

## СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИРАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ ЦИСПЛАТИНОМ И ГЕМЦИТАБИНОМ — НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ОНКОЛОГИИ АЗЕРБАЙДЖАНА

*Джамиль Азизович Алиев, Иса Гусейнович Исаев, Кямал Сабир оглы Акперов\*, Эльчин Гаджи оглы Гулиев, Нигяр Расим кызы Алиева, Нигяр Сабеддин кызы Алиева*

*Национальный центр онкологии, г. Баку, Азербайджан*

*Поступила 26.04.2017; принята в печать 11.07.2017.*

**Реферат**

**DOI: 10.17750/КМЖ2017-884**

**Цель.** Изучение непосредственных результатов химиолучевой терапии местно-распространённого рака шейки матки с применением цисплатина и гемцитабина.

**Методы.** В статье проанализированы результаты обследования и лечения 128 больных раком шейки матки IIIA–IIIB стадии. Возраст пациенток колебался от 31 до 76 лет. Дистанционную лучевую терапию проводили в разовой очаговой дозе 1,8 Гр до суммарной дозы 45 Гр, брахитерапия с высокой мощностью дозы состояла из 4 фракций по 7,0 Гр. В первой группе больные получали еженедельные инфузии цисплатина (в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>), во второй — полирадиосенсибилизацию цисплатином (40 мг/м<sup>2</sup>) и гемцитабином (75 мг/м<sup>2</sup>).

**Результаты.** Химиолучевая терапия с применением полирадиосенсибилизации по сравнению со стандартной химиорадиотерапией позволила значительно улучшить непосредственные результаты лечения пациенток с местно-распространёнными формами рака шейки матки, что было особенно заметно при таких неблагоприятных факторах, как аденокарцинома шейки матки и IIIB стадия заболевания. Ранняя токсичность лечения была более выражена во второй группе, но эффективно купировалась с помощью симптоматической терапии и не была причиной перерывов в лечении.

**Вывод.** Сочетание конформной дистанционной лучевой терапии, внутрисполостной брахитерапии с высокой мощностью дозы и конкурентной полихимиотерапии цисплатином и гемцитабином практически осуществимо и достаточно безопасно; химиолучевая терапия с применением полирадиосенсибилизации улучшает непосредственные результаты лечения рака шейки матки при допустимом уровне побочных явлений.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, полирадиосенсибилизация, химиолучевая терапия, гемцитабин.

### COMBINED RADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER WITH THE USE OF POLYRADIOSENSITIZATION WITH CISPLATIN AND GEMCITABINE — IMMEDIATE TRIAL RESULTS OF AZERBAIJAN NATIONAL CENTER OF ONCOLOGY

*J.A. Aliyev, I.H. Isayev, K.S. Akbarov, E.H. Guliyev, N.R. Aliyeva, N.S. Aliyeva*

*National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan*

**Aim.** Study of immediate results of chemoradiotherapy of locally advanced cervical cancer with the use of polyradiosensitization with cisplatin and gemcitabine.

**Methods.** The article analyzes diagnostic and treatment results of 128 patients with IIIA–IIIB stage cervical cancer. The age of patients varied between 31 and 76 years. External beam radiotherapy was performed with 1.8 Gy fraction up to a total dose of 45 Gy, high dose rate brachytherapy consisted of four 7.0 Gy fractions. Patients from group 1 received weekly infusions of cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>) and from group 2 — polyradiosensitization with cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>) and gemcitabine (75 mg/m<sup>2</sup>).

**Results.** Chemoradiotherapy with the use of polyradiosensitization compared to standard chemoradiotherapy allowed significant improving of immediate results of treatment of patients with locally advanced cervical cancer, which was particularly prominent in such unfavorable cases as cervical adenocarcinoma and IIIB stage of the disease. Early toxicity of the treatment was higher in group 2 but effectively resolved with symptomatic supportive treatment and did not lead to interruptions in radiotherapy.

**Conclusion.** Combination of conformal external beam radiotherapy, high dose rate intracavitary brachytherapy and concurrent polychemotherapy with cisplatin and gemcitabine is feasible and reasonably safe; chemoradiotherapy with the use of polyradiosensitization improves immediate results of the treatment of cervical cancer with acceptable level of toxicity.

**Keywords:** cervical cancer, polyradiosensitization, chemoradiotherapy, gemcitabine.

Рак шейки матки (РШМ) остаётся одной из основных причин женской смертности по всему миру. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируют около 500 000 больных РШМ, что составляет 5% всех онкологических заболеваний, и приблизительно 200 000 женщин погибают с этим диагнозом [1, 2].

В Азербайджане РШМ занимает второе место после рака молочной железы в структуре женской онкологической патологии. Интенсивный показатель заболеваемости среди женщин фертильного возраста за 2015 г. составил 3,8 на 100 тыс. женского населения [3]. Следует отметить, что несмотря на высокую результативность и широкую доступность диагностических мероприятий при РШМ, у большинства пациенток в нашей стране на момент об-

ращения к врачу диагностируют РШМ в поздних, местно-распространённых стадиях, например у 74% больных заболевание диагностируют в стадиях IIВ–IIIВ [4].

Лучевая терапия служит ведущим компонентом мультимодальной терапии РШМ, которая состоит из сочетания дистанционной лучевой терапии и внутрисполостной брахитерапии. В качестве самостоятельного метода или как компонент комбинированного лечения лучевую терапию используют более чем у 90% больных РШМ [5].

Сегодня стандартными методами лечения больных РШМ I–IIА стадий служат хирургический или радиотерапия, а IIВ–IVА — конкомитантная (конкурентная, одновременная) химиорадиотерапия с использованием цисплатина [6]. Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии заболевания составляют 92–98, 60–82 и 25–37% при I, II и III–IVА стадиях РШМ соответственно [7, 8].

Одновременное использование химио- и лучевой терапии у больных с местно-распространённым РШМ, по данным литературы, приводит к уменьшению частоты развития отдалённых метастазов, местных рецидивов, снижению риска смерти и повышению 5-летней выживаемости в среднем на 10–20% по сравнению с лучевой терапией, проведённой в самостоятельном варианте [9]. Преимущества одновременной химиолучевой терапии — укорочение потенциального времени лечения, минимизация риска развития перекрёстной резистентности опухолевых клеток из-за отсутствия временного промежутка между этими двумя методами лечения (радиотерапия и химиотерапия), радиомодифицирующее действие химиотерапевтических препаратов [10].

С целью повышения радиочувствительности опухоли вдобавок к цисплатину мы применяли гемцитабин. Потенциальный радиосенсибилизирующий эффект гемцитабина обусловлен его свойством блокировать фермент рибонуклеотидредуктазу, который участвует как в восстановлении повреждённой, так и в синтезе новой дезоксирибонуклеиновой кислоты [11, 12].

Для оценки эффективности той или иной программы лечения наиболее достоверны показатели выживаемости (3-, 5-летней, общей, безрецидивной) и качества жизни. Однако для оценки предварительных, ран-

них результатов лечения, которые зачастую бывают прогностическими факторами отдалённых результатов, можно анализировать такие показатели, как ответ опухоли на лечение (полная и частичная регрессия, стабилизация, прогрессирование) и ранние лучевые реакции [13].

Исходя из всего вышесказанного, в отделении лучевой терапии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики начато исследование, цель которого — изучение результатов конкурентной химиолучевой терапии местно-распространённого РШМ с применением полирадиосенсибилизации цисплатином и гемцитабином.

Основой для выполнения настоящего исследования послужили результаты обследования и лечения 128 больных РШМ IIА–IIIВ стадий, которые находились на лечении в клинике Национального центра онкологии в 2015–2017 гг. Возраст больных колебался от 31 до 76 лет. Большинству больных (54,1%) было 40–60 лет.

Объём обследования пациенток состоял из следующего. Измеряли рост, массу тела, площадь поверхности тела. После клинического осмотра больных подвергали всестороннему лабораторно-инструментальному обследованию, которое включало изучение показателей периферической крови (общий и биохимический анализы), рентгенологическое исследование органов грудной полости, ректовагинальное и бимануальное влагалищное исследование, кольпоскопия с биопсией, морфологическое исследование биоптатов, ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза и парааортальных лимфатических узлов. По показаниям пациенткам проводили цисто- и ректоскопию, компьютерную томографию органов грудной клетки, МРТ головного мозга, радиоизотопное исследование скелета и функций почек, эхокардиографию, а также другие исследования.

В клиническое исследование включали больных, соответствующих следующим критериям: возраст 18 лет и больше, морфологически верифицированный диагноз РШМ, IIА–IIIВ стадии РШМ, общее состояние по шкале ВОЗ/ЕСОГ<sup>1</sup> 0–2, по шкале Карновского  $\geq 50$ , удовлетворительные показатели периферической крови: гемоглобин  $\geq 80$  г/л (с переливанием крови или

<sup>1</sup>ЕСОГ (от англ. Eastern Cooperative Oncology Group) — Восточная объединённая онкологическая группа.

Характеристика клинических случаев

Группа (метод лечения)	Первая (СЛТ + цисплатин)	Вторая (СЛТ + цисплатин + гемцитабин)
Количество пациенток	63	65
Средний возраст, годы	52,4	54,1
Гистологический вариант РШМ, абс. (%)		
– плоскоклеточный	56 (88,9)	59 (90,7)
– аденокарцинома	2 (3,2)	4 (6,2)
– анапластический	5 (7,9)	2 (3,1)
Стадии РШМ, абс. (%)		
– Т2А	12 (19,1)	9 (13,9)
– Т2В	27 (42,9)	31 (47,6)
– Т3А	4 (6,3)	2 (3,1)
– Т3В	20 (31,7)	23 (35,4)
Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, абс. (%)		
– N1	23 (36,5)	19 (29,2)
– N0	40 (63,5)	46 (70,8)
Размер опухоли, абс. (%)		
– менее 5 см	25 (39,7)	30 (46,1)
– 5 см и более	38 (60,3)	35 (53,9)
Средний объём HRCTV (см <sup>3</sup> )	63,4	67,2

Примечание: СЛТ — сочетанная лучевая терапия; РШМ — рак шейки матки; HRCTV — клинический объём высокого риска.

без него), лейкоциты  $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $\geq 130 \times 10^9/\text{л}$ , креатинин  $\leq 120$  ммоль/л.

Субъективный статус (общее состояние больных) до начала лечения оценивали по 5-степенной системе оценки ВОЗ: у 67 (52,3%) пациенток — 0 баллов, у 36 (28,1%) — 1 балл, у 25 (19,6%) человек — 2 балла.

На основании вышеописанного комплексного обследования все случаи были стадированы согласно классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO — от англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics). Распределение больных по стадиям РШМ было следующим: ПА — 21 (16,4%), ПВ — 58 (45,3%), ПИА — 6 (4,7%), ПИБ — 43 (33,6%) пациентки. Абсолютное большинство больных (78,9%) на момент обращения имели РШМ ПВ и ПИБ стадий.

При морфологическом исследовании было выявлено 115 (89,8%) случаев плоскоклеточного рака, 6 (4,7%) аденокарцином и 7 (5,5%) случаев анапластического рака. Как видно из приведённых цифр, в анализируемом материале преобладал плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. У 42 (32,8%) больных на момент диагностики определялись метастазы в тазовых лимфатических узлах. Средний объём высокого риска (HRCTV — от англ. High Risk Clinical Target Volume), включающий остаточную опухоль, шейку матки, пара-

жённые зоны параметрия, составил 65,6 см<sup>3</sup>.

Более детальная характеристика клинического материала представлена в табл. 1.

В зависимости от тактики лечения больные, вошедшие в исследование, были рандомизированы на две группы. В первой группе больные получали дистанционную лучевую терапию в разовой очаговой дозе 1,8 Гр 5 дней в неделю на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы до суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр. Дистанционную лучевую терапию проводили на линейных ускорителях методом волюметрической арка-терапии (VMAT — от англ. Volumetric Arc Therapy) или стандартной четырёхпольной (поля 0°, 90°, 180°, 270°) 3D-конформальной лучевой терапии. На метастатические лимфатические узлы назначали одновременно (интегрированный буст) разовую очаговую дозу 2,3 Гр до СОД 57,5 Гр, что по изоэффекту соответствует 60 Гр (рис. 1).

Параллельно больные получали конкурентную химиотерапию, состоящую из внутривенных введений цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, до 5 инфузий. Цисплатин вводили на фоне адекватной гидратации (1500 мл) не более чем за 1,5 ч до сеанса дистанционной лучевой терапии.

На 5-й неделе лечения всем больным проводили повторную МРТ таза для оценки остаточного объёма опухоли и определения HRCTV с целью подготовки к брахитерапии.

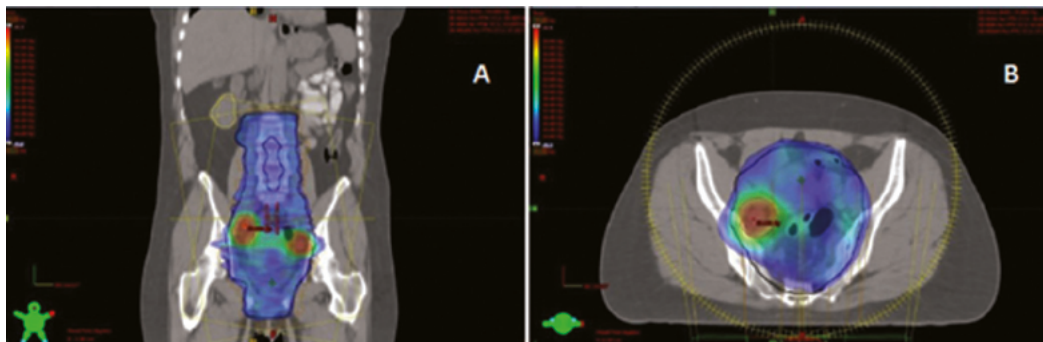


Рис. 1. Дистанционная лучевая терапия рака шейки матки с включением парааортальной зоны и интегрированным бустом на метастатические лимфатические узлы с помощью волюметрической арка-терапии: А — фронтальный срез; В — аксиальный срез

Таблица 2

**Сравнительный анализ непосредственных результатов химиолучевой терапии больных раком шейки матки в зависимости от метода лечения**

Группа	Количество пациенток	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование заболевания
Первая	63	56 (88,9%)	5 (7,9%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Вторая	65	63 (96,9%)	2 (3,1%)	0	0
Всего	128	119 (92,9%)	7 (5,5%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)

Брахитерапию проводили внутривлагалищными кольцевыми аппликаторами (ринг/тандем), которые вводили под общей внутривенной или спинальной анестезией. Для брахитерапии применяли 24-канальный аппарат с источником излучения  $^{192}\text{Ir}$  высокой мощности дозы, разовая очаговая доза составила 7 Гр, СОД — 28 Гр. Дозу назначали в расчёте на объём HRCTV, который контурировался на серии МРТ-снимков с аппликатором на месте. С целью лучшей визуализации как опухоли и шейки матки, так и аппликаторов, МРТ-сканирование проводили в паратрансверсальной плоскости перпендикулярно кольпостату и оси шейки матки (параллельно плоскости кольцевой части аппликатора) в T2-режиме.

Пациентки во второй группе получали сочетанную лучевую терапию идентично первой группе, но с целью радиосенсибилизации применяли еженедельные инфузии цисплатина (в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>) и гемцитабина (в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>).

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с помощью программы SPSS 15. Полученные данные были обработаны традиционным параметрическим методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости).

Для оценки эффективности мы анализировали непосредственные результаты и

токсические проявления проведённого лечения. Несмотря на некоторые токсические проявления, у всех 128 больных возможным было осуществление терапии в полном объёме. Расчёт суммарных доз дистанционной лучевой терапии и брахитерапии проводился с помощью линейно-квадратичной модели с учетом  $\alpha/\beta=10$  Гр для опухоли и ранних эффектов лучевой терапии,  $\alpha/\beta=3$  Гр для поздно реагирующих тканей. Средняя доза в HRCTV при перерасчёте на классическое фракционирование по 2 Гр (EQD2) составила 81,7 и 84,1 Гр в первой и второй группах соответственно. Статистически значимой разницы между группами по дозам ионизирующего излучения как на HRCTV, так и на окружающие органы риска (мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишка) не отмечено.

Первое контрольное обследование пациенток проводили через 3 мес после окончания лечения. В этот период определяли степень регрессии опухоли, оцениваемую по критериям RECIST (от англ. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors — критерии оценки ответа солидных опухолей) [14].

Всего у 6 из 128 больных зарегистрирована частичная регрессия опухоли, в 1 случае — прогрессирование заболевания, а в остальных случаях была достигнута полная регрессия (табл. 2).

Во второй группе, где лучевую терапию проводили одновременно с полихимиотерапией цисплатином и гемцитабином, не

Степень и частота ранних осложнений химиолучевой терапии рака шейки матки со стороны различных органов и систем в зависимости от метода лечения

Токсические осложнения	Степень острой токсичности RTOG/EORTC, % (n)									
	Первая группа					Вторая группа				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Тошнота, рвота	—	88,90% (56)	7,90% (5)	3,20% (2)	—	—	78,40% (51)	15,40% (10)	6,20% (4)	—
Диарея	12,70% (8)	66,70% (42)	17,40% (11)	3,20% (2)	—	9,20% (6)	60% (39)	26,20% (17)	4,60% (3)	—
Цистит	58,70% (37)	34,90% (22)	6,40% (4)	—	—	63,10% (41)	33,80% (22)	3,10% (2)	—	—
Лейкопения	6,40% (4)	28,50% (18)	60,30% (38)	4,80% (3)	—	7,70% (5)	18,40% (12)	66,20% (43)	7,70% (5)	—
Тромбопения	71,40% (45)	20,70% (13)	7,90% (5)	—	—	52,30% (34)	21,50% (14)	23,10% (15)	3,10% (2)	—

было отмечено случаев стабилизации или прогрессирования процесса. Также в этой группе случаев полной регрессии было больше, чем в первой группе ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ непосредственных результатов в зависимости от возраста больных в различных группах достоверных различий не показал. Однако гистологический вариант опухоли оказывал значительное влияние на результат лечения. Так, всего из 6 больных с аденокарциномой шейки матки в 3 (50%) случаях зафиксированы стабилизация и частичная регрессия. При этом в группе полирадиосенсибилизации из 4 пациенток с аденокарциномой лишь в 1 случае определялась частичная регрессия опухоли, в остальных — полная регрессия, что было значительно лучше, чем в первой группе, где из 2 больных с аденокарциномой у 1 женщины была достигнута частичная регрессия, у второй — стабилизация процесса.

Стадия опухолевого процесса также оказывала влияние на эффективность лечения. У больных, поступивших в клинику в III стадии заболевания, непосредственные результаты были гораздо хуже, чем у больных, обратившихся на более ранних стадиях. Так, все 9 (7,1%) пациенток с частичной регрессией, стабилизацией и прогрессированием процесса были в III стадии заболевания. Однако среди больных с III стадией РШМ во второй группе удалось достичь значительно большей доли случаев полной регрессии (91%), чем в первой группе (65%).

С целью изучения ранних лучевых реакций и степени токсичности комбинирован-

ного химиолучевого лечения мы пользовались классификацией RTOG/EORTC<sup>2</sup> [15]. Полученные данные детально представлены в табл. 3.

Как видно из приведённых данных, острые лучевые реакции были несколько более выражены во второй группе, но эффективно купировались с помощью симптоматической терапии и не становились причиной перерывов в лечении.

Таким образом, химиолучевое лечение с применением полирадиосенсибилизации по сравнению со стандартной химиорадитерапией позволило значительно улучшить непосредственные результаты лечения пациенток с местно-распространёнными формами РШМ, что особенно заметно при таких неблагоприятных факторах, как аденокарцинома шейки матки и III стадия заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты показали, что сочетание конформной дистанционной лучевой терапии, внутриволостной брахитерапии с высокой мощностью дозы и конкурентной полихимиотерапии цисплатином и гемцитабином практически осуществимо и достаточно безопасно.

2. Химиолучевая терапия с применением полирадиосенсибилизации улучшает непосредственные результаты лечения рака шейки матки при допустимом уровне побочных явлений.

3. В дальнейшем путём увеличения коли-

<sup>2</sup>RTOG (от англ. Radiation Therapy Oncology Group) — группа по изучению радиотерапии в онкологии; EORTC (от англ. European Organization for Research and Treatment of Cancer) — Европейская организация по исследованию и лечению рака.

чества больных, продления сроков наблюдения и проведения сравнительного анализа со стандартной лучевой терапией мы планируем дать окончательную оценку эффективности проводимого метода лечения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer / World Health Organization. *Latest world cancer statistics*. Press release №223, 12 December 2013. <https://www.iarc.fr/en> (access date: 13.04.2017).
2. *GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. <http://globocan.iarc.fr>. (access date: 13.04.2017).
3. Алиев Д.А., Марданлы Ф.А., Гулиев Ф.А. и др. Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований в Азербайджанской Республике за 2008–2013 гг. *Азербайджанский ж. онкол. и гематол.* 2014; (2): 6–12. [Aliiev D.A., Mardanly F.A., Guliev F.A. et al. Epidemiological aspects of malignant neoplasms in Azerbaijan republic in 2008–2013. *Azerbaydzhanskiy zhurnal onkologii i gematologii*. 2014; (2): 6–12. (In Russ.)]
4. Исаев И.Г., Акперов К.С. Перспективы применения таргетных препаратов в лечении рака шейки матки. *Азербайджанский ж. онкол. и гематол.* 2015; (1): 25–30. [Isaev I.G., Akperov K.S. Perspectives of use of targeted drugs in the treatment of uterine cervix cancer. *Azerbaydzhanskiy zhurnal onkologii i gematologii*. 2015; (1): 25–30. (In Russ.)]
5. Minig L., Patrono M., Romero N. et al. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2–IIIB. *World J. Clin. Oncol.* 2014; 5 (2): 86–92. DOI: 10.5306/wjco.v5.i2.86.
6. Viswanathan A., Beriwal S., Santos J. et al. The American Brachytherapy Society Treatment Recommendations for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High Dose-Rate Brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012; 14 (1): 47–52. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.07.002.
7. Hanna T., Delaney G., Barton M. The population benefit of radiotherapy for gynaecological cancer: Local control and survival estimates. *Radiotherap. Oncol.* 2016; 120 (3): 370–377. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.008.
8. Sturdza A., Pötter R., Fokdal L. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherap. Oncol.* 2016; 120 (3): 428–433. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.03.011.
9. Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш., Сухорукова Л.К. Местно-распространённый рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения. *Казанский мед. ж.* 2007; 88 (6): 627–630. [Shakirova E.Zh., Mullagalieva A.M., Khasanov R.Sh., Sukhorukova L.K. Locally advanced cervical cancer: diagnostics and treatment problems. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 88 (6): 627–630. (In Russ.)]
10. Панов А.В., Бурмистров М.В., Рагинов И.С. и др. Опыт использования полирадиомодификации с применением озон-кислородной смеси в комплексном лечении плоскоклеточного рака шейки матки. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (6): 879–883. [Panov A.V., Burmistrov M.V., Raginov I.S. et al. The experience of polyradiomodification with the use of ozone-oxygen mixture in complex treatment of the squamous cell cervical cancer. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 93 (6): 879–883. (In Russ.)]
11. Mountzios G., Soultati A., Pectasides D. et al. Novel approaches for concurrent irradiation in locally advanced cervical cancer: platinum combinations, non-platinum-containing regimens, and molecular targeted agents. *Obstet. Gynecol. Intern.* 2013; 2013: 1–8. DOI: 10.1155/2013/536765.
12. Duenas-Gonzalez A., Zarba 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; 29 (13): 1678–1685. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9663.
13. Yahya S., Bhatt L., King M. et al. Survival and toxicity following chemoradiation for carcinoma of the cervix — impact of multiple-phase treatment and shielding. *Anticancer Res.* 2015; 35 (10): 5567–5574. PMID: 26408727.
14. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 205–216. DOI: 10.1093/jnci/92.3.205.
15. Cancer therapy evaluation program, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0- CTCAE V3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. <http://ctep.cancer.gov> (access date: 16.04.2017).