

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

З.Р.Гулмирзаева

*Ташкентской областной филиал Республиканского Специализированного Научно Практического
Медицинского Центра Онкологии и Радиологии. МЗ РУз.*

Для цитирования: © Гулмирзаева З.Р.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.ЖКМП.-2023.-Т.1-№1.-С

Поступила: 05.02.2023

Одобрена: 06.02.2023

Принята к печати: 05.03.2023

Аннотация Рак шейки матки в последние годы занимает 4 место в структуры онкологических заболеваний и по смертности среди патологии женской репродуктивной системы занимает одно из первых мест. Более 45% больных поступают в онкологические учреждения в III-IV стадиях заболевания. Эффективность лечения во многом зависит не только от стадии опухолевого процесса, но и от степени злокачественности и гистологической структуры опухоли. Основным методом лечения местнораспространенного рака шейки матки является комбинированное лечение в различной последовательности химиолучевой терапии. Из-за распространенности опухоли и резистентности опухоли к лучевой и химиотерапии в последние годы широко используются радиомодификаторы и химиосенсибилизирующие препараты в комбинированном и комплексном лечении. В статье подробно излагается различные методы лечения местнораспространенного рака шейки матки.

Ключевые слова: рака шейки матки, химиотерапия, лучевая терапия, сочетанная лучевая терапия, радиомодификаторы, прогноз заболевания.

МАХАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИНИ КОМБИНИРЛАНГАН ДАВОЛАШ.(АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

З.Р.Гулмирзаева

Ўзбекистон Республикаси ССВ Республика ихтисослашган илмий-амалий бошқармаси

Тошкент вилоят филиали Онкология ва радиология тиббиёт маркази.

Izoh: © Гулмирзаева З.Р.

МАХАЛЛИЙ ТАРҚАЛГАН БАЧОН БЎЙНИ САРАТОНИНИ КОМБИНИРЛАНГАН ДАВОЛАШ. КРТЖ.-2023.-Т.1-№1.-С

Qabul qilindi:05.02.2023

Ko'rib chiqildi:06.02.2023

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2023

Аннотация Сўнги йилларда бачадон бўйни саратони онкологик касалликлар таркибида 4-ўринни эгаллади ва аёлларнинг репродуктив тизими патологиялари орасида ўлим даражаси бўйича биринчи ўринлардан бирини эгаллайди. Беморларнинг 45% дан ортиги касалликнинг III-IV босқичларида онкологик муассасаларга ётқизилади. Даволашнинг самарадорлиги кўп жihatдан нафақат ўсма жараёнининг босқичига, балки хавфлилик даражасига ва ўсимтанин гистологик тузилишига ҳам боғлиқ. Маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратонини даволашнинг асосий усули турли хил хеморадиотерапия кетма-кетлигида комбинацияланган даволашдир. Ўсимтанин тарқалиши ва ўсимтанин нурланиш ва кимётерапияга чидамлилиги туфайли кейинги йилларда комбинацияланган ва комплекс даволашда радиомодификаторлар ва кимёсенсублизация қилувчи дорилар кенг қўлланилмоқда. Мақолада маҳаллий тарқалган бачадон бўйни саратони учун турли хил даволаш усуллари батафсил баён этилган.

Калит сўзлар: бачадон бўйни саратони, кимётерапия, радиация терапияси, комбинацияланган радиация терапияси, радиомодификаторлар, касалликнинг прогнози.

COMBINED TREATMENT OF LOCAL ADVANCED CERVICAL CANCER. (LITERATURE REVIEW)

Z.R.Gulmirzaeva

*Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
of Oncology and Radiology. MH RUz.*

For situation: © Gulmirzaeva Z.R.

COMBINED TREATMENT OF LOCAL ADVANCED CERVICAL CANCER. JCPM 2023.T.1.№1.-С

Received: 05.02.2023

Revised: 06.02.2023

Accepted: 05.03.2023

Abstract In recent years, cervical cancer has taken 4th place in the structure of oncological diseases, and in terms of mortality among the pathology of the female reproductive system, it occupies one of the first places. More than 45% of patients are admitted to oncological institutions in III-IV stages of the disease. The effectiveness of treatment largely depends not only on the stage of the tumor process, but also on the degree of malignancy and the histological structure of the tumor. The main method of treatment for locally advanced cervical cancer is combined treatment in various sequences of chemoradiotherapy. Due to the spread of the tumor and the resistance of the tumor to radiation and chemotherapy, in recent years, radiomodifiers and chemosensitizing drugs have been widely used in combined and complex treatment. The article details the various treatments for locally advanced cervical cancer.

Key words: *cervical cancer, chemotherapy, radiation therapy, combined radiation therapy, radiomodifiers, disease prognosis.*

В 2018 году во всем мире было зарегистрировано 569847 новых случаев и 311 365 случаев смерти от этой патологии. Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований, занимающим 4-е место по заболеваемости и смертности у женщин [1]. В связи с поздней диагностикой и высоким удельным весом (46%) запущенных форм заболевания [2]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике РШМ, в настоящее время в России до 40% женщин обращаются за медицинской помощью уже с распространенной III - IV стадией этого заболевания [3, 4].

Средний возраст больных РШМ составляет 50 - 69 лет, но в последние годы отмечается увеличение частоты выявления различных форм РШМ у женщин молодого возраста 15 - 39 лет, занимая 1-е ранговое место (19,2% по данным на 2007 г.), являясь основной причиной смерти в этой возрастной группе [3]. По прогнозам GLOBOCAN, к 2050 г. заболеваемость РШМ увеличится на 50 %, достигнув более 1 млн новых случаев в год [5]. По данным Белорусского канцеррегистра, наблюдается смещение пика показателей заболеваемости к более молодым возрастным группам, причем наиболее высокий – 32,6 женщин на 100 000 женского населения – соответствует возрасту 45–49 лет [6]. Причем в отдельных регионах удельный вес пациенток с III и IV стадиями достиг 49,7% [6, 7]. Пятилетняя кумулятивная скорректированная выживаемость при РШМ III стадии на 2016 год соответствовала 38,2%, а при IV стадии – 9,4% [8]. В Республике Узбекистан в 2021 году зарегистрировано 1827 больных раком шейки матки, на 100000 населения составил – 5,3. К концу 2021 года 9591 женщин раком шейки матки состоят на диспансерном учете. В 2021 году с I стадией выявлено 12% больных со II стадией - 54,1%, с III стадией – 23,6% и с IV стадией 5,0%. 1 годичная леталь-

ность от рака шейки матки составила – 11,8% [9]. Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных МРРШМ является совместное использование лучевой терапии и химиотерапии. За последние 20 лет несколько крупных рандомизированных исследований показали, что сочетание лучевой терапии с химиотерапией увеличивает выживаемость без прогрессирования при снижении показателей смертности больных распространенным раком шейки матки (МРРШМ) [10].

В настоящее время стандартом лечения местнораспространенного рака шейки матки (МР-РШМ) является химиолучевая терапия с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² [11]. В зависимости от вариантов химиолучевой терапии пациенты распределены по следующим группам:

Группа А (группа контроля, ретроспективная): самостоятельный курс сочетанной лучевой терапии: конформная лучевая терапия на область малого таза, зоны регионарного метастазирования ± парааортальную область (72 пациента);

Группа В (ретроспективная): химиолучевая терапия с цисплатином (40 пациентов);

Группа С (проспективная): химиолучевая терапия в комбинации с ПХТ (иринотекан + цисплатин (39 пациентов));

Группа D (проспективная): химиолучевая терапия с комбинацией паклитаксел + цисплатин (39 пациентов);

Всем больным проводилась идентичная методика сочетанной лучевой терапии: конформная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования с последующей внутриволостной лучевой терапией. В группе В проведено химиолучевое лечение с использованием цисплатина еженедельно на фоне конформного облучения малого таза и зон регионарного метастазирования.

В исследуемых группах (С и D) аналогичный курс лучевой терапии проводился на фоне химиотерапии с использованием схем иринотекан/паклитаксел + цисплатин еженедельно с последующими 2-мя адьювантными курсами ПХТ [12]. На 1 этапе проводилась дистанционная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования на ускорителе электронов Clinac с MLC энергией фотонов 6 – 18 МэВ технологиями 3D CRT, IMRT или RapidArc (VMAT), разовая доза на объем PTV составила 2 Гр, режим облучения – ежедневно 5 дней в неделю до суммарной дозы 50 Гр. На втором этапе всем больным проведена внутриволостная лучевая терапия (ВПЛТ) на аппарате Микроселектрон HDR с источником излучения ^{192}Ir с трехмерным дозиметрическим планированием по КТ/МРТ изображениям, предписанная РД D90 составила 7,5 Гр, лечение проводилось 1 раз в 6 дней до СД D90 30 Гр (4 фракции). Средняя продолжительность курса лучевой терапии составила 60,3 дня. Средняя СД D90 (шейка матки) за весь курс лучевой терапии составила 95,0 иГр. Еженедельное введение химиопрепаратов на фоне ДЛТ осуществлялось в следующих дозах: цисплатин 40 мг/м² в группе В, иринотекан 20 мг/м² + цисплатин 20 мг/м² в группе С, паклитаксел 30 мг/м² + цисплатин 20 мг/м² в группе D. Первое введение проводилось на СОД 2- 10 Гр, запланировано 6 введений. Через 2 недели после окончания внутриволостной лучевой терапии больным в группах С и D проводилось 2 курса адьювантной ХТ по схеме: иринотекан 65 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² в 1,8 дни каждый 21 день либо паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² каждый 21 день, соответственно на фоне премедикации гормонотерапии.

Применение химиолучевой терапии в группах статистически не увеличило общую 3хлетнюю выживаемость при РШМ IIIb стадии: при сочетанной лучевой терапии 84,0% ± 7,5%, химиолучевой терапии с цисплатином 76,2% ± 9,4; в комбинации иринотекан + цисплатин - 77,2% ± 9,1% и паклитаксел + цисплатин - 84,9% ± 7,0% (p > 0,05). Но безрецидивная выживаемость выявлена выше на 1-м году наблюдения в группе химиолучевой терапии с комбинацией иринотекан + цисплатин 96,3% ± 3,6% по

сравнению с сочетанной лучевой терапией 74,2% ± 7,5% (p = 0,049). При 3х летнем наблюдении 75,7% ± 9,6% и 59,0% ± 11,4%, соответственно, p = 0,31. Получено снижение количества местных рецидивов в течении 3х лет в группах химиолучевой терапии с цисплатином и комбинацией паклитаксел + цисплатин на 9,7% по сравнению с группой сочетанно лучевой терапии (100% против 90,3%, p=0,05). Локальный контроль для группе химиолучевой терапии в комбинации иринотекан + паклитаксел составил 94,9% [12]. Значимым аспектом в проблеме МРРШМ является выявление факторов прогноза заболевания. Доказано влияние на течение и прогноз заболевания таких обще известных прогностических факторов как распространение и размер опухоли, глубина инвазии, гистотип опухоли, наличие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах. В то же время существует ряд молекулярных маркеров, оказывающих влияние на биологическое поведение опухоли и часто, по мнению ряда авторов, являющихся более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект [13]. Лучевая терапия является ведущим методом при лечении местнораспространенного РШМ в самостоятельных радикальных программах и важным этапом в комбинированной терапии более 80% больных цервикальным раком [14].

Несмотря на постоянное совершенствование терапевтических программ, дозиметрического обеспечения, внедрение различных вариантов фракционирования дозы и применение радиомодификаторов, тем не менее, до 30–45% больных РШМ умирают от прогрессирования основного заболевания в течение первого года после лучевого лечения. Среди них с каждым годом увеличивается доля больных репродуктивного возраста, что может быть связано с особенностями папилломавирусной инфекции (ПВИ), играющей ключевую роль в цервикальном канцерогенезе [15].

По опубликованным сведениям отечественной и зарубежной литературы пятилетняя выживаемость пациентов РШМ достигает 50% и варьирует от 15% до 80% в зависимости от степени распространения опухолевого процесса, т.е. достаточно большой процент больных умирает от дальнейшего прогрессирования заболевания [16]

Ответственным этапом планирования внутриволостного облучения больных РШМ является обоснование и выбор способа фракционирования дозы излучения, что особенно важно в современных условиях, когда наряду с использованием методик облучения малой мощностью дозы (^{137}Cs), применяется высокая мощность (^{60}Co , ^{192}Ir) [17].

Основная задача планирования лучевой терапии заключается в выборе такого дозиметрического плана и схемы фракционирования дозы во времени, использование которых позволит наилучшим образом решить проблему воздействия на опухолевый очаг и сведет к минимуму возможность возникновения необратимых лучевых осложнений в нормальных органах и тканях. В современной мировой научной литературе активно обсуждаются вопросы о преимуществах использования метода внутриволостного облучения с низкой/средней (LDR/MDR) или высокой мощностью дозы (HDR). Дистанционное облучение первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования (параметрии, наружные, внутренние и общие подвздошные лимфатические узлы) проводилось на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС» или ускорителе электронов 6-18 МВ, а также ускорителе электронов Siemens-Primus, оборудованный многолепестковым коллиматором (МЛК).

Разовая доза в точках А и В 2 Гр, режим облучения - ежедневно 5 раз в неделю, суммарная доза 30 - 40 Гр. Далее переходили ко II этапу лечения. Оценивая непосредственный эффект курса сочетанной лучевой терапии через 2 месяца независимо от используемого радиоактивного источника при внутриволостной ЛТ, неудачи лечения отмечены за счет генерализации опухолевого процесса. Так, выявлено прогрессирование у 1,8% больных в первой (^{60}Co) группе, у 1,5% - во второй (^{137}Cs) и у 5,0% - в третьей (^{192}Ir) группе. При этом клинических признаков неизлеченности в первичном очаге, подтвержденных цитологическими исследованиями, не обнаружено. Показатели выживаемости с учетом стадии оказались выше у больных II стадии РШМ при использовании источников высокой активности. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе с исполь-

зование ^{60}Co и ^{192}Ir составила $71,8 \pm 4,5\%$ и $74,2 \pm 9,3\%$, соответственно, по сравнению с группой больных при использовании источников средней активности (^{137}Cs) - $54,8 \pm 7,5\%$ ($p = 0,02$) [18]. Изучение структуры как общих, так и местных лучевых реакций позволило определить снижение лучевых изменений при применении ^{137}Cs и ^{192}Ir по сравнению с ^{60}Co , а также в случаях проведения дистанционного облучения на ускорителе электронов по сравнению с гамма-облучением.

Стандартным вариантом лечения местнораспространенных форм рака шейки матки (МРРШМ), начиная со II стадии заболевания, является химиолучевое лечение (ХЛЛ) [19]. В последнее время активно обсуждаются новые подходы к комплексному лечению РШМ с включением неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) [20]. Для повышения повреждающего действия лучевой терапии в рамках комбинированного лечения МРРШМ в настоящее время активно применяются радиомодификаторы [18], которые подразделяются на химические (гипергликемия, электроноакцепторные соединения, цитостатики) и физические (искусственная гипоксия, гипербарическая оксигенация, общая и локальная гипертермия). Метод радиомодификации с использованием химиопрепаратов является одним из наиболее доступных и воспроизводимых способов усиления повреждения опухоли при лучевой терапии. Механизмы радиомодификации цитостатиков достаточно разнообразны и связаны главным образом с воздействием на факторы, определяющие радиочувствительность опухолевых клеток (репарация, реоксигенация и продвижение клеток по фазам цикла). В частности, цисплатин нарушает механизмы репарации ДНК опухолевых клеток, подвергшихся облучению. При этом для радиомодификации необходимы дозы препарата значительно меньшие, чем терапевтические [19].

В настоящее время в мировой литературе обсуждается возможность повышения эффективности ХЛТ у больных МРРШМ за счет использования локальной ГТ [23]. Показано, что проведение ХЛТ в сочетании с локальной ГТ обеспечивает высокие показатели объективного ответа опухоли. Так, по данным разных авторов частота полных регрессий опухоли достигает 45,5–88% [24].

Значительные отличия в частоте полных ответов обусловлены тем, что в рамках комбинированного лечения МРРШМ применяются разные дозы СЛТ и схемы химиотерапии. Всем больным МРРШМ в основной и контрольной группах проводилась сочетанная лучевая терапия (СЛТ) в виде дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в стандартном режиме с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 44–48 Гр и внутрисполостной лучевой терапии (ВПЛТ) с РОД 5 Гр 2 дня в неделю до СОД 50 Гр. В зависимости от методики облучения, используемого источника и стадии опухолевого процесса СОД в точках А составила 70–80 Гр, в точках В 50–60 Гр.

Сочетанная лучевая терапия проводилась в два этапа: I этап – использовалась конвенциональная дистанционная гамма-терапия первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования на аппарате «Theratron Equinox» (изотоп Co-60 с $E\gamma = 1,25$ МэВ) в статическом режиме с двух пар встречных полей. Клинический объем облучения (CTV) включал в себя первичный объем (GTV) с потенциальным микроскопическим распространением на шейку матки, матку, ткани параметрия, верхнюю часть влагалища, а также тазовые лимфатические узлы. Планируемый объем облучения (PTV) включал в себя CTV с отступом 10–15 мм для учета подвижности органов и неопределенностей укладки. Размер полей облучения выбирался в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Облучение проводилось в стандартном режиме: ежедневно 5 раз в неделю; 9–10 фракций; разовая доза в точках А и В – 2 Гр; СОД составляла 18–20 Гр. II этап – выполнялось чередование внутрисполостной и дистанционной гамма-терапии. Внутрисполостная лучевая терапия первичного опухолевого очага проводилась на аппарате «MultiSource» (изотоп Co-60 с $E\gamma = 1,25$ МэВ) в режиме: 2 раза в неделю; 10 фракций; разовая доза в точке А составляла 5 Гр, в точке В – 1,5 Гр; СОД в точке А составляла 50 Гр, в точке В – 15 Гр. Конвенциональная дистанционная гамма-терапия зон регионарного метастазирования выполнялась на аппарате «Theratron Equinox» (изотоп Co-60 с $E\gamma = 1,25$ МэВ) в статическом режиме с двух встречных полей. Облучение проводилось в ре-

жиме: 3 раза в неделю; 14–15 фракций; разовая доза в точке А составляла 0,8 Гр, в точке В – 2 Гр; СОД в точке А составляла 11–12 Гр, в точке В 28–30 Гр [20]. Сочетанная лучевая терапия у больных МРРШМ в основной группе проводилась в соответствии с отечественной традицией лучевой терапии гинекологического рака - в два этапа, с включением на первом - дистанционном - этапе в клинический терапевтический объем (CTV) всей области таза, РОД 1,8 - 2Гр, на втором - сочетанном - ДЛТ РОД 2 -2,4Гр проводилась только на область тазовых (обтураторные, пресакральные, наружных, внутренних, общих подвздошных) лимфатических узлов в соответствии с первичной распространенностью опухоли, СОД 44-48Гр, а первичный очаг облучался преимущественно контактно, с применением брахитерапевтических комплексов «АГАТ-ВУ» и «Микроселектрон HDR», с режимами фракционирования 5 – 6 Гр 2 раза в неделю до СОД экв 40 - 50Гр в точке А или по терапевтическому изодозному контуру, соответствовавшему лечебному объему с высоким риском рецидива (HR-CTV).

Последовательное химио-лучевое лечение МРРШМ с соблюдением принципов индивидуализированной визуально-контролируемой лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения больных МРРШМ с достижением 3 летней безрецидивной выживаемости $69\pm 5,2\%$ против $43\pm 3\%$ ($P < 0,001$) по сравнению с традиционной СЛТ без значимого прироста частоты токсических реакций, ранних и поздних осложнений II-IV степени; при этом утрачивается значимость таких ФНП, как распространение опухоли на матку, поражение параметральной клетчатки протяженностью до 2/3 параметрии, эндофитная форма роста первичной опухоли, аденогенная гистологическая форма опухоли при терапевтическом патоморфозе после НАХТ выше II степени, метастатическое поражение обтураторных, внутренних и наружных подвздошных лимфатических узлов.

Проведение последовательного химио-лучевого лечения МРРШМ не улучшает значимо отдаленные результаты при низкодифференцированных, инфильтративно - язвенных формах первичной опухоли, метастатическом поражении общих подвздошных и парааортальных лимфатических узлов, что определяет необходимость

применения альтернативных вариантов терапии. Лучевая терапия и хирургический метод лечения местно-распространенных форм РШМ являются наиболее эффективными и считаются стандартными. Рецидив в зоне облучения возникает с частотой 10–40 % случаев, отдаленные метастазы регистрируются у 35 % пролеченных больных [28]. У 70 % пациенток с III стадией РШМ, у 45 % со II стадией и у 24 % с I стадией имеет место диссеминация опухолевого процесса в первые 5 лет после радикального лечения. На текущий момент тактика ведения пациенток с местно-распространенным РШМ заключается в проведении курса радикальной ХЛТ [27, 30]. Несмотря на доказанную эффективность, результаты лечения остаются неудовлетворительными, более 25 % женщин умирают от прогрессирования заболевания на 1-м году после лечения, рецидив в зоне облучения возникает в 10–40 % случаев, отдаленные метастазы регистрируются у 35 % пациенток.

Отдаленные результаты комбинированного лечения при местнораспространенном раке шейки матки превышают результаты использования только лучевой терапии проведение предоперационной внутриволостной лучевой терапии и химиотерапии не ухудшало технических условий операции и обеспечивало абластичность хирургического вмешательства, что привело к хорошему местно-региональному контролю опухолевого процесса. Все больные, которым было проведено такое лечение, в настоящее время не имеют признаков местного рецидива заболевания, что позволяет прогнозировать дальнейшее улучшение отдаленных результатов комбинированного и комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки. Предложенная схема предоперационной химио лучевой терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака шейки матки IIb стадии в условиях радиомодификации озон-кислородной смесью характеризуется высокими показателями лечебного патоморфоза IV степени опухолевой ткани, достигающего 47,2%. Сравнительный анализ одно- и трехлетней выживаемости в зависимости от метода лечения показал преимущества применения озон-кислородной смеси в комплексном лечении больных местно-распро-

страненным плоскоклеточным раком шейки матки IIb стадии. Одногодичная и трехлетняя выживаемость у больных основной группы оказалась достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы: 92,3 и 70,3% к 70,8 и 58,8% соответственно [20]. Таким образом, проведенный анализ данные литературы показывают, что в лечении местнораспространенного рака шейки матки комбинированное лечение является перспективным, особенно при совместном применении с радиомодификаторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., А.В.Люстик, А.В.Ульянова, С.Л.Вашакмадзе «Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников» Практическая Онкология Т. 10, № 2 – 2009.
2. Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Рак шейки матки, Москва: Эко-Вектор,, 2018.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 463 с. [Bokhman Ya.V. Gynecological oncology: a guideline. Leningrad: Meditsina, 1989.63 p. (In Russ.)].
4. Важенин А.В. Особенности многокомпонентного лечения запущенных форм рака шейки матки с применением индукционной полихимиотерапии. Очерки лучевой терапии рака шейки матки. Челябинск, 2002. С. 144–2002..
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2005 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18, №2. (прил. 1). – С. 90-120..
6. Дубинина А.В. «Сравнительная оценка эффективности стандартного и ускоренного режимов фракционирования дозы при внутриволостном облучении больных раком шейки матки IIb-IVb стадий» авторефератнаучнойстепеникандидатнаук.Москва2020.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность, Москва, 2019.
8. Кравец О.А., «Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза),» Москва, 2010.
9. Крейнина Ю.М., «Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местнораспространенного рака шейки матки,» Москва, 2011.
10. Панов А.В., Бурмистров М.В.,

Зинченко С.В., Рагинов И.С., Миндубаев Э.Ю., Маненков П.М., «Метод комбинированной радиомодификации в етод комбинированной радиомодификации в комплексном лечении местно-распространенного омplexном лечении местно-распространенного рака шейки матки,» *поволжский онкологический вестник, №2, pp.31-35, 2014.*

11. Петрова Г. В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки в России // *Рос. онкол. журн.* – 2003. – № 5. – С. 36-38..

12. Романова Е.А., «Современная лучевая терапия в комбинированном лечении распространенного рака шейки матки,» Москва, 2019.

13. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008–2017) / Под ред. О.Г. Суконко. – Минск, 2018. – 284 с. .

14. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008–2017) / Под ред. О.Г. Суконко. – Минск, 2018. – 284 с..

15. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2009 – 2018) / Под ред. О.Г. Суконко. – Минск, 2019. – 420 с.

16. Тилляшайхов М.Н; Ибрагимова Ш.Н; Жанклич С.М., Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2021 году, Ташкент: Халк, 2022, pp. 64-69.

17. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Автоматизированная лучевая терапия злокачественных опухолей женской половой системы. – М., Медицина, 2006. – 160с..

18. Шакирова Э.Ж., «Современные подходы к диагностике и лечению местнораспространенного рака шейки матки,» Уфа, 2008.

19. Шпилёва О.В., «Химиолучевое лечение в условиях локальной гипертермии больных местнораспространенным раком шейки матки,» Томск, 2022.

20. «Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials.,» *Eur J Cancer*, т. 39, № 17, p. 2470–86, 2003.

Информация об авторах:

© ГУЛМИРЗАЕВА З.Р. - Ташкентской областной филиал Республиканского Специализированного Научно Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии. МЗ РУз.

Муаллиф ҳақида маълумот:

© ГУЛМИРЗАЕВА З.Р.- Ўзбекистон Республикаси ССВ Республика ихтисослашган илмий-амалий бошқармаси Тошкент вилоят филиали Онкология ва радиология тиббиёт маркази.

Information about the authors:

© GULMIRZAEVA Z.R. - Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. MH RUz.