

Современные принципы планирования и реализации лучевой терапии в консервативном лечении местно-распространенного рака шейки матки

Ю.М. Крейнина, В.А. Титова, Т.Ф. Скобелева

ФГУ РНЦРР, Москва

Контакты: Юлия Михайловна Крейнина kreynina@yandex.ru

Проанализированы современные стратегия и тактика проведения дистанционного и внутрисполостного облучения в рамках химиолучевого лечения 112 больных неоперабельным раком шейки матки IIa–IIb стадий FIGO. Оценены параметры, значимые для планирования основных этапов лучевой терапии, представлены основы оптимизационных решений и особенности терапии сопровождения, обеспечивающие 15–25 % прирост эффективности лечения при удовлетворительной его переносимости.

Ключевые слова: рак шейки матки, лучевая терапия, химиолучевое лечение, терапия сопровождения, нейтропения, анемия

Current principles for the planning and performance of radiotherapy in the conservative treatment of locally advanced cancer of the cervix uteri

Yu.M. Kreynina, V.A. Titova, T.F. Scobeleva

Russian Roentgenoradiology Research Center, Moscow

The paper analyzes the strategy and tactics of beam and intracavitary radiation within the framework of chemoradiotherapy in 112 patients with inoperable FIGO stages IIa–IIb cancer of the cervix uteri. The parameters that are important to plan general radiotherapy stages are assessed; the bases for optimization decisions and the specific features of maintenance therapy, which ensure a 15–25 % increase in the efficiency of treatment with its satisfactory tolerability, are given.

Key words: cancer of the cervix uteri, radiotherapy, chemoradiotherapy

Введение

Несмотря на почти столетнюю историю вопроса, эффективное лечение больных раком шейки матки (РШМ) на современном этапе остается одной из наиболее социально значимых проблем отечественного здравоохранения. По данным российских статистических отчетов за последние 10 лет, у 65–70 % больных РШМ на момент установления диагноза опухоль выходит за пределы матки, имеет признаки местного распространения на сопредельные структуры, регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и может быть признана неоперабельной [1, 2]. Таким образом, для большинства пациенток с местно-распространенным РШМ (МРРШМ) методом выбора, дающим шанс на стойкое излечение, остается консервативная терапия на основе сочетанного лучевого воздействия [3–8].

Улучшение результатов консервативного лечения МРРШМ неизменно связывается большинством исследователей с расширением терапевтического интервала при проведении лучевого лечения. Основным направлением в решении данной зада-

чи на современном этапе стало применение цитостатиков в различных сочетаниях с лучевой терапией (ЛТ) [3–6, 9–12].

Актуальными вопросами, возникающими при совместном использовании цитостатиков и облучения в лечении МРРШМ и не имеющими на сегодняшний день однозначного решения, являются последовательное или параллельное назначение химиотерапии (ХТ) и облучения, использование моно- или поли-ХТ, целесообразность проведения адъювантной ХТ или хирургического вмешательства после окончания эффективного химиолучевого лечения (ХЛЛ) [3–6, 10–12].

Негативные последствия внедрения комплексных программ противоопухолевого лечения при РШМ напрямую связаны как с аддитивностью и потенцированием токсических эффектов отдельных его компонентов, обусловленных низкой селективностью действия современных цитостатиков при нарастающем уровне тканевой и органной токсичности, тенденцией к эскалации локальных очаговых доз внутрисполостного и дистанционного об-

лучения при неоперабельном гинекологическом раке, так и недостаточностью современных представлений о структуре оптимального терапевтического комплекса при МРРШМ [5–7, 9, 11, 12].

Проведение сравнительного анализа результатов ХЛЛ прошлого и нынешнего десятилетий при крайне гетерогенных вариантах ХТ затруднено тем, что введение с конца 90-х годов в практику лучевого лечения РШМ ХТ на основе цисплатина совпало в большинстве стран с бурными изменениями, затронувшими и текущую радиологическую практику: внедрением глубоко проникающей дистанционной и автоматизированной высокоомощностной контактной ЛТ, развитием концепции визуально-контролируемой ЛТ с кратным улучшением точности планирования и реализации облучения на основе гистограмм доза—объем, контроля соответствия отпускаемых процедур запланированным.

Таким образом, накопленный в данном контексте отечественный и мировой опыт, благодаря которому можно рассчитывать на достижение потенцированного эффекта применяемых методов в отношении лечения МРРШМ, отличает одновременное использование множества инновационных технологий в течение короткого временного промежутка, что не позволяет пока оценить реальные, а не прогнозируемые с помощью статистических программ результаты с высокой степенью доказательности и требует дальнейшего развития и отработки самих лечебных технологий.

Цель исследования — изучение методики проведения сочетанной ЛТ (СЛТ) в рамках консервативного ХЛЛ МРРШМ.

Материалы и методы

В анализ включены 112 женщин в возрасте от 16 до 67 лет с верифицированным РШМ Па—Пйб стадий по классификации FIGO, получавших ХЛЛ на

базе отделения радиохирургии РНЦРР в период с января 2000 г. по декабрь 2007 г. У 78 (69,6%) из них (1-я группа) был проведен последовательный курс ХЛЛ, включавший СЛТ в режиме двухэтапного облучения и цикловую неoadъювантную ХТ (НАХТ) на предлучевом этапе с использованием препаратов платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел), гемцитабина, 5-фторурацила (5-ФУ), циклофосфана, блеомицина, доксорубина в стандартных терапевтических дозах, с числом циклов от 1 до 5, по 2–3 цикла у 87% пациенток. У 34 (30,4%) больных (2-я группа) поли-ХТ (ПХТ) по аналогичным схемам и СЛТ были реализованы симультантно (табл. 1).

Дистанционное облучение проводили на отечественных γ -терапевтических установках типа РОКУС и ЛУЭ с энергией фотонов 5, 6 и 18 мЭВ, внутриволостное — на автоматизированных брахитерапевтических комплексах с изотопами ^{60}Co (АГАТ-ВУ) и ^{192}Ir высокой мощности (Микроселектрон HDR). Комплексная предлучевая подготовка включала рентгеновскую, ультразвуковую — УЗ (2D–3D), компьютерно-томографическую (КТ) и магнитно-резонансно-томографическую (МРТ) топометрию, расчеты выполняли с использованием систем Тонкий луч, PLATO, Oncentra Masterplan. СЛТ осуществляли в 2 этапа с включением на I (дистанционном) этапе в клинический терапевтический объем (CTV) всей области таза, разовая очаговая доза (РОД) — 1,8–2 Гр, на II (сочетанном) — ДЛТ РОД 2–2,4 Гр проводили только на область тазовых (обтураторных, пресакральных, наружных, внутренних, общих подвздошных) ЛУ, а облучение первичного очага (матка) происходило только контактно. У 14 (12,5%) пациенток, имеющих метастазы в тазовые и парааортальные ЛУ, дополнительно осуществляли облучение средненижней группы парааортальных ЛУ до уровня Th_{xii}, из них у 10

Таблица 1. Схемы ХТ при химиолучевых вариантах консервативного лечения МРРШМ

Группа	PtFU (Хе)	TPt	HemPt	Другие	
	CDDP 100 мг/м ² в 1-й день, 5FU 500 мг/м ² в 1–5-й дни (Хе 2000 мг/м ² в 1–14-й дни)	T 135 мг/м ² в 1-й день, CDDP 75 мг/м ² во 2-й день	H 800 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, CDDP 75 мг/м ² во 2-й день	Pt	Non-Pt
1-я (НАХТ + СЛТ)	18 (23)	28 (35,9)	10 (12,8)	10 (12,8)	12 (15,4)
2-я (ДЛТ + ХТ-1 + СЛТ + ХТ-2)	8 (23,5)	11 (32,4)	6 (17,7)	4 (11,8)	5 (14,7)
Всего (ХЛЛ)	26 (23,2)	39 (34,8)	16 (14,3)	14 (12,5)	17 (15,2)

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). ДЛТ — дистанционная ЛТ, 5-FU — 5-ФУ, CDDP — цисплатин, Хе — капецитабин (кселода), Т — паклитаксел, Нет — гемцитабин. Pt — платиновые режимы ПХТ, Non-Pt — бесплатиновые режимы ПХ.

(71,4%) — на заключительном этапе лечения, у 4 (28,5%) — симультантно с облучением таза.

Обсуждение

Основным принципом проведения лучевого лечения в указанных группах больных являлось индивидуальное планирование лечебного объема, ритма облучения, длительности курса и последовательности его этапов, РОД и суммарных очаговых доз (СОД), способов их подведения с минимизацией доз в критических органах на основании гистограмм доза — объем, а также коррекция планов облучения в ходе его реализации в соответствии с динамикой опухоли.

В 1-й группе пациенток, перенесших НАХТ, индивидуальный выбор параметров облучения определялся как полнотой регрессии, степенью терапевтического патоморфоза, так и характером и степенью тяжести осложнений, возникших в ходе НАХТ, а также темпами и полнотой реконвалесценции больных на момент начала проведения у них ЛТ. Клинико-морфологическими характеристиками, значимыми для планирования радикального сочетанного лучевого лечения после НАХТ, считали следующие: 1) объем опухолевого поражения на момент начала лучевого этапа (по данным УЗ-исследования — УЗИ и КТ/МРТ), в том числе объем поражения шейки, тела матки, параметриев; 2) визуализацию (УЗИ, КТ/МРТ) увеличенных или структурно измененных тазовых, парааортальных, шейных ЛУ; 3) общий эффект НАХТ; 4) степень терапевтического патоморфоза в первичной опухоли после НАХТ; 5) сопутствующие заболевания и осложнения $\geq$ II степени (NCIS), возникшие в ходе проведения НАХТ со стороны периферической крови, кишечника, мочевого пузыря, и $\geq$ III степени — со стороны других органов и систем; 6) общее состояние (ECOG) на момент начала ЛТ, необходимость выполнения превентивных корригирующих вмешательств (гемоплазмотрансфузии, стимуляция гемопоэза, стентирование мочеточников, нефростомия). Характеристика больных группы консервативного лечения после НАХТ с учетом указанных факторов представлена в табл. 2.

В целом группа характеризовалась концентрацией большого числа больных с сочетанием нескольких значимых факторов неблагоприятного прогноза. Так, объем первичной опухоли у пациенток 1-й группы после проведения НАХТ в 71,8% случаев превышал 50, в 37,2% — 100 и в 9% — 150 см³. Терапевтический патоморфоз IV степени был зарегистрирован в первичной опухоли у 7 (8,9%) больных, III — у 23 (29,5%), II — у 31 (39,7%), 0—I — у 17 (21,8%). Из 26 (33,3%) пациенток, имевших признаки метастатического поражения тазовых и/или

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика больных ($n = 78$; 100%) группы консервативного лечения МРРШМ после НАХТ

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Объем опухоли, см ³ :		
>50	56	71,8
50–100	20	25,6
101–150	29	37,2
> 150	7	9
Общий эффект НАХТ	52	66,7
ПР первичной опухоли	0	0
ЧР первичной опухоли	52	66,7
$\geq 75\%$	10	12,8
$\geq 50–74\%$	15	19,2
$\geq 26–49\%$	27	34,6
Стабилизация	12	15,4
Прогрессирование	14	17,9
Степень терапевтического патоморфоза в опухоли:		
0—I	17	21,8
II	31	39,7
III	23	29,5
IV	7	8,9
Метастазы в регионарные ЛУ:		
тазовые	23	29,5
парааортальные	9	11,5
Токсические реакции в ходе НАХТ II–IV степени (CTC NCIS):		
со стороны ЖКТ	16	20,5
со стороны мочеполовой системы	12	15,4
гематологические:	41	52,5
нейтропения	30	26,9
анемия	36	32,1
кардиоваскулярные	16	20,5
периферическая нейропатия	3	3,8
III–IV степени	4	5,1
печеночная/почечная колика		
Общее состояние при поступлении на ЛТ (ECOG—WHO):		
0	16	20,5
I	42	53,8
II	12	15,4
III	8	10,3
Превентивные корригирующие вмешательства:		
гемоплазмотрансфузия	16	20,5
стимуляция гемопоэза	20	25,6
стентирование мочеточников	8	10,3
пункционная нефростомия	2	2,5

Примечание. ПР — полная регрессия, ЧР — частичная регрессия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

парааортальных ЛУ, отсутствие этих признаков после проведения НАХТ было зафиксировано у 5 (6,4 %) больных, 23 (29,5 %) женщины приступали к облучению с наличием признаков тазовой лимфаденопатии, у 9 (11,5 %) были выявлены измененные парааортальные ЛУ.

Выбор оптимального способа и режима проведения ДЛТ (статический, подвижный, статикоротационный) был основан на сравнительном анализе гистограмм доза—объем с дифференцированным вводом в планирующую систему контуров матки и регионарных ЛУ как целевых органов (GTV-1, GTV-2 и т.д.), а мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки, кожи с подкожно-жировой клетчаткой, костей таза — как органов риска (рис. 1). Поскольку случаев достижения ПР на этапе осуществления НАХТ в данной группе зафиксировано не было, значительная (> 75 %) ЧР имела место только в 12,8 % наблюдений, а у 17,9 % пациенток после получения ими НАХТ был зафиксирован рост первичной опухоли. Реального сокращения объема облучения на I этапе по сравнению с традиционным не отмечено, однако выбор методики и энергии фотонного облучения позволил

в целом на 25–30% снизить суммарные дозы в органах риска, а также минимизировать объем полых органов — мочевого пузыря, прямой, сигмовидной, тонкой кишки, входящий в СТВ. СОД, необходимые для формирования адекватной геометрии первичного очага, на I этапе составили 14–16 Гр у 9 (11,5 %), 18–24 Гр — у 47 (60,3 %) и 26–40 Гр — у 22 (28,2 %) больных.

Индивидуализацию внутриволостного облучения при лечении на установке АГАТ-ВУ осуществляли на основе ручной реконструкции данных динамической УЗ- и КТ-топометрии; применение компьютерной системы планирования (в частности, PLATO) позволило индивидуально планировать сеансы внутриволостного облучения на основании данных КТ-топометрии с трехмерной реконструкцией матки, органов риска, эндостатических устройств, возможностью проведения графической оптимизации и оценки по гистограммам доза—объем объема критических органов, входящих в тот или иной изодозный контур (рис. 2). РОД составляла 5–6 Гр, СОД 36–50 Гр, число фракций — от 6 до 10.

Коррекцию планов внутриволостного облуче-

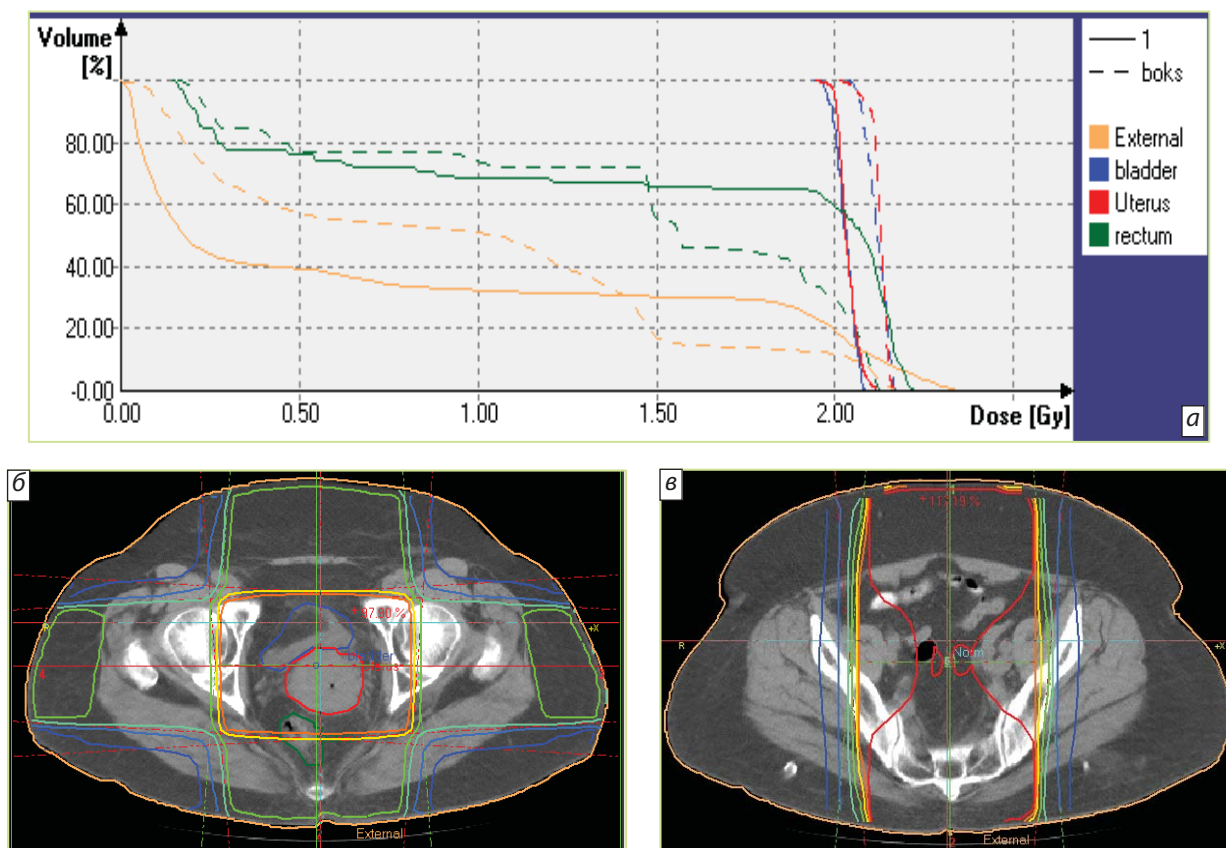


Рис. 1. Выбор режима дистанционного облучения на основании сравнительного анализа гистограмм доза—объем — DVH (а): разница в 20 % в дозе, приходящейся на прямую кишку (зеленый), позволяет предпочесть облучение box-методом (б) двупольному статическому варианту (в)

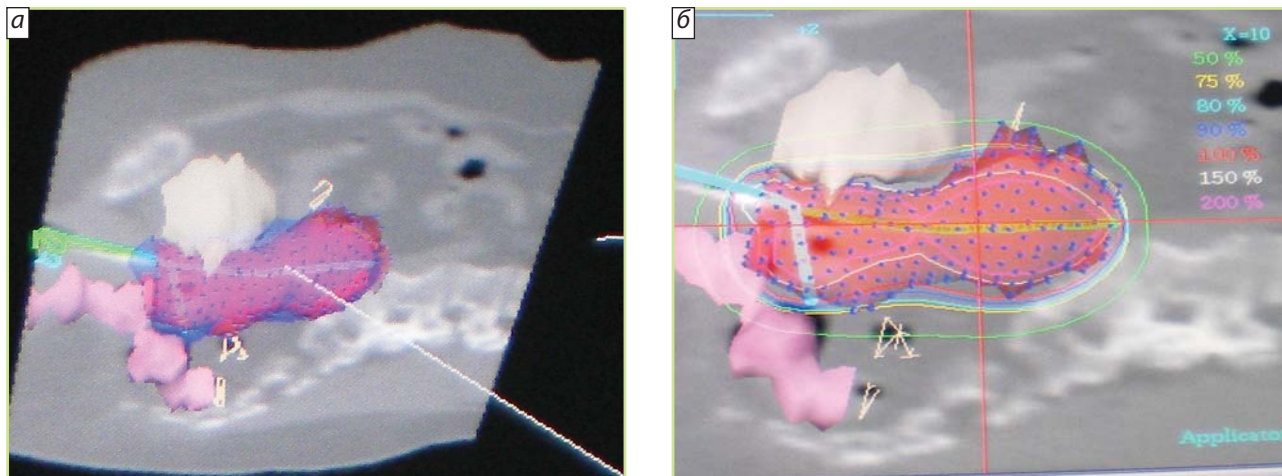


Рис. 2. 3D-планирование (а) и оптимизация (б) внутриматочной ЛТ на основе КТ-реконструкции изображений (PLATO®)

ния проводили на основании данных динамической УЗ-топометрии, предусматривающей проведение 2D–3D-сонографии для оценки размеров и объема первичной опухоли (GTV — gross target volume), объема матки и предполагаемой геометрии эндостата перед каждой фракцией, что позволило оптимизировать число процедур КТ/МРТ-планирования и индивидуализировать выбор эндостатических устройств.

При осуществлении дополнительного адъювантного облучения парааортальной зоны СТВ определяли индивидуально, на основании трехмерной реконструкции ЛУ в этой зоне по КТ-сериям, с преимущественным щажением почек с ножками и спинного мозга, РОД составила 1,8–2,2 Гр, СОД 40–46 Гр (рис. 3).

Результаты

В целом курс был реализован в запланированных дозах у 74 (94,9 %) больных 1-й группы, СОД на поверхности матки от всех видов облучения составили 62–66 Гр у 33 (42,3 %), 67–70 Гр — у 31 (39,7 %), 71–75 Гр — у 10 (12,8 %), 76–81 Гр — у 4 (5,1 %) пациенток. Лечение без перерывов получили 20 (25,6 %) больных, 74,4 % женщин облучали с перерывами в $7 \pm 3,4$ дня, причиной перерывов стало возникновение ранних осложнений $\geq$ II степени по шкале RTOG со стороны мочевого пузыря (15,4 % случаев), кишечника (17,1 %) и гематологических (32,1 %). Общая длительность лечения в этой группе составила $22,7 \pm 6,3$ нед, в том числе до начала ЛТ — $10,4 \pm 2,2$ нед, общая продолжительность периодов без специального лечения — 26 ± 11 дней.

Восемнадцать пациенткам данной группы при указании в анамнезе на развитие нейтропении $\geq$ II степени в ходе НАХТ назначали на фоне облучения препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), содержавшего фил-

грастим, в профилактическом режиме. Г-КСФ вводили на протяжении всего курса ЛТ 1 раз в неделю подкожно в дозе 10 мкг/кг, не ранее чем через 24 ч после окончания предыдущего и не позднее чем за 24 ч до предстоящего сеанса облучения. Группу сравнения составили 12 пациенток, получа-

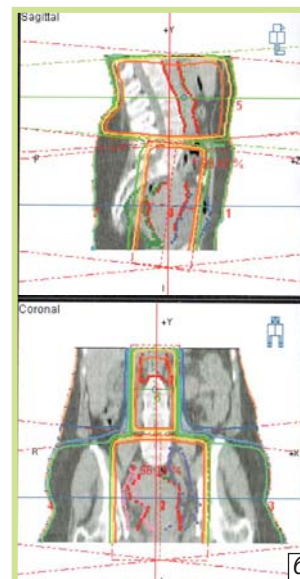
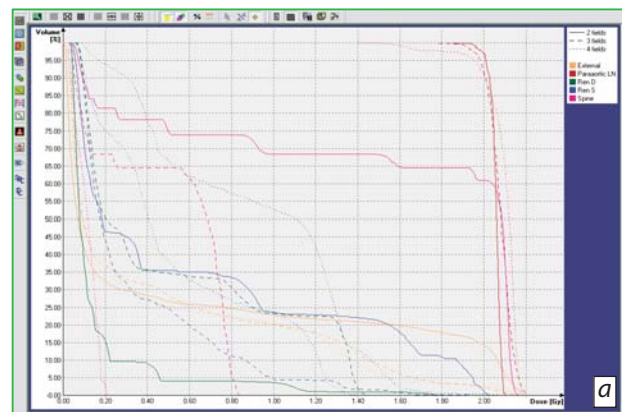


Рис. 3. Выбор параметров адъювантного облучения парааортальной зоны при лечении МРРШМ на основании сравнительной гистограммы доза–объем (а): оценка и минимизация доз в критических органах — почках, мочеточниках, спинном мозге — позволяет безопасно проводить симультантное облучение таза и области парааортальных ЛУ (б)

ших основное лечение в том же режиме, но без профилактического применения Г-КСФ. Применение Г-КСФ в указанном режиме оказалось эффективным у 14 (78%) из 18 больных, причем у 10 (71,4%) из них нормальный уровень лейкоцитов и нейтрофилов сохранялся на протяжении всего курса ЛТ, у остальных пациенток отмечали кратковременные эпизоды лейкопении I степени к 5–6-му дню после введения. В группе сравнения, исходно несколько более благоприятной по гематологическим показателям, нормальный уровень лейкоцитов сохранялся в течение курса ЛТ только у 25% больных.

Во 2-й группе ($n=34$) ПХТ и СЛТ в режиме двухэтапного облучения были реализованы в едином курсе, без запланированных перерывов, на фоне проведения интенсивной комплексной терапии сопровождения. Схемы ПХТ были аналогичны таковым в 1-й группе, число циклов составило от 1 до 6, по 2 цикла у 65% леченных; принципы индивидуализации обоих компонентов СЛТ соответствовали таковым в 1-й группе. СОД, необходимые для формирования адекватной геометрии первичного очага, на I этапе составили 14–16 Гр у 4 (11,8%), 18–24 Гр — у 10 (29,4%), 26–40 Гр — у 20 (58,8%) пациенток, что свидетельствует о достоверном увеличении вклада от дистанционного облучения на I этапе во 2-й группе по сравнению с 1-й группой после проведения НАХТ (рис. 4а).

Проведение курса осуществляли в запланированных РОД у 30 (88,2%) пациенток, СОД на поверхности матки от всех видов облучения составили

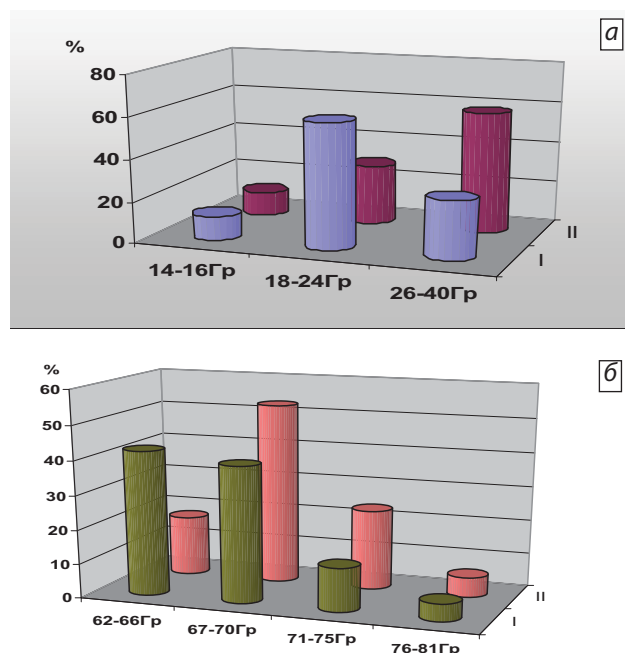


Рис. 4. Сравнительный анализ СОД от дистанционного облучения на I этапе лучевого лечения (а) и от СЛТ на поверхности матки (б) — достоверное увеличение СОД во 2-й группе

62–66 Гр у 6 (17,6%), 67–70 Гр — у 18 (52,9%), 71–75 Гр — у 8 (23,5%), 76–81 Гр — у 2 (5,8%) больных, что достоверно выше, чем в 1-й группе (рис. 4б).

Симультантное ХЛЛ без перерывов в описываемом режиме было реализовано только у 2 (5,8%) больных, 94,2% женщин облучали с перерывами в $12,5 \pm 5,4$ дня, причиной перерывов стало возникновение ранних осложнений $\geq$ II степени по шкале RTOG, в том числе гематологических (73,5% случаев), со стороны мочевого пузыря (23,5%) и кишечника (41,1%), что достоверно выше аналогичных показателей в 1-й группе. Общая длительность лечения в данной группе составила $10,5 \pm 2,5$ нед.

У 19 (17%) пациенток терапия сопровождения включала человеческий рекомбинантный эритропоэтин (Эпостим®, ООО «ФАРМАПАРК», Москва) в связи с развитием стойкой анемии II–III степени тяжести. Длительность курса и разовую дозу препарата (от 2000 до 10 000 МЕ) определяли индивидуально. Критериями оценки эффективности и безопасности являлись положительная динамика или нормализация гематологических показателей, достижение целевого уровня основных показателей крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты), улучшение самочувствия больных. В 6 (31,6%) случаях применяли различные (от 2000 до 4000 МЕ) дозы препарата с числом введений от 3 до 6. Одной больной потребовалось проведение коррекции дозы Эпостима® в сторону повышения последней с 2000 до 10 000 МЕ и увеличение числа и частоты введений препарата. У 13 пациенток разовая доза препарата составляла 10 000 МЕ, число введений варьировало от 1 до 5. Общая курсовая доза препарата составила в среднем $21\,404 \pm 9295$ (CI 95% 2814 — 39 990) МЕ, продолжительность курса составляла в среднем $2,3 \pm 0,9$ (CI 95% 0,5 — 4,1) недели. У всех больных было достигнуто статистически значимое увеличение целевого уровня гематологических показателей и отмечена положительная динамика контролируемых показателей. На фоне лечения Эпостимом® пациенткам не потребовалось проведения гемотрансфузий, не были зарегистрированы серьезные побочные эффекты, отмечена хорошая переносимость препарата.

В целом запланированный курс ХЛЛ был реализован у 104 (92,8%) больных обеих групп, общая эффективность с достижением первичного излечения составила 86,6%. Острых радиационных повреждений III–IV степени по шкале RTOG в ходе лечения не зафиксировано.

Пятилетняя общая выживаемость достигла $69,6 \pm 9,8\%$: $74,4 \pm 8,6\%$ в 1-й группе и $61,8 \pm 6,1\%$ — во 2-й. Безрецидивная выживаемость в целом составила $64,9 \pm 8,3\%$ ($70,9 \pm 5,3$ и $58,8 \pm 12,8\%$ в 1-й и 2-й группах соответственно), $p \leq 0,05$, что на

15–20 % превысило результаты радикальной СЛТ для подобных групп.

Заключение

С учетом полученных результатов можно сделать вывод о том, что дифференцированный выбор и индивидуальное планирование дистанционного и внутрисполостного облучения в режиме реального времени на основе динамической комплексной УЗ-КТ/МРТ-топометрии с коррекцией параметров облучения в соответствии с динамикой опухо-

ли в ходе его реализации имеют большое значение для проведения эффективной и безопасной терапии МРРШМ. Перспективы развития и внедрения технологии связаны как с техническим совершенствованием радиационного воздействия и адекватным использованием аппаратного парка, так и с синтезом и клиническим применением новых эффективных цитостатиков, обладающих оптимальным для этой группы пациенток профилем токсичности — умеренной гематологической, гастроинтестинальной и уротоксичностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;17 (3 Прил 1):156.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010.
3. Демидова Л.В., Бойко А.В., Телеус Т.А. и др. Перспективы лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки. В кн.: Материалы VI Всероссийского научного форума «Радиология» 2005. М., 2005; с. 110–2.
4. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местно-распространенного рака шейки матки. В кн.: Материалы V Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии». Казань, 2000; с. 347–8.
5. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И., Киселева М.В. Рак шейки и тела матки. М.: Медицина, 2008.
6. Van Limbergen. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. В кн.: Материалы Европейской школы онкологии. Семинар на Красной площади «Современные аспекты онкогинекологии». М., 2009; с. 11–27.
7. Lang S., Nulens A., Briot E. et al. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GEC—ESTRO recommendations. Radioth Oncol 2006;78(2):185–94.
8. Kavanagh B.D., Schefter T.E., Wu Q. et al. Clinical application of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cervical cancer. Semin Radiat Oncol 2002;12:260–71.
9. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. Пятилетние результаты комбинированного и комплексного лечения рака шейки матки. В кн.: Материалы VI Всероссийского научного форума «Радиология 2005». М., 2005; с. 219–20.
10. Green J., Kirwan J., Tierney J. et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine. Cochrane Database Syst Rev 2005;3.
11. Eifel P., Winter K., Morris M. et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004;22(5):872–80.
12. Keys H.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; 340(15):1154–61.