

Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки

МЕНЬШЕНИНА АННА ПЕТРОВНА, МОИСЕЕНКО ТАТЬЯНА ИВАНОВНА, УШАКОВА НАТАЛЬЯ ДМИТРИЕВНА

Menshenina Anna Petrovna, Moiseenko Tatyana Ivanovna, Ushakova Natalya Dmitrievna

ФГБУ РНИОИ Минздрава РФ г. Ростов-на-Дону

Резюме: проведена сравнительная оценка различных способов неoadъювантной химиотерапии 67 больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) T1b2–2bN0–1M0 стадий в возрасте от 25 до 48 лет. Основную группу составили пациентки, первым этапом лечения получавшие неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) в сочетании с плазмаферезом (ПА) и неспецифической иммунотерапией. В контрольную группу вошли пациентки, которым проведена НАХТ по стандартной методике. В обеих группах больным применены одинаковые цитостатики. Установлено, что НАХТ в сочетании с плазмаферезом и иммунотерапией способствует достижению выраженного клинического эффекта, позволяет улучшить безрецидивную выживаемость больных, снизить частоту и выраженность осложнений специального лечения и отдалить возврат и метастазирование заболевания.

Ключевые слова: рак шейки матки, неoadъювантная полихимиотерапия, плазмаферез, иммунотерапия.

Контактная информация:

Меньшенина Анна Петровна – ФГБУ РНИОИ Минздрава РФ г. Ростов-на-Дону, anna.menshenina.00@mail.ru

В настоящее время рак шейки матки (РШМ), несмотря на разрабатываемые и внедряемые скрининговые программы, во многих странах мира продолжает оставаться наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов [1, 18, 38, 13]. Крайне неблагоприятная тенденция с высокой частотой (более 48%) запущенных стадий прослеживается в возрасте от 25 до 49 лет, где РШМ по частоте уступает лишь раку молочной железы [7,9,20, 27]. Наибольшие трудности у клиницистов вызывает лечение именно этой категории больных, так как регионарное распространение опухоли ведет к быстрому лимфогенному метастазированию.

По мировым стандартам StIB2 и StIIA (по системе FIGO) относятся к категории местно-распространенного рака шейки матки (МРРШМ), которая раньше включала больных со стадиями IIB, IIIB и IVA [58]. Это обусловлено тем, что размеры опухоли (≥ 4 см в диаметре) при IB2 и IIA стадии ассоциируются с потенциальным риском возникновения рецидивов и часто требуют проведения химиолучевой терапии после неэффективной неoadъювантной ХТ или после радикальной операции с неблагоприятными морфологическими критериями в удаленной опухоли [42,48, 52, 55].

Стандартным первичным лечением инвазивных новообразований РШМ, начиная с IB2 стадии являются химиотерапия и сочетанная лучевая терапия. Во многих онкологических учреждениях нашей страны, к сожалению, до настоящего момента остаются дискуссионными вопросы о целесообразности применения неoadъювантной и адъювантной химиотерапии РШМ. Выбор тактики, в основном, обусловлен клинической практикой врача

и техническим оснащением лечебного учреждения [2].

Большинство публикаций и рандомизированных исследований посвящено изучению эффективности химиолучевой терапии (ХЛТ) МРРШМ. Теоретическим обоснованием совместного применения ЛТ и ХТ является усиление цитостатиками лучевого повреждения опухолевых клеток за счет нарушения механизмов репарации поврежденной ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, наиболее чувствительные к лучевому повреждению, уменьшения числа клеток, находящихся в фазе покоя, а также способность цитостатиков воздействовать не только на первичную опухоль, но и на метастазы [23,50]. Крупные рандомизированные исследования, начавшиеся еще с 1975г: GOG-4, GOG-85/SWOG-8695, RTOG 9001, GOG-165, GOG-120, Duenaz-GonzalezA. и соавт., GearaFB и соавт., GINECO, WangS. и соавт.– изучали эффективность комбинаций различных химиопрепаратов (гидроксимочевина, цисплатина, фторурацил, гемцитабин и таксанов) в сочетании с различными вариантами лучевой терапии [33–37,45, 51,56,57]. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы отдать предпочтение какому-то одному варианту или схеме химиотерапии. Эффект химиолучевой терапии четко прослеживается в подгруппах больных в зависимости от стадии, гистологии и степени дифференцировки опухоли, поражения тазовых лимфоузлов и вовлечения в процесс парааортальной клетчатки. Необходимо также отметить, что несмотря на то, что ХЛТ обладает гематологической и гастроинтестинальной токсичностью, только в одном из исследований, включенных в мета-анализ, рассматривался вопрос о последствиях ХЛТ, влияющих на качество

жизни больных [39]. Приведенный факт подчеркивает необходимость проведения проспективных исследований по оценке переносимости лечения и качества жизни пациенток, особенно при изучении новых схем ХЛЛ. Например, было установлено, что комбинация цисплатин + фторурацил приводит к дополнительной токсичности, поэтому в качестве стандартного радиосенсибилизатора при МРРШМ рекомендуется использовать одинцисплатин в дозе 40 мг/м², 1 раз в неделю [58]. По результатам исследований MonkB.J. и соавт., опубликованных в 2007 г., цитостатики в качестве радиосенсибилизаторов следует назначать только при дистанционной лучевой терапии.

В 1999 году, после публикации результатов 5 исследований, Национальный онкологический институт США рекомендовал для лечения больных РШМ применять ЛТ в сочетании с цисплатиносодержащими схемами ХТ вместо лучевой терапии в монорежиме [32]. В Европе и США в настоящее время лучевая терапия на фоне еженедельного введения цисплатина стала «золотым стандартом» лечения данной категории больных [2]. В нашей стране в практических рекомендациях RUSSCO 2013, также, как и в проекте федеральных программ по лечению МРРШМ IIВ-IVА стадий, проведение сочетано-лучевой терапии с еженедельными инфузиями цисплатина в дозе 40 мг/м² является стандартным выбором тактики лечения этих больных [11,14].

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что многие вопросы, касающиеся лечения МРРШМ остаются недостаточно изученными, в связи с чем ведется постоянный поиск новых методов лечения, что составляет предмет дискуссий между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами [28].

В конце прошлого столетия началась эра использования лекарственной терапии в лечении РШМ. Теоретическими предпосылками к использованию неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) 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 [6,47]. Хотя общий гистологически доказанный уровень полных регрессий опухолей был достаточно низок (0–13%), частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах после хирургического лечения у данной группы больных отмечена в 8–33% случаев, по сравнению с 40–80% в группе больных, не получавших неоадьювантную терапию [16]. Многофакторный анализ, проведенный Benedetti-Panicietal., а также результаты 2 исследований II фазы, опубликованные BudaA. etal. и LissoniA.A. etal., показали, что ответ первичной опухоли на неоадьювантную химиотерапию может служить новым независимым прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечением параметриев. Namkoonetal. (1995) представили результаты лечения 92 больных с МРРШМ Ib, IIa и IIb стадий, в предоперационном периоде, которым курсы химиотерапии проведены по схеме: винбластин/блеомицин/цисплатин. При этом частота метастазов в лимфатических узлах была меньше в группе больных, получивших НАХТ, по сравнению с группой больных, подвергшихся

только хирургическому вмешательству (17% против 34%, $p=0.005$). Частота рецидивов заболевания в группе больных, которым проводилась НАХТ, оказалась равной 18,5% против 35,5% ($p=0.004$) (16). В исследовании Seguretal. (1997) больным Ib2 стадией РШМ были проведены 3 курса НАХТ (по схеме PVB) с последующей радикальной гистерэктомией. Доказано, что объем первичной опухоли в группе НАХТ был значительно больше. При гистологическом исследовании обнаружено, что количество метастазов в лимфоузлы меньше в группе НАХТ – 10% против 37,5% в группе без инициального лечения. Кроме того, реже наблюдались опухолевые эмболы в сосудах, не диагностированные параметральные инфильтраты [16].

В рандомизированном исследовании J.E. Sardietal. (1998г) демонстрируется, что показатели 7-летней выживаемости у больных, получивших НАХТ по схеме PVB с последующей операцией и лучевой терапией достоверно выше, чем в группе больных, которым проведена лучевая терапия и операция. В другом исследовании, представленном G. Scambiaetal. в 1994 г., приведены данные, доказывающие, что применение цисплатиносодержащих режимов НАХТ может быть альтернативой лечению МРРШМ, по сравнению с предоперационной лучевой терапией.

В обзорной статье RydzewskaL. etal., опубликованной в 2010г, проведена оценка эффективности лечения у больных РШМ, получавших НАХТ. В целом, результаты свидетельствуют в пользу инициальной ХТ за счет более выраженного лекарственного патоморфоза в лимфоузлах и параметральной клетчатке. При этом автор указывает на отсутствие статистически значимых различий в трехгодичной общей и безрецидивной выживаемости и обращает внимание на увеличение частоты побочных эффектов и сокращения числа больных, получавших консервативное лечение по поводу развившихся рецидивов в группе больных с НАХТ. LissoniA.A. etal., изучавшие эффективность НАХТ с использованием 3 курсов ПХТ по схеме: паклитаксел, ифосфамид и цисплатин (TIP), делают заключение, что предложенный метод является хорошей альтернативой химиолучевой терапии, но сообщают, что выраженный патоморфоз опухоли при использовании схемы TIP по сравнению с режимом TP (паклитаксел, цисплатин) сопровождается более частой гематологической токсичностью III–IV степеней. В работах LongH.J. (2005г), MonkB.J. (2005г) и MooreD.H. (2004г) отмечена относительно высокая эффективность неоадьювантного введения цисплатина в комбинации с паклитакселом, винорельбином и топотеканом. Получены удовлетворительные результаты при использовании гемцитабина у больных МРРШМ [29]. В работах ведущих российских онкологов показана высокая эффективность НАХТ с включением (в различных вариациях) цисплатина, блеоцина, 5-фтор-урацила, циклофосфана, гемцитабина, паклитаксела [1,15,16,28]. В Ростовском научно-исследовательском институте изучение влияния НАХТ на первично нерезектабельные формы РШМ начались еще с 70-х годов прошлого столетия. В работах Ильинской Е. Г., Сидоренко Ю. С., Останко В. С., Розенко Л. Я., Бражниковой Е. И., Фатькиной Н. Б. доказана высокая эффективность индукционной эндолимфатической, системной и паратуморальной химиотерапии с применением цисплатина, метотрексата, 5-фтор-урацила и тио-ТЭФа.

В настоящий момент запланированы 2 исследования II фазы, в которых проводится оценка цетуксимаба при НАХТ до назначения химиолучевой терапии (NCT00292955) либо карбоплатина в комбинации с бевацизумабом (NCT00600210). Также в проводимых рандомизированных исследованиях (EORTC 55994, NCT 00193739) оценивается эффективность неоадьювантной химиотерапии с последующей операцией, в сравнении с химиолучевым лечением [58].

Обобщая имеющиеся в литературе данные можно заключить, что стандартное внутривенное введение химиопрепаратов позволяет перевести рак шейки матки в резектабельное состояние у 30–89% пациенток и выполнить в последующем хирургическое вмешательство. Столь широкий разброс эффективности химиотерапии свидетельствует о нередко возникающей резистентности опухоли к цитостатикам. Согласно протоколам Всемирной Ассоциации гематологов, лечебный плазмаферез (ПА) в настоящее время используется в комплексной терапии более чем 150 заболеваний [5]. Место ПА как компонента интенсивной поддерживающей терапии обосновывается, исходя из производимых им биологических эффектов, таких как, детоксикация, иммунокоррекция и реокоррекция [4,10]. В процессе ПА происходит десорбция с поверхности клеток крови и транспортных белков лигандов различной природы и, как следствие, деблокирование рецепторного аппарата клетки [3,26]. По мнению RolfVambauer, ПА способен повысить эффективность лечения за счет снижения резистентности к химиопрепаратам, неизбежно развивающейся в процессе лечения, особенно в условиях раковой интоксикации. Однако в современной литературе данные о применении ПА, так же, как и других методов экстракорпоральной детоксикации организма онкологических больных, крайне немногочисленны и в большинстве случаев не имеют прямого отношения к специфике злокачественных заболеваний, осложнениям и побочным эффектам противоопухолевого лечения. В исследованиях, проведенных в Ростовском онкологическом институте, доказано, что проведение ПА перед неоадьювантной ХТ у больных распространенным раком яичников способствует оптимизации состояния общей реактивности организма, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации и позволяя сохранять дозовую интенсивность ХТ у больных с высоким риском развития осложнений [17,24].

В настоящее время четко идентифицирован этиологический фактор рака шейки матки – вирус папилломы человека. Известно, что иммунный статус организма активизирует или ограничивает возможности персистирующей папилломовирусной инфекции индуцировать развитие рака шейки матки. Представленные Ковчуром П. И. и соавт. (2014) результаты исследований, свидетельствующие о положительном влиянии иммуномодулятора «аллокин-альфа» на иммунный статус организма у больных пре- и микроинвазивным раком шейки матки, дали обнадеживающие результаты в плане дальнейшего поиска путей повышения общей эффективности лечения и обеспечения возможности проведения оптимального хирургического вмешательства у больных МРРШМ.

Целью проведенного нами исследования являлось изучение возможностей оптимизации комплексного ме-

тода лечения больных МРРШМ за счет увеличения эффективности проводимой неоадьювантной химиотерапии.

В нашей работе проанализирована эффективность лечения 67 больных РШМ T1b2–2bN0–1M0 стадий в возрасте от 25 до 48 лет, находившихся на лечении в отделении гинекологии Ростовского научно-исследовательского института онкологии в период с 2009 по 2014 годы. Первым этапом лечения у всех пациенток применялась неоадьювантная химиотерапия (НАХТ). Пациентки были разделены на 2 группы:

I– (контрольную) группу составили 30 больных, получавших стандартную внутривенную химиотерапию препаратами: цисплатин (75мг/м² в 1 день введения) и блеоцин (20 мг/м² в 1 и в 5 дни химиотерапии).

II–(основную) группу составили 37 больных, разделенных на 2 подгруппы:

- 22 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс НХТ препаратами: цисплатин (75мг/м² в 1 день введения) и блеоцин (20 мг/м² в 1 и в 5 дни химиотерапии).
- 15 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс НХТ препаратами: цисплатин (75мг/м² в 1 день введения) и блеоцин (20 мг/м² в 1 и в 5 дни химиотерапии). На следующий день после окончания первого курса химиотерапии начинали курс неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа» (6 инъекций препарата подкожно через день).

Общая характеристика больных

У 61 из 67 пациенток (91%) выявлен плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак, из них G3 и G2 – у 44 женщин (66%). В 64% (43 пациентки) отмечен экзофитный рост опухоли, в 14% (9 больных) – эндофитный рост, в 22% (15 пациенток) – смешанная форма поражения. У большинства больных (71% – 48 женщин) отмечен влагалищно-параметральный вариант распространения опухоли, у 6 больных (9%) – маточно-параметральный, у 9 пациенток (13%) – изолированный влагалищный вариант. 4 пациентки (6%) имели StT1b2N0–1M0 и были включены в исследование, ввиду большого объема экзофитной опухоли. 24 пациентки (36%) поступили в наш институт после выполненных круговых биопсий и конизаций шейки матки в отделениях общей лечебной сети. При этом, у 10 женщин конизация выполнена по опухоли (гистологически подтвержденное наличие раковых клеток по линии резекции), а у 14 пациенток глубина поражения в иссеченном конусе превышала 5 мм, т.е. фактически ни у одной больной до манипуляции диагноз рака шейки матки выставлен не был. Более того, 8 пациенток (12% из общего количества больных) обратились в институт спустя 4–7 месяцев после родоразрешения через пораженную опухолью шейку матки, Пациентки контрольной и основной групп были сопоставимы по первичному статусу опухоли. Набор в группы осуществлялся методом «случай-контроль» После планирования тактики лечения exconsilio, все пациентки были детально информированы о способе и особенностях предстоящего лечения. На внедрение нового варианта неоадьювантной химиотерапии получено

разрешение этического комитета РНИОИ. Через 3 недели после проведенного курса ХТ оценивали эффект лечения, проводили бимануальный и ректовагинальный осмотр, комбинированное УЗИ гениталий в режимах ЦДК и ЭДК, УЗИ забрюшинных лимфоузлов и органов брюшной полости, при необходимости выполняли КТ/МРТ. Токсические реакции дифференцировали по шкале NCIC.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что проведение предоперационной ПХТ оказывало влияние на опухоль во всех случаях. Однако клинический эффект, наступление возможности и сроки выполнения оптимальной операции от момента начала индукционной химиотерапии в разных группах больных имели существенные отличия.

В основной группе частичная регрессия опухоли отмечена после проведения 1–2 курсов НХТ в 88% случаев (33 пациентки). В подгруппе больных, получавших НХТ в сочетании с плазмаферезом и аллокином-альфа, уже после первого курса радикально прооперированы 78% больных. В контрольной группе частичная регрессия опухоли отмечена только после проведения 3 курсов НХТ в 75% случаев (23 пациентки). Т.о. количество курсов химиотерапии, необходимых для перевода опухоли в резектабельное состояние, у больных основной группы было достоверно меньше ($p < 0,05$). 2 пациенткам (6%) основной группы и 8 пациенткам (27%) контрольной группы в связи с недостаточной эффективностью I этапа специального лечения и невозможностью проведения хирургического лечения в стандартном объеме в последующем проведена химио-лучевая терапия ($p < 0,05$).

Отмечено, что больные основной группы лечение переносили легче: гастроинтестинальная токсичность не превышала I степени и отмечена у 12% больных, алоpecia отмечена только у одной больной основной группы, гематологической токсичности не было ни в одном случае. Т.о., проведение индукционной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом не приводило к нарушению интервального режима и не влияло на сроки проведения хирургического этапа, тогда как в контрольной группе у 25% пациенток гематологическая токсичность II степени (в основном, за счет развития лейкопении и анемии) требовала отсроченности последующих этапов лечения. Развитие гастроинтестинальной токсичности II–III степени в группе больных, получавших стандартную химиотерапию, отмечено у 54% больных, что требовало более длительного пребывания пациенток в стационаре и проведения дополнительной инфузионной детоксикационной и сопроводительной терапии. Алоpecia у пациенток контрольной группы отмечена в 35% наблюдений, гиперпигментация кожи была одинаково выраженной в обеих группах.

Из 37 больных, получавших I этапом лечения НХТ в сочетании с плазмаферезом, 35 пациенток (94%) были прооперированы – им всем выполнена расширенная экстирпация матки с придатками (операция RiverIII). В подгруппе больных, получавших помимо НХТ и плазмафереза, неспецифическую иммунотерапию, прооперированы 100% больных. В контрольной группе процент прооперированных больных составил 73% (22 пациентки), при этом большинство боль-

ных получили 3 курса индукционной химиотерапии, а 5 пациенткам (17%) контрольной группы для перевода в резектабельное состояние понадобилось еще и проведение дистанционной гамма-терапии в СОД 20 Гр.

Лекарственный патоморфоз (ЛП) в опухоли отмечен у всех прооперированных пациенток основной группы, при этом у 24 пациенток (65%) – ЛП II–III степени, у 5 человек (14%) – ЛП IV степени. В контрольной группе превалировал ЛП I–II степени – в 55% и 34% соответственно, в 11% наблюдений – ЛП III степени ($p < 0,05$). У пациенток основной группы с гистологически доказанным уровнем полной регрессии адьювантно-химио-лучевое лечение не проводилось, что несомненно уменьшило количество побочных реакций и осложнений специального лечения.

Необходимо отметить, что набор больных и анализ данных продолжается. Подгруппа пациенток с включением в программу индукционного лечения иммунотерапии находится под наблюдением только 12 месяцев. На данный момент, анализируя сроки и частоту возникновения рецидивов и метастазов в обеих группах больных, можно сделать следующие предварительные заключения. После завершения лечения рецидивы заболевания в обеих группах наблюдений возникли в сроки от 6 до 26 месяцев. Необходимо отметить, что у прооперированных больных обеих групп ни в одном случае не зарегистрирован рецидив в рубце влагалища. Локорегионарные рецидивы в контрольной группе диагностированы у 24% больных в сроки от 6 до 19 месяцев после окончания лечения, тогда как в основной группе этот показатель был значимо ниже и более отдален по времени возникновения (12% в сроки от 14 до 26 месяцев). Возобновление опухолевого процесса в шейке матки в группе непрооперированных больных, которым было проведено химиолучевое лечение, отмечено через 18 месяцев у 1 больной (2,7%) основной группы и через 9–14 месяцев у 3 больных (10%) контрольной группы. Метастазы в печень, кости, забрюшинные парааортальные и внутригрудные лимфоузлы отмечены у 14% больных контрольной группы в сроки от 12 до 36 месяцев, тогда как в основной группе отдаленные метастазы зарегистрированы в не ранее 36 месяцев после окончания лечения у 3 больных (8,1%).

Выводы. Таким образом, необходимо отметить, что применение НАХТ в сочетании с плазмаферезом и иммунотерапией способствует достижению выраженного клинического эффекта, позволяет улучшить безрецидивную выживаемость больных, снизить частоту и выраженность осложнений специального лечения. Включение в программу неоадьювантного лечения плазмафереза и курса иммунотерапии позволяет в более короткие сроки добиться регрессии опухоли без ухудшения состояния и самочувствия больных и привести их к оптимальному стандартному варианту хирургического лечения, отдалить возврат и метастазирование заболевания, что является главной целью противоопухолевого лечения больных местнораспространенными формами рака шейки матки.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-4427.2014.7 «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунотерапии в комплексе персонализированного лечения и реабилитации больных при злокачественных опухолях гениталий».

Литература:

1. Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И., Добровольская Н. Ю., Чазова Н. Л., Ивашина С. В., Алимардонов Д. Б. Комплексная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIA-IIВ стадий) // Вопросы онкологии. – 2009 – том 5 – № 4. – С. 463–470.
2. Базаева И. А., Горбунова В. А., Кравец О. А., Хохлова С. В., Лимарева С. В., Панов В. О., Стрельцова О. Н., Тарачкова Е. В. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки // Вопросы онкологии. – 2014 – том 60 – № 3. – С. 280–287.
3. Бондарь Г. В., Олейников К. Н., Комендант В. В., Лисовская Н. Ю. Патогенетические обоснование и методические аспекты лечебного плазмафереза у больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Новоутворення – № 2, декабрь 2007 г. – стр. 28–38.
4. Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. Изд. 4-е, перераб. доп. – М.: Типография «Новости», 2006. – 304 с.
5. Гайдукова С. М., Ковалкина Л. О. Лікувальний аферез при гематологічних захворюваннях. – 2003. – № 4 (3). – стр. 49–55.
6. 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.
7. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герена» Минздрава России. – 2014. – С. 258.
8. Ковчур П. И., Бахидзе Е. В., Волкова Т. О. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели клеточного иммунитета и активность апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки // Молекулярная диагностика. – 2014. – Т. 2. – С. 202–203.
9. Коротких Н. В. Сочетанная лучевая терапия распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиомодификации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
10. Костенко В. С. Проточный фильтрационный плазмаферез в интенсивной терапии синдрома эндогенной интоксикации // Боль, заболевания и интенсивная терапия. – 2007. – № 1 (д). – стр. 34–35.
11. Кузнецов В. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. – Москва. – 2014. – С. 9–10.
12. Кузнецов В. В., Козаченко В. П., Лебедев А. И. и др. Рак шейки матки. Руководство для врачей «Клиническая онкогинекология». – М.: Медицина, 2005. – С. 101–154.
13. Мерабишвили В. М., Бахидзе Е. В., Лалианци Э. И., Урманчеева А. Ф., Красильников И. А. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // Вопросы онкологии. – 2014 – том 60 – № 3. – С. 288–297.
14. Моисеенко В. М. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов RUSSCO. – М.: Общество онкологов-химиотерапевтов. – 2013. – С. 142–146.
15. Морхов К. Ю., Кузнецов В. В., Лебедев А. И., Нечушкина В. М., Лзарева Н. И., Давыдова И. Ю., Захарова Т. И., Тюляндин С. А. Предварительные результаты индукционной химиотерапии с таксанами и производными платины при местнораспространенном раке шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – т. 20. – № 2. – 2009. – С. 76.
16. Морхов К. Ю., Кузнецов В. В., Тюляндин С. А., Лебедев А. И., Захарова Т. И. Химиолучевое лечение первичнонеоперабельного рака шейки матки // Материалы IV Российской онкологической конференции. – 21–23 ноября 2010 г. – Москва. – RosOncoWeb.ru/library/congress/ru/04/56.php.
17. Неродо Г. А., Ушакова Н. Д., Горошинская И. А., Мкртчян Э. Т., Меньшенина А. П. Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III–IV стадий // Известия ВУЗОВ Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2014 – № 1. – С. 98–102
18. Новик В. И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки. – СПб: ООО ИПП «Ладога». – 2012. – 128 с.
19. Останко В. С. Оптимизация диагностики и лечения рака шейки матки // Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Ростов-на-Дону – 2003 г. – 53 с.
20. Петрова Г. В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки России // Рос. онкол. журн. – 2003. – № 5. – С. 36–38.
21. Розенко Л. Я. Консервативное лечение рака шейки матки III стадии с эндолимфатическим введением иммуномодулирующих препаратов // Дис. ... док. мед. наук. – Ростов-на-Дону – 1999 г. – 407 с.
22. Сидоренко Ю. С. Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении рака шейки матки // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – МНИОИ им. П. А. Герцена. – 1978 г. – 16 с.
23. Тюляндин С. А., Марьяна Л. А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2003. С. 111–115.
24. Ушакова Н. Д., Неродо Г. А., Горошинская И. А., Златник Е. Ю., Мкртчян Э. Т., Меньшенина А. П. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 21–26.
25. Фаткина Н. Б. Паратуморальная аутоплазмополихимиотерапия в сочетании с лучевым лечением местно-распространенного рака шейки матки // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону – 2003 г. – 26 с.
26. Черный В. И., Тюменцева С. Г., Кутав О. В. и соавт. Применение эфферентных методов терапии в лечении фульминантной печеночной недостаточности // Біль, знеболювання інтенсивна терапія. – 2007. – № 1 (д). – стр. 59–67.
27. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению в России в 2003 г. – М., 2004. – 196 с.

28. Чуруксаева О. Н., Коломиец Л. А. Неоадьювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 2 (56). – С. 18–24.
29. 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.
30. Benedetti-Panici P, Gregg S, Scambia G, et al: UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) & radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors Gynecol Oncol 41:212, 1994.
31. Buda A., Fossati R., Colombo N. et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (18). P. 4137–4145.
32. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. Review // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (35). P. 5802–12.
33. Duenas-Gonzalez A., Orlando M., Zhou Y. et al. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial. // Gynecol Oncol. – 2012. – v. 126. – N. 3. – p. 334–40.
34. Duenas-Gonzalez A., Zarba J. J., Patel F., et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. // J Clin Oncol. – 2011. – v. 29. – N. 13. – p. 1678–1685.
35. Fabbro M. I., Gladieff L., Guichard F., et al. Phase I study of irinotecan and cisplatin in combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial. // Gynecol Oncol. – 2010. – v. 117. – N. 2. – p. 276–80.
36. Geara F. B., Shamseddine A., Khalil A., et al. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer. // Radiat Oncol. – 2010. – v. 5. – p. 84.
37. Hreshchyshyn M. M., Aron B. S., Boronow R. C. et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1979. – v. 5. – N. 3. – p. 317–22.
38. Katki H. A., Wentzensen N. How might HPV testing be integrated into cervical screening? // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13. – № 1. – P. 8–10.
39. Lira Puerto V., De la Huerta R., Cortes H. et al. Cisplatin (CDDP) plus radiotherapy (RT) vs radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1990. Vol. 9. A. 633.
40. Lissoni A. A., Colombo N., Pellegrino A. et al. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study // Ann. Oncol. / ESMO. 2009. Vol. 20 (4). P. 660–665.
41. 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.
42. 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.
43. Monk B. J., Wang J., Im S. et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: A clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group / Southwest Oncology Group / Radiation Therapy Oncology Group trial // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 96. P. 721–728.
44. 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.
45. Morris M., Eifel P. J., LU J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. // N Engl J Med. – 1999. – v. 340. – N. 15. – p. 1137–43
46. Parkin D. M. Death from cervical cancer // Lancet. – 1999. – № 8484. – P. 797.
47. Pattaranutaporn P., Thirapakawong C., Chansilpa Y. et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 81. P. 404–407.
48. Peters W. A. III, Liu P. Y., Barrett R. J. Jr. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. P. 1606–1613.
49. Rolf Bambauer, Reinhard Latzo, Ralf Schiel. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results. – 2013. – P. 395–402.
50. Rose P. G. // Semin. Oncol. 1994. Vol. 21. H. 47–52.
51. 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. – v. 340. – N. 15. – p. 1144–53.
52. Rotman M., Sedlis A., Piedmonte M. R. et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65. P. 169–176.
53. Ryzewska L., Tierney J., Vale C. L., Symonds P. R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 20 (1). CD007406.

54. Sardi J. E., Sananes C. E., Giaroli A. A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial // *Int. J. Gyn. Cancer*. 1998. Vol. 8. P. 441–450.
55. Sedlis A., Bundy B. N., Rotman M. Z. et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol*. 1999. Vol. 73. P. 177–183.
56. Wang S., Zhang D. S., Pan T., et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer. // *Chinese Journal of Cancer*. –2010.– v. 29.– N. 11.– p. 959–63.
57. Whitney C. W., Sause W., Bundy B. N. et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. // *Journal of Clinical Oncology*. –1999.– v.17.– N. 5.– p. 1339–1348.
58. Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., Balima Poma C., Perotto S., Modafarri P., Marta F., Fusco L. Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects // *Сибирский онкологический журнал*. – 2012.– № 3 (51). С. 5–13. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты. Перевод Т. А. Ивановой под редакцией Л. А. Коломиец, С. Г. Афанасьевой. С-14–21.