

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.В. Дубинина

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести анализ литературных данных о современных принципах проведения химиолучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки.

Материалы и методы. Обзор включает анализ статей, представленных в базе данных PubMed.

Результаты. Внутриполостная лучевая терапия под контролем визуализации дает возможность индивидуально оптимизировать дозовое распределение для подведения максимальной дозы к объему мишени при минимизации дозовой нагрузки на органы риска. Внутриполостная лучевая терапия является определяющим этапом лечения, при котором локальный объем опухоли шейки матки получает максимальную дозу воздействия эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционной конформной лучевой терапии и, следовательно, внутриполостная лучевая терапия является основным прогностическим фактором в локальном контроле рака шейки матки.

Заключение. Ожидается, что в ближайшем будущем в клиниках будет более широко применяться внутриполостная лучевая терапия, планируемая по 3D-изображениям, и, которая сопоставима по сложности с технологиями конформной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, конформная лучевая терапия, внутриполостная лучевая терапия, внутритканевая лучевая терапия.

NOVEL TECHNIQUES OF CHEMORADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF LOCALLY-ADVANCED CERVICAL CANCER

A.V. Dubinina

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study: To carry out an analysis of literature data on the novel techniques of chemoradiation therapy of locally-advanced cervical cancer.

Materials and Methods. The review comprises an analysis of the articles submitted in PubMed database.

Results. Image guidance in intracavitary radiation therapy provides a possibility to individually optimize the dose distribution for bringing the maximum dose to the target volume while minimizing the radiation dose load to organs at risk. Intracavitary radiation therapy is a decisive stage of treatment, at which the local tumor volume in cervical cancer receives the maximum dose of exposure equivalent to the total dose achieved from external beam conformal radiation therapy, and therefore, intracavitary radiation therapy is a major prognostic factor in a local control of cervical cancer.

Conclusion. It is expected that the use of 3D-planning in intracavitary radiation therapy will scale up in the clinical practice in the near future, and it will be comparable in complexity with conformal radiation therapy technologies.

Keywords: cervical cancer, conformal radiation therapy, intracavitary radiation therapy, intratissue radiation therapy.

Введение

Высокие показатели заболеваемости и смертности от РШМ являются тревожным фактом и социально значимой проблемой во всем мире. Большинство первично выявленного РШМ у женщин приходится на экономически

развивающиеся страны, где отмечается ограниченный доступ к адекватному лечению из-за низкой доступности к техническому оснащению и лекарственного обеспечения медицинских учреждений, в результате чего уровень смертности остается высоким. В результате

этого, рекомендации по лечению РШМ, разработанные в экономически развитых странах не применимы в адекватной мере во многих развивающихся странах.

Известно, что основным методом лечения больных местно-распространенным раком шейки матки (МРРШМ), подвергшихся лечению по поводу опухоли, выходящей за пределы органа и имеющей признаки распространения на прилежащую клетчатку, влагалище, лимфатические узлы таза и брюшной полости, является радикальная сочетанная химиолучевая терапия [1; 2; 3; 4]. Усовершенствование компьютерных технологий и средств визуализации, которые коренным образом изменили стратегию как дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), так и внутриволостной лучевой терапии (ВПЛТ), дают возможность подвести с высокой точностью предписанную дозу к объему мишени, не превышая при этом толерантность критических органов [5].

С появлением планирования ВПЛТ по 3D изображениям для клинициста появляются новые задачи и возможности, которые должны быть решены и реализованы с помощью мультидисциплинарного подхода.

1.1 Дистанционная конформная лучевая терапия

Основными задачами дистанционного облучения являются: воздействие на область первичного очага и зоны регионарного метастазирования и, как следствие, улучшение технических условий для проведения внутриволостного облучения.

В настоящее время условно все методы дистанционной лучевой терапии можно разделить следующим образом: конвенциональное облучение (conventional irradiation); конформное облучение; облучение с модуляцией интенсивности пучка излучения (intensity-modulated radiation therapy — IMRT); лучевая терапия, корректируемая по изображениям (image guided radiation therapy — IGRT).

Основным принципом конформной лучевой терапии является создание высокой дозы в мишени при максимально возможном уменьшении дозы в окружающих мишень нормальных органах и тканях.

Для трехмерного планирования в рекомендациях Международного Комитета по Радиационным Единицам ICRU № 50 и 62 были введены понятия о терапевтических объемах, использование которых обязательно.

- GTV (gross tumor volume) — определяемый опухолевый объем, который требует подведения максимальной терапевтической дозы.

- CTV (clinical target volume) — клинический объем мишени, включающий в себя опухолевый объем GTV и область субклинических проявлений.

- PTV (planning target volume) — планируемый объем мишени, достаточный для облучения требуемой дозой всего объема CTV.

- OAR — organ-at-risk и PRV — planning organ-at risk volume — планируемый объем органа риска, входящий в терапевтический изодозный контур [6, 7].

Оптимальное дозовое распределение должно соответствовать следующим критериям:

- $\geq 95\%$ PTV должно получать $\geq 90\%$ от планируемой дозы
- $> 120\%$ от планируемой дозы может получить $\leq 10\%$ PTV
- $\geq 60\%$ от планируемой дозы может получить $\leq 5\%$ OAR
- Максимальная доза возникает внутри PTV [8, 9, 10].

Известны общие принципы планирования объема и границ полей при дистанционном облучении малого таза с включением зон регионарного метастазирования при РШМ. Общая доза за курс дистанционной лучевой терапии составляет 46–50 Гр с ежедневным фракционированием 2 Гр, принятого в России. Аналогичная доза должна быть подведена на парааортальные лимфатические узлы, при их поражении. Существуют рекомендации Американского Общества Брахитерапевтов, где указано, что в случаях поражения парааортальных лимфатических узлов следует подводить дополнительную дозу в виде локального буста до достижения суммарной дозы 60–70 Гр [11]. В целях уменьшения местных рецидивов и отдаленного метастазирования рекомендуется сочетать дистанционную лучевую терапию с химиотерапией на основе Цисплатина в дозе 40 мг/м², что является стандартом лечения на сегодняшний день [12].

Таким образом, объемное планирование позволяет более точно определять границы между клиническим и планируемым объемом мишени, особенно в случаях МРРШМ, при вовлечении регионарных тазовых и парааортальных лимфатических узлов. При этом имеется ряд исследований, посвященных изучению биологических факторов ответа на лучевое воздействие при МРРШМ, в которых демонстрируется недостаточность эффекта конвенционального дистанционного облучения всего таза в суммарной дозе 35–50 Гр по 2 Гр за фракцию. По данным литературы, в среднем до 50% больных после такой дистанционной ЛТ имеют остаточную опухоль различного размера, экспрессирующую онкопротеины, ассоциированные с радиорезистентностью [13, 14, 15, 16].

Следовательно, к моменту проведения внутриполостной лучевой терапии после полного курса ДЛТ остаточная опухоль представлена пулом относительно радиорезистентных клеток. Таким образом, целью дистанционного облучения на первом этапе курса радикальной сочетанной ЛТ МРРШМ является достижение частичной регрессии опухоли, подавление опухолевого роста, уменьшение воспалительного процесса в окружающих тканях и, как следствие, обеспечение условий для проведения ВПЛТ.

Мониторинг регресса опухолевого процесса во время курса сочетанной лучевой терапии имеет важное значение и осуществляется путем неоднократных гинекологических осмотров, УЗ-исследований, проведения КТ/МРТ-исследования и, по возможности, ПЭТ-КТ [17]. МРТ-исследование, обладающее прекрасной визуализацией мягких тканей, признается наиболее точным методом для оценки первичного опухолевого очага, мониторинга опухолевого ответа после курса конформной лучевой терапии и для планирования объемов облучения при внутриполостной лучевой терапии.

Проведение КТ-исследования необходимо для постановки первичного диагноза, исключения отдаленного метастазирования, обнаружения увеличенных лимфатических узлов. КТ обычно используется при планировании курса конформной лучевой терапии, так же воз-

можно его использование при планировании ВПЛТ для определения границ органов риска.

ПЭТ-КТ рассматривается как наиболее точный метод визуализации распространенности опухолевого процесса [18].

В исследовании, проведенном под руководством Kalash R. и соавт., 2018 г. отмечается, что интеграция ПЭТ/КТ помогает точно идентифицировать пациентов с риском рецидива основного заболевания и помогает выделить пациентов с худшим отдаленным прогнозом. По представленным данным, неполный ответ после этапа внутриполостной лучевой терапии выявлен у 20% пациентов [19].

Так же, ПЭТ/КТ, проведенное в дополнение к стандартному МРТ-исследованию перед сеансом внутриполостной лучевой терапии, позволяет уменьшить вариабельность объемов GTV и HRCTV между наблюдениями во время планирования сеанса внутриполостной лучевой терапии [20].

В исследованиях Malyara R. с соавт. и Lin L. с соавт. оценивали роль ПЭТ/КТ для планирования сеанса внутриполостной лучевой терапии, авторами был получен лучший охват объема мишени без значительного увеличения доз на органы риска [21, 22, 23].

1.2 Химиотерапия

Дистанционная конформная лучевая терапия на фоне сопутствующей химиотерапии с проведением на втором этапе лечения внутриполостной лучевой терапии является стандартом в лечении МРРШМ, при этом общая продолжительность курса химиолучевой терапии не должна превышать 55 дней.

Проведенный мета-анализ (Duenas-Gonzalez et al., 2003), основанный на 18 исследованиях с включением 3452 пациентов, показал, что химиотерапия с включением Цисплатина была использована у 85% пациентов, хотя схемы химиотерапии без включения препаратов Платины представляются в равной степени эффективными (Vale et al., 2008). Полученные результаты продемонстрировали абсолютное улучшение результатов пятилетней выживаемости на 6% (с 60% до 66%) и на 8% улучшение пятилетней безрецидивной выживаемости при

конформной лучевой терапии и сопутствующей химиотерапией по сравнению с конформным облучением без сопутствующей химиотерапии.

Наиболее часто используется Цисплатин в монорежиме в дозе 40 мг/м² [24]. На сегодняшний день в мировой литературе обсуждается применение различных режимов введения Цисплатина [25].

Общее количество введений Цисплатина при химиолучевой терапии играет важную роль в системном контроле за больными РШМ с неблагоприятным прогнозом. В проведенном анализе EMBRACE (2016 год), на группе из 753 больных РШМ отмечен худший общий контроль у пациентов с N+, которые получили 4 курса химиотерапии и менее с Цисплатином, по сравнению с пациентами, которые получили 5 и более курсов. В сроках наблюдения до 24 месяцев у больных РШМ с N+ и III, IV стадиями демонстрируют системный контроль 63% против 88% при проведении ≤ 4 курсов ХТ, в отличие от тех, кто получил ≥ 5 курсов ХТ, соответственно. В сроках наблюдения 3 и 5 лет выживаемость без выявленных метастазов составила 79% и 77%, соответственно. Эти результаты согласуются с результатами работы Schmidt, 2014 г., где показано, что проведение 5–6 курсов ХТ с Цисплатином может снизить риск развития отдаленных метастазов, особенно у пациентов с N+ и МРРШМ [26].

1.3 Внутриполостная лучевая терапия

Внутриполостная лучевая терапия рака шейки матки оказала глубокое влияние на развитие различных «систем», которые пытались объединить эмпирический, систематический и научный подходы в лечении РШМ. Выделено три основные системы, разработанные в первой половине прошлого века: Стокгольмская система (Kottmeier, 1964), Парижская система (Lamarque and Coliez, 1951), Манчестерская система (Paterson, 1948), Сочетание Парижской системы и Манчестерской системы дало развитие MD системы Андерсона (Fletcher et al., 1953). Каждая из этих систем внесла свой неоспоримый вклад по внедрению рациональных принципов и подходов решения проблем лучевого лечения МРРШМ.

В связи с началом развития новых технологических подходов в методологии лучевой терапии РШМ, в 2000 году была сформирована рабочая группа GEC — ESTRO, состоящая из врачей и медицинских физиков, занимающихся брахитерапией онкогинекологических больных. Их первоначальной целью было описать новые понятия и термины для единой терминологии в области развития трехмерной ВПЛТ под визуальным контролем, ориентируясь на МРТ-изображения, являющихся предпочтительным методом визуализации. Также стояла задача разработать рекомендации для параметров доза-объем при трехмерной ВПЛТ. В результате это позволило разработать единый язык определений, а также привело к улучшению сбора информации, анализа и оценки результатов лечения пациентов.

Была определена общая терминология и основные понятия для внедрений систем аппликаторов под визуальным контролем. В конечном итоге, после проведенных исследований группа GEC-ESTRO выделила следующие объемы, определяемые по МРТ изображениям.

- Объем GTV, включающий в себя любое видимое и пальпаторно определяемое проявление заболевания на момент проведения внутриполостной лучевой терапии, а также «белую» область сигнала, определяемую по МРТ — изображениям.

- Объем высокого риска (HR-CTV), который должен включать в себя объем GTV, описанный ранее, всю шейку матки и все «серые зоны» влагалища, параметрия, тела матки, мочевого пузыря и прямой кишки в T2 взвешенном режиме МРТ. Серые зоны определяются как ткани с промежуточной интенсивностью сигнала в области первичного распространения опухоли по T2 взвешенным изображениям на МРТ.

- Объем промежуточного риска CTV (IR-CTV), создающийся путем размещения границ безопасности на 5–15 мм равномерно от HR-CTV, с исключением соседних нормальных структур (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка) [27].

Планирование объема мишени PTV не добавляется к HR-CTV или к IR-CTV, т.к. аппликатор

стабилизируется относительно анатомии пациента и, следовательно, нет необходимости в дополнительной границе.

Наиболее важное значение имеет объем HR-CTV, поскольку это объем, под который оптимизируется план лечения и предписываются дозы.

Рабочая группа GEC-ESTRO пришла к выводу, что использование и применение этой стандартной терминологии может привести к стандартизации лечения между различными центрами.

Целью ВПЛТ под визуальным контролем является использование параметров гистограммы доза-объем (DVH) для оценки и предписания дозы на мишень и оценки дозы на органы риска. Кроме того, ВПЛТ под визуальным контролем позволяет путем оптимизации дозового распределения достигнуть адекватного охвата опухоли-мишени в совокупности с дозами, приходящимися на органы риска. При переходе к ВПЛТ под контролем визуализации рекомендуется описывать HR-CTV и IR-CTV на основе КТ или МРТ.

Выделены DVH параметры D90 и D100, которые могут оценить охват мишени. Объем D90 менее чувствителен к малым вариациям в оконтуривании мишени, чем D100 и, следовательно, является более стабильным параметром для предписания дозы. Инструкции и рабочие листы, разработанные в университете Вены для расчета EQD2 доступны для чтения на онлайн сайте [28].

Что касается органов риска, побочные эффекты от ВПЛТ происходят в основном в ограниченных объемах, получивших высокую дозу. Поскольку мочевого пузырь, прямая кишка и сигмовидная кишка — полые структуры, прилегающая стенка является регионом наибольшего интереса. Статус наполнения этих структур (наиболее актуально для мочевого пузыря) так же следует отмечать и сохранять как можно более постоянными для получения надежных и последовательных данных. Минимальная доза в объеме см³ на органы риска должны быть зафиксирована на 0,1сс и на 2сс. Целый орган или контуры только стенки органа в итоге имеют практически идентичные DVH кривые по объемам 2сс и меньше [29].

Американское общество брахитерапевтов (ABS) в 2000 году опубликовало свои рекомендации по проведению внутритростной лучевой терапии РШМ в диапазоне высокой мощности дозы (HDR) и в 2002 году — для внутритростной лучевой терапии РШМ в диапазоне низкой мощности дозы (LDR). В данных отчетах говорится о том, что интраоперационные ортогональные рентгенограммы или рентгеноскопия должны использоваться преимущественно для того, чтобы осуществить контроль правильного расположения аппликатора. Именно правильное расположение аппликатора приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости у больных МРПШМ. Перемещение аппликатора и/или повторное размещение аппликатора должно происходить перед верификацией позиционирования. ABS обновили свои рекомендации в 2012 году в трех частях [30].

При планировании сеанса ВПЛТ важное значение имеет визуализация по МРТ/КТ изображениям, причем поперечное сечение изображений следует использовать с толщиной срезов от 1 мм до 5 мм. Для учреждений, использующих МРТ при планировании сеанса лечения, определены объемы мишени (GTV, HR-CTV, IR-CTV), которые должны совпадать с тем, что было ранее описано в рекомендациях GEC-ESTRO. Для учреждений, использующих КТ в основе планирования сеанса лечения, определяется только HR-CTV, который должен включать в себя всю ширину шейки матки, любое параметральное распространение. Краниальный размер шейки матки при использовании КТ-сканов следует продлить на 1 см выше к сосудам матки (при возможности рекомендовано использование интраваскулярного контрастирования) или к месту, где матка визуально начинает расширяться. Если шейка матки не может быть адекватно визуализирована по КТ, тогда краниокаудальную высоту шейки матки следует брать как 3 см [31].

Рабочая группа GEC-ESTRO спонсировала исследование, получившее название «Европейское исследование для ВПЛТ с помощью МРТ визуализации при МРПШМ», известное, как EMBRACE trial. Название позднее было изменено на «Международное исследование МРТ управляемой брахитерапии при МРПШМ», где

Опухоли шейки матки

многие институты из разных стран начали принимать участие в данном исследовании. Это было многоцентровое, проспективное исследование, проведенное в Европе, с включением центров Северной Америки, Южной Америки и Азии. Целью исследования явилось установка ориентиров для клинических результатов, создание справочных материалов DVH параметров, основанных на МРТ-изображениях, разработка прогностических и статистических моделей для клинических результатов, установление радиобиологических рисков для пациентов при разработке новых технологий лечения и улучшение качества жизни пациентов после ВПЛТ под контролем визуализации по данным МРТ [32, 33].

В таблице 1 приведены параметры, рекомендованные для применения в описании ВПЛТ РШМ с планированием по трехмерным МРТ/КТ изображениям. В документах отчетности необходимо указывать значения поглощенной дозы за одну фракцию. Для всего курса лечения значение общей дозы следует отмечать в единицах физической дозы с указанием схемы фракционирования и мощности дозы и дополнительно величину EQD2.

EMBRACE, 2015 г. рекомендует ограничивать дозы на органы риска, но следовать при этом предписанным дозам для ВПЛТ, согласно

принятым традициям в конкретной клинике, а так же общей врачебной практике.

КТ изображения для трехмерного планирования позволяют визуализировать первичную опухоль шейки матки, органы риска, ректовагинальную и пузырновагинальную перегородки. Первые исследования последовательно показали, что максимальные дозы на мочевой пузырь, шейку мочевого пузыря, и прямую кишку были выше, когда оконтуривание осуществлялось по КТ-снимкам по сравнению с рентгенологическими ортогональными снимками.

Так, Kapp et al. изучили 720 сеансов облучения при брахитерапии РШМ с источником Иридий-192 в диапазоне высокой мощности дозы (HDR) и сравнили дозы, приходящиеся на мочевой пузырь и прямую кишку, полученные при оконтуривании по ортогональным рентгенограммам и по КТ-снимкам. Они обнаружили, что максимальные дозы на мочевой пузырь и прямую кишку были в среднем на 1,44 и 1,37 раза выше при использовании КТ снимков, соответственно. В исследовании подчеркнули необходимость в проведении оценки дозы на весь объем нормальных органов, а не просто на точку максимальной дозы [39].

Schoepel et al и Datta et al., 2006 г., сравнивали дозы в точках для мочевого пузыря и прямой кишки по ортогональным снимкам и по

Таблица 1

Рекомендованные величины для описания параметров 3D ВПЛТ рака шейки матки [34, 35, 36, 37, 38]

Полное клиническое описание, включающее анатомию и патологию, и проверка по изображениям размеров и объемов GTV при диагностике и во время проведения ВПЛТ, а также размеры и объемы HR-CTV и IR-CTV, соответственно
Полное описание метода получения 3D изображений и процедуры оконтуривания
Полное описание методики ВПЛТ: Радионуклид, тип источник (проволока, «шагающие» источники), степень активности источника, тип аппликатора, метод введения источников (ручной или дистанционный), описание дополнительных внутритканевых игл, любые предписания и методы реконструкции аппликаторов при планировании, стандартные схемы загрузки, методы определения оптимизации дозы
Предписанная доза
Суммарная референсная воздушная керма (TRAK)
Доза в точке А (правая, левая, в середине)
D100, D90 для GTV, HR CTV, IR CTV, соответственно.
Доза в мочевом пузыре и прямой кишке для референсных точек МКРЕ
D0,1cc, D1cc, D2cc для органов риска (прямая кишка, сигмовидная кишка, мочевой пузырь). Для влагиалища дозо-объемные параметры следует определять дополнительно
Полное описание режима фракционирования: физические и биологически взвешенные дозы альфа/бетта = 10 Гр для GTV и CTV; альфа/бетта = 3 Гр для органов риска; T1/2 = 1,5 ч для GTV, CTV, Органов риска

КТ-снимкам и обнаружили, что дозы по ортогональным рентгенограммам значительно занижают фактическую. Кроме того, оба исследования показали, что дозовое распределение относительно точки А неадекватно охватывают шейку матки и/или опухолевый объем у всех пациентов. Точка А, а также точки мочевого пузыря и прямой кишки слабо коррелировались с фактическими дозами по КТ, хотя эти исследования не пытались соотнести дозиметрические данные с клиническими результатами [40].

Для того, чтобы оценить клинический эффект ВПЛТ при РШМ под контролем визуализации по данным КТ, Kang et al. сообщили о клинических причинах возникновения поздних ректальных кровотечений и местного контроля для пациентов, которым проводилась лучевая терапия с помощью 2D и 3D технологий [41]. А именно, лечение пациентов в эру 3D планирования позволяет изменять дозовое распределение в зависимости от дозы, приходящейся на мишень и на органы риска. Авторы обнаружили, что при общем уровне проявления ректального кровотечения у больных степень тяжести кровотечений из прямой кишки была достоверно ниже у пациентов, чьи планы облучения рассчитывались с помощью КТ-исследования (3% против 12% соответственно, $p = 0,02$). Кроме того, выявлено, что местный контроль для пациентов с большими опухолями (> 4 см) был выше (98% против 81% соответственно, $p = 0,02$) при трехмерном планировании [42].

Charra-Brunaud et al., (2012 г.) доложили результаты нерандомизированного, проспективного исследования, где сравнивали 2D с 3D планированием, (преимущественно по КТ изображениям) более, чем у 700 пациентов. Предполагали, что ВПЛТ под визуальным контролем уменьшает тяжелую желудочно-кишечную и мочеполовую токсичность при аналогичном местном контроле опухоли в течение 24 месяцев наблюдения.

ВПЛТ под визуальным контролем с использованием КТ была проведена у 302 из 369 больных (81,8%). В ходе исследования обнаружили значительно меньшее количество случаев гастроинтестинальной токсичности 3 и 4 степени, а также мочеполовой токсичности.

Отмечено увеличение безрецидивной выживаемости при ВПЛТ с 3D планированием в сравнении с 2D, независимо от схемы лечения.

Таким образом, ВПЛТ под контролем визуализации с использованием КТ, улучшает локальный контроль опухоли и снижает токсичность средней и тяжелой степени по сравнению с двухмерным планированием. Это объясняется возможностью оптимизации покрытия заданного объема мишени и возможностью минимизации дозовой нагрузки на органы риска.

Анализируя данные литературы, стоит отметить, что на сегодняшний день МРТ становится все более используемым исследованием для осуществления ВПЛТ под контролем визуализации. Препятствия для ВПЛТ на основе МРТ-изображений включают: высокую стоимость; ограниченная доступность МРТ во многих клиниках; повышенное согласование в обслуживании; логистические и временные ограничения; передвижение пациенток с установленным аппликатором; отсутствие осведомленности медицинского персонала в обработке изображений и техники планирования лечения, отсутствие МРТ-совместимых аппликаторов в клинике.

МРТ позволяет усовершенствовать процесс оконтуривания опухоли и СТВ объема клинической мишени при сохранении точного контура органов риска. Более точная визуализация с помощью МРТ впоследствии позволяет врачу предписывать дозу на мишень и потенциально уменьшать дозу на органы риска. МРТ может так же позволить привести и к увеличению дозы на мишень без превышения ограничений на органы риска.

Как известно, преимуществом МРТ над КТ является превосходство в визуализации мягких тканей, что имеет решающее значение в оконтуривании объема опухоли. Даже если переднезадний, латеральный и каудальный размеры опухоли хорошо известны в момент обследования, краниальное распространение опухолевого процесса зачастую не может быть оценено по КТ-сканам.

Потенциальным преимуществом ВПЛТ, выполняемой по МРТ-изображениям, является точное оконтуривание опухоли, где доза может быть индивидуализирована и предписана к СТВ, в отличие от предписания дозы на точку А [43].

Так, рабочая группа университета в Вене перешла к применению ВПЛТ под контролем МРТ изображениям в лечении РШМ. Kirisits et al. описали клинические случаи 22 больных, которым проведено 93 сеанса внутрисполостного облучения с введенным центральным маточным эндостатом и кольцевым влагалищным аппликатором. Оценивались суммарные дозы, подведенные к HR-CTV (объем высокого риска), т. А, мочевому пузырю, прямой кишки и сигмовидной кишки. Средняя доза на точку А составила 82 Гр, по сравнению со средней дозой на D90 HR-CTV — 87 Гр. Средняя доза в точке мочевого пузыря составила 75 Гр, тогда, как средняя минимальная доза на объем с максимальной дозой нагрузкой D0,1cc, т.е. в 0,1 см³ по МРТ составила 121 Гр. Дополнительно, точки, размещенные на 1,5 мм и 2 мм ближе от точки мочевого пузыря, по ICRU 38 превосходят средние точки от 100 до 112 Гр, соответственно. Доза в точке прямой кишки по ICRU 38 составила 69 Гр, а в D0,1cc — около 77 Гр [44].

Wachter-Gerstner et al. (2003 г.) определили, что дозы в точках по ICRU 38 относительно хорошо соответствуют объему D2cc мочевого пузыря или прямой кишки. Значение показателей по гистограмме доза-объем (ГДО) при 3D оконтуривании всего мочевого пузыря или прямой кишки существенно не отличается от оконтуривания только стенки органа [45]. Эти исследования точно так же поддержали вышеупомянутые данные КТ-контроля, дозы в точках ICRU последовательно занижают максимальные дозы для нормальных структур на основе МРТ, хотя D2cc может хорошо коррелироваться с дозами в точке.

В другом исследовании венская группа проспективно сравнивала возможности КТ и МРТ планирования, позволяющие индивидуализировать и адаптировать план дозового распределения при проведении ВПЛТ под визуальным контролем. Так, Wachter-Gerstner et al. (2003 г.) проанализировали 15 случаев лечения больных РШМ с установленным аппликатором с различными вариантами визуализации: по ортогональным рентгенограммам, МРТ или КТ-снимкам. В результате авторы отметили, что величина среднего объема опухоли определена на 20%

больше по КТ, чем по МРТ. Благодаря более четкой визуализации опухолевого объема по МРТ, обеспечивается более высокая доза (38%) по сравнению с КТ (24%) [46].

Viswanathhan et al. (2005 г.) оценили результаты оконтуривания и дозовое распределение у 10 больных РШМ, у которых лечение было спланировано по МРТ и КТ, согласно рекомендациям GEC-ESTRO [47,48].

Выявлено, что оконтуривание по КТ из-за нечеткой визуализации опухоли завышает ширину HR-CTV и ведет к увеличению объема предписанной дозы V100, а также снижению дозы на 100% (D100) и 90% (D90) мишени по сравнению с МРТ. А различий в дозовых нагрузках на органы риска при планировании по МРТ и по КТ снимкам не получено [49].

Другие авторы Eskander et al. (2010 г.) в своем исследовании анализа дозового распределения у 11 пациенток РШМ показали, что по данным МРТ определяется значительно больший HR-CTV в сагиттальной проекции, в то время, как КТ показало большую коронарную длину. Объем D2cc для мочевого пузыря был выше по КТ, чем по МРТ, и мочевой пузырь был единственным органом риска, показывающим несоответствие между двумя методиками [50].

Nesvacil et al. (2013 г.) доложили об использовании МРТ при первой фракции ВПЛТ с автоматической передачей изображения аппликатора на снимки КТ для последующего планирования. Они пришли к выводу, что такой подход оправдан для опухолей малых размеров и демонстрирует лишь небольшое систематическое занижение дозы на D90 при ВПЛТ [51].

В дополнение к лучшей визуализации по МРТ имеется возможность адаптировать дозу к изменяющейся на протяжении лечения опухоли. Однако ВПЛТ с МРТ-визуализацией имеет множество неопределенностей на каждом этапе планирования лечения, и лечебные центры должны акцентировать свое внимание на эти неопределенности при переходе на такой режим планирования, а именно: расхождение границ опухоли и разница в оконтуривании органов риска; неопределенности интер- и интрафракционных изменений; дозы и таблицы вычисления и сложения доз и ГДО; неопределенности положения стояния источника;

неопределенности идентификации опухоли и адаптации опухолевого ответа на лечение — все это может иметь неблагоприятные клинические последствия [52].

В целях определения дозиметрических последствий этих различий необходимы повторные визуализации в соответствующие моменты времени. Для надлежащего проведения внутриполостного облучения аппликатор должен быть надежно фиксирован в тканях больной, и тогда интрафракционные движения органа будут иметь незначительное влияние на поглощение дозы опухолевой тканью.

Nesvacil et al. (2013 г.) оценили интра- и интерфракционные изменения в различных центрах [53]. Отклонения по дозам, ассоциированные как с интра-, так и с интерфракционными несоответствиями составляли от 20% до 25% для органов риска и около 10% для мишени (HR-CTV). В конечном итоге, общая доза погрешности по EQD2, как правило, составляла от 2 Гр до 4 Гр для объема мишени HR-CTV и от 4 Гр до 8 Гр для органов риска.

Таким образом, если возможности клиники не позволяют проводить КТ или МРТ визуализацию для каждого сеанса ВПЛТ, допустимо проведение КТ или МРТ визуализации только для первой фракции ВПЛТ. При проведении только лишь 1-го сеанса визуализации сокращение опухолевого объема между последующими сеансами ВПЛТ не учитывается и, следовательно, доза может подводиться выше, чем предполагалось. В случаях сокращения опухолевого объема между сеансами ВПЛТ так же может привести к тому, что органы риска получают большую дозу, чем предполагалось при первом сеансе облучения.

В этом же исследовании было показано, что сокращение опухолевого объема может привести к систематической недооценки средней суммарной дозы на мишень и на органы риска от 4Гр до 6 Гр., в случаях начала проведения ВПЛТ на ранних этапах ДЛТ. Ситуация становится более стабильной, когда ВПЛТ подключается к концу ДЛТ (после 4-й недели), именно тогда, когда происходит максимальное сокращение основного опухолевого объема.

Отмечено, что при достижении дозы от ВПЛТ выше 67 Гр на 100% мишени (D100) и

не менее 86 Гр на 90% мишени D90 закономерно локальный контроль опухоли более 90% (в соответствии с хронологическими данными опухоли) [54, 55, 56].

В исследовании RetroEMBRACE, 2015 г. оценивалась связь между дозами на HR-CTV, GTV, IR-CTV и локальным контролем. В исследовании было включено 488 пациенток из 6 медицинских центров, которым проводилась ВПЛТ по МРТ-изображениям. Было показано, что доза ≥ 85 Гр EQD₂ на HR-CTV приводит к 3-летнему локальному контролю $> 96\%$ при опухолях ≤ 30 см³ и 91% для опухолей > 30 см³. Доза для аналогичного уровня локального контроля составила для IR-CTV D₉₈ ≥ 60 Гр и GTV_{res} D₉₈ ≥ 95 Гр [57].

Сочетание ВПЛТ с внутриполостным компонентом (ВТЛТ) — важный инструмент эскалации дозы для опухолей больших размеров. В исследовании Fokdal L. et al., 2013 г., продемонстрировано сравнение ВПЛТ с ВПЛТ+ВТЛТ. В исследовании показано, что такая комбинированная методика может расширить терапевтическое окно на 5–10 Гр [58]. Полученные данные так же подтверждаются исследованиями retroEMBRACE и EMBRACE, в которых показано, что применение ВПЛТ+ВТЛТ у значительного процента пациентов (>20 –50%) имеет важное значение для достижения высокой дозы для HR-CTV (>85 Гр). В отчетах retroEMBRACE доза на HR-CTV была выше на 10 Гр в учреждениях, систематически применяющих комбинацию этих двух методик, в то время, как дозы на органы риска не увеличивались. Увеличение дозы привело к увеличению локального контроля.

Преимуществами ВПЛТ в диапазоне высокой мощности дозы над низкой мощностью дозы является снижение времени облучения, отсутствие лучевой нагрузки на врачей и средний медицинский персонал, совместимость и воспроизводимость аппликаторов, возможность оптимизации дозы путем изменения позиции и времени стояния источника [59]. Лечение в диапазоне высокой мощности дозы осуществляется с помощью радиоактивного источника Иридий-192 с номинальной активностью 370 GBq (10Ci) и периодом полураспада 73,83 дня. Так же может быть использован Кобальт-60 с более пролонгированным периодом полураспада 63,3 месяца

и меньшей номинальной активностью — 74 GBq (2Ci). Несмотря на значительные преимущества ВПЛТ в диапазоне высокой мощности дозы над ВПЛТ в диапазоне низкой мощности дозы, до сих пор ведутся споры относительно эффективности и безопасности этих двух методов лечения [60,61].

Так, проведенный мета-анализ с включением 5-ти рандомизированных исследований ($n = 2065$), где оценивались выживаемость, локальный контроль и осложнения, связанные с лечением при использовании ВПЛТ в диапазоне высокой и низкой мощности дозы, показал, что есть незначительные различия в смертности ($p = 0,52$), частоте местных рецидивов ($p = 0,60$), осложнений со стороны кишечника ($p = 0,95$) и мочевого пузыря ($p = 0,06$). Был сделан вывод, что ВПЛТ в диапазоне высокой мощности дозы является предпочтительным методом лечения с лучшей переносимостью и дозиметрическим преимуществом [62].

При сравнении результатов лечения ВПЛТ под визуальным контролем и ВПЛТ с планированием по ортогональным снимкам в двух проекциях показано, что ВПЛТ под визуальным контролем улучшает локальный контроль опухоли от 23% до 26%, что соответствует примерно 65%-ому сокращению рецидивов в малом тазу. При ВПЛТ под визуальным контролем токсичность 3 и выше степени была снижена от 50 до 60%. Токсичность 3 и выше степени наблюдалась в 7–9,5%, гастроинтестинальная токсичность и токсичность мочевого пузыря наблюдалась в 5% за 3-х летний период наблюдения [63].

Были получены удовлетворительные данные с точки зрения местного контроля опухоли при проведении дистанционной лучевой терапии с/без химиотерапии с последующей ВПЛТ в диапазоне высокой мощности дозы при фрак-

ционировании в режиме: 4 фракции по 7 Гр, при подведении дозы на D90 более 85 Гр для HR-CTV. Исходя из клинических данных и данных МРТ, 3-х летний локальный контроль был 95% для всех стадий (92% для опухолей более 5 см и 89% для опухолей 2–5 см) [64].

Сокращение длительности курса лечения, по данным RetroEMBRACE, 2015 г., эквивалентно увеличению дозы HR-CTV на 5 Гр (D_{90}), что приводит к увеличению местного локального контроля на 1% для HR-CTV 20 см³; 1,2% для 30 см³; 2,5% для 70 см³. Курс лечения должен быть сокращен настолько, насколько это возможно, особенно для HR-CTV больших размеров, где необходима большая доза, чтобы достичь >90% локального контроля [65].

Заключение

Таким образом, методики, основанные на интерпретации 3D-изображений при ВПЛТ, требуют освоения нескольких сложных этапов: знание анатомии, патологии, трехмерной визуализации, медицинской физики, биологии, клинического опыта и применение параметров ГДО. К сожалению, в России и странах СНГ ВПЛТ с трехмерным планированием по КТ/МРТ-изображениям представлена недостаточно, применяется только в некоторых клиниках и зачастую не на всем потоке пациентов, или не существует в принципе. Это связано с плохой технической оснащенностью современным оборудованием и отсутствием обучающих центров для врачей и медицинских физиков.

Для обучения и полного понимания различных аспектов этих сложных методик требуется значительное время. Однако ожидается, что в клиниках будет применяться ВПЛТ, планируемая по 3D-изображениям, и, которая сопоставима по сложности с технологиями конформной лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян, Л.А. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb/IIIb стадии) / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова и др. // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 5. — С. 17–22.
2. Козаченко, В.П. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина. — 2005. — 376 с.
3. Костромина, К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака / К.Н. Костромина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2001. — Т. 46, № 1. — С. 48–51.

4. Крикунова, Л.И. Рак шейки матки / Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян, Н.И. Шентерева, Н.И. Сыченкова // *Терапевтическая радиология: Руководство для врачей; под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского.* — М.: ООО «МК», 2010. — С. 369–378.
5. Okeanova, N.I. Quality assurance in brachytherapy / N.I. Okeanova, V.I. Pilavetz, V.A. Suslova et al. // 2nd Central European Nucletron Brachytherapy Working Conference, 1991. — С. 68.
6. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy: ICRU Report 50. — Bethesda, MD. — 1993. 125 7. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 62). — Bethesda, MD. — 1999.
8. Bentzen, S.M. Radiation therapy: intensity modulated, image-guided, biologically optimized and evidence based / S.M. Bentzen // *Radiother. Oncol.* — 2005.— Vol. 77, N 3. — P. 227–230.
9. Bernier, J. Radiation oncology: a century of achievements / J. Bernier, E.J. Hall, A. Giaccia // *Nat. Rev. Cancer.* — 2004. — Vol. 4, N 9. — P. 737–747. doi: 10.1038/nrc1451.
10. Gaffney, D. Practice patterns of radiotherapy in cervix cancer among member groups of the gynecologic cancer intergroup (GCIG) [Электронный ресурс] / D. Gaffney, A. du Bois, K. Narayan et al. // NCI Workshop on Advanced Technologies in Radiation Oncology: Cervix. — 2006. — Режим доступа: www.cancer.gov/ftp/workshop.
11. Viswanatham, A.N. American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendation Committee, American Brachytherapy Society, American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles / A.N. Viswanatham, B. Thomadsen // *Brachytherapy.* — 2012. — Vol. 11, N 1. — P. 33–46. doi: 10.1016/j.brachy.2011.07.003.
12. Pearcey, R. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patient with advanced squamous cell cancer of the cervix / R. Pearcey, M. Brundage, P. Drouin et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 4. — P. 966–972.
13. Heron, D.E. Conventional, 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms / D.E. Heron, K. Gerszten, R.N. Selvaraj et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 91, N 1. — P. 39–45
14. Lang, S. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GEC-ESTRO recommendations / S. Lang, A. Nulens, E. Briot et al. // *Radiother. Oncol.* — 2006. — Vol. 78, N 2. — P. 185–194.
15. Pötter, R. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer / R. Pötter, J. Dimopoulos, P. Georg et al. // *Radiother. Oncol.* — 2007. — Vol. 83, N 2. — P. 148–155
16. Shenfield, C.B. A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix [Электронный ресурс] / B.C. Shenfield, J.C.A. Dimopoulos, H. De Andrade Carvalho et al., 2016. — Режим доступа: <http://slideplayer.com/slide/6096291>.
17. Okeanova, N.I. Ultrasonography and brachytherapy / N.I. Okeanova, E.L. Slobina, L.A. Phurmantchuk // 2nd Central European Nucletron Brachytherapy Working Conference, 1991. — P. 86.
18. Herrera, F.G. The role of PET/CT in cervical cancer / F.G. Herrera, J.O. Prior // *Front Oncol.* — 2013. — Vol. 3. — P. 34. doi: 10.3389/fonc.2013.00034
20. Han, K. A prospective study of DWI, DCE-MRI and FDG PET imaging for target delineation in brachytherapy for cervical cancer / K. Han, J. Croke, W. Foltz et al. // *Radiother. Oncol.* — 2016. — Vol. 120, N 3. — P. 519–525. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.002.
21. Lin, L.L. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET / L.L. Lin, S. Mutic, D.A. Low et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2007. — Vol. 67, N 1. — P. 91–96.
22. Malyapa, R. Physiologic FDG-PET three-dimensional brachytherapy treatment planning for cervical cancer / R. Malyapa, S. Mutic, D.A. Low et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 54, N 4. — P. 1140–1146
23. Nam, H. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography guided conformal brachytherapy for cervical cancer / H. Nam, S.J. Huh, S.G. Ju et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 84, N 1. — P. 29–34. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.02.055.
24. McNeil, C. New standard of care for cervical cancer sets stage for next questions / C. McNeil // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1999. — Vol. 91, N 6. — P. 500–501
25. Базаева, И.Я. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки / И.Я. Базаева, В.А. Горбунова, О.А. Кравец и др. // *Вопросы онкологии.* — 2014. — Т. 60, № 3. — С. 280–287.
26. Schmid, M.P. Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy / M.P. Schmid, M. Franckena, K. Kirchheiner et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — Vol. 133, N 2. — P. 256–262. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.004.
27. Sapru, S. Dose to the non-involved uterine corpus with MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer / S. Sapru, S. Mohamed, L. Fokdal et al. // *Radiother. Oncol.* — 2013. — Vol. 107, N 1. — P. 93–98. doi: 10.1016/j.radonc.2013.02.005.

28. American Brachytherapy Society. Brachytherapy guidelines. <http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm>.
29. *Westerveld, H.* Vaginal dose point reporting in cervical cancer patients treated with combined 2D/3D external beam radiotherapy and 2D/3D brachytherapy / H. Westerveld, R. Pötter, D. Berger et al. // *Radiother. Oncol.* — 2013. — Vol. 107, N 1. — P. 99–105.
30. *Nag, S.* The American brachytherapy society recommendations for highdose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix / S. Nag, B. Erickson, B. Thomadsen et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 48, N 1. — P. 201–211.
31. *Viswanatham, A.N.* American Brachetherapy Society Cervical Cancer Recommendation Committee, American Brachytherapy Society, American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles / A.N. Viswanatham, B. Thomadsen // *Brachytherapy.*— 2012. — Vol. 11, N 1. — P. 33–46. doi: 10.1016/j.brachy.2011.07.003.
32. EMBRACE Study Committee. EMBRACE download PDF protocol [Электронный ресурс]. Accessed January 5, 2015. — Режим доступа: <https://www.embracestudy.dk/AboutProtocolDownload.aspx>.
33. EMBRACE Study Committee. EMBRACE: An International Study on MRI -guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer [Электронный ресурс]. Accessed January 5, 2015. — Режим доступа: <https://www.embracestudy.dk/About.aspx>.
34. EMBRACE Study Committee. EMBRACE download PDF protocol [Электронный ресурс]. Accessed January 5, 2015. — Режим доступа: <https://www.embracestudy.dk/AboutProtocolDownload.aspx>.
35. *Haie-Meder, C.* Recommendations from Gynaecological (GYN) GECESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV andCTV / C. Haie-Meder, R. Pötter, E. Van Limbergen et al. // *Radiother. Oncol.* — 2005. —Vol. 74, N 3. — P. 235–245.
36. *Kirisits, C.* Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer / C. Kirisits, R. Potter, S. Lang et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — P. 62, N 3. — P. 901–911.
37. *Lang, S.* Intercomparison of treatment concept for 3D image guided brachytherapy of cervical carcinoma based on a GEC-ESTRO study protocol / S. Lang, A. Nulens, E. Briot et al. // *Radiother. Oncol.* — 2004. — Vol. 71, Suppl. 2. — S11.
38. *Nulens, A.* Evaluation of contouring concepts and dose volume parameters of MR based brachytherapy treatment plans for cervix cancer: results and conclusions of the GYN GEC ESTRO working group delineation workshops / A. Nulens, S. Lang, E. Briot et al. // *Radiother. Oncol.* — 2005. — Vol. 75. — S9.
39. *Kapp, K.S.* Dosimetry of intracavitary placements for uterine and cervical carcinoma: Results of orthogonal film, TLD, and CT-assisted techniques / K.S. Kapp, G.F. Stueckelschweiger, D.S. Kapp, A.G. Hackl // *Radiother. Oncol.* — 1992. — Vol. 24, N 3. — P. 137–146.
40. *Datta, N.R.* Comparative assessment of doses to tumor, rectum, and bladder as evaluated by orthogonal radiographs vs. computer enhanced computed tomographybased intracavitary brachytherapy in cervical cancer / N.R. Datta, A. Srivastava, K.J. Maria Das et al. // *Brachytherapy.* — 2006. — Vol. 5, N 4. — P. 223–229
41. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specifications for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU report 38. — Bethesda, 1985. — P. 1–23.
42. *Charra-Brunaud, C.* Impact of 3D imagebased PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study / C. Charra-Brunaud, V. Harter, M. Delannes et al. // *Radiother. Oncol.* — 2012. — Vol. 103, N 3. — P. 305–313. doi: 10.1016/j.radonc.2012.04.007.
43. *Hricak, H.* Invasive cervical carcinoma: Comparison of MR imaging and surgical findings / H. Hricak, C.G. Lacey, L.G. Sandles et al. // *Radiology.* — 1988. —Vol. 166, N 3. — P. 623–631.
44. *Kirisits, C.* Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer / C. Kirisits, R. Potter, S. Lang et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — P. 62, N 3. — P. 901–911.
45. *Wachter-Gerstner, N.* Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: Comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point / N. Wachter-Gerstner, S. Wachter, E. Reinstadler et al. // *Radiother. Oncol.* — 2003. — Vol. 68, N 3. — P. 269–276.
46. *Wachter-Gerstner, N.* The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDRbrachytherapy of cervical cancer: Results of a prospective comparative trial / N. Wachter-Gerstner, S. Wachter, E. Reinstadler et al. // *Radiother. Oncol.* — 2003. — Vol. 68, N 1. — P. 51–59.
47. *Haie-Meder, C.* Recommendations from Gynaecological (GYN) GECESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV andCTV / C. Haie-Meder, R. Pötter, E. Van Limbergen et al. // *Radiother. Oncol.* — 2005. —Vol. 74, N 3. — P. 235–245
48. *Pötter, R.* Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervixcancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology / R. Pötter, C. Haie-Meder, E. Van Limbergen et al. // *Radiother. Oncol.* — 2006. — Vol. 78, N 1. — P. 67–77.

49. *Harkenrider, M.M.* Image-Based Brachytherapy for the Treatment of Cervical Cancer / M.M. Harkenrider, F. Alite, S.R. Silva, PhD, W. Small Jr. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2015. — Vol. 15. — Vol. 92, N 4. — P. 921–934. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.010
50. *Eskander, R.N.* Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in cervical cancer brachytherapy target and normal tissue contouring/ R.N. Eskander, D. Scanderbeg, C.C. Saenz et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2010. — Vol. 20, N 1. — P. 47–53. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c4a627
51. *Nesvacil, N.* Adaptive image guided brachytherapy for cervical cancer: a combined MRI-/CT-planning technique with MRI only at first fraction / N. Nesvacil, R.Pötter, A. Sturdza et al. // *Radiother. Oncol.* — 2013. — Vol. 107, N 1. — P. 75–81. doi:10.1016/j.radonc.2012.09.005
52. *Tanderup, K.* Uncertainties in image guided adaptive cervix cancer brachytherapy: Impact on planning and prescription / K. Tanderup, N. Nesvacil, R. Potter, C. Kirisits // *Radiother. Oncol.* — 2013. — Vol. 107, N 1. — P. 1–5. doi: 10.1016/j.radonc.2013.02.014
53. *Nesvacil, N.* Adaptive image guided brachytherapy for cervical cancer: a combined MRI-/CT-planning technique with MRI only at first fraction / N. Nesvacil, R.Pötter, A. Sturdza et al. // *Radiother. Oncol.* — 2013. — Vol. 107, N 1. — P. 75–81. doi:10.1016/j.radonc.2012.09.005.
54. *Dimopoulos, C.A.* Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy / J.C. Dimopoulos, R. Pötter, S. Lang et al. // *Radiother. Oncol.* — 2009. — Vol. 93, N 2. — P. 311–315. doi: 10.1016/j.radonc.2009.07.001.
55. *Pötter, R.* Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993–1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38.
56. *Pötter, R.* Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer / R. Pötter, J. Dimopoulos, P. Georg et al. // *Radiother. Oncol.* — 2007. — Vol. 83, N 2. — P. 148–155.
57. *Tanderup, K.* Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRachytherapy in locally advanced CErvical cancer [Электронный ресурс] / K. Tanderup, R. Pötter, J. Lindegaard et al. — 2015. — Режим доступа: <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf>
58. *Fokdal, L.* Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ringapplicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component / L. Fokdal, K. Tanderup, S.B. Hokland et al. // *Radiother. Oncol.* — 2013. — Vol. 107, N 1. — P. 63–68. doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.010.
59. *Stewart, A.J.* Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer / A.J. Stewart, A.N. Viswanathan // *Cancer.* — 2006. — Vol. 107, N 5. — P. 908–915
60. *Океанова, Н.И.* Эффективность клинического применения аппарата Селектрон (Нидерланды) у онкогинекологического контингента больных / Н.И. Океанова, Е.Е. Вишневецкая, Л.А. Фурманчук и др. // Тезисы докладов III съезда онкологов БССР. — Минск, 1991. — С. 344–345.
61. *Phurmantchuk, L.A.* Gynaecological cancer results with the selectron LDR/MDR / L.A. Phurmantchuk, N.I. Okeanova, E.E. Vishnevskaya // 2nd Central European Nucletron Brachytherapy Working Conference, 1991. — P. 89–90
62. *Shenfield, C.B.* A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix [Электронный ресурс] / B.C. Shenfield, J.C.A. Dimopolous, H. De Andrade Carvalho et al., 2016. — Режим доступа: <http://SlidePlayer.com/slide/6096291>.
63. *Rijkmans, E.C.* Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy / E.C. Rijkmans, R.A. Nout, I.H. Rutten et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — Vol. 135, N 2. — P.231–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.08.027.
64. *Pötter, R.* Clinical outcome of protocol based image MRI guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer / R. Pötter, P. Georg, J.C. Dimopolouset al. // *Radiother. Oncol.* — 2011. — Vol. 100, N 1. — P. 116–123. doi:10.1016/j.radonc.2011.07.012
65. *Слобина, Е.Л.* Основы фракционирования дозы лучевой терапии / Е.Л.Слобина // Онкологический журнал. — 2008. — Т. 2, № 2 (6). — С. 173–186.

АВТОР

Дубинина Анастасия Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, e-mail: Igavrilovan1@gmail.com

Dubinina Anastasiya V., Ph.D., Department of Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: Igavrilovan1@gmail.com