

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco568572>

Клинические результаты лечения рака шейки матки с учётом различных технологий в лучевой терапии

О.А. Кравец^{1,2}, А.А. Курманова³, В.Н. Богатырев⁴¹ Клиника АО «Медицина», Москва, Российская Федерация;² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация;³ Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Казахстан;⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Проведено клиническое исследование результатов лечения больных раком шейки матки с учётом методологических подходов к лучевой терапии (ЛТ) при переходе от конвенционального облучения к конформному, а также методик брахитерапии (БТ).

Цель — оценить отдалённые результаты лечения, локорегионарный контроль, наличие метастазов, сроки их возникновения.

Методы. Был проведён ретроспективный анализ 137 больных раком шейки матки (стадии T2bN0–1M0–T3bN0–1M0, или IIB–IIIB) за 2013–2016 гг. 70 пациенткам (51%), разделённым на две группы по $n=35$, проводили дистанционную ЛТ и двухмерное (2D) планирование БТ с источником кобальт-60 в самостоятельном режиме и в комбинации с цисплатином (в дозе 40 мг/м²). Суммарная доза от ЛТ составила в точке А — 75,08±0,57 Гр, в точке В — 57,9±0,43 Гр. 67 пациенткам (49%), разделённым на две группы по $n=35$ и $n=32$, проводили конформную ЛТ и трёхмерное (3D) планирование БТ с источником иридий-192 в самостоятельном варианте и в комбинации с цисплатином (в дозе 40 мг/м²), соответственно. Суммарная D90 на клинический объём мишени составила 95,0±0,67 Гр EQD2 (Equivalent Total Dose in 2 Gy fraction).

Результаты: 3- и 5-летняя общая выживаемость при 3D ЛТ по сравнению с группой 2D ЛТ составила 84,6±4,5% против 63,1±6,0% и 84,6±4,5% против 56,1±6,0% соответственно ($p=0,030$). Современные технологии имеют значение и при самостоятельной ЛТ: 3-летняя общая выживаемость после самостоятельной ЛТ была выше в группе с 3D-БТ, по сравнению с группой 2D-БТ: 88,2±6,6% против 59,0±8,4% соответственно ($p=0,027$). Применение химиолучевой терапии показало преимущество в 3-летней бессобытийной выживаемости в группах с 2D ЛТ — 67,9±8,4% против 55,2±8,6% ($p=0,042$). Между двумя группами с 3D ЛТ статистически значимых различий не получено. Локорегионарный контроль в группах 3D ЛТ за 3-летний период наблюдения был значимо выше: 97,0±2,9% против 82,9±5,3%, $p=0,050$. Химиолучевая терапия позволяет уменьшить количество местных неудач в малом тазу (в период наблюдения 6 месяцев) независимо от технологий ЛТ. Количество рецидивов и метастазов в малом тазу оказалось значимо ниже при 3D ЛТ: 3,0±2,1% по сравнению с 15,7±4,4% ($p=0,05$). Частота выявления метастазов — без статистически значимых различий: при 2D ЛТ — 5,7±2,8%, при 3D ЛТ — 9,0±3,5% ($p > 0,05$).

Заключение. Исследование доказывает улучшение локального контроля в случаях применения конформной ЛТ и 3D-БТ, которая является важным компонентом в программе ЛТ при лечении рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки; лучевая терапия; химиолучевая терапия; брахитерапия.

Как цитировать:

Кравец О.А., Курманова А.А., Богатырев В.Н. Клинические результаты лечения рака шейки матки с учётом различных технологий в лучевой терапии // Российский онкологический журнал. 2022. Т. 27, № 5. С. 229–241. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco568572>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco568572>

Clinical results of cervix cancer treatment using various technologies in radiation therapy

Olga A. Kravets^{1,2}, Anara A. Kurmanova³, Vladimir N. Bogatyrev⁴¹ JSC «Medicine», Moscow, Russian Federation;² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation;³ Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan;⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The study reported clinical results of patients with cervical cancer, who were treated with different methodological approaches of radiation therapy (RT), switching from conventional to conformal irradiation, as well as different brachytherapy (BT) techniques.

AIM: To evaluate long-term results of treatment, locoregional and distant control.

METHODS: 137 patients having stage IIB–IIIB cervical cancer in 2013–2016 were analyzed retrospectively. 70 patients (51%), divided in two groups of $n=35$, were treated with conventional RT and two-dimensional (2D) planning of intracavitary BT with ^{60}Co alone or in combination with cisplatin (40 mg/m^2). The total dose (TD) for point A was $75.08\pm 0.57\text{ Gy}$, for point B — $57.9\pm 0.43\text{ Gy}$. 67 patients (49%), divided in two groups of $n=35$ and $n=32$, were treated with conformal external-beam RT following three-dimensional (3D) planning of intracavitary BT with ^{192}Ir alone or in combination with cisplatin (40 mg/m^2), respectively. Total D90 of high-risk clinical target volume was $95.0\pm 0.67\text{ Gy EQD2}$ (Equivalent Total Dose in 2 Gy fraction).

RESULTS: 3- and 5-year overall survival rate with 3D-RT versus 2D-RT was $84.6\pm 4.5\%$ vs $63.1\pm 6.0\%$ and $84.6\pm 4.5\%$ vs $56.1\pm 6.0\%$, respectively ($p=0.030$). It was revealed that modern technologies are also important in improving overall survival with image-guided RT: 3-year overall survival rate was higher in the group of image-guided RT combined with 3D-BT — $88.2\pm 6.6\%$ versus $59.0\pm 8.4\%$, respectively ($p=0.027$). The use of chemoradiotherapy showed an advantage for 3-year event-free survival in groups with 2D RT — $67.9\pm 8.4\%$ versus $55.2\pm 8.6\%$ ($p=0.042$). Between the groups where 3D RT was used, no statistically significant differences were recorded. Locoregional control was higher in the 3D RT groups at 3 years of follow-up: $97.0\pm 2.9\%$ versus $82.9\pm 5.3\%$, $p=0.050$. Chemoradiotherapy allows to reduce the number of local failures in the pelvis in the follow-up period up to 6 months, regardless of the RT technologies. The number of relapses and metastases in pelvis is lower when using 3D RT ($3.0\pm 2.1\%$) compared with 2D ($15.7\pm 4.4\%$), $p=0.05$. There was no statistically significant difference in the frequency of detection of metastases: with 2D RT — $5.7\pm 2.8\%$, and with 3D RT — $9.0\pm 3.5\%$ ($p>0.05$).

CONCLUSIONS: The study proves the improvement of local control when using conformal RT and 3D-BT, which is an important component in the RT program for cervical cancer.

Keywords: cervical cancer; radiotherapy; chemoradiotherapy; brachytherapy.

To cite this article:

Kravets OA, Kurmanova AA, Bogatyrev VN. Clinical results of cervix cancer treatment using various technologies in radiation therapy. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(5):229–241. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco568572>

ОБОСНОВАНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) продолжает занимать ведущее место в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и в странах Содружества Независимых Государств (СНГ). Показатели запущенности РШМ остаются достаточно высокими, особенно у молодых женщин до 40–50 лет, когда заболевание верифицируется на поздних стадиях (\geq IIВ), являясь основной причиной смерти в этой возрастной группе [1].

Для такого контингента больных основой радикального метода лечения являются дистанционная лучевая терапия (ЛТ) и брахитерапия (БТ). БТ — ключевой компонент в лечении РШМ, поскольку позволяет повысить дозу облучения опухоли при минимизации дозы облучения окружающих критических органов риска, таких как сигмовидная кишка, мочевого пузыря и прямая кишка [2–4].

Расширение показаний к применению ЛТ в последние два десятилетия произошло за счёт внедрения в клиническую практику новых научно-технических достижений в области радиационного терапевтического оборудования и применения радиоактивных источников излучения для внутрисполостного облучения (таких как кобальт-60 — ^{60}Co , а также иридий-192 — ^{192}Ir) с использованием современных компьютерных технологий и контролем визуализации процесса.

Именно актуальностью проблемы лечения больных РШМ предопределяется проведение клинических исследований по выбору методологических подходов к ЛТ при переходе от конвенционального облучения к конформному. Кроме того, необходимы исследования, посвящённые внедрению в клиническую практику методик внутрисполостного облучения источниками высокой активности под контролем визуализации и с использованием рациональных схем фракционирования. Целый ряд исследований показал важную роль БТ в лечении РШМ, связанную с улучшением локального контроля и безрецидивной выживаемостью [5–7].

К сожалению, в России и странах СНГ методологии конформной ЛТ и БТ под контролем трёхмерной визуализации находятся в стадии развития, а клинические результаты не представляются в научных исследованиях. Основываясь на имеющихся данных зарубежных исследователей, на сегодняшний день продолжается дальнейший поиск оптимальных суммарных доз ЛТ с учётом доступных современных технологий.

Цель — оценка значения современных технологий ЛТ в лечении местнораспространённого РШМ в программе сочетанной ЛТ с/без радиомодификации с использованием цисплатина в дозе 40 мг/м².

МЕТОДЫ

Была проведена ретроспективная оценка клинических результатов лечения больных местнораспространённым РШМ с использованием различных методологий

ЛТ как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с химиолучевой терапией.

Одна часть исследования представлена результатами анализа клинической эффективности дистанционной ЛТ и внутрисполостной БТ (ВБТ) с высокой мощностью дозы (HDR, high dose rate; источник — ^{60}Co) под контролем рентгеновских изображений в двух проекциях (2D). Облучение проводилось в самостоятельном режиме и в комбинации с цисплатином в дозе 40 мг/м² в еженедельном режиме (5–6 введений).

Другая часть — применение конформной ЛТ и ВБТ HDR (источник — ^{192}Ir) под контролем изображений компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии в трёх проекциях (3D) в самостоятельной программе лечения и в комбинации с цисплатином в дозе 40 мг/м² в еженедельном режиме (5–6 введений).

Критерии включения

Критерии включения больных в исследование предусматривали:

- наличие РШМ II–III стадии при первичном обследовании;
- возраст от 22 до 79 лет;
- проведение сочетанной ЛТ и химиолучевой терапии в качестве основного вида лечения;
- наличие информированного согласия пациенток на проведение лечения, а также на анонимное использование полученных данных в рамках научного исследования. Критерии исключения:
- отсутствие информированного согласия пациентки или отказ от участия в исследовании на любом этапе, кроме последнего (представление обработанной информации);
- наличие тяжёлых соматических заболеваний:
 - острые формы ишемической болезни сердца;
 - неконтролируемая артериальная гипертензия III степени;
 - хроническая сердечная недостаточность II степени (согласно ФК — Функциональной классификации New York Heart Association) и выше;
 - бронхиальная астма;
 - хронический обструктивный бронхит и хроническая обструктивная болезнь лёгких, сопровождающиеся хронической дыхательной недостаточностью II ФК и выше;
 - хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, сопровождающиеся хронической почечной недостаточностью;
 - системные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.);
- летальный исход в течение первых трёх месяцев после первичного обследования.

Введение последнего критерия исключения было связано с тем, что основные клинические эффекты лучевой терапии РШМ развиваются в период, превышающий сроки ранней летальности, связанной с неблагоприятными

исходами проводимого противоопухолевого лечения (химиотерапия, ЛТ или их сочетание).

Условия проведения

Работа была выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где проводил свои исследования автор статьи до 2020 года, и Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, где проводил исследование соавтор работы.

Продолжительность исследования

Работа была выполнена за период 2013–2016 гг.

Описание медицинского вмешательства

В исследовании приняли участие 137 женщин, больных РШМ, которым проводилась сочетанная лучевая и химиолучевая терапия.

Из них 70 больным (51%) проводилась дистанционная ЛТ малого таза и зон регионарного метастазирования, а также внутриполостная 2D-БТ с источником ^{60}Co в самостоятельном режиме и в комбинации с цисплатином в дозе 40 мг/м² в еженедельном режиме (5–6 введений).

У 67 пациенток (49%) курс сочетанной ЛТ был представлен конформным облучением малого таза и зон регионарного метастазирования и внутриполостной 3D-БТ с источником ^{192}Ir в самостоятельном варианте и в комбинации с цисплатином в дозе 40 мг/м² в еженедельном режиме (5–6 введений).

Таким образом, клинический материал был представлен следующими группами больных:

- 1-я группа — 35 больных РШМ, которым проводился курс сочетанной ЛТ с использованием конвенциональной дистанционной ЛТ и внутриполостной 2D-БТ с источником ^{60}Co ;
- 2-я группа — 35 больных РШМ, которым проводился курс сочетанной ЛТ с использованием конвенциональной дистанционной ЛТ с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² (5–6 введений) и внутриполостной 2D-БТ с источником ^{60}Co ;
- 3-я группа — 35 больных РШМ, которым проводилась конформная дистанционная ЛТ малого таза и зон

регионарного метастазирования и внутриполостная 3D-БТ с источником ^{192}Ir ;

- 4-я группа — 32 больные РШМ, которым проводилась конформная дистанционная ЛТ малого таза и зон регионарного метастазирования с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² (5–6 введений) и внутриполостная 3D-БТ с источником ^{192}Ir .

Был проведён анализ представленных групп больных по ряду клинических параметров: возрастная категория, степень распространения опухолевого процесса, гистологическая структура.

Распределение возрастных категорий больных представлено в табл. 1.

В группах 2 и 4, где применялась химиолучевая терапия, преимущественно были больные в возрасте до 49 лет, с наибольшим их числом в 4-й группе по сравнению со 2-й: 84,4% ($n=27$) и 54,3% ($n=19$) соответственно, $p=0,05$. Процент женщин старше 50 лет, наоборот, был выше во 2-й группе по сравнению с 4-й: 45,7% ($n=16$) и 15,6% ($n=5$) соответственно, $p=0,05$.

Самостоятельную лучевую терапию (группы 1 и 3) в основном получали больные старше 50 лет: в группе 1 — 65,7% ($n=23$) и в группе 3 — 62,9% ($n=22$).

Анализ распределения больных в зависимости от стадии опухолевого процесса (T2bN0-1M0–T3bN0-1M0), показал, что клинический материал преимущественно представлен больными РШМ IIIB стадии (53,3%), по сравнению с количеством больных РШМ IIB стадии (46,7%) (рис. 1). Применялась классификация РШМ по стадиям (The International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO, 2009 г.) и распространённости опухолевого процесса (tumor/nodus/metastasis — TNM, 2016 г.).

При анализе больных по группам оказалось, что 1-я группа представлена преимущественно больными РШМ IIB стадии ($n=19$; 54,3%) по сравнению с 3-й группой ($n=15$; 42,9%), $p > 0,05$. При этом больше больных РШМ IIIB стадии было отмечено в 4-й группе ($n=25$; 78,1%) по сравнению со 2-й ($n=12$; 34,3%), $p=0,04$.

В группе 2 химиолучевую терапию преимущественно получали больные РШМ IIB стадии ($n=23$; 65,7%), тогда как в группе 4 — преимущественно больные РШМ IIIB стадии ($n=25$; 78,1%), $p=0,04$ (рис. 2).

У большинства больных было выявлено тотальное поражение шейки матки, с преимущественно смешанной

Таблица 1. Распределение больных раком шейки матки по возрасту

Table 1. Distribution of cervical cancer patients by age

Возраст, лет	1-я группа $n=35$		2-я группа $n=35$		3-я группа $n=35$		4-я группа $n=32$	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≤49	12	34,3	19	54,3*	13	37,1**	27	84,4***
≥50	23	65,7	16	45,7#	22	62,9##	5	15,6##

* — $p=0,05$; ** — $p=0,04$; # — $p=0,05$; ## — $p=0,04$

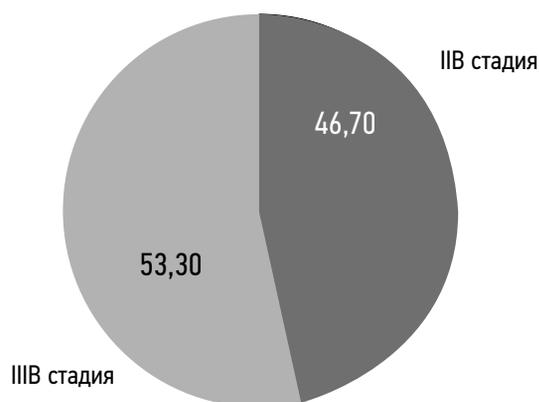


Рис. 1. Распределение общего числа больных раком шейки матки по стадиям ($n=137$), %.

Fig 1. Distribution of the total number of patients with cervical cancer by stages ($n=137$), %.

и эндофитной формой роста опухоли. В группах ЛТ смешанная форма роста была выявлена чаще в 1-й группе по сравнению с 3-й: 57,1% и 34,3% соответственно, $p=0,05$. Эндофитный рост опухоли, наоборот, превалировал в 3-й группе (48,6%) по сравнению с 1-й (11,4%), $p=0,05$. В группах химиолучевой терапии эндофитный рост опухоли чаще встречался в 4-й группе (46,9%) по сравнению со 2-й (11,4%), $p=0,05$.

По характеру распространения опухолевого процесса шейки матки в основном был отмечен влагалитно-параметральный вариант, причём в группах химиолучевой терапии он встречался чаще во 2-й группе (80%), по сравнению с 4-й группой (37,5%), $p=0,05$.

По гистологической структуре был преимущественно верифицирован плоскоклеточный рак, причём в основном — неороговевающий, во всех группах: в 1-й

группе — 62,8% случаев, во 2-й — 74,3%, в 3-й — 60%, в 4-й — 59,3% (табл. 2).

Таким образом, в нашем исследовании представлены преимущественно больные РШМ IIIВ стадии (53,3%) смешанной и эндофитной формы роста, с распространением на влагалитно и параметрий и с преобладанием плоскоклеточного неороговевающего рака. Причём в большинстве случаев больным в возрастной категории до 50 лет проводилась химиолучевая терапия, тогда как в группах ЛТ оказалось больше больных старше 50 лет. В целом можно отметить равнозначность групп по распределению больных, однако 4-я группа в прогностическом плане оказалась наиболее неблагоприятной: в ней в основном были представлены молодые женщины до 49 лет, больные РШМ IIIВ стадии.

Сочетанная ЛТ больных РШМ начиналась с дистанционного облучения малого таза (основной очаг, зоны регионарного метастазирования, параметральная область) на гамма-терапевтическом аппарате Teragam (Teragam, Чехия):

- статический режим, с двух встречных (переднее, заднее) открытых полей размером 16–18 см;
- разовая очаговая доза (РОД) — 2 Гр, ежедневно;
- суммарная очаговая доза (СОД) на точку А и точку В — 40–46 Гр.

После достижения дозы дистанционной ЛТ (на точки А и В) 20 Гр присоединялись сеансы БТ: РОД — 7 Гр, 1 раз в неделю, до СОД в точке А — 28–30 Гр.

ВБТ осуществлялась на брахитерапевтическом аппарате Агат-ВТ HDR (производитель — Всероссийский научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации, Россия) с полной автоматизированной подачей радиоактивного источника (^{60}Co): РОД (точка А) — 7 Гр, 1 раз в неделю, 4 фракции.

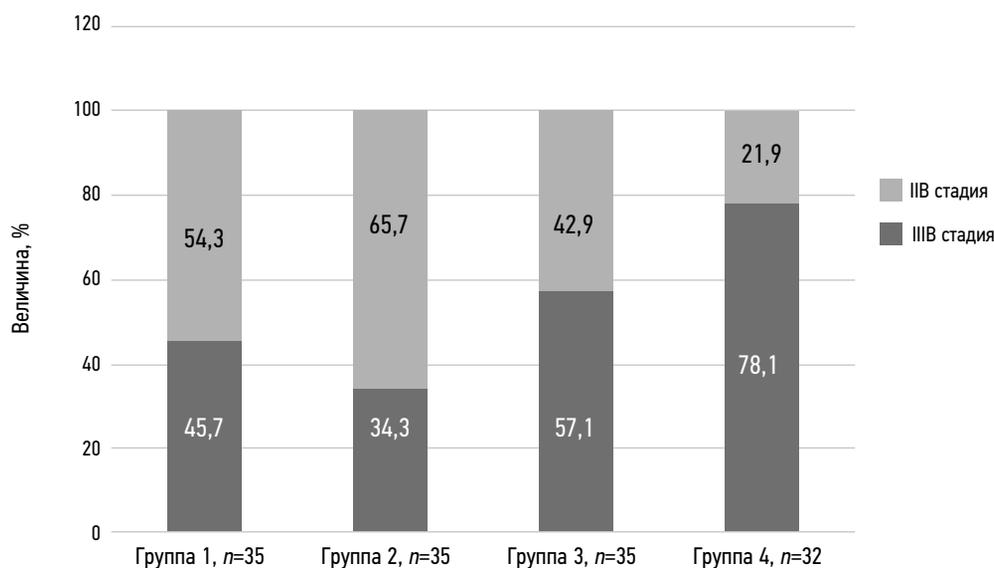


Рис. 2. Распределение больных раком шейки матки по стадиям в группах, %.

Fig. 2. Distribution of patients with cervical cancer by stages in groups, %.

Таблица 2. Распределение больных раком шейки матки в группах с учётом формы роста, распространения и гистологической структуры опухоли

Table 2. Distribution of patients with cervical cancer in groups, considering the form of growth, spread of the tumor and histological structure

	1-я группа, n=35		2-я группа, n=35		3-я группа, n=35		4-я группа, n=32	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Анатомическая форма роста								
Смешанная	57,1	20	42,9	15	34,3	12	40,6	13
Эндофитная	11,4	4	11,4	4	48,6	17	46,9	15
Экзофитная	31,5	11	45,7	16	17,1	6	12,5	4
Распространение опухоли								
Параметральный	22,9	8	20	7	17,1	6	34,4	11
Влагалищно-параметральный	77,1	27	80	28	60	21	37,5	12
Маточно-параметральный	–	0	–	0	8,6	3	12,5	4
Влагалищно-параметрально-маточный	–	0	–	0	14,3	5	15,6	5
Гистологическая структура								
Плоскоклеточный ороговевающий	34,3	12	20	7	40	14	40,6	13
Плоскоклеточный неороговевающий	62,8	22	74,3	26	60	21	59,4	19
Аденокарцинома	2,9	1	5,7	2	0	0	0	0

В дни, свободные от сеансов ВБТ, продолжали дистанционное облучение малого таза с защитным экранированием свинцовым блоком области шейки матки, мочевого пузыря и прямой кишки. Дистанционное облучение продолжалось в среднем до СОД (точка В) 48–50 Гр.

СОД от курса сочетанной ЛТ составила в точке А — 75,08±0,57 Гр, в точке В — 57,9±0,43 Гр.

Больным в 3-й и 4-й группах дистанционное облучение проводилось на ускорителе электронов Clinac (Varian Medical Systems, США) с энергией фотонов 6–18 МэВ и технологией 3D-конформной ЛТ: РОД на планируемый объём облучения — 2 Гр, режим облучения — 5 дней в неделю до СОД 50 Гр.

Далее проводилась внутриволостная ЛТ на аппарате microSelectron-HDR (Elekta, Швеция):

- источник излучения — ^{192}Ir ;
- 3D-планирование на клинический объём опухоли шейки матки (CTV-HR) — предписанная разовая доза D90 (доза, которую получает не менее 90% мишени) 7,5 Гр, 4 фракции, 1 раз в 6 дней;
- суммарная доза D90 — 30 Гр.

Средняя суммарная доза D90 за весь курс ЛТ составила 95,0 иГр±0,67 (81,7–121,4 иГр).

Статистические методы

При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы, подготовленные в программе Microsoft Excel XP (Microsoft Corporation, США). Система обработки данных включала автоматизированную

проверку качества подготовки информации (исключение результатов, не относящихся к ряду данных согласно критерию Романовского) и группировку по задаваемым критериям.

При анализе клинических данных были использованы параметрические и непараметрические методы. Численные (непрерывные) величины были представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных — с помощью парного критерия Стьюдента. Ограничения использования параметрических методов включали анализ распределения по критерию Колмогорова–Смирнова, а также критерий равенства дисперсий.

При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов были использованы непараметрические методы анализа: в независимых выборках — по критерию Манна–Уитни, в динамике наблюдения — по критерию Вилкоксона.

В ходе анализа возможность применения параметрического критерия статистической значимости исключала дальнейшее использование непараметрических критериев.

Оценка связи качественных признаков по величине инерции и оценка значимости этой связи осуществлялись путём расчёта коэффициента корреляции по Спирмену.

В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено сравнение эффективности сочетанной ЛТ РШМ с использованием конформного облучения и ВБТ под контролем 3D-визуализации — со стандартными методиками конвенциональной ЛТ и внутрисполостного облучения при 2D-планировании. Анализировались различия по:

- отдалённым результатам лечения;
- данным локорегионарного контроля;
- наличию метастазов и срокам их возникновения.

Анализ был проведён в несколько этапов, в том числе в зависимости от применяемой методики ЛТ.

Нами представлены данные об общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости обследованных больных РШМ по всем изучаемым группам в зависимости от клинической стадии и проведённого лечения.

Анализ продолжительности курса лечения в группах не показал существенных различий (табл. 3).

Показатели ОВ больных РШМ в зависимости от методик лучевого лечения продемонстрировали статистически

значимую ($p=0,030$) разницу в пользу группы конформного облучения и 3D-ВБТ, по сравнению с группой конвенциональной лучевой терапии и 2D-ВБТ (табл. 4). Медиана ОВ в группе конформной ЛТ достигла 87,7 мес., тогда как в группе конвенциональной ЛТ такие значения достигнуты не были.

Анализ показателей БСВ по аналогичным группам не показал статистически значимых различий: $p=0,31$ (табл. 5).

Можно отметить, что анализ ОВ больных при сочетанной ЛТ подтверждает значение использования современных технологий в ЛТ, которые позволяют улучшить результаты лечения.

Так, анализ результатов выживаемости после самостоятельной ЛТ по группам показал, что в 3-й группе 3-летняя ОВ была значимо выше, чем в 1-й группе ($p=0,027$). При этом следует отметить, что 3-я группа больных была в основном представлена РШМ III стадии (57,1%), по сравнению с 1 группой (45,7%).

Применение химиолучевой терапии не показало статистически значимых различий при анализе ОВ с учётом технологий ЛТ. Тем не менее, показатели 3-летней ОВ оказались выше в 4-й группе по сравнению со 2-й ($p=0,39$), несмотря на преимущественное количество в ней больных РШМ III стадии (в 4-й группе — 78,1%, во 2-й группе — всего 34,3%).

При этом химиолучевая терапия статистически значимо не улучшила результаты ОВ в группах по сравнению с самостоятельной ЛТ: сравнение 3-летней ОВ между 1-й и 2-й группами — $p=0,421$; между 3-й и 4-й — $p=0,783$.

Подробные данные о показателях ОВ в каждой группе даны в табл. 6.

Анализ БСВ не показал статистически значимых различий в результатах по группам в зависимости

Таблица 3. Продолжительность курса лечения больных раком шейки матки в группах

Table 3. The course duration of treatment of patients with cervical cancer in groups

Группы больных	Продолжительность курса лучевой/химиолучевой терапии, дни
1	52,5±1,2*
2	55,9±1,5**
3	58,1±3,0*
4	58,5±1,9**

* — $p=0,09$; ** — $p=0,29$

Таблица 4. Сравнение общей выживаемости больных раком шейки матки в зависимости от методик лучевой терапии

Table 4. Comparison of the overall survival of patients with cervical cancer, depending on the methods of radiation therapy

Группы	Общая выживаемость, %			
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	5-летняя
Конвенциональное ЛТ + 2D-ВБТ (группы 1+2, $n=70$)	82,3±4,7	70,3±5,6	63,1±6,0	56,1±6,0
Конформное облучение + 3D-ВБТ (группы 3+4, $n=67$)	93,3±3,2	84,6±4,5	84,6±4,5	84,6±4,5

Примечание: $p=0,030$

Note: $p=0,030$

Таблица 5. Сравнение бессобытийной выживаемости больных раком шейки матки в зависимости от методик лучевой терапии в группах

Table 5. Comparison of event-free survival of patients with cervical cancer, depending on the methods of radiation therapy in groups

Группы	Бессобытийная выживаемость, %			
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	5-летняя
Конвенциональное ЛТ + 2D-ВБТ (группы 1+2, $n=70$)	71,7±5,5	65,3±5,6	62,1±6,1	60,4±6,0
Конформное облучение + 3D-ВБТ (группы 3+4, $n=67$)	82,1±4,9	77,8±5,5	67,6±6,0	67,6±6,0

Примечание: $p=0,31$

Note: $p=0,031$

Таблица 6. Сравнение по группам общей выживаемости больных раком шейки матки в зависимости от методик лечения**Table 6.** Comparison by group of the overall survival of patients with cervical cancer, depending on the methods of treatment

Группа	Общая выживаемость, %		
	1-летняя	2-летняя	3-летняя
1 (n=35)	76,7±7,2	61,9±8,3	59,0±8,4*
2 (n=35)	88,0±5,2	78,9±7,1	69,8±8,0
3 (n=35)	93,8±4,6	88,2±6,6	88,2±6,6*
4 (n=32)	93,4±3,2	81,5±7,6	81,5±7,6

* — $p=0,027$

от применяемых технологий ЛТ. При сравнении групп с сочетанной ЛТ (группы 1 и 3) — $p=0,31$; при сравнении групп с химиолучевой терапией (группы 2 и 4) — $p=0,27$.

Разница в БСВ между 3-й и 4-й группой также оказалась статистически не значимой ($p=0,697$), однако при сравнении 3-летней БСВ между 1-й и 2-й группами применение химиотерапии показало преимущество в результатах: $p=0,042$. Более подробные данные о показателях БСВ в каждой группе даны в табл. 7.

При оценке показателей локорегионарного контроля за 3-летний период наблюдения была обнаружена статистически значимая разница в пользу новых технологий в ЛТ: 97,0±2,9% против 82,9±5,3%, $p=0,05$ (рис. 3).

Эти результаты подтверждает анализ частоты регистрации рецидивов и метастазов, а также количества случаев отдалённого метастазирования в различные сроки наблюдения.

При оценке эффективности лечения через 2 месяца после завершения лучевой или химиолучевой терапии

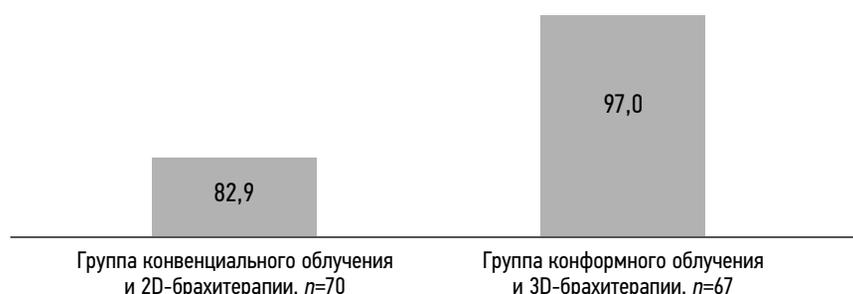
прогрессирование было выявлено у 2,9±2,9% ($n=1$) больных в 1-й группе и у 5,7±3,9% ($n=2$) — во 2-й группе. Из них у двух пациенток было выявлено прогрессирование в малом тазу, у одной — метастазы в парааортальные лимфатические узлы. В группах 3 и 4 прогрессирования в эти сроки отмечено не было.

При динамическом наблюдении за больными в сроках от 2 до 6 месяцев прогрессирование заболевания в 1-й группе было выявлено у 14,3±5,9% ($n=5$), во 2 группе — у 5,7±3,9% ($n=2$). Из них у всех были отмечены рецидивы в малом тазу. В 3-й группе был также выявлен рецидив в малом тазу у 5,7±3,9% ($n=2$) больных, а в 4-й группе рецидивов отмечено не было.

Отдалённые метастазы в 1-й группе были выявлены у 11,4±5,4% ($n=4$) пациенток. Из них у трёх больных были выявлены метастазы в парааортальные лимфатические узлы, и у одной — метастазы в печень и в головной мозг. Во 2-й группе отдалённых метастазов у больных выявлено не было. В 3-й группе у 11,4±5,4% ($n=4$) больных были

Таблица 7. Сравнение по группам бессобытийной выживаемости больных раком шейки матки в зависимости от методик лечения**Table 7.** Comparison by groups of event-free survival of patients with cervical cancer depending on treatment methods

Группа	Бессобытийная выживаемость, %		
	1-летняя	2-летняя	3-летняя
1 (n=35)	63,3±8,2	55,2±8,6	55,2±8,6*
2 (n=35)	78,2±7,2	74,9±7,7	67,9±8,4*
3 (n=35)	81,2±6,9	76,5±11,6	53,5±15,1**
4 (n=32)	83,6±6,7	79,6±7,4	79,6±7,4**

* — $p=0,042$; ** — $p=0,697$ **Рис. 3.** Показатели локорегионарного контроля в группах в зависимости от технологий лучевой терапии, $p=0,05$, %.**Fig. 3.** Locoregional control in groups depending on radiotherapy technologies, $p=0.05$, %.

выявлены метастазы в подвздошные, парааортальные лимфатические узлы, лёгкие и печень. В 4-й группе у $6,3 \pm 4,3\%$ ($n=2$) были отмечены метастазы в лёгкие (рис. 4).

Таким образом, анализ случаев прогрессирования в течение 2–6 месяцев наблюдения за больными после лучевой/химиолучевой терапии демонстрирует уменьшение частоты выявления местных неудач в случаях применения химиолучевой терапии, а также частоты отдалённого метастазирования — вне зависимости от технологии ЛТ. В то же время, анализ 4-й группы, как наиболее прогностически неблагоприятной в нашем исследовании, показал, что химиолучевая терапия с использованием современных технологий позволяет сократить число случаев местного прогрессирования и отдалённых метастазов у больных РШМ IIIB стадии.

Анализ рецидивов и метастазов в малом тазу с учётом проводимого лечения продемонстрировал бóльшую частоту выявления неудач при использовании конвенционального облучения и 2D-БТ. Так, в 1-й группе частота рецидивов и метастазов в подвздошные лимфатические узлы оказалась выше, чем 2-й и 3-й группам: $20,0 \pm 6,8\%$

($n=7$) больных против $11,4 \pm 5,4\%$ ($n=4$) и $5,7 \pm 3,9\%$ ($n=2$). В 4-й группе таких случаев выявлено не было. Различия в группах применения конвенционального облучения и 2D-БТ (группы 1+2) по сравнению с группами конформного облучения и 3D-БТ (группы 3+4) оказались статистически значимы, $p=0,05$ (рис. 5).

Статистически значимых различий в частоте выявления отдалённых метастазов в группах с учётом применения технологий ЛТ выявлено не было. В группах применения конвенционального облучения и 2D-БТ она составила $5,7 \pm 2,8\%$, по сравнению с группами конформного облучения и 3D-БТ — $9,0 \pm 3,5\%$ ($p > 0,05$; рис. 6).

Так, в 1-й группе в сроках наблюдения до 3-х лет не было выявлено случаев отдалённых метастазов, во 2-й группе отмечено 4 случая с локализацией в парааортальные ($n=2$) и надключичные ($n=1$) лимфатические узлы, головной мозг ($n=1$). В 3-й группе — 2 случая: метастазы в кости ($n=1$), одновременное поражение парааортальных лимфатических узлов и печени ($n=1$). В 4-й группе — 4 случая: метастазы в парааортальные лимфатические узлы ($n=3$) и в лёгкие ($n=1$).

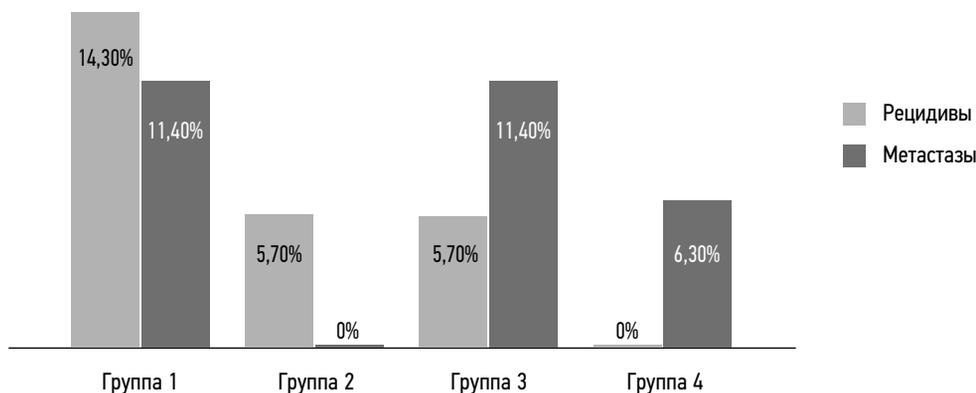


Рис. 4. Прогрессирование рака шейки матки в группах в сроках от 2 до 6 месяцев наблюдения после лучевой/химиолучевой терапии, %.

Fig. 4. Progression of cervical cancer in groups in terms of 2 to 6 months of follow-up after radio/chemoradiotherapy, %.

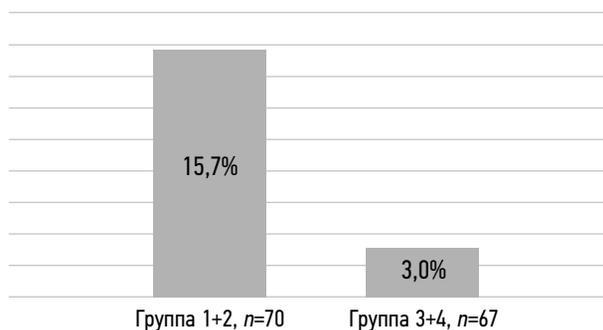


Рис. 5. Анализ частоты выявления рецидивов и метастазов в малом тазу в группах с учётом применяемых технологий лучевой терапии у больных раком шейки матки, $p=0,05$, %.

Fig. 5. Analysis of pelvic relapses and metastases in groups, taking into account the applied radiation therapy technologies in patients with cervical cancer, $p=0,05$, %.

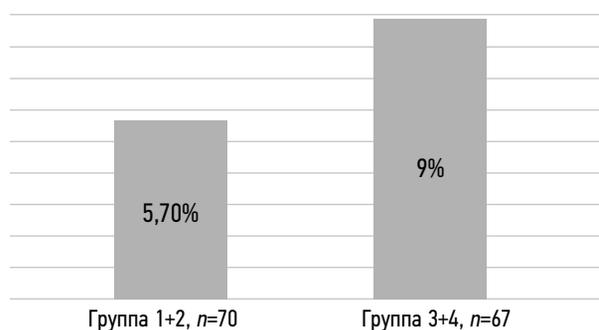


Рис. 6. Анализ частоты выявления отдалённых метастазов в группах с учётом применяемых технологий лучевой терапии у больных раком шейки матки, $p > 0,05$, %.

Fig. 6. Analysis of distant metastases frequency in groups, concerning the applied radiation therapy technologies in patients with cervical cancer, $p > 0,05$, %.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие использование ЛТ при лечении РШМ претерпело значительные технологические изменения в методологическом плане, особенно это касается БТ. После того, как в 2007 г. R. Pötter и соавт. опубликовали первые клинические результаты [8], применение БТ под контролем 3D-визуализации быстро нашло своё применение в клинической практике с использованием изображений КТ/МРТ, а также ультразвукового исследования (УЗИ) [3, 9–15].

Следует отметить, что на сегодняшний день в России, а также в Казахстане, методики дистанционного облучения РШМ во многом определяются возможностями технического оснащения и существующими традициями клиники, а также степенью распространения первичного опухолевого процесса. Так, считается, что равномерное дистанционное облучение малого таза показано при распространённых новообразованиях шейки матки на первом этапе лечения. В результате достигается уменьшение размеров первичной опухоли, что улучшает технические условия для последующего проведения БТ. По имеющимся литературным данным, доказано преимущество конформной ЛТ над конвенциональным облучением: отмечено улучшение непосредственных и отдалённых результатов лечения и снижение количества лучевых осложнений.

Так, С.Н. Hsieh и соавт. [16] при сравнительном анализе лечения 776 больных РШМ выявили достоверное увеличение 5-летней ОВ больных в группе конформной ЛТ ($n=664$) по сравнению с группой конвенционального облучения ($n=112$) — 82,3% и 73% соответственно ($p=0,007$).

J. Goswami и соавт. [17] в своём исследовании пришли к выводу, что проведение конформной ЛТ предусматривает более гомогенный охват планируемого объёма облучения. В результате, несмотря

на формирование достаточно больших размеров полей облучения у больных РШМ, получены лучшие результаты локального контроля и выживаемости по сравнению с конвенциональным облучением. Различия дозовых нагрузок на органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка и тонкий кишечник) оказались при этом достоверно не значимы. Таким образом, проведение конформного облучения большими объёмами полей при РШМ не увеличивает токсичность при удовлетворительных клинических результатах.

Ранее БТ для лечения РШМ основывалась на ортогональных рентгенограммах, что позволяло получить только пространственную информацию аппликатора относительно костных структур, поэтому её использование было ограничено с точки зрения расчёта доз облучения, полученных по объёмам критических структур и опухоли. Усовершенствованная визуализация и 3D-планирование БТ на основе КТ или МРТ позволяет оценить дозы на органы риска (мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишка) с использованием гистограмм доза-объём. Доказано преимущество МРТ за счёт визуализации по T2-взвешенным изображениям, которые получают как минимум в трёх проекциях. Кроме того, имеется хороший относительный контраст мягких тканей, высокая чувствительность и специфичность в диагностике остаточной опухоли шейки матки и отёка тканей. В результате клиницист получает достаточно чёткую топографо-анатомическую информацию для оконтуривания остаточного опухолевого объёма и органов риска в соотношении с установленной системой эндостата в матке. Объединение данных КТ и МРТ у пациентов РШМ помогает определить целевые объёмы, представляющие интерес для БТ.

Последняя публикация исследования EMBRACE-1 (MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer) показала многообещающие 5-летние

Таблица 8. Клинические результаты применения 3D-брахитерапии в программах лучевой терапии рака шейки матки по данным литературы

Table 8. Clinical results of the use of 3D-brachytherapy in radiotherapy programs for cervical cancer according to the literature

Исследование	N	Метод визуализации при БТ	Локальный контроль, %	Общая выживаемость, %
R. Pötter и соавт., 2021 [18]	1341	МРТ	92 (5 лет)	74 (5 лет)
S. Möller и соавт., 2020 [12]	138	МРТ/КТ	94,2 (5 лет)	65 (5 лет)
A. Sturdza и соавт., 2016 [19]	731	МРТ/КТ	89 (5 лет)	65 (5 лет)
K. Narayan и соавт., 2014 [11]	292	УЗИ	87,5 (5 лет)	65 (5 лет)
P. Castelnau-Marchand и соавт., 2015 [20]	225	МРТ/КТ	86,4 (3 года)	76,1 (3 года)
J.C. Lindegaard и соавт., 2013 [21]	140	МРТ	91 (3 года)	79 (3 года)
R. Pötter и соавт., 2011 [3]	156	МРТ	95 (3 года)	68 (3 года)
R. Pötter и соавт., 2007 [8]	145	МРТ	85 (3 года)	58 (3 года)
I. Ribeiro и соавт., 2016 [22]	170	МРТ/КТ	96 (3 года)	65 (5 лет)
T. Ohno и соавт., 2017 [10]	80	КТ	94 (5 лет)	86 (5 лет)
Собственные результаты	67	МРТ/КТ	97 (3 года)	84,6 (5 лет)

клинические результаты локального контроля и ОВ больных РШМ с использованием БТ под контролем визуализации по МРТ изображениям — 92% и 74% соответственно [18]. Результаты оказались лучше по сравнению с предыдущим отчётом ретро-исследования EMBRACE, в котором 5-летняя ОВ составила 65% [19]. Согласно литературным данным, выживаемость при РШМ при применении БТ под контролем КТ/МРТ изображений колеблется от 58% до 86% в течение 3–5 лет (табл. 8).

В ходе собственного исследования мы показали преимущества современных технологий ЛТ и, в частности, конформной ЛТ и 3D-БТ, что позволило улучшить результаты лечения больных РШМ. Полученные результаты в целом не расходятся с представленными данными мировой литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование доказывает улучшение локального контроля в лечении местнораспространённого РШМ в случаях применения конформной ЛТ и 3D-планирования БТ, что демонстрируется и данными мировой литературы.

Таким образом, планирование БТ — важный компонент в программе сочетанной ЛТ местнораспространённого РШМ, обеспечивающий высокий локальный контроль за счёт внедрения технологий 3D-визуализации. Это обусловлено такими особенностями, как оптимальное анатомо-топометрическое соотношение расположения опухоли шейки матки, органов риска и радиоактивных источников, а также физическими и радиобиологическими законами дозового распределения и правилами учёта дозовой нагрузки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
2. Романова Е.А., Кравец О.А., Нечушкин М.И. Современные методики лучевой терапии в лечении местнораспространённого рака шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2017. Т. 28, № 3–4. С. 26–31.
3. Pötter R., Georg P., Dimopoulos J.C., et al. 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 // *Radiotherapy Oncology*. 2011. Vol. 100, N 1. P. 116–123. doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.012
4. Lin A.J., Kidd E., Dehdashti F., et al. Intensity Modulated Radiation Therapy and Image-Guided Adapted Brachytherapy for Cervix Cancer // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2019. Vol. 103, N 5. P. 1088–1097. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.012
5. Mayadev J., Viswanathan A., Liu Y., et al. American Brachytherapy Task Group Report: A pooled analysis of clinical outcomes for high-dose-rate Brachytherapy for cervical cancer // *Brachytherapy*. 2017. Vol. 16, N 1. P. 22–43. doi: 10.1016/j.brachy.2016.03.008

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: Кравец О.А. — идея, концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Курманова А.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование; Богатырев В.Н. — редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Kravets OA — study idea, conception and design, statistical analysis, writing and editing of the text; Kurmanova AA — data collecting and processing, statistical analysis, text editing; Bogatyrev VN — text editing.

6. Кравец О.А., Романова Е.А., Горбунова В.А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространённого рака шейки матки // Российский онкологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 92–102. doi: 10.17816/1028-9984-2020-25-3-92-102
7. Gill B.S., Kim H., Houser C.J., et al. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: the University of Pittsburgh experience // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2015. Vol. 91, N 3. P. 540–547. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.053
8. Pötter R., Dimopoulos J., Georg P., et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer // *Radiotherapy and Oncology*. 2007. Vol. 83, N 2. P. 148–155. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.012
9. Mahantshetty U., Krishnatry R., Hande V., et al. Magnetic resonance image guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer: an experience from a tertiary cancer center in a low and middle-income countries setting // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2017. Vol. 99, N 3. P. 608–617. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.010
10. Ohno T., Noda S.E., Okonogi N., et al. In-room computed tomography-based brachytherapy for uterine cervical cancer: results of a 5-year retrospective study // *Journal of Radiation Research*. 2017. Vol. 58, N 4. P. 543–551. doi: 10.1093/jrr/rww121

11. Narayan K., van Dyk S., Bernshaw D., et al. Ultrasound guided conformal brachytherapy of cervix cancer: Survival, patterns of failure, and late complications // *Journal of Gynecologic Oncology*. 2014. Vol. 25, N 3. P. 206–213. doi: 10.3802/jgo.2014.25.3.206
12. Möller S., Mordhorst L.B., Hermansson R.S., et al. Combined external pelvic chemoradiotherapy and image-guided adaptive brachytherapy in treatment of advanced cervical carcinoma: experience from a single institution // *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2020. Vol. 12, N 4. P. 356–366. doi: 10.5114/jcb.2020.98116
13. Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушкин М.И. Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространённого рака шейки матки // *Медицинская физика*. 2009. № 2. С. 10–17.
14. Кравец О.А., Романова Е.А., Козлов О.В., и др. Трёхмерное планирование брахитерапии местнораспространённого рака шейки матки по КТ/МРТ изображениям // *Вопросы онкологии*. 2018. Т. 64, № 5. С. 645–650.
15. Кравец О.А., Козлов О.В., Федянина А.А., Кузнецов М.А., Нечушкин М.И. Методические аспекты контактной лучевой терапии рака шейки матки с использованием 3D-планирования // *Медицинская физика*. 2017. № 1. С. 16–24.
16. Hsieh C.H., Tsai S.J., Chiou W.Y., et al. Better survival with three-dimensional conformal radiotherapy than with conventional radiotherapy for cervical cancer: a population-based study // *International Scholarly Research Notices*. 2013. Vol. 2013. P. 729–819. doi: 10.1155/2013/729819
17. Goswami J., Patra N.B., Sarkar B., et al. Dosimetric comparison between conventional and conformal radiotherapy for carcinoma cervix: Are we treating the right volumes? // *South Asian Journal of Cancer*. 2013. Vol. 2, N 3. P. 345–349. doi: 10.4103/2278-330x.114112
18. Pötter R., Tanderup K., Schmid M.P., et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE- I): a multicenter prospective cohort study // *The Lancet Oncology*. 2021. Vol. 22, N 4. P. 538–547. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1
19. Sturdza A., Pötter R., Fokdal L.U., et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study // *Radiotherapy and Oncology*. 2016. Vol. 120, N 3. P. 428–433. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.011
20. Castelnau-Marchand P., Chargari C., Maroun P., et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer // *Gynecologic Oncology*. 2015. Vol. 139, N 2. P. 288–294. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.008
21. Lindegaard J.C., Fokdal L.U., Nielsen S.K., et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective // *Acta Oncologica*. 2013. Vol. 52, N 7. P. 1510–1519. doi: 10.3109/0284186x.2013.818253
22. Ribeiro I., Janssen H., De Brabandere M., et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients // *Radiotherapy and Oncology*. 2016. Vol. 120, N 3. P. 447–454. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.016

REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, editors. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu*. Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena — NMRRC of the Ministry of Health of Russia branch; 2022. (In Russ).
2. Romanova EA, Kravets OA, Nechushkin MI. Sovremennye metodiki luchevoi terapii v lechenii mestnorasprostranennogo raka sheiki matki. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2017;28(3-4):26–31. (In Russ).
3. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. 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. *Radiotherapy Oncology*. 2011;100(1):116–123. doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.012
4. Lin AJ, Kidd E, Dehdashti F, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy and Image-Guided Adapted Brachytherapy for Cervix Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2019;103(5):1088–1097. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.012
5. Mayadev J, Viswanathan A, Liu Y, et al. American Brachytherapy Task Group Report: A pooled analysis of clinical outcomes for high-dose-rate Brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy*. 2017;16(1):22–43. doi: 10.1016/j.brachy.2016.03.008
6. Kravets OA, Romanova EA, Gorbunova VA. Clinical results of radiation and chemoradiation therapy of locally advanced cervix cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2020;25(3):92–102. (In Russ). doi: 10.17816/1028-9984-2020-25-3-92-102
7. Gill BS, Kim H, Houser CJ, et al. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: the University of Pittsburgh experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2015;91(3):540–547. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.053
8. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2007;83(2):148–155. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.012
9. Mahantshetty U, Krishnatry R, Hande V, et al. Magnetic resonance image guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer: an experience from a tertiary cancer center in a low and middle-income countries setting. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2017;99(3):608–617. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.010
10. Ohno T, Noda SE, Okonogi N, et al. In-room computed tomography-based brachytherapy for uterine cervical cancer: results of a 5-year retrospective study. *Journal of Radiation Research*. 2017;58(4):543–551. doi: 10.1093/jrr/rrw121
11. Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, et al. Ultrasound guided conformal brachytherapy of cervix cancer: Survival, patterns of failure, and late complications. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2014;25(3):206–213. doi: 10.3802/jgo.2014.25.3.206
12. Möller S, Mordhorst LB, Hermansson RS, et al. Combined external pelvic chemoradiotherapy and image-guided adaptive brachytherapy in treatment of advanced cervical carcinoma: experience from a single institution. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2020;12(4):356–366. doi: 10.5114/jcb.2020.98116
13. Kravets OA, Andreeva YuV, Kozlov OV, Nechushkin MI. Modern aspects of clinical and radiobiological brachytherapy planning of advanced cervix cancer. *Meditsinskaya Fizika (Medical Physics)*. 2009;(2):10–17. (In Russ).
14. Kravets OA, Romanova EA, Kozlov OV, et al. Three-dimensional planning of brachytherapy for locally advanced cervical cancer by CT/MRI images. *Voprosy Onkologii (Problems in Oncology)*. 2018;64(5):645–650. (In Russ). doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-5

15. Kravets OA, Kozlov OV, Fedyanina AA, Kuznetsov MA, Nechushkin MI. Cervix cancer 3D brachytherapy methodic aspects. *Meditsinskaya Fizika (Medical Physics)*. 2017;(1):16–24. (In Russ).
16. Hsieh CH, Tsai SJ, Chiou WY, et al. Better survival with three-dimensional conformal radiotherapy than with conventional radiotherapy for cervical cancer: a population-based study. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013:729–819. doi: 10.1155/2013/729819
17. Goswami J, Patra NB, Sarkar B, et al. Dosimetric comparison between conventional and conformal radiotherapy for carcinoma cervix: Are we treating the right volumes? *South Asian Journal of Cancer*. 2013;2(3):345–349. doi: 10.4103/2278-330x.114112
18. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE- I): a multicenter prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(4):538–547. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1
19. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and Oncology*. 2016;120(3):428–433. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.011
20. Castelneau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2015;139(2):288–294. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.008
21. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncologica*. 2013;52(7):1510–1519. doi: 10.3109/0284186x.2013.818253
22. Ribeiro I, Janssen H, De Brabandere M, et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2016;120(3):447–454. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.016

ОБ АВТОРАХ

* **Кравец Ольга Александровна**, д-р мед. наук, доцент;
адрес: Российская Федерация, 125047, Москва, 2-й Твер-
ской-Ямской пер., д. 10;
ORCID: 0000-0002-3347-5278;
eLibrary SPIN: 8311-0979;
e-mail: Kravetz_olga@mail.ru

Курманова Анара Амангельдыевна, врач;
ORCID: 0009-0009-6568-1402;
eLibrary SPIN: 6872-8278;
e-mail: anara_kurmanova@mail.ru

Богатырев Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3713-9770;
eLibrary SPIN: 8493-8443;
e-mail: bogatyrevvn@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Olga A. Kravets**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Pereulok, 125047 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-3347-5278;
eLibrary SPIN: 8311-0979;
e-mail: Kravetz_olga@mail.ru

Anara A. Kurmanova, MD;
ORCID: 0009-0009-6568-1402;
eLibrary SPIN: 6872-8278;
e-mail: anara_kurmanova@mail.ru

Vladimir N. Bogatyrev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-3713-9770;
eLibrary SPIN: 8493-8443;
e-mail: bogatyrevvn@mail.ru