

ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Для индивидуального
использования,
ГЕОТАР-Медиа»

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Несмотря на визуальную локализацию, наличие сформировавшихся классических подходов в профилактике, диагностике и лечении, рак шейки матки (РШМ) остаётся одной из самых актуальных проблем современной онкогинекологии.

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируют около 370 000 новых заболеваний, умирают от них 190 000 женщин. Большинство (78%) случаев РШМ приходится на развивающиеся страны, что соответствует 15% всех злокачественных опухолей и 2-й по частоте причине смерти, тогда как в развитых странах РШМ выявляют в 4,4%.

В общей структуре заболеваемости в России РШМ составляет около 20% и занимает 6-е место, а среди органов репродуктивной системы – 3-е место после рака молочной железы и эндометрия. В нашей стране в течение последних 20 лет ежегодно регистрируют до 15 тыс. впервые заболевших РШМ, что составляет около 7% общего числа онкологических больных.

В России зарегистрировано увеличение заболеваемости РШМ. При этом чётко прослеживается рост заболеваемости РШМ среди молодых женщин в возрасте до 40 лет. Особенно заметно повышение заболеваемости женщин до 29 лет, составляющее около 7% в год. Это свидетельствует как о низком уровне медико-просветительской работы, проводимой среди населения, так и о недостаточном внимании, уделяемом лечению фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у пациенток указанных групп. У врачей-гинекологов практически отсутствует онкологическая настороженность во время осмотра молодых женщин. Факт увеличения числа заболевших в этой возрастной группе – прямое отражение низкого уровня сексуальной культуры населения, связанного с отсутствием должной информации о роли контрацептивных средств в профилактике инфекций, передающихся половым путём.

В последние годы на острие проблемы вирусного канцерогенеза шейки матки переместилась папилломовирусная инфекция чело-

века, по распространённости в развитых странах расцениваемая как наиболее частый вид инфекции, передающаяся половым путём, уровень инфицированности которой превосходит таковую гонококками, хламидиями и дрожжевой инфекцией.

В настоящее время идентифицировано более 100 различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ). На основании вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак типы ВПЧ сгруппированы следующим образом: вирусы низкого онкологического риска – 6, 11, 40, 42–44, 61; среднего риска – 30, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58; высокого риска – 16, 18, 31, 33.

Вирусы низкого онкологического риска выявляют преимущественно при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке. Вирусы высокого онкологического риска обнаруживают в 95–100% преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки.

При плоскоклеточном раке чаще всего (более чем в 50% наблюдений) находят ВПЧ типа 16, при аденокарциноме и низкодифференцированном раке шейки матки – ВПЧ типа 18.

Сравнительное изучение зависимости возраста и стадии РШМ показало, что средний возраст при I стадии составляет 47,6 года, при II – 57,7, при III – 55,9, при IV – 59,8 года. Соотношение выявляемых стадий рака шейки матки следующее: I стадия – 37,9%, II стадия – 32,1%, III стадия – 25,7%, IV стадия – 4,3%. Около 30% больных с инвазивными формами рака шейки матки составляют женщины молодого возраста.

Выживаемость пациенток непосредственно связана со стадией заболевания, 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 88,8%, при II – 74%, при III – 51,4%, при IV – 7,8%, при всех стадиях – 81,9%. После комбинированного лечения 5-летняя выживаемость больных РШМ достигает высоких цифр, что связано с совершенствованием методов терапии, а также соблюдением принципов дифференцированного подхода к выбору метода лечения. Вместе с тем степень распространения опухолевого процесса остаётся одним из основных прогностических факторов. Поэтому улучшение результатов лечения достигают в основном за счёт увеличения продолжительности жизни больных раком I и II стадии, в то время как показатели таковой при III стадии остаются стабильными.

ПРОФИЛАКТИКА

Основной способ профилактики РШМ – своевременное выявление фоновых, особенно предраковых, процессов и их лечение.

Наиболее подвержены РШМ пациентки с предраковыми заболеваниями (РI–РIII), инфицированные ВПЧ. Эти больные требуют не только лечения дисплазии, но и проведения противовирусной терапии. Не менее важно использование барьерных средств контрацепции, препятствующих распространению инфекций, передающихся половым путём, к которым относят и папилломовирусную инфекцию. Лечение её, проводимое в настоящее время, нельзя признать вполне удовлетворительным, так как используемые подходы лишены противовирусной специфичности и заключаются в проведении иммунокорректирующей терапии и локальном воздействии (деструкция, удаление) на очаг поражения.

СКРИНИНГ

Локализация РШМ удовлетворяет всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено, имеет длительный период развития, существуют необходимые возможности для верификации диагноза и методы эффективного лечения. Цитологическое исследование мазков с шейки матки и из цервикального канала – надёжный скрининг-тест. Применение скрининговых программ обследования населения позволяет выявлять заболевание на стадии предрака или в начальной форме рака. Решающую роль в постановке точного диагноза имеет правильное проведение диагностических процедур. Цитологическая диагностика впервые была предложена в 1928 г. итальянским врачом Бадисом. В дальнейшем наиболее широкое распространение за рубежом получил метод диагностики по Папаниколау. В нашей стране используют одну из модификаций данного метода (окраска гематоксилин-эозином). Материал для цитологического исследования получают с влажной порции шейки матки, из зоны переходного эпителия, из цервикального канала таким образом, чтобы в нём оказались клетки не только поверхностного, но и подлежащих слоёв. Перед взятием мазка шейку матки необходимо легко протереть ватой, предметные стекла должны быть обезжирены. Полученный материал переносят на предметное стекло, тщательно контролируют распределение мазка и умеренную степень его толщины. Соблюдение данных условий позволяет выполнить полноценное цитологическое исследование. Следует помнить о возможных ошибках, встречающихся на различных этапах цитологического исследования: патологические клетки не попадают в соскоб; шпатель не захватывает зону поражения; патологические клетки не попадают со шпателя на предметное стекло; ошибочная интерпретация цитологической картины цитологом.

Рак шейки матки

Результаты цитологического исследования обычно классифицируют по 5-балльной системе Папаниколау (1943), принятой во многих странах.

Чувствительность мазка по Папаниколау при РШМ составляет 85–95%^А.

Скрининг РШМ необходимо начинать после первого полового контакта. Периодичность скрининга: ежегодно в течение первых 2 лет, при отрицательных мазках далее каждые 2–3 года. Прекращение скрининга возможно у женщин 70 лет и старше с интактной шейкой матки, имевших 3 и более зарегистрированных последовательных отрицательных результатов цитологических исследования в последние 10 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (2002)

T – первичная опухоль		
TNM	FIGO	Характеристика
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Нет очевидных признаков первичной опухоли
Tis	0	Карцинома in situ
T1	I	Карцинома шейки ограничена маткой (нет перехода карциномы на тело матки)
T1a*	IA	Инвазивная карцинома, диагностируемая только микроскопически. Стромальная инвазия с максимальной глубиной не более 5 мм, горизонтально не более 7 мм. Вовлечение кровеносных или лимфатических сосудов не влияет на классификацию
T1a1	IA1	Измеряемая стромальная инвазия 3 мм или менее, горизонтальное распространение 7 мм или менее
T1a2	IA2	Измеряемая стромальная инвазия более 3 мм, но менее 5 мм, горизонтальное распространение 7 мм или менее
T1b	IB	Клинически определяемое поражение, ограниченное шейкой матки, или микроскопическое поражение, превышающее T1a/IA2
T1b1	IB1	Клинически определяемое поражение 4 см или менее в максимальном измерении
T1b2	IB2	Клинически определяемое поражение более 4 см в максимальном измерении
T2	II	Карцинома, распространяющаяся за пределы шейки матки, но без вовлечения стенок таза и нижней трети влагалища
T2a	IIA	Опухоль без инфильтрации параметрия
T2b	IIB	Опухоль с инфильтрацией параметрия
T3	III	Опухоль инфильтрирует параметрий до стенок таза, и/или вовлечена нижняя треть влагалища, и/или вызывает гидронефроз либо афункциональную почку

T3a	IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенки таза
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенки таза и/или вызывает гидронефроз либо афункциональную почку
T4	IVA	Опухоль вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы таза

* Все макроскопически определяемые поражения (даже с поверхностной инвазией) относят к стадии T1b/IV.

N – регионарные лимфатические узлы		
NX		Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0		Не выявлено изменений в регионарных лимфатических узлах
N1		Выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах
M – отдалённые метастазы		
MX		Отдалённые метастазы не могут быть оценены
M0		Нет признаков отдалённых метастазов
M1	IVB	Имеются отдалённые метастазы

Гистопатологические типы

- Цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени.
- Плоскоклеточная карцинома in situ.
- Плоскоклеточная карцинома:
 - ◇ инвазивная;
 - ◇ ороговевающая;
 - ◇ неороговевающая;
 - ◇ веррукозная.
- Аденокарцинома in situ.
- Инвазивная аденокарцинома.
- Эндометриоидная аденокарцинома.
- Светлоклеточная аденокарцинома.
- Аденоплоскоклеточная аденокарцинома.
- Аденокистозная карцинома.
- Аденоидная базальная карцинома.
- Мелкоклеточная карцинома.
- Нейроэндокринная опухоль.
- Недифференцированная карцинома.

Степень дифференцировки

- G0 – степень дифференцировки не может быть определена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – умеренная степень дифференцировки.

- G3 – низкая степень дифференцировки.
- G4 – недифференцированная опухоль.

ДИАГНОСТИКА

Шейка матки доступна для визуальных и инвазивных методов диагностики, что способствует обнаружению рака шейки матки на ранних стадиях заболевания. Применение скрининговых программ обследования населения (цитологическое исследование мазков с шейки матки и из цервикального канала) позволяет выявлять заболевание на стадии предрака или в начальной стадии.

Следующий этап диагностики – кольпоскопическое исследование, которое позволяет изучать состояния эпителия шейки матки при 7,5–40-кратном увеличении. Особое внимание уделяют зоне трансформации. Для повышения информативности исследования используют ряд специфических проб. Одна из них – аппликация 3–5% раствора уксусной кислоты, позволяющая оценить состояние терминальной сосудистой сети, питающей эпителий шейки матки. В норме сосудистая сеть представлена разнокалиберными, постепенно ветвящимися сосудами. Атипия проявляется в виде хаотически расположенных неанастомозирующих сосудов причудливой формы (возникает в результате бурного роста эпителия, задержки развития сосудистой сети). При обработке уксусной кислотой сокращения атипических сосудов не происходит. Сосудистая атипия – гораздо более подозрительный признак малигнизации, чем участки ороговевшего эпителия.

Широко используют пробу Шиллера (обработка шейки матки 2–3% раствором Люголя), основанную на способности зрелых клеток многослойного плоского эпителия, богатых гликогеном, окрашиваться в темно-коричневый цвет. Нередко только с помощью этой пробы возможно выявление патологически измененного эпителия в виде йоднегативных участков.

Правильно оцененная кольпоскопическая картина позволяет выявить зону поражения и выполнить прицельную биопсию подозрительного участка. При проведении биопсии необходимо соблюдать ряд условий: биопсию выполняют после кольпоскопии и сопровождают выскабливанием шеечного канала, которому предшествует цервикоскопия, позволяющая визуально оценить эндоцервикс. С помощью этих манипуляций при наличии рака определяют уровень поражения (инвазию) и стадию опухолевого процесса. Биопсию необходимо производить скальпелем, так как при использовании конхотома происходит деформация взятого материала и, как правило,

не удаётся получить необходимый объём подлежащих тканей. При выполнении биопсии нужно по возможности удалить весь подозрительный участок, отступая от его границ, не повреждая эпителиальный пласт, захватывая строму шейки матки не менее чем на 5 мм.

В диагностический алгоритм, определяющий стадию опухолевого процесса, входят УЗИ, рентгенография лёгких, цистоскопия, ирригоскопия, определение уровня опухолевого маркера SCC. В качестве уточняющей диагностики выполняют КТ, МРТ.

КОНСУЛЬТАЦИЯ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Всех больных с подозрением на РШМ необходимо направить на консультацию онколога (онкогинеколога) для проведения уточняющего обследования.

При установленном диагнозе РШМ до начала лечения необходима консультация онкогинеколога, радиолога и химиотерапевта для выработки плана лечения. После направления на консультацию или лечение в специализированный центр необходимо контролировать обращение больной за лечением.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

При начальных стадиях РШМ у лиц молодого репродуктивного возраста проводят органосохраняющее лечение. Основная цель органосохраняющих операций — излечение опухоли с соблюдением принципов онкологической радикальности и сохранением репродуктивной функции. Радикальное лечение предполагает полное выздоровление пациентки в результате использования хирургического или комбинированного воздействия.

При распространённом процессе или возникновении метастазов может быть достигнуто продление жизни (паллиативное лечение) и/или улучшение её качества (симптоматическое лечение).

Показания к госпитализации

Госпитализация показана для проведения хирургического лечения, химиотерапии, лучевой терапии, комбинированного лечения и в ряде случаев сложных диагностических исследований. Лучевая терапия и химиотерапия могут проводиться амбулаторно.

Оперативное лечение

При РШМ Ia1 стадии (без неблагоприятных прогностических факторов) у пациенток молодого репродуктивного возраста, соматичес-

ки отягощённых больных может быть выполнена высокая конусо-видная ампутация шейки матки [20]. При проведении операции в пределах здоровых тканей показано строгое динамическое наблюдение. Мазки по Папаниколау выполняют через 4 мес, через 10 мес, затем ежегодно, если оба предыдущих мазка были отрицательны^В.

Экстирпацию матки или экстирпацию матки с придатками рекомендуют при РШМ стадии IA1 у пациенток с законченной репродуктивной функцией или находящихся в периоде пери- и постменопаузы [18].

При поражении шейки матки, соответствующей стадии T1A2, частота поражения регионарных лимфатических узлов возрастает до 12%, поэтому тазовую лимфаденэктомию необходимо включить в протокол лечения [7, 34]. Рекомендуют выполнять операцию Вертгейма или расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников^С.

При необходимости сохранения репродуктивной функции возможно удаление шейки матки с околошейной клетчаткой, с забрюшинной или лапароскопической тазовой лимфаденэктомией (стадии Ia, с неблагоприятными факторами прогноза, Ia2, Ib1) [4, 22].

При динамическом наблюдении мазки по Папаниколау берут через 4 и 10 мес, далее при 2 нормальных мазках – ежегодно.

Стандартное хирургическое лечение стадии IB1 – расширенная экстирпация матки с придатками.

У больных репродуктивного возраста яичники могут быть сохранены и транспозированы за пределы таза при вероятном проведении послеоперационной лучевой терапии. Транспозиция яичников может быть выполнена при плоскоклеточном раке высокой и умеренной степени дифференцировки и отсутствии сосудистой эмболии [11].

Комбинированное и лучевое лечение

Ранние стадии рака шейки матки (IB1, IA, размеры опухоли менее 4 см) имеют хороший прогноз и могут быть излечены с использованием как хирургического метода в сочетании с брахитерапией, так и сочетанной лучевой терапии [6, 13]. Выбор метода лечения зависит от возраста, соматического статуса, мнения больной. Пациентку необходимо информировать об альтернативном лечении, о его побочных эффектах и ожидаемых результатах. Стандартная лучевая терапия при IB1/IA стадии (опухоль менее 4 см в диаметре) – дистанционное тазовое облучение плюс брахитерапия. Рекомендуемые дозы, включая дистанционную и внутрисполостную радиацию, составляют 55–65 Гр. Доза от дистанционного компонента на область таза 40–45 Гр. Соответственно дозы при брахитерапии необходимо определять согласно биологической эквивалентности.

Первичное лечение РШМ IB2–IIA стадии (опухоль размером более 4 см) включает:

- химиолучевое лечение [21];
- расширенную экстирпацию матки и послеоперационную лучевую (химиолучевую) терапию;
- неоадьювантную химиотерапию (3 курса химиотерапии на основе препаратов платины), сопровождающуюся расширенной экстирпацией матки, и/или послеоперационную лучевую или химиолучевую терапию [25].

Химиолучевое лечение

Рекомендуют сочетание дистанционной лучевой терапии и внутривидовой лучевой терапии с параллельно проводимой химиотерапией на основе препаратов платины (5-фторурацил + цисплатин или только цисплатин) [19]. Суммарные дозы лучевой нагрузки должны составлять 80–85 Гр, в точке В 50–65 Гр [9, 16, 33]^А.

Расширенная экстирпация матки и послеоперационная лучевая (химиолучевая) терапия

Выполняемая на первом этапе расширенная экстирпация матки обладает преимуществом хирургического стадирования с одновременным удалением опухоли. Становится возможной оценка прогностических факторов, а именно сосудистой эмболии, выраженности инвазивного роста, вовлечения регионарных лимфатических узлов [3, 10]. После операции проводят сочетанное лучевое или химиолучевое лечение^С. Риск рецидива повышен у пациенток с невовлечёнными узлами, большим объёмом опухоли, периваскулярной и васкулярной инвазией, а также глубоким инфильтративным ростом, превышающим 1/3 цервикальной стромы [5]. Послеоперационная лучевая терапия на область таза улучшает показатели выживаемости по сравнению с таковыми у пациенток, леченных только хирургически^А [26]. Использование адьювантного химиолучевого лечения (5-фторурацил + цисплатин или только цисплатин) при обнаружении опухоли в крае резекции улучшает показатели выживаемости больных по сравнению со стандартным вариантом лучевого воздействия^А.

Неоадьювантная химиотерапия, которая сопровождается расширенной экстирпацией матки

Лечение РШМ IB2–IIA стадии (опухоль размером более 4 см) заключается в химиотерапевтическом воздействии в неоадьювантном режиме (3 курса химиотерапии на основе препаратов плати-

ны), которое сопровождается расширенной экстирпацией матки, послеоперационной лучевой или химиолучевой терапией^С [25, 28].

Частота осложнений при проведении комбинированного лечения выше, чем при использовании только хирургического воздействия. Снижению числа осложнений без ухудшения онкологических результатов способствует некоторое уменьшение полей облучения, включающих влаглищную трубку, ткани параметрия с верхней границей, располагающейся на уровне SI–II, а не LV–SI^С [12, 17].

Местно-распространённый РШМ включает стадии IIB, III (параметральный, влаглищный варианты) и IVA. Первичное лечение предполагает проведение дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и химиотерапии [21, 35] (химиолучевое лечение)^А. При высокой эффективности проводимого воздействия возможно осуществление операции Вертгейма с последующим продолжением лучевой терапии с учётом ранее подведённых доз. У больных репродуктивного возраста до начала специального лечения может быть выполнена транспозиция яичников с целью сохранения гормонального гомеостаза.

Первичную тазовую эвисцерацию выполняют при IVA стадии, отсутствии перехода опухоли на стенку таза, обнаружении пузырно-влажалищного или прямокишечно-влажалищного свища. На втором этапе рекомендуют химиолучевое лечение^С.

Лечение **РШМ IVB стадии и рецидивов** заболевания является наиболее сложным и малорезультативным. Рецидивы подразделяют на тазовые, отдалённые и смешанные. Большинство рецидивов развивается в течение первых 2 лет после установления диагноза. У большинства пациенток прогноз заболевания неблагоприятный из-за бесконтрольного прогрессирования опухолевого процесса [32]. Средняя продолжительность жизни составляет 7 мес.

Ведение больных с рецидивом болезни после первичного лечения должно быть основано на соматическом статусе пациентки, локализации рецидива и/или метастазов и предшествующем лечении.

Для воздействия на локальный рецидив после хирургического лечения применяют различные хирургические подходы – от удаления собственно рецидивной опухоли вплоть до тазовой эвисцерации. Радикальное облучение (и/или химиотерапия) – эффективный способ терапии изолированного тазового рецидива после первичного хирургического лечения [31].

При метастатическом характере прогрессирования заболевания в тазу или продолженном росте опухоли после первичного воздей-

ствия может быть использована химиотерапия с паллиативной или симптоматической целью. Цисплатин – наиболее активный препарат для лечения РШМ. Среднее ожидаемое время до прогрессирования или смерти 3–7 мес [1, 30].

Вариантами лечения **местного рецидива после радикальной лучевой терапии** может быть выполнение расширенной экстирпации матки с придатками или тазовой эвисцерации (в зависимости от объёма рецидивной опухоли). Проводят тщательный отбор больных, куда входят пациентки с центральной локализацией рецидива, вовлечением мочевого пузыря и/или прямой кишки, без признаков интраперитонеального или дополнительного тазового распространения, без вовлечения в процесс стенок таза [23].

Прогноз благоприятнее у больных с безрецидивным интервалом, превышающим 6 мес, диаметром рецидивной опухоли 3 см или менее и отсутствием вовлечения боковой стенки таза [8, 24, 27, 29]. Пятилетняя выживаемость пациенток, отобранных для тазовой эвисцерации, составляет 30–60%.

В лечении РШМ IVB стадии и рецидивного метастатического рака немаловажную роль играет системная химиотерапия. Наиболее активный агент – цисплатин^В [1, 30].

Местное лучевое воздействие на отдалённые метастазы используют в целях достижения симптоматического эффекта, снижения проявлений болевого синдрома, являющегося результатом метастазов в кости [15], устранения нарушений, связанных с поражением головного мозга [2].

Ввиду сокращённого ожидаемого периода жизни пациенток с метастатическим цервикальным раком паллиативную лучевую терапию необходимо проводить большими фракциями, за короткие периоды времени реализуя радикальные курсы воздействия [14].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Ряд больных нуждаются в проведении длительного лечения, что требует освидетельствования в МСЭК с учётом наличия функциональных нарушений и клинико-трудового прогноза. При неблагоприятном прогнозе (запущенные стадии заболевания) оформление группы инвалидности возможно и до истечения 4 мес нетрудоспособности.

После завершения первичного лечения пациентка должна проходить специальное обследование. Динамическое наблюдение должно включать сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, цитологическое исследование мазков с культи шейки матки и из

цервикального канала (органосохраняющее лечение) или из купола влагалища, определение уровня опухолевых маркеров (SCC), проведение ультразвукографии и/или КТ (в зависимости от ранее использованного метода) с периодичностью 1 раз в 3 мес на протяжении первых 2 лет, 1 раз в 6 мес в течение 3, 4 и 5-го года или до прогрессирования заболевания. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки необходимо проводить каждые 6 мес^А.

При возникновении рецидива больных направляют к онкологу для выработки плана лечения.

Литература

1. *Bonomi P., Blessing J.A., Stehman F.B. et al.* Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — №8. — P. 1079–1085.
2. *Borgett B., Gelber R., Larson M. et al.* Ultra rapid high dose schedules for palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1981. — Vol. 7. — P. 1633–1638.
3. *Boronow R.C.* The bulky 6-cm barrel-shaped lesion of the cervix: primary surgery and postoperative chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 78. — P. 313–317.
4. *Dargent D.* A new future for Shauta's operation through a presurgical retroperitoneal pelviscopy // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 1987. — Vol. 8. — P. 292–296.
5. *Delgado G., Bundy B., Zaino et al.* Prospective surgical-pathological study on disease-free interval in patients with Stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecological Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 38. — P. 352–357.
6. *Eifel P.J., Morris M., Wharton J.T., Oswald M.J.* The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — Vol. 29, N 1. — P. 9–16.
7. *Elliot P., Coppleson M., Russel P. et al.* Early invasive (FIGO Stage IA) carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 476 cases // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2000. — Vol. 10. — P. 42–52.
8. *Estape R., Angeoli R.* Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer // *Semin. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 16. — P. 236–241.
9. *Grigsby P.W., Lu J.D., Mutch D.G. et al.* Twice-daily fractionation of exter-positive para-aortic lymph nodes: phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 41, N 4. — P. 817–822.

10. *Hacker N.F., Wain G.V., Nicklin J.L.* Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1995. — Vol. 5. — P. 250–256.
11. *Hatch K.D., Hallum A.V. III., Nour M.* New surgical approaches to treatment of cervical cancer // *J. Natl Cancer. Inst. Monogr.* — 1996. — Vol. 21. — P. 71–75.
12. *Kridelka F.K., Berg D.O., Neuman M. et al.* Adjuvant small field pelvic radiation for patients with high-risk Stage IB node negative cervical cancer after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a pilot study // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86. — P. 2059–2065.
13. *Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al.* Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 535–540.
14. *Larson D., Copeland L.J., Stringer C.A. et al.* Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy // *Gynecol. Oncol.* — 1988. — Vol. 30. — P. 381–387.
15. *McQuay H.J., Carroll D., Coore R.A.* Radiotherapy for painful bony metastases // *Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 150–154.
16. *Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared to pelvic and para aortic radiation for high-risk cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1137–1143.
17. *Ohara K., Tsunoda M., Nishida M. et al.* Use of small pelvic field instead of whole pelvic field in post operative radiotherapy for node-negative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2003. — Vol. 13. — P. 170–176.
18. *Ostor A.G.* Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 1993. — Vol. 12. — P. 193–207.
19. *Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, N 8. — P. 1606–1613.
20. *Roman L.D., Felix J.C., Muderspach L.I. et al.* Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen // *Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 90. — P. 759–764.
21. *Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.T. et al.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1144–1153.
22. *Roy M., Plante M.* Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 179. — P. 1491–1496.
23. *Rutledge S., Carey M.S., Pritchard H. et al.* Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 52. — P. 353–359.

24. Rutledge F., Smith J.P., Wharton J.T., O'Quinn A.G. Pelvic exenteration: analysis of 296 patients // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1975. — Vol. 121. — P. 907.
25. Sardi J., Sananes C., Giaroli A. et al. Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 49. — P. 156–165.
26. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M. et al. A randomized trial of pelvic radiation 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 // *Ibid.* — 1999. — Vol. 73. — P. 177–183.
27. Shingleton H., Seng-Jaw S., Gelder M. et al. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix // *Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 73. — P. 1027–1034.
28. Stewart L.A., Tierney J.F. Neoadjuvant chemotherapy and surgery versus standard radiotherapy for locally advanced cervix cancer. A meta-analysis using individual patient data from randomized control trials // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2002. — Vol. 12. — P. 579 (abstr).
29. Symonds R., Pratt J., Webb M. Exenterative operations: experience with 198 patients // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1975. — Vol. 121. — P. 907.
30. Thigpen T., Shingleton H., Homesley H. et al. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecological Oncology Group // *Cancer.* — 1981. — Vol. 48. — P. 899–903.
31. Thomas G.M., Dembo A.J., Black B. et al. Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery // *Gynecol. Oncol.* — 1987. — Vol. 27. — P. 254–260.
32. Van Nagell J.R., Rayburn W., Donaldson E.S. et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of uterine cervix. // *Cancer.* — 1979. — Vol. 44. — P. 2354–2361.
33. Varia M.A., Bundy B.N., Deppe G. et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-Fluorouracil and cisplatin chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group Study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 42, N 5. — P. 1015–1023.
34. Webb J.C., Key C.R., Qualls C.R., Smith H.O. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 701–706.
35. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: A Gynecological Oncology Group and Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1339–1348.