, 14, 15].

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения при местнораспространенном

РШМ [19, 20]. Так, при РШМ II стадии 69,5 % больных получают сочетанную лучевую терапию (СЛТ), 4,8 % – хирургическое и 25,7 % – комбинированное лечение. При РШМ III стадии 96,2 % больных подвергаются сочетанной ЛТ, 0,6 % – хирургическому, 3,2 % – комбинированному лечению [1]. Эффективность химиотерапии (ХТ) при МРРШМ изучена менее полно, чаще всего она применяется у больных с рецидивирующим и метастатическим РШМ с метастазами в тазовых и парааортальных лимфоузлах, отдаленных органах, имеющих неблагоприятный прогноз [8].

Цель исследования – изучение эффектив-

ности неоадьювантной химиотерапии у больных МРРШМ.

Материал и методы

Обследовано 78 больных МРРШМ IIВ–IIIВ стадий, получавших лечение в гинекологическом отделении НИИ онкологии с 2002 по 2011 г. Плоскоклеточный рак шейки матки был верифицирован у 76 пациенток, у 2 больных диагностирован железисто-плоскоклеточный рак шейки матки. Средний возраст больных составил $46,9 \pm 1,6$ года. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения (табл. 1). Набор в группы осуществлялся методом «случай-контроль»:

- I (основную) группу (30 человек) составили больные, получившие химиолучевое лечение, включающее: 2 курса неоадьювантной химиотерапии с перерывом в 14 дней по схеме цисплатин в дозе 75 мг/м^2 в 1-й день и гемцитабин в дозе 1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни с последующей сочетанной лучевой терапией по радикальной программе («Способ комбинированного лечения местнораспространенных форм рака шейки матки», патент РФ № 2325199 от 27.05.06, Новая медицинская технология «Комбинированное лечение местнораспространенного рака шейки матки с применением неоадьювантной химиотерапии», зарегистрирована в Росздравнадзоре, ФС №2009/293 от 2.09.09). Суммарная очаговая доза дистанционной гамма-терапии на область малого таза и зону регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования составила 46–48 Гр, СОД внутритривольстной лучевой терапии составила 50 Гр;

- II группа (группа сравнения): 20 больных, получивших сочетанную лучевую терапию по радикальной программе с еженедельным введением цисплатина в качестве радиомодификатора в дозе 40 мг/м^2 в течение всего курса лучевой терапии;

- III (контрольную) группу исследования составили 28 пациенток, перенесших сочетанную лучевую терапию по радикальной программе.

В основной и группе сравнения преобладали пациентки с IIIВ стадией РШМ – 55 %, в то время как среди пациенток контрольной группы, полу-

чивших сочетанную лучевую терапию, больных с IIВ стадией процесса было в 2 раза больше, чем с IIIВ стадией.

В сравниваемых группах преобладала умеренная дифференцировка опухоли, смешанная форма и маточно-параметральный вариант роста опухоли. Однако низкодифференцированный рак шейки матки в 2 раза чаще встречался у больных, подвергшихся химиолучевому лечению (табл. 2).

До начала лечения всем пациенткам проводилось комплексное обследование, включающее УЗИ, компьютерную томографию органов малого таза и брюшной полости, ректороманоскопию, цистоскопию. Первичный объем шейки матки и объем шейки матки после каждого курса ПХТ определяли с помощью УЗИ на аппарате «LOGIQ 5 Expert» и спиральной компьютерной томографии.

Токсичность химиотерапии оценивалась по шкале CTC NCIC (Common Toxicity Criteria NCIC). Непосредственные результаты химиотерапии оценивались по шкале RECIST. Лучевые реакции оценивались по шкале оценки лучевых повреждений RTOG/EORTC (1995) [8]. Для оценки качества жизни использовались анкеты-опросники Европейской программы для исследования и лечения рака по специальному модулю онкогинекологии – EORTC QLQ-OV 28 и EORTC QLQ-OV 30.

Анализ выживаемости проводился методом Каплана–Майера с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В 80 % при обращении больных за помощью выявлялись клинически выраженные формы рака шейки матки в виде экзофитной опухоли по типу «цветной капусты» или кратерообразной язвы. В остальных случаях кольпоскопически диагностировались атипичные поля в виде «грубой» мозаики, и пунктации, и атипичные сосуды. Основной жалобой больных были беспорядочные кровянистые выделения, наблюдавшиеся в 61–93 %. Каждую третью пациентку в основной и контрольной группах беспокоил болевой синдром, лимфоррея диагностирована в 25 % случаев в группе больных

Таблица 1

Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от стадии МРРШМ

Стадия процесса	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)	Контрольная группа (n=28)
IIb	13 (45 %)	9 (45 %)	19 (67,8 %)
IIIb	17 (55 %)	11 (55 %)	9 (32,2 %)

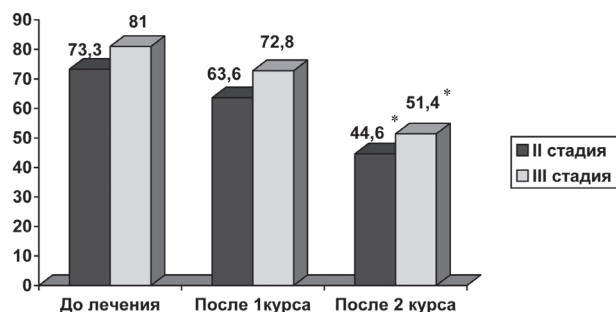


Рис. 1. Динамика объема шейки матки у больных МРРШМ, получивших неоадъювантную ХТ (см³).

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$)

ХЛЛ (в основной и контрольной группах – в 18 % и 11 % соответственно). Дизурическими расстройствами страдали от 14 до 20% больных всех групп, асимптомное течение заболевания отмечалось в 5–25 % случаев.

Наибольший диапазон и наибольший объем первичного очага наблюдался у больных основной группы, получивших НАХТ с последующей лучевой терапией, – от 10 до 120,5 см³. В группе

сравнения объем шейки матки (ОШМ) варьировал от 10 до 95 см³, среди больных, пролеченных СЛТ, – от 8 до 90 см³ (табл. 3). Таким образом, исходя из размеров первичного очага, пациентки основной группы изначально имели худший прогноз в сравнении с другими больными.

При оценке динамики ОШМ выявлено, что после 1-го курса химиотерапии ОШМ уменьшался незначительно, в то время как после 2-го курса отмечалось достоверное уменьшение ОШМ на 30 %, в том числе при II стадии РМШ с 73,3 до 44,6 см³, при III стадии – с 81 до 51,4 см³ (рис. 1). Проведение НАХТ также оказало положительное влияние на клинические проявления заболевания (рис 2): частота кровянистых выделений уменьшилась с 93 % до 62 % ($p < 0,05$), болевой синдром исчез у каждой третьей больной, в 2 раза сократились жалобы на дизурию и лимфорею. У 8 (26,6 %) НАХТ позволила выполнить оперативное лечение в радикальном объеме, остальные пациентки на 2-м этапе получили курс стандартной СЛТ.

При оценке непосредственной эффективности лечения установлено, что полная регрессия опухо-

Таблица 2

Клинико-морфологическая характеристика больных в сравниваемых группах

Показатели	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)	Контрольная группа (n=28)
Дифференцировка опухоли:			
Высокая	3 (10 %)	1 (5 %)	1 (3,7 %)
Умеренная	18 (60 %)	12 (60 %)	22 (78,5 %)
Низкая	9 (30 %)	7 (35 %)*	5 (17,8 %)
Форма роста опухоли:			
Экзофитная	10 (33 %)	4 (20 %)	10 (35,7 %)
Эндофитная	8 (27 %)	8 (40 %)	8 (28,6 %)
Смешанная	12 (40 %)	8 (40 %)	10 (35,7 %)
Вариант роста опухоли:			
Влагалищно-параметральный	6 (20 %)	4 (20 %)	3 (10,7 %)
Маточно-параметральный	24 (80 %)	16 (80 %)	25 (89,3 %)

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 3

Объем шейки матки у больных в сравниваемых группах до лечения (см³)

Стадия заболевания	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)	Контрольная группа (n=28)
II стадия	73,3	50,5	49,4
III стадия	81	57,2	52,5

ли наблюдалась у 42 % пациенток основной группы, получивших на 1-м этапе НАХТ, что значимо выше по сравнению с двумя другими группами. Частичная регрессия опухоли наблюдалась у каждой третьей пациентки, стабилизация процесса отмечалась у большинства больных (40 %), получивших химиолучевую терапию, в то время как у больных с НАХТ стабилизация достигнута у 25 %, в группе с СЛТ – у 30 % пациенток. Прогрессирование заболевания после завершения лечения диагностировано у 15 % больных, получивших СЛТ (рис. 3).

Удельный вес лучевых осложнений, наблюдавшихся у пациенток 3 групп, достоверно не отличался. По сравнению с больными других групп в группе сравнения значимо чаще наблюдалась анемия – в 30 %, уровень гемоглобина снижался до 90–100 г/л, что соответствовало легкой степени тяжести и, вероятно, было обусловлено одновременным проведением химиолучевого лечения. Отмечено, что в группе больных с НАХТ не выявлялось такого тяжелого осложнения, как язва стенки влагалища, в то время как в других группах оно встречалось в 5–7 % (табл. 4).

Анализ 3-летней выживаемости выявил значимое увеличение как общей, так и безрецидивной выживаемости у больных в группе с НАХТ в сравнении с больными, получившими СЛТ (рис. 4). В группе больных, получивших НАХТ, наблюдались значимо более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, получившими СЛТ. В основной группе общая 3-летняя выживаемость составила 72 %, безрецидивная 3-летняя выживаемость – 63 %. У

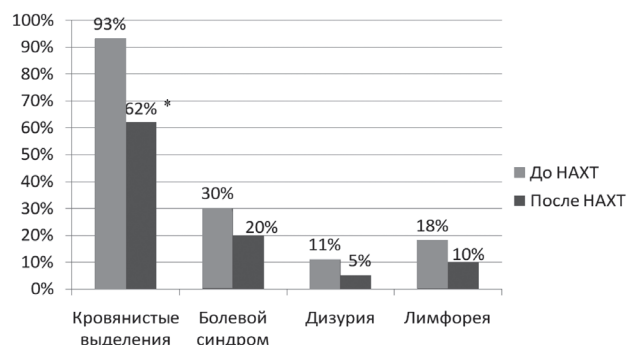


Рис. 2. Влияние неоадьювантной ХТ на клинические проявления заболевания. Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$)

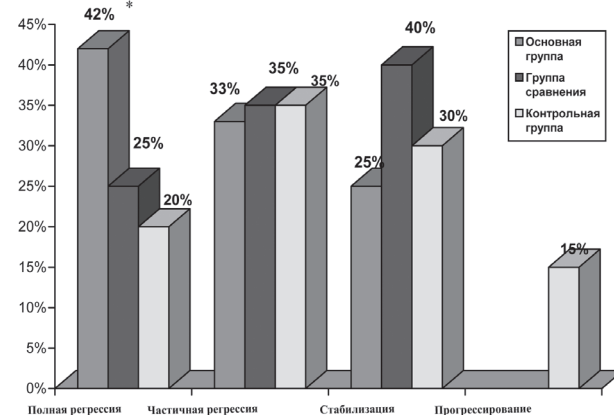


Рис. 3. Оценка эффективности лечения у больных МРРШМ по шкале RECIST в сравниваемых группах. Примечание: * – различия статистически значимы у больных основной группы по сравнению с группой сравнения и контрольной группами ($p < 0,05$)

Таблица 4

Частота лучевых осложнений у больных МРРШМ

Вид осложнения	Основная группа (n=30)	Сравнения группа (n=20)	Контрольная группа (n=28)
Лейкопения	12 (40 %)	10 (50 %)	15 (53,5 %)
Анемия	3 (10 %)	6 (30 %)*	3 (10,7 %)
Энтероколит	3 (10 %)	4 (20 %)	4 (13 %)
Токсический гепатит	-	1 (5 %)	-
Цистит	12 (40 %)	8 (40 %)	12 (42,8 %)
Дерматит	2 (6 %)	-	1 (3,7 %)
Эпителиит	10 (33 %)	7 (35 %)	10 (35,7 %)
Проктит	-	2 (10 %)	-
Язва влагалища	-	1 (5 %)	2 (7,1 %)

Примечание: * – различия статистически значимы у больных группы сравнения по сравнению с основной и контрольной группами ($p < 0,05$).

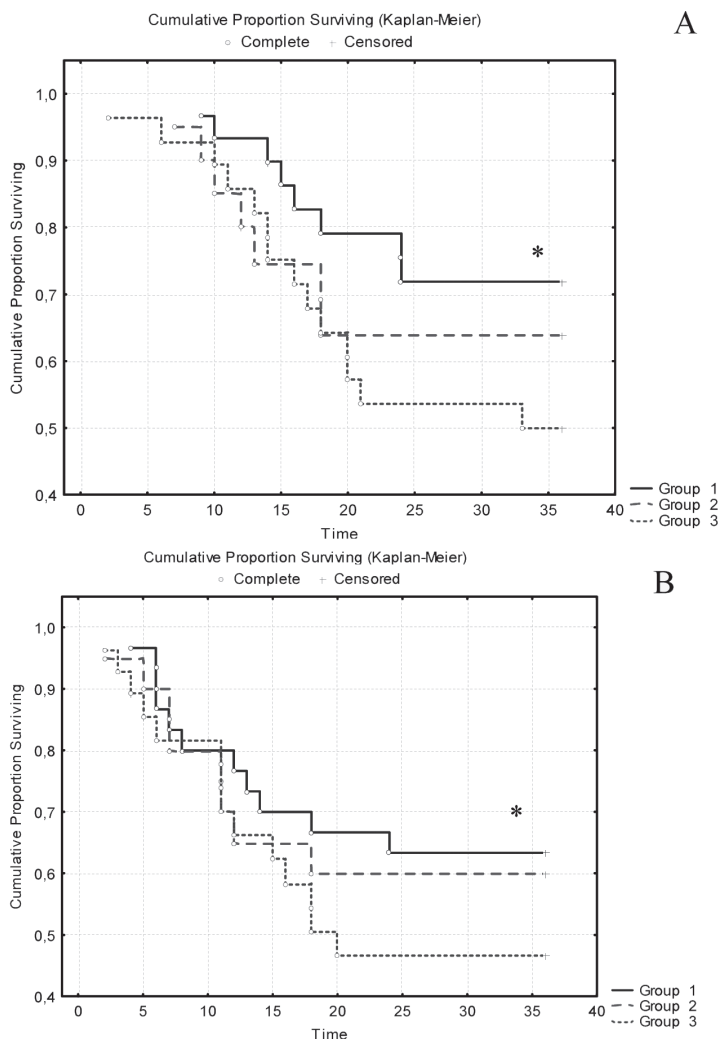


Рис. 4. Трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость у больных МРРШМ в сравниваемых группах.

Примечания: А – общая выживаемость; В – безрецидивная выживаемость;

* – различия статистически значимы у больных основной группы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

больных контрольной группы – 50 % и 47 % соответственно. По сравнению с группой сравнения, где общая выживаемость составила 64 %, безрецидивная – 60 %, эти показатели у больных с НАХТ также были выше, но без значимых различий.

Анализ качества жизни у больных основной группы и группы сравнения показал, что до лечения отмечались высокие уровни симптоматических шкал (выраженная слабость, утомление, нарушение сна) и низкие уровни социального, ролевого, физического, эмоционального, когнитивного функционирования. Значимых различий между группами

не было. Сравнительный анализ качества жизни после лечения показал, что у больных, получавших НАХТ, отмечалось более выраженное снижение таких симптомов, как бессонница, слабость, утомляемость. Наблюдалась более выраженная тенденция к улучшению показателей функциональных шкал, что способствовало значимому увеличению общего статуса здоровья по сравнению с больными, получившими СЛТ с еженедельным введением цисплатина.

После лечения рецидивы заболевания возникали в сроки от 2 до 24 мес среди всех групп пациентов,

однако наиболее часто они встречались в контрольной группе. Местные рецидивы в группе контроля наблюдались в 32,2 %, в группе сравнения – в 25 %, в основной группе – в 6 %, локорегионарные рецидивы диагностированы в 21,4; в 10 и в 17 % случаев соответственно. Отдаленные метастазы в кости и легкие встречались в 14,2 % у больных с СЛТ и в 5 % случаев – в группе сравнения, в то время как среди больных, получивших НАХТ, отдаленных метастазов не было. Появление рецидива заболевания в группе больных с НАХТ наблюдалось в сроки от 4 до 24 мес, в других группах – в сроки от 2 до 20 мес. Таким образом, использование НАХТ у больных местнораспространенным раком шейки матки достоверно снижает уровень рецидивов и метастазов в первые 2 года после проведенного лечения, достоверно увеличивает сроки 3-летней безрецидивной и общей выживаемости при удовлетворительном качестве жизни больных, более эффективно контролирует отдаленные метастазы.

Анализ литературы показал, что многие вопросы, касающиеся проблемы рака шейки матки, остаются малоизученными и спорными [10]. При проведении лучевой терапии 5-летний порог выживаемости преодолевают от 17–27 % до 42–62 % пациенток с III стадией заболевания [9]. В связи с этим ведется постоянный поиск новых методов лечения этой категории больных, что составляет предмет дискуссий между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами. В настоящее время в практику активно внедряется химиолучевое лечение. Самым активным препаратом в отношении МРРШМ является цисплатин. Отмечена относительно высокая эффективность цисплатина в комбинации с паклитакселом, винорельбином или топотеканом [17, 18, 21]. Получены удовлетворительные результаты при использовании гемцитабина у больных местнораспространенным раком шейки матки. При введении гемцитабина в дозе 20 мг/м² 2 раза в нед за 3 дня до облучения и цисплатина в дозе 30 мг/м² 1 раз в нед в сочетании с лучевой терапией в СОД 46 Гр за 23 фракции в течение 5 нед общая эффективность составила 89,1 %. Средняя продолжительность эффекта составила 8,38 мес [11].

Результаты исследований, посвященные применению цитостатиков перед лучевой терапией, противоречивы. Теоретическими предпосылками к использованию неoadьювантной ХТ служат

лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операции; возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения; вероятность патоморфологической оценки эффекта и эрадикация микрометастазов [2, 23]. Первый опыт использования полихимиотерапии в неoadьювантном режиме приходится на конец 90-х годов. Использование схемы ХТ (цисплатин, блеомицин, циклофосфан) с последующей ЛТ у больных РШМ III стадии показало 45 % объективных ответов, что в то же время сопровождалось высоким уровнем токсичности вплоть до летального исхода у 1 пациентки и не выявило увеличения выживаемости [22]. Исследование II фазы с использованием гемцитабина в комбинации с облучением тазовой области у тайских больных РШМ IIIb стадии также показало очень высокий уровень безрецидивной (84,2 %) и общей (100 %) выживаемости при среднем периоде динамического наблюдения – 19,9 мес [23]. В связи с появлением новых лекарственных средств роль НАХТ у первично неоперабельных больных МРРШМ значительно возросла.

В нашем исследовании НАХТ способствовала купированию клинических симптомов заболевания: болевой синдром уменьшился в 1,5 раза, дизурический – в 2 раза, кровянистые выделения исчезли у 30 %, лимфорея сохранялась у 10 % больных, тогда как до лечения данная жалоба отмечалась у 18 % пациенток. На фоне проведения НАХТ наблюдалось уменьшение объема первичной опухоли, что способствовало повышению резектабельности опухоли и позволило в 26,6 % выполнить хирургический этап лечения. Значимое увеличение 3-летней безрецидивной (63%) и общей (72%) выживаемости в группе с НАХТ по сравнению с 2 другими, отсутствие отдаленных метастазов в течение 2 лет, по-видимому, связаны с большей химиочувствительностью первичной опухоли перед лучевой терапией. Уменьшение объема опухоли за счет химиотерапии повысило эффективность лучевой терапии.

В настоящее время наряду с такими традиционными клиническими показателями, как непосредственная эффективность лечения и выживаемость, одним из важных критериев оценки эффективности проводимого лечения в онкологии является качество жизни [7, 13]. Проведенное исследование

показало, что, несмотря на отсутствие значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в группах с НАХТ и ХЛЛ, отмечаются более высокие показатели качества жизни у больных, получивших на первом этапе лечения курсы химиотерапии. Вероятно, это связано с более эффективным купированием симптомов заболевания и, соответственно, с улучшением субъективного самочувствия. Поэтому контроль симптомов и улучшение качества жизни являются важнейшими задачами противоопухолевого лечения онкогинекологических больных.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует удовлетворительные результаты химиолучевого лечения по сравнению с лучевой терапией. Применение НАХТ на первом этапе комбинированного лечения способствует достижению лучшего клинического эффекта, позволяет увеличить показатели безрецидивной и общей выживаемости больных МРРШМ, а также достоверно увеличивает показатели качества жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2009. Т. 20, № 3 (прил. 1). С. 8–51.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. № 19 (2). Прил. 1.
3. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
4. Коломиец Л. А., Чуруксаева О. Н. Роль химиотерапии в лечении местно-распространенных форм рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1 (17). С. 61–63.
5. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 192 с.
6. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И., Киселева М.В. Рак шейки и тела матки: Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137. М.: ЗАО «РИЦ»МДК», 2008. 432 с.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: Олма, 2007. С. 20–159.
8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. С. 463–472.
9. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) // Практическая онкогинекология: избранные лекции / Под ред. А.Ф. Урманчеевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2008. 400 с.
10. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6 (54). С. 82–87.
11. Alvarez A.M., Mickiewicz E., Rodger J. et al. Radiotherapy (RT) with low dose biweekly gemcitabine (LDBG) and cisplatin in locally advanced cervical carcinoma (LACC): (Stages IIA-IVA) // Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002. Vol. 21. A. 892.
12. Armstrong E.P. Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease: A Review of the Cost-Effectiveness of Vaccination Against Oncogenic HPV Types // J. Managed Care Pharm. 2010. Vol. 16 (3). P. 217–230.
13. Cella D., Calhoun B., Roland P. Quality of life among women with gynecologic malignancies // Chapter 21 in Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 3rd ed. / Eds. W.J. Hoskins, C.A. Perez, R.C. Young. Lippincott Williams and Wilkins, 2000. P. 571–585.
14. Denny L. Cervical cancer: the South African perspective. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006. Vol. 95. (Suppl. 1). P. 211–214.
15. Ferlay J. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase; Lyon, 2004.
16. Garner E.I. Cervical cancer: disparities in screening, treatment, and survival // Cancer Epidemiol. Biomarkers. 2003. Prev. 12. S. 242–247.
17. Long H.J., Bundy B.N., Grendys E.C. et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 4625–4633.
18. Monk B.J., Huang H.Q., Cella D., Long H.J. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 4617–4625.
19. Monk B.J., Tewari K.S. Invasive cervical cancer / Clinical Gynecologic Oncology. 7 ed. / Eds. P.J. DiSaia, W.T. Creasman. Philadelphia, PA, Mosby, 2007. P. 55–124.
20. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future directions // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. P. 2952–2965.
21. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P. et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2004 Vol. 22. P. 3113–3119.
22. Nevin J., Bloch B., Van Wijk L. et al. Primary chemotherapy with bleomycin, ifosfamide and cisplatinum (BIP) followed by radiotherapy in the treatment of advanced cervical cancer. A pilot study // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1995. Vol. 16 (1). P. 170–175.
23. Pattaranutaporn P., Thirapakawong C., Chansilpa Y. et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIb cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 81. P. 404–407.

Поступила 14.09.12