

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ІІВ СТАДІЇ

А.Є. Крижанівська

*Івано-Франківський національний медичний університет
Курс онкології (зав. - доц. А.Є. Крижанівська)*

Реферат

На сьогодні остаточно не опрацьовано тактику лікування хворих на рак шийки матки ІІВ стадії, а у стандартах діагностики і лікування є різні варіанти лікування цієї патології і вибір найбільш оптимального, зазвичай, залежить від суб'єктивної думки лікаря.

Мета - підвищити ефективність лікування хворих на рак шийки матки ІІВ стадії, шляхом застосування неоад'ювантної хіміотерапії у комбінованому лікуванні.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати лікування 153 хворих на рак шийки матки ІІВ стадії, які отримали радикальне лікування в Івано-Франківському ОКОД від 1998 до 2013 рр.

Результати й обговорення. Отримано практично однакові результати безпосередньої відповіді пухлини після завершення передопераційного лікування у групах хворих, які отримували хіміотерапію та променеву терапію. Комбінований метод лікування раку шийки матки ІІВ стадії із використанням неоад'ювантної хіміотерапії дозволив зменшити кількість ускладнень, які виникають при застосуванні на передопераційному етапі променевої терапії. Вдалося досягти резектабельності пухлини у 87,1% хворих, які отримували хіміотерапію у порівнянні із 77,9% хворих, які отримували променеву терапію. При передопераційному застосуванні хіміотерапії створюються об'єктивні умови для реалізації максимально можливого ефекту антибластомної дії, що відповідає принципам абластики операційних втручань. Не виявлено вірогідної різниці у показниках післяопераційних ускладнень у двох групах хворих.

Висновок. Отже, за попередніми даними, неоад'ювантна хіміотерапія у комбінованому лікуванні хворих на рак шийки матки ІІВ стадії є малотоксичним і ефективним методом передопераційного лікування, який дозволяє досягти резектабельності пухлини у 87,1% випадків та забезпечує високий ступінь лікувального патоморфозу злоякісної пухлини.

Ключові слова: рак шийки матки, ІІВ стадія, хіміотерапія, комбіноване лікування, безпосередні результати

Abstract

THE IMMEDIATE RESULTS OF THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER STAGE IIB

A.E. KRYZHANIVSKA

National Medical University in Ivano-Frankivsk

To the present time there is no finally tactic of treatment of patients with cervical cancer of IIB stage, but in the

standards of diagnostics and treatment there are different variants of treatment of this pathology and a choice, as a rule, depends on subjective opinion of doctor.

Aim - to promote efficiency of treatment of patients with cervical cancer of IIB stage, by application of neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment.

Methods. The results of treatment are analysed of 153 patients with cervical cancer of IIB stage, which have got radical treatment in Ivano-Frankivsk regional clinic of oncology from 1998 to 2013 years.

Results. The identical results of direct answer of tumour are got after completion of preoperative treatment in the sick groups, which have got a chemotherapy and radial therapy. Combined method of treatment of cervical cancer of IIB stage with using neoadjuvant chemotherapy allows to decrease the amount of complications which arise up at application on the preoperative stage of radial therapy. It was succeeded to attain resectability in 87,1% patients, which have got a chemotherapy, as compared to 77,9% patients which have got radial therapy. At preoperative application of chemotherapy the objective terms are created for realization of maximally possible effect of antitumoral action which answers principles of ablastics of operating interferences. It is not discovered reliable difference in the indexes of postoperative complications in the both groups of patients.

Conclusion. Thus, according to preliminary data, neoadjuvant chemotherapy in combined treatment of patients with stage IIB of cervical cancer is slightly toxic and effective method of pre-treatment, which allows for resectable tumors in 87.1% cases and provides a high degree of medical pathomorphosis cancer.

Keywords: cervical cancer, stage IIB, chemotherapy, combine treatment, immediate results

Вступ

В Україні, рак шийки матки (РШМ) займає одне із провідних місць у структурі онкологічної захворюваності. За даними Національного канцер реєстру РШМ посідає 2-е місце серед онкогінекологічної патології, 5-е місце серед усіх злоякісних пухлин у жінок, та 6-е місце у структурі смертності від злоякісних новоутворів [1].

Стандартним лікуванням інвазійного РШМ є комбінований метод, але на сьогодні є розбіжності у лікуванні ІІВ стадії. Згідно клінічної класифікації РШМ FIGO (2006 р.), критерієм ІІВ стадії є інфільтрація параметріїв, що не доходить до стінок тазу, стадія РШМ визначається

на основі клінічних даних. Застосування УЗД, КТ, МРТ або ПЕТ впливають на план лікування, але не є основою для зміни клінічної стадії. Це пов'язано із тим, що ці методи дослідження не завжди доступні й інтерпретація їх результатів варіабельна [4, 8]. При порівнянні вислідів клінічного стадіювання, МРТ і КТ, які було проведено перед хірургічним втручанням у хворих із місцевопоширеним РШМ (стадія ІВ і вище), із вислідами патогістологічного дослідження, виявлено, що чутливість була низькою як при клінічному стадіюванні за FIGO, так й КТ (42%) і МРТ (53%) [8], збіг клінічного і хірургічного діагнозів у хворих на РШМ спостерігався у 62-67,7% випадків [11].

У літературі є дані про хірургічне лікування РШМ ІВ стадії в основному японських (P. Suprasert, J. Srisomboon, T. Kasamatsu, 2005), а також деяких європейських авторів. За даними цих авторів дійсне залучення у процес параметріїв при цій стадії є лише у 21-55% випадків, тобто у 1/2-4/5 пацієнток має місце завищення клінічної стадії. Розбіжність між клінічною і хірургічною стадіями пов'язана із неможливістю клінічно відрізнити інвазію у параметрій від запальних, злукових змін, ендометріозу, а отже у 50-80% хворих РШМ ІВ стадії можуть бути радикально оперовані [3, 7, 12].

При стосуванні променевої терапії (ПТ), як самостійного методу лікування серед хворих на РШМ ІВ стадії, показники 5-річного виживання становлять від 42 до 64,2%, а при комбінованому лікуванні 55,2 до 76,9% [3, 5, 13]. Збільшення кількості хворих на РШМ молодого віку спонукає до перегляду традиційних схем лікування, тобто застосування ПТ на передопераційному етапі, яка викликає передчасну інволюцію тканини яєчника та супроводжується численними ускладненнями, які відтермінують проведення операції, погіршують її технічне виконання і, як наслідок, збільшують тривалість лікування [6, 13].

Роль неoad'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) у лікуванні РШМ активно обговорюється протягом останніх двох десятиліть. Поряд із хіміопробним лікуванням вивчається можливість застосування при місцевопоширеному РШМ неoad'ювантної ПХТ із наступною радикальною операцією [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15], проводяться

численні рандомізовані дослідження із порівняння ефективності різних схем ПХТ.

Отже, до сьогодні остаточно не опрацьовано тактики лікування хворих на РШМ ІВ стадії, а у стандартах діагностики і лікування є різні варіанти лікування цієї патології, і вибір найоптимальнішого, зазвичай, залежить від суб'єктивної думки лікаря. В Україні залишаються невинновдані низькі показники комбінованого або комплексного лікування РШМ ІВ стадії, при застосуванні яких, можливо покращити показник 5-річного виживання.

Мета дослідження - підвищити ефективність лікування хворих на РШМ ІВ стадії, шляхом застосування неoad'ювантної ХТ у комплексному лікуванні.

Матеріал і методи

Проаналізовано результати лікування 153 хворих на РШМ ІВ стадії, які отримали радикальне лікування в Івано-Франківському ОКОД від 1998 до 2013 років. Критерієм відбору хворих був плоскоклітинний РШМ ІВ стадії, який було верифіковано у всіх хворих при морфологічному дослідженні пухлини шийки матки. Діагноз РШМ встановлювали, враховуючи клінічну картину, гінекологічний огляд (розміри первинної пухлини, стан склепінь та параметріїв), вислиди цитологічного і гістологічного досліджень прицільної біопсії пухлини та результати додаткових методів обстеження (цистоскопія, ректороманоскопія, рентгенографія ОГК, УЗД та МРТ органів черевної порожнини і малого тазу).

За схемами лікування пацієнток поділено на 2 групи:

- 1 група (85 хворих) - неoad'ювантна системна ПХТ за схемою FP (цисплатин 100 мг/м², 5-фторурацил 1000 мг/м² від 1-го до 4-ого дня) 2-3 курси кожні 3 тижні, операційне втручання в об'ємі пангістеректомії III типу, при необхідності післяопераційний курс ПТ;
- 2 група (68 хворих) - передопераційний курс дистанційної ПТ по 2 Гр до сумарної дози 30 Гр із потенціюванням цисплатином 40 мг/м² щотижня, операційне втручання в об'ємі пангістеректомії III типу, післяопераційний курс ПТ при потребі.

Результати неoad'ювантного лікування оцінювали за ступенем регресії пухлини (змен-

шення її розмірів, зникнення симптомів перифокального запалення, некроз пухлинної тканини) та УЗД та МРТ даних перед і після кожного курсу ПХТ, а також проводили оцінку хіміотоксичного впливу. Результати оцінювали згідно із критеріями RECIST, до яких включені такі показники, як повна регресія (ПР) та часткова регресія (ЧР) пухлини, стабілізація процесу (СП) та прогресування захворювання (ПЗ). Відповідь пухлини класифікували як ЧР при зменшенні найбільших її діаметрів на 50% і більше, як СП - регресія менше 50% або відсутність змін у пухлині, достатніх, щоб кваліфікувати результат лікування як часткову регресію або ПЗ (порівнюються максимальні розміри мішеней), як ПЗ - діагностується на підставі реєстрації зростання найбільших діаметрів утворення не менше ніж на 20% та/або появи додаткових новоутворень [7, 8].

Післяопераційну дистанційну ПТ (до сумарної вогнищевої дози 40 Гр) призначали після отримання результатів гістологічного дослідження препарату при наявності метастаз у лімфатичних вузлах, глибокій інвазії пухлини та наявності лімфосудинної інвазії.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили із використанням стандартного пакету програм Statistica 6.0. Базу даних сформували на базі таблиць Ms Excel. Статистичне опрацювання якісних (категорійних) даних проводили шляхом розрахунку показника частки різних клінічних виявів, їх важкості, тощо, на 100 обстежених у кожній групі (у %). Вірогідність (довірчі межі) отриманих показників підтверджували шляхом розрахунку похибки ($\pm m$) для відносних величин за формулою:

$$m_P = \pm \sqrt{\frac{Pq}{n}}, \quad (1)$$

де P - відносна величина, частота ознаки на 100 оглянутих; q=100-P; n - чисельність вибірки [Forthofer R. N. Biostatistics, p. 182-185].

Оцінку вірогідності різниці показників частоти у різних групах спостереження та перевірку

нульової гіпотези здійснювали шляхом розрахунку критерію відповідності хі-квадрат (χ^2) Пірсона.

Результати й обговорення

Поділ пацієнток за віком: I група - 45,7 \pm 8,1 років, II група - 49,0 \pm 8,7 років.

Після 3-х курсів ПХТ проведено оцінку ступеню регресії пухлини (табл. 1) - ПР настало у 20 (23,5%) хворих I групи та 20 (29,4%) хворих II групи, ЧР - у 45 (52,9%) хворих та 32 (47,1%) хворих, СП - у 12 (14,1%) хворих та 10 (14,7%) хворих, ПЗ - у 8 (9,4%) хворих та 6 (8,8%) хворих, відповідно, I та II групи. Не виявлено вірогідної різниці ($p > 0,05$) у показниках відповіді пухлини на I-му етапі лікування.

Також ми комплексно оцінювали ступінь токсичності ПХТ і ПТ за даними шкали токсичності ВООЗ. Характеристику ускладнень після 1-ого етапу лікування наведено у табл. 2. Лейкопенія I-II ступеню виникла у 23,5% пацієнтів I групи та 42,6% хворих II групи, анемія I-II ступеню виникла у 37,6% та 47,1%, відповідно, у пацієнтів I та II групи, вірогідної різниці у показниках гематологічної токсичності не виявлено ($p > 0,05$). При аналізі показників негематологічної токсичності, відмічено вірогідну різницю у I та II групах ($p < 0,05$), але ці ускладнення ліквідовували призначенням антиеметиків. Окрім цього, тільки у пацієнток II групи були такі ускладнення, як загострення хронічних аднекситів у 3 (4,4%) хворих, променевиї цистит у 15 (22,1%) хворих та променевиї ректит у 10 (14,7%) хворих. Пацієнткам, у яких виникали загострення хронічних аднекситів, пельвіоперитоніт, променевиї ректити і цистити, ПТ припиняли на час лікування цих ускладнень.

Через 3 тижні після останнього курсу ПХТ або після ПТ, 74 (87,1%) хворим I групи та 53 (77,9%) хворим II групи проведено хірургічне втручання в об'ємі пангістеректомія III типу. У

Таблиця 1

Результати I етапу лікування хворих на РШМ

Групи хворих	Відповідь пухлини на I етап лікування			
	ПР	ЧР	СП	ПЗ
I група (n=85)	20 (23,5 \pm 4,6%)*	45 (52,9 \pm 5,4%)*	12 (14,1 \pm 3,8%)*	8 (9,4 \pm 3,2%)*
II група (n=68)	20 (29,4 \pm 5,5%)*	32 (47,1 \pm 6,1%)*	10 (14,7 \pm 4,3%)*	6 (8,8 \pm 3,4%)*

У дужках наведено частоту (% $\pm m$) кожного ступеню відповіді;

* $p > 0,05$ - вірогідність показників при порівнянні I та II групи

Таблиця 2

Характеристика ускладнень після 1-ого етапу лікування

Ускладнення	Досліджувані групи			
	I група (n=85)		II група (n=68)	
	абс.	%±m	абс.	%±m
<u>Показники гематологічної токсичності:</u>				
анемія 1 ст.	28	32,9±5,1	22	32,4±5,7
анемія 2 ст.	4	4,7±2,3	10	14,7±4,3
всього (анемія)	32	37,6±5,3*	32	47,1±6,1*
лейкопенія 1 ст.	18	21,2±4,4	22	32,4±5,7
лейкопенія 2 ст.	2	2,3±1,6	7	10,3±3,7
всього (лейкопенія)	20	23,5±4,6*	29	42,6±6,0*
<u>Показники негематологічної токсичності:</u>				
тошнота/рвота 1 ст.	57	67,1±5,1	28	41,2±6,0
тошнота/рвота 2 ст.	12	14,1±3,8	5	7,4±3,2
всього	69	81,2±4,2**	33	48,5±6,1**
<u>Загострення хронічних запальних процесів, променеві пошкодження:</u>				
загострення хронічних аднекситів	-	-	3	4,4±2,5
променевий цистит (1-2 б.)	-	-	15	22,1±5,0
променевий ректит (1-2 б.)	-	-	10	14,7±4,3
променевий вагініт (1-2 б.)	-	-	51	75,0±5,3

* $p > 0,05$ - вірогідність показників при порівнянні I та II групи;** $p < 0,05$ - вірогідна різниця за даними ускладненнями

11 (12,9%) пацієток I групи та 15 (22,1%) пацієток II групи не вдалося перевести процес із нерезектабельного у резектабельний, було призначено повний курс поєднано-променевої терапії.

У хворих II досліджуваної групи, які отримували передопераційне опромінення на I-му етапі лікування, при виконанні хірургічного втручання збільшувалася крововтрата, виникали технічні труднощі у процесі видалення лімфатичних вузлів і відсепарування сечового міхура і прямої кишки від шийки матки через розвиток фіброзно-склеротичних змін у параметральній, параректальній і паравезикальній клітковині. У хворих досліджуваних груп метастатичне уражен-

ня регіонарних лімфатичних вузлів (табл. 3) виявлено у 15 (17,6%) пацієнтів I групи та 8 (11,8%) пацієнтів II групи.

Проаналізовано ступінь лікувального патоморфозу (табл. 4): патоморфоз I ступеню виявлено у 3 (4,1%) хворих I групи і у 2 (3,8%) хворих II групи, II ступеню - у 46 (62,2%) і у 20 (37,7%), III ступеню - у 13 (17,6%) і у 11 (20,8%) та IV ступеню - у 12 (16,2%) і 20 (37,7%), відповідно, у I та II групах хворих. Отож, лікувальний патоморфоз вірогідно відрізнявся ($p < 0,05$) у I та II досліджуваних групах для II та IV ступеню патоморфозу. Морфологічне і морфометричне дослідження операційного матеріалу показало, що

Таблиця 3

Післяопераційне стадіювання в досліджуваних групах

Стадія захворювання	Досліджувані групи					
	I група (n=85)		II група (n=68)		Всього (n=153)	
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
pT _{2b} N ₀ M ₀	59	69,4±5,0*	45	66,2±5,7*	102	66,7±3,8
pT _{2b} N ₁ M ₀	15	17,6±4,1*	8	11,8±3,9*	25	16,3±3,0
T _{2b} N _x M ₀	11	12,9±3,6*	15	22,1±5,0*	26	17,0±3,0
Всього	85	100,0	68	100,0	153	100,0

* $p > 0,05$ - вірогідність показників при порівнянні I та II групи

Таблиця 4

Ступінь лікувального патоморфозу

Групи хворих	Відповідь пухлини на I етап лікування			
	I ступінь	II ступінь	III ступінь	IV ступінь
I група (n=74)	3 (4,1%±2,3)*	46 (62,2%±5,6)**	13 (17,6%±4,4)*	12 (16,2%±4,3)**
II група (n=53)	2 (3,8%±2,6)*	20 (37,7%±6,7)**	11 (20,8%±5,6)*	20 (37,7%±6,7)**

У дужках наведено частоту (%±m) кожного ступеню відповіді; * $p > 0,05$ - вірогідність показників при порівнянні I та II групи; ** $p < 0,05$ - вірогідність показників при порівнянні I та II групи

Частота післяопераційних ускладнень в досліджуваних групах хворих

Ускладнення	Групи хворих					
	I група (n=74)		II група (n=53)		Всього (n=127)	
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
Заочеревинні лімфатичні кисти	27	36,5±5,6	18	34,0±6,5	45	35,4±4,2
Перикультіт	1	1,4±1,3	2	3,8±2,6	3	2,4±1,3
Кровотеча	1	1,4±1,3	2	3,8±2,6	3	2,4±1,3
Гематома передньої черевної стінки	1	1,4±1,3	-	-	1	0,8±0,8
Всього	30	40,5±5,7	22	41,5±6,8	52	40,9±4,4

лікувальний патоморфоз після застосування передопераційної ПХТ дозволяє досягти девіталізації пухлини, що співпадає із клінічним ефектом. Отже, при передопераційному застосуванні ПХТ створюються об'єктивні умови для реалізації максимально можливого ефекту антибластомної дії, що відповідає принципам абластики операційних втручань.

Інтраопераційні ускладнення не спостерігали у двох групах. Основними післяопераційними ускладненнями були заочеревинні лімфатичні кисти. Частота виникнення післяопераційних ускладнень у досліджуваних групах, відповідно, становила: I група - у 30 (40,5%) хворих, II - 22 (41,5%) (табл. 5). Отже, вірогідної різниці у показниках післяопераційних ускладнень не відмічено. Післяопераційної летальності в обох групах не було.

Висновки

Попередні результати дослідження показали, що комбінований метод лікування РШМ ПІВ стадії із використанням неoad'ювантої ПХТ є малотоксичним і ефективним методом передопераційного лікування, дозволяє зменшити кількість ускладнень, які виникають при застосуванні на передопераційному етапі ПТ. Застосування неoad'ювантої ПХТ у комбінованому лікуванні хворих на РШМ ПІВ стадії дозволяє досягти резектабельності пухлини у 87,1% випадків та забезпечити абластику хірургічного втручання і високий ступінь лікувального патоморфозу злоякісної пухлини.

Література

1. Cancer in Ukraine, 2009-2010/ Z.P Fedorenko, A. Haysenko, L.A Gulak and others. // Bulletin of the National Cancer Registry. - 2011. - № 12. - P. 57-58. Ukrainian (Рак в Україні, 2009-2010/ З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак та ін. // Бюлетень Національного канцер-реєстру. - 2011. - № 12. - С. 57-58.)

2. Vinnitska A.B Neoadjuvant chemotherapy as part of a combined treatment of patients with cervical cancer / A. Vinnitska // Ukrainian Medical Journal. - 2004. - № 3 (41). - P. 95-98. Ukrainian (Вінницька А.Б. Неoad'ювантна хіміотерапія як складова частина комбінованого лікування хворих на рак шийки матки / А.Б. Вінницька // Український медичний часопис. - 2004. - № 3 (41). - С. 95-98.)

3. Morhov K.Y Actual questions surgical treatment of cervical cancer / K. Morhov, V.M Nechushkyna, V. Kuznetsov // Prakt. Oncology. - 2009. - Т.10., № 2. - P. 93-100 Russian (Морхов К.Ю. Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки/ К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкіна, В.В. Кузнецов // Практ. онкология. - 2009. - Т.10., № 2. - С. 93-100)

4. Sukhina A.M Comparative analysis of the effectiveness of different schemes combined treatment of patients with cervical cancer / A. Sukhina, O.A Mihanovskyy, V.S Sukhin et al. // Radiation diagnostics, radiotherapy. - 2006. - № 2. - P. 71-75. Ukrainian (Сухіна О.М. Порівняльний аналіз ефективності різних схем комбінованого лікування хворих на рак шийки матки / О.М. Сухіна, О.А. Міхановський, В.С. Сухін та ін. // Променева діагностика, променева терапія. - 2006. - № 2. - С. 71-75.)

5. Tyulyandyn S.A Nymyoluchevaya therapy locally locally advanced cervical cancer / S.A Tyulyandyn, L.A Maryina // Abstracts VII n. Oncologist. conf. - Moscow. - 2003. - P. 86-92 Russian (Тюляндін С.А. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки/ С.А. Тюляндін, Л.А. Мар'їна // Тезиси VII рос. Онколог. конфер. - Москва. - 2003. - С. 86-92)

6. Gadducci A. Clinicopathological variables predictive of clinical outcome in patients with FIGO stage Ib2-IIb cervical cancer treated with cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy / Gadducci A., Teti G., Barsotti C. et al. // Anticancer research. - 2010. - Vol. 30. - P. 201-208

7. Gonzales-Martin A. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. / Gonzales-Martin A., Gonzalez-Cortijo L., Carballo N. et al. // Gynecol. Oncol. 110 (3 Suppl. 2): S36-40, 2008

8. Hricak H. Role of Imaging in Pretreatment Evaluation of Early Invasive Cervical Cancer: Results of the Intergroup Study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183 / Hedvig Hricak, Constantine Gatsonis, Dennis S. Chi at al. // J. of clinical oncology. - 2005. - Vol. 23, № 36. - P. 9329-9337

9. Lissoni A. A phase II, randomized trial of neoadjuvant 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. / A. Lissoni, N. Colombo, A. Pellegrino et al. *Ann. Oncol.* 20: 660-665, 2009.
10. Rose P.G. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? / Rose PG // *Ann. Oncol.* 17 (Suppl. 10): 224-229, 2006
 11. Obrzut B. Discrepancies between clinical and surgical-pathologic staging of cervical carcinoma / B. Obrzut, A. Skret, Marzanna O. et al. // *Ginekol Pol.* - 2006. - Vol. 77(7). - P. 510-515.
 12. Sala P. Is magnetic resonance imaging useful in early evaluation of women on neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer? / P. Sala, P. Marchiole, G. Cittadini // *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(1):31-6.
 13. Vale C. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. / Vale C., Tierney J., Stewart L. et al. // *J. Clin. Oncol.* 26: 5802-5812, 2008.
 14. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD008285. DOI: 10.1002/14651858.CD008285.
 15. Zhonghua Zhong, Liu Za Zhi. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin or carboplatin for patients with locally advanced uterine cervical cancer. / Zhang R, Li B, Bai P. et al. // 2011 Aug;33(8):616-20.