

Обзор литературы



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67>

Современные методы лучевой терапии рака шейки матки

Лушникова Полина Александровна — радиотерапевтическое отделение, orcid.org/0000-0002-7465-3640

Сухих Евгения Сергеевна — к.ф.-м.н., отдел медицинской физики радиотерапевтического отделения, отделение ядерно-топливного цикла, orcid.org/0000-0001-8251-2138

Ижевский Павел Владимирович — к.м.н., кафедра медицины и безопасности жизнедеятельности, orcid.org/0000-0002-4428-7328

Сутыгина Яна Николаевна — радиотерапевтическое отделение

Татарченко Мария Алексеевна — радиотерапевтическое отделение

Пыжова Ирина Борисовна — радиотерапевтическое отделение

П.А. Лушникова^{1*}, Е.С. Сухих^{1,2}, П.В. Ижевский^{3,4}, Я.Н. Сутыгина^{1,2}, М.А. Татарченко^{1,2}, И.Б. Пыжова¹

¹ Томский областной онкологический диспансер, Россия, Томск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия, Томск

³ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства, Россия, Москва

⁴ Московский педагогический государственный университет, Россия, Москва

* **Контакты:** Лушникова Полина Александровна, e-mail: polina.lushnikova.90@mail.ru

Аннотация

Рак шейки матки является социально значимым заболеванием и часто диагностируется у женщин репродуктивного и работоспособного возраста. Молодой и социально активный возраст данных пациентов делает необходимым разработку эффективных и безопасных методов лечения.

За последние десятилетия появились новые методики лучевой лечения рака шейки матки: внедрение 3DCRT-3D, IMRT и VMAT, адаптивная лучевая терапия, планирование внутриволостного облучения по КТ/МРТ-изображениям, комбинирование внутритканевой и внутриволостной лучевой терапии, замена внутриволостного этапа лучевой терапии дистанционным компонентом с последовательной или одновременной эскалацией дозы на шейку матки при невозможности проведения брахитерапии.

Современное оборудование и системы планирования позволяют подводить высокие дозы на опухоль, проводить внутриволостную лучевую терапию под визуальным контролем мишени и органов риска. Комбинация внутриволостной и внутритканевой лучевой терапии дает возможность лучшего охвата мишени дозой, максимально исключая органы риска из зоны облучения.

Замена внутриволостного этапа лучевой терапии дистанционным компонентом может дать возможность подвести канцерцидную дозу к опухоли при невозможности проведения внутриволостного лечения.

Целью поиска и внедрения новых методик является персонализированная оптимизация лучевой терапии для улучшения результатов лечения, снижения частоты и/или выраженности побочных эффектов радиотерапии. В данной статье представлен обзор методов лучевой лечения рака шейки матки и направлений их развития.

Ключевые слова: рак шейки матки, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, внутритканевая лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, адъювантная лучевая терапия

Для цитирования: Лушникова П.А., Сухих Е.С., Ижевский П.В., Сутыгина Я.Н., Татарченко М.А., Пыжова И.Б. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):58–67. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67>

Modern Techniques for Cervical Cancer Radiotherapy

Polina A. Lushnikova^{1,*}, Evgeniya S. Sukhikh^{1,2}, Pavel V. Izhevsky^{3,4}, Yana N. Sutygina^{1,2}, Mariya A. Tatarchenko^{1,2}, Irina B. Pyzhova¹

¹ Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russian Federation

² Tomsk National Research Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

³ Russian State Research Center — Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Pedagogical State University, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Polina A. Lushnikova, e-mail: polina.lushnikova.90@mail.ru

Polina A. Lushnikova —
Department of Radiotherapy,
orcid.org/0000-0002-7465-3640

Evgeniya S. Sukhikh —
Cand. Sci. (Phys.-Math.),
Department of Medical Physics,
Department of Radiotherapy,
Department of Nuclear Fuel
Cycle,
orcid.org/0000-0001-8251-2138

Pavel V. Izhevskiy —
Cand. Sci. (Med.), Chair of
Medicine and Operating
Security,
orcid.org/0000-0002-4428-7328

Yana N. Sutygina —
Department of Radiotherapy

Maria A. Tatarchenko —
Department of Radiotherapy

Irina B. Pyzhova —
Department of Radiotherapy

Abstract

Cervical cancer is a socially significant illness often impacting women of reproductive and working age. The patients' young age and social activity warrant the development of effective and safe therapies.

The past decades have witnessed the novel radiation techniques to contain cervical cancer: 3DCRT-3D, IMRT, and VMAT, adaptive radiotherapy, CT/MRI-guided intracavitary radiation, combined interstitial and intracavitary radiation, abandoning intracavitary intervention for external beam delivery with sequential or concurrent cervical dose escalation, under brachytherapy unfeasible.

Modern equipment and treatment planning systems allow a high dose delivery to the tumour and intracavitary treatment with visual control of the target and organs at risk. Combining of intracavitary and interstitial radiotherapy enables a better dose coverage of the target at a minimal radiation impact on organs at risk.

Phasing-out of intracavitary for external radiotherapy may enable a cancericidal dose delivery to the tumour under intractable intracavitary treatment.

The major goal of technic novelties is the establishment of personalised radiotherapy for improving treatment outcomes and reducing the incidence and/or severity of radiation side effects. The article overviews the radiotherapy techniques for cervical cancer treatment and routes of their development.

Keywords: cervical cancer, external radiotherapy, brachytherapy, interstitial radiotherapy, stereotactic radiotherapy, adjuvant radiotherapy

For citation: Lushnikova P.A., Sukhikh E.S., Izhevsky P.V., Sutygina Y.N., Tatarchenko M.A., Pyzhova I.B. Modern Techniques for Cervical Cancer Radiotherapy. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):58–67. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67>

Введение

Злокачественные новообразования представляют собой одну из самых значимых медицинских проблем в России и в мире. Одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований среди женского населения является рак шейки матки (РШМ). Ежегодно во всем мире примерно у 600 000 женщин диагностируют данное заболевание, смертельные случаи в некоторых регионах достигают 50 % [1, 2]. Рак шейки матки — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикса или цервикального канала). Основной причиной развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). Онкогенные подтипы ВПЧ 16, 18 обнаруживаются у большинства больных РШМ [2–4]. У 70–80 % больных РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20 % — аденокарцинома. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1 % [1, 5].

К методам лечения больных с РШМ относятся хирургическое лечение, лучевая терапия и химиотерапия.

Оперативное лечение является основным методом лечения на ранних стадиях заболевания (IA–IB), в то время как лучевая терапия, часто в сочетании с оперативным вмешательством, широко используется при лечении местнораспространенного РШМ. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения может применяться на более ранних стадиях заболевания при невозможности проведения оперативного вмешательства [1, 5–8].

У больных IB–IVA стадий РШМ рекомендованным стандартом является проведение химиолучевого лечения: сочетанная ЛТ (дистанционная и внутрисполостная лучевая терапия) и еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении дистанционного компонента ЛТ [1, 6, 7, 9].

Перспективным направлением развития химиолучевой терапии РШМ является модификация по времени начала ЛТ после введения препаратов платины. Проведение ЛТ в момент наибольшей концентрации платины в ядре клетки опухоли позволит увеличить вероятность полного уничтожения опухолевых клеток при минимальном поражении нормальных тканей [9–17].

Лекарственное лечение РШМ применяется в адъювантном режиме (для уменьшения объема опухоли перед оперативным лечением или перед лучевой терапией), в адъювантном режиме и в самостоятельном режиме, когда применение остальных видов лечения невозможно [1, 7].

При лечении РШМ чаще всего используются два вида лучевой терапии: дистанционная и внутрисполостная. Перечислим показания для каждого метода проведения лучевой терапии при РШМ.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) применяется в следующих случаях.

1. При РШМ IB–IV стадии ДЛТ является самостоятельным этапом радикального лечения (как правило, в сочетании с еженедельным введением препарата платины/карбоплатина/фторурацила) с последующим

курсом брахитерапии. При наличии противопоказаний к хирургическому лечению лучевая терапия может применяться и на более ранних стадиях [1, 5–7].

2. При адъювантном лечении РШМ (после оперативного лечения) ДЛТ применяется при наличии хотя бы одного фактора высокого риска прогрессирования в составе химиолучевого лечения. К данным факторам относятся: метастазы в лимфатические узлы, положительный край резекции, пораженные параметрии. Также самостоятельная ДЛТ используется в адъювантном лечении при наличии 2 и более факторов среднего риска прогрессирования: большой размер опухоли — более 4 см, лимфоваскулярная инвазия, инвазия более 1/3 толщины миометрия шейки матки [1, 7].

Внутриполостная лучевая терапия (ВЛТ), или брахитерапия, применяется в следующих случаях.

1. При РШМ IB–IV стадии как этап радикального лечения после курса ДЛТ. Также может применяться при более ранних стадиях при невозможности проведения оперативного лечения [1, 5–8].

2. При адъювантном лечении РШМ, если инвазия опухоли более 0,4 см и протяженностью более 0,7 см [8].

Общее время лечения ДЛТ и брахитерапии не должно превышать 8 недель (56 дней) для пациентов, получающих только лучевую терапию. При увеличении этой продолжительности лечения местный контроль и выживаемость, как было показано, снижаются на ±1 % в день из-за репопуляции опухолевых клеток [1, 6].

Дистанционная лучевая терапия первого этапа сочетанного курса

В рамках сочетанного курса перед началом ДЛТ проводится этап предлучевой подготовки, который включает в себя выбор укладки пациента с использованием индивидуальных фиксирующих средств, КТ/МРТ-топометрию, оконтуривание мишени и органов риска, выбор суммарной дозы и режима фракционирования, планирование лучевой терапии и верификацию плана облучения [6].

Во время этапа ДЛТ лечение проводится ежедневно (с понедельника по пятницу) в течение 5 недель (22–28 процедур). Курс ДЛТ предпочтительно начинать в 1-й день недели [1, 6]. Стандартная разовая доза составляет 1,8–2,0 Гр, суммарная доза за курс дистанционной лучевой терапии 46–50,0 Гр. (рис. 1).

Для подведения дозы рекомендуется использовать 3D конформное облучение (3DCRT-3D conformal radiation therapy) и/или ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT — Intensity Modulated Radiation Therapy). Данные методики подведения дозы позволяют снизить лучевую нагрузку на органы риска, уменьшая количество и выраженность лучевых реакций по сравнению с конвенциональной ЛТ, не уменьшая локальный контроль и общую выживаемость [1].

Планируемый объем облучения (PTV — planning target volume) должен включать в себя непосредственно первичную опухоль с минимальным отступом 3 см (или ложе опухоли), параметральную область, паравагинальные ткани, крестцово-маточные связки, группы

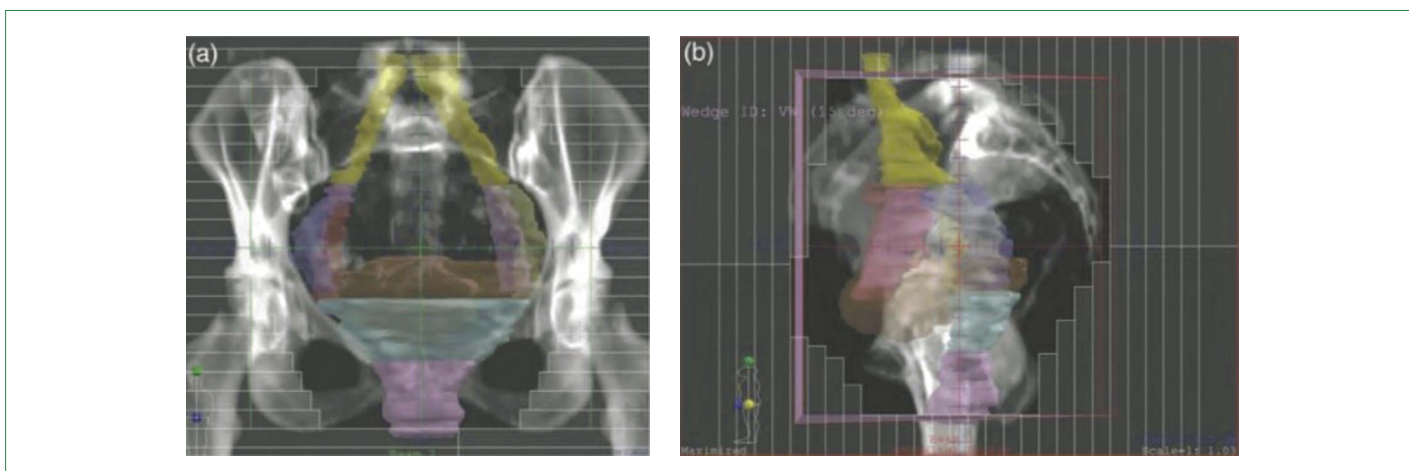


Рисунок 1. Переднезаднее (a) и латеральное (b) изображение плана дистанционной лучевой терапии при лечении рака шейки матки с использованием аппарата с мультилепестковым коллиматором

Figure 1. Anteroposterior (a) and lateral (b) planes of multileaf collimator-gearred cervical radiation treatment plan

региональных лимфатических узлов (общие, наружные, внутренние подвздошные, пресакральные, запирательные лимфатические узлы) с оптимальным отступом (0,5–2 см). Размер отступов зависит от фиксации пациента, предполагаемого распространения опухоли и лечебного аппарата [1, 6, 8].

При ДЛТ возможно увеличение суммарных доз на область региональных лимфатических узлов в случае их поражения на 10–15 Гр дополнительно [1]. Это можно реализовать как в случае одновременно интегрированной эскалации дозы (SIB — Simultaneous integrated boost), так и при последовательной эскалации дозы (SEQ — Sequential boost).

На этапе проведения ДЛТ рекомендуется еженедельное введение цисплатина с расчетом 40 мг на м², 5–6 введений за курс. Рекомендуется начинать первое введение в первый день лучевой терапии. При наличии противопоказаний к препаратам платины возможно применение карбоплатина или фторурацила [1, 5–7]. Проведение адъювантного химиолучевого лечения не является противопоказанием для проведения в дальнейшем курсов адъювантной химиотерапии [1].

В рамках сочетанной ЛТ курс ВЛТ должен начинаться после завершения курса ДЛТ. Проведение ДЛТ приводит к уменьшению объема опухоли, что дает возможность уменьшить объем облучения при ВЛТ [1, 6, 7].

Современная брахитерапия рака шейки матки

Брахитерапия обеспечивает лучший локальный контроль опухоли по сравнению с применением только курса ДЛТ за счет максимальной концентрации дозы в объеме опухоли. Локальный объем облучения получает максимальную дозу воздействия, практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. Контактные методы подведения дозы предполагают применение радиоактивного источника, который находится в непосредственной близости к опухоли,

и с учетом закона обратных квадратов, согласно которому доза излучения обратно пропорциональна квадрату расстояния от источника, доза с высоким значением (>80 Гр) поглощается в объеме опухоли при низких лучевых нагрузках на окружающие нормальные структуры [6, 18, 19].

Превосходство ВЛТ над стандартными методиками ДЛТ (конвенциональной и конформной ЛТ) объясняется распределением дозы, которое характеризуется низкой интегральной дозой и высоким градиентом падения дозы, позволяя максимально снизить ее на здоровые ткани при доставке высокой дозы к мишени облучения. С другой стороны, радиоактивный источник, загруженный в аппликатор, находящийся в объеме мишени, исключает необходимость дополнительного отступа для учета ошибок при укладке и адаптации при изменении наполнения мочевого пузыря и прямой кишки [18, 19].

Вариантами брахитерапии при РШМ являются внутрисполостная ЛТ, внутритканевая ЛТ и их комбинации. Выбор метода зависит в первую очередь от стадии заболевания и анатомических особенностей пациента.

Внутриполостная ЛТ остается наиболее распространенной формой брахитерапии при раке шейки матки. Для внутрисполостной брахитерапии существует широкий спектр доступных аппликаторов. Наиболее распространенные аппликаторы включают вариации конструкции Tandem and Ovoid (T&O) или Tandem and Ring (T&R). В случае T&O имеются центральный аппликатор и два овоида, которые располагаются по обе стороны от шейки матки в боковых влагалищных сводах. В варианте T&R центральный аппликатор дополнен кольцом, которое охватывает шейку матки [20, 21]. Оба варианта аппликаторов приводят к одинаковым результатам, и использование того или другого в основном будет зависеть от пользователя [20, 21].

При проведении брахитерапии могут быть использованы источники высокой мощности (HDR — High Dose Rate) и низкой мощности (LDR — Low Dose Rate).

В последнее время предпочтение отдается брахитерапии с использованием источников высокой мощности. Размещение внутрисполостного аппликатора может быть выполнено в операционной или в процедурном кабинете клиники. Для стабилизации установленного аппликатора, а также максимально возможного смещения прямой кишки и мочевого пузыря от аппликатора проводится тугая тампонада влагалища. Это наиболее уязвимая техническая часть процедуры и, как правило, самая неудобная для пациента. После завершения тампонирования важно убедиться, что аппликатор находится в правильном положении [21].

При интерстициальной брахитерапии используют трансперинеальный/вагинальный доступ, через который вводятся несколько полых трубок непосредственно в пораженную ткань. Такой метод применяют в случае, когда внутрисполостные аппликаторы считаются неподходящими или недостаточными средствами подведения требуемой дозы для клинического объема облучения [20–22].

Показаниями для интерстициальной брахитерапии являются большие объемы опухоли, асимметричное расположение опухоли, поражение нижней трети влагалища, поражение параметриев (вне досягаемости внутрисполостных аппликаторов) и невозможность установки боковых овоидов (что может быть результатом «стертой» шейки матки или узких влагалищных сводов). Интерстициальные методы являются наиболее гибкой формой гинекологической брахитерапии. Однако техника интерстициальной брахитерапии более сложна. Существуют несколько методов, позволяющих определить положение катетеров, включая лапароскопическую помощь (для исключения перфорирования кишечника), флюороскопический, ультразвуковой, КТ- и МРТ-контроль [20–22].

Использование интерстициального компонента в сочетании с внутрисполостными аппликаторами позволяет увеличить изодозы в боковых измерениях,

покрывая проксимальную и среднюю треть параметриев. Для лечения опухолей, распространяющихся до боковой стенки таза, разрабатываются новые комбинированные аппликаторы с несколькими иглами и косыми иглами [20, 22].

Дозиметрическое планирование контактной лучевой терапии проводится исходя из технического оснащения клиники и может осуществляться по 2D- и 3D-изображениям.

При планировании по 2D-изображениям расчет дозы проводится в системе координат, связанной с источником облучения (в точке А, определяемой по Манчестерской системе). Также определяются дозовые нагрузки в точках В, мочевого пузыря и прямой кишки согласно рекомендациям о положении референсных точек МКРЕ № 89 (англ. ICRU 89) [23]. Хотя использование этих референсных точек обеспечивает полезную стандартную практику для брахитерапии шейки матки, включение трехмерной визуализации в практику брахитерапии имеет явные преимущества (рис. 2).

Рабочая группа GEC-ESTRO выпустила серию рекомендаций начиная с 2005 года, в которых предпринята попытка установить общий набор параметров для планирования лечения на основе трехмерного изображения (МРТ/КТ). Эти рекомендации представили новые фундаментальные концепции брахитерапии в гинекологии [18, 19].

При планировании по 3D-изображениям проводится МРТ органов малого таза, исследование с установленным аппликатором в полость матки. Далее врач выделяет мишень радиотерапии, которая включает в себя: GTV-B — макроскопически визуализируемый (если имеется) объем опухоли; HR CTV (CTV высокого риска), который включает в себя GTV-B и всю шейку матки; IR CTV (CTV среднего риска) соответствует области первичного локального поражения, включая в себя объем HR-CTV с дополнительными отступами от 5 до 15 мм в зависимости от предполагаемой микроинвазии. Обязательным является оконтуривание органов риска (рис. 3) [1, 6, 19].

При отсутствии технической возможности выполнения МРТ-разметки дозиметрическое планирование осуществляется по КТ-изображениям, но тогда GTV не может быть оконтурен. Здесь учитывается только CTV. В данном случае этот объем включает в себя шейку матки, тело матки и своды влагалища. Дно тела матки не включается в CTV, поскольку не является региональной зоной риска, исключением является распространение первичного опухолевого процесса на тело матки (чаще это нижняя треть тела матки), подтвержденное данными УЗИ/МРТ [1]. Параметральная инфильтрация по данным КТ-изображений не визуализируется. При проведении внутрисполостного облучения РШМ традиционно выделяют следующие критические органы, на которые следует производить ограничение лучевых нагрузок: мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишки по объемам D2 см³. При оценке лучевых реакций со стороны указанных критических органов

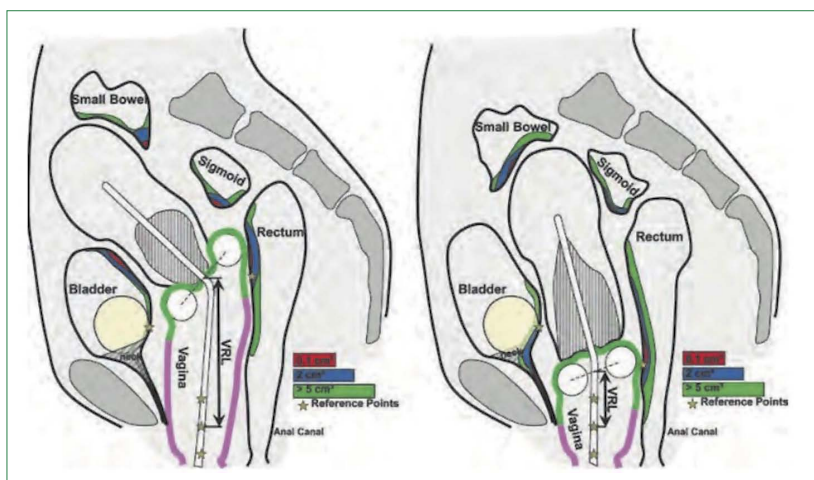


Рисунок 2. Планирование брахитерапии с определением точек мочевого пузыря и прямой кишки по ICRU 38 (МКРЕ38)

Figure 2. Brachytherapy plan with ICRU-38 bladder and rectal reference points

следует учитывать суммарную лучевую нагрузку, полученную при дистанционном облучении и ВЛТ в единицах EQD2. Доза на 2 см^3 учитывается при планировании дозы и оценке вероятности поздних лучевых повреждений. Параметр $0,01 \text{ см}^3$ рекомендуется для отчетности, так как он указывает максимальную дозу [18, 19].

После выделения мишени и органов риска необходимо выбрать схему фракционирования (количество фракций и разовую очаговую дозу). Наиболее распространен такой режим фракционирования брахитерапии РШМ, как $6 \text{ Гр} \times 5$ фракций. Также используются короткие схемы лечения, в том числе $7 \text{ Гр} \times 4$ фракции, $8 \text{ Гр} \times 3$ фракции и $10 \text{ Гр} \times 2$ фракции. Увеличение разовой дозы более 7 Гр за фракцию предполагает более высокую частоту осложнений. Сеансы облучения обычно проводятся 1 раз в 4–7 дней [1, 6, 18, 19].

Анализ изодозного распределения в плане облучения включает в себя оценку однородности распределения дозы в облучаемом объеме-мишени, геометрию аппликатора и положения референсной изодозы относительно критических органов. Величина D 90 по изодозе, охватывающая 90% объема мишени, что характеризует «дозу за фракцию», является основным критерием оценки плана сеанса внутриматочной лучевой терапии. Тolerантные дозы на органы риска: мочевого пузыря — 90 Гр , прямая кишка и сигмовидная кишка — 70 Гр (EQD2) [8, 18, 19].

Однако не всегда внутриматочная терапия дает возможность полностью охватить мишень без повреждений органов риска. В этом случае, когда невозможно получить план, при котором будут выполняться одновременно оба критерия (достаточное покрытие мишени при одновременном отсутствии превышения пределов по лучевой нагрузке в органах риска), решение надо принимать для каждого пациента индивидуально.

За последнее десятилетие успех результатов брахитерапевтического лечения стал более значительным благодаря адаптации методики лечения под визуальным контролем, усиленному внедрению МРТ/КТ-планирования, оптимизированного объемного планирования и более широкому использованию HDR [1, 18, 19].

Однако превосходство методов брахитерапии не лишено ограничений. Этот метод, зависящий от оператора, требует определенных навыков, которые, если они отсутствуют, могут существенно повлиять на результаты лечения. Например, неадекватное размещение и/или смещение ооидов при недостаточном тампонировании уменьшает показатели локального контроля и безрецидивной выживаемости [24]. Также существуют ограничения, обусловленные анатомическими и возрастными особенностями, предшествующим курсом ДЛТ, которые приводят к выраженному стенозу влагалища и/или цервикального канала, что делает невозможным адекватное размещение аппликаторов для курса ВЛТ. Также некоторые пациенты отказываются от проведения брахитерапии из-за боязни болевого синдрома [24].

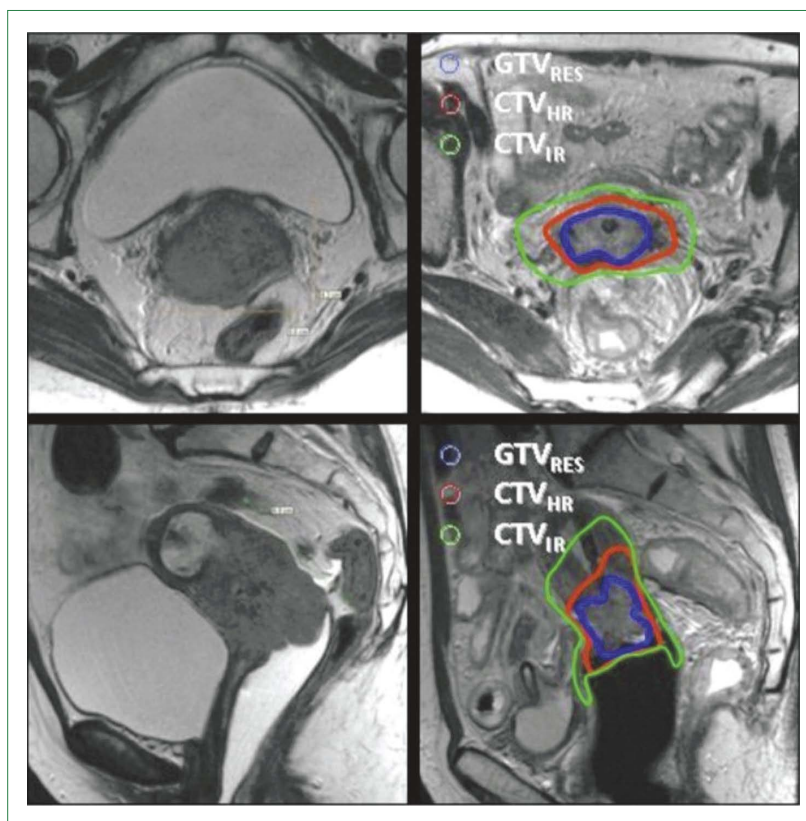


Рисунок 3. Пример планирования брахитерапии по МРТ-изображениям
Figure 3. Example MRI-guided brachytherapy plan

За последнее десятилетие некоторые исследования оценили роль ДЛТ с модуляцией интенсивности в качестве замены брахитерапии, по аналогии с стереотаксическим облучением (SBRT) для рака предстательной железы [25, 26].

Стереотаксическая лучевая терапия как альтернатива брахитерапии

Применение высокотехнологичных методик доставки предписанной дозы дистанционным способом для завершения курса лечения пациенток с раком шейки матки было в основном предпринято, только когда использование брахитерапии было невозможно по анатомической причине (стриктура цервикального канала, стеноз влагалища) и/или из-за отказа пациента от внутриматочной лучевой терапии. Стереотаксическое облучение способно воспроизводить распределение дозиметрических характеристик подобно таковым при брахитерапии посредством использования нескольких некопланарных пучков, пересекающихся в планируемом (клиническом) объеме облучения, для доставки высокооднородной дозы в опухоль, ограничивая дозу на окружающие нормальные ткани. Одновременно с помощью SBRT можно проводить эскалацию дозы до объема облучения при режиме фракционирования дозы,

сравнимого с тем, который используется для HDR брахитерапии [24, 26].

Для пациентов, получавших SBRT на 2-м этапе лечения, были предложены аналогичные с брахитерапией схемы фракционирования: 30 Гр за 5 фракций и 28 Гр за 4 фракции. По некоторым данным, методики SBRT демонстрируют даже лучшие показатели по покрытию объема мишени и сниженной дозы на критические органы, как минимум на 10 % на объем 1 см^3 [18, 19, 27, 28].

Однако при использовании ДЛТ на 2-м этапе лечения необходимо максимально ограничить подвижность шейки матки и органов риска для оптимального распределения дозы с помощью использования внутриволнового аппликатора, ректального баллона, заполнение мочевого пузыря одинаковым объемом жидкости или использования фудциальных маркеров [29].

При планировании стереотаксической радиотерапии отдается предпочтение ротационной методике подведения дозы интенсивно модулированной лучевой терапии VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) благодаря значительному улучшению дозного градиента между мишенью и органами риска относительно 3DCRT, IMRT. VMAT может быть безопасно использована для данного вида лечения, уменьшая дозы на прямую кишку и мочевого пузыря, а также способствует уменьшению времени доставки предписанной дозы, (например, для доставки дозы 6 Гр требуется 3 минуты), что является экономически выгодным параметром данного лечения [27].

При проведении лучевой терапии важно контролировать дозу, доставляемую пациенту, что может осуществляться с помощью метода дозиметрии *in vivo* [30].

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме одновременной интегрированной эскалации дозы

С развитием технологий доставки дозы техникой VMAT, IMRT стереотаксическая лучевая терапия в режиме одновременной интегрированной эскалации дозы SIB улучшила свои дозиметрические характеристики, что позволило уменьшить дозы на критические органы. При этом данный метод позволяет сохранять покрытие мишени с разными значениями предписанных терапевтических доз за небольшой промежуток времени [31–33].

Таким образом, VMAT-SIB с еженедельным введением цисплатина для радикального лечения рака шейки матки может быть приемлемым терапевтическим вариантом. Хорошо известно, что при лечении рака шейки матки показатели локального контроля связаны с биологически эквивалентной дозой: высокие дозы (80–95 Гр к первичной опухоли), вводимые в течение короткого времени (менее 50–55 дней), значительно влияют на локальный контроль и общую выживаемость.

Guertgen предлагает использовать одновременную интегрированную эскалацию дозы с IMRT, который позволяет доставить 77,5 Гр всего лишь за 25 фракций (3,1 Гр на фракцию) к планируемому объему шейки матки и 45

Гр (1,8 Гр на фракцию) к малому тазу, что эквивалентно традиционному лечению ДЛТ 45 Гр для всего таза в 25 фракциях плюс курс брахитерапии с высокой дозой (HDR) с 30 Гр за 5 фракций [32, 33]. В ситуациях, когда техническая осуществимость брахитерапии невозможна, хорошо выполненный план IMRT-SIB, с учетом движений объема облучения, может обеспечить столь же эффективную альтернативу, особенно для радиорезистентной гипоксической опухоли с более коротким временем репопуляции и более коротким временем удвоения [32–38].

Методы IMRT и VMAT могут быть гипотетически предпочтительней в присутствии гипоксии. Эти оптимизированные планы ДЛТ могут даже превзойти распределение дозы ВЛТ, если их специально нацеливать на области гипоксии с использованием мультимодальных изображений, таких как ПЭТ-КТ и МРТ [37, 38].

Обнаружено, что биологически эквивалентная доза (BED — biologically equivalent dose) для нормальной ткани ниже для ДЛТ с SIB, чем для схемы сочетанной лучевой терапии, когда учитываются лучевые нагрузки для критических структур. Этот вывод свидетельствует о том, что IMRT SIB имеет лучшее терапевтическое соотношение. Три варианта IMRT SIB с 25 фракциями по 1,8 Гр на область всего малого таза для тазовых узлов и 25 фракций по 2,4 Гр (60 Гр), 25 фракций по 2,8 Гр (70 Гр) и 25 фракций по 3,2 Гр (80 Гр) к месту опухоли были созданы в качестве примера. Охват CTV варьировался от 94 до 95,5%. Предлагаемое лечение SIB позволяет сократить сроки лечения до 5 недель [34–38].

Одновременная интегрированная эскалация дозы при IMRT для замены обычных двухэтапных процедур радиобиологически и дозиметрически осуществима при локально распространенных клинических случаях РШМ, когда брахитерапия может не подойти по анатомическим или медицинским причинам [39]. В дополнение к более короткому времени лечения предлагаемый IMRT SIB может обеспечить значительную защиту нормальных структур, что обеспечивает потенциал для увеличения дозы.

Заключение

В настоящее время основная задача в области лечения РШМ — максимально адаптировать курс ЛТ к конкретной клинической ситуации. Если с дистанционным этапом лечения РШМ вопросов практически не осталось, то в отношении брахитерапии до сих пор ведутся дискуссии и проводятся масштабные клинические исследования.

Переход от 2D- к 3D-планированию визуализации и лечения брахитерапии рака шейки матки позволил улучшить местный контроль, снизить токсичность и повысить общую выживаемость женщин.

Сочетание ВЛТ с интерстициальной брахитерапией позволяет улучшить геометрическое распределение дозы, максимально защищая органы риска, тем самым уменьшая количество поздних лучевых реакций.

В ситуациях, когда техническая осуществимость ВЛТ невозможна, хорошо выполненный план ДЛТ (с

последующей или одновременной эскалацией дозы) может обеспечить столь же эффективную альтернативу ВЛТ, особенно в радиорезистентной гипоксической опухоли с более коротким временем репопуляции и более коротким временем удвоения.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Кравец О.А., Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Хохлова С.В. Рак шейки матки: клинические рекомендации. М.; 2018.
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021, Feb 4. DOI: 10.3322/caac.21660
- Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Халдин Х. и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. *Современная онкология.* 2019;21(1):45–50. DOI: 10.26442/18151434.2019.190199
- Архангельская П.А., Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Самсонов Р.Б., Иванов М.К., Малек А.В. МикроРНК, ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярные аспекты и перспективы клинического использования. *Сибирский онкологический журнал.* 2016;15(4):88–97. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97
- Кравец О.А., Романова Е.А., Горбунова В.А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. *Российский онкологический журнал.* 2020;25(3):92–102. DOI: 10.17816/1028-9984-2020-25-3-92-102
- Hansen E.K., Roach M. (eds). *Handbook of evidence-based radiation oncology.* Springer; 2018.
- Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации RUSSCO. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли. 2018;8(3S2):156–70.
- Рейес Сантьяго Д.К., Хаджимба А.С., Смирнова М.П., Максимов С.Я. Роль хирургического этапа в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки. *Вопросы онкологии.* 2019;65(5):749–55. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-5-749-755
- Chino J., Annunziata C.M., Beriwal S., Bradford L., Erickson B.A., Fields E.C., et al. Radiation therapy for cervical cancer: executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(4):220–34. DOI: 10.1016/j.prro.2020.04.002
- Вайнсон А.А., Мещерикова В.В., Ткачев С.И. Радио-термомодифицирующий эффект препаратов платины, гемзара и таксанов для опухолевых клеток in vitro. *Российский биотерапевтический журнал.* 2017;16(5):17–8.
- Tharavichitkul E., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P., Sukthomya V., Chakrabandhu S., Klunklin P., et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC Cancer.* 2016;16:501. DOI: 10.1186/s12885-016-2558-9
- Nwachukwu C.R., Mayadev J., Viswanathan A.N. Concurrent chemoradiotherapy for stage IIIB cervical cancer — Global impact through power. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):514–5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5078
- Giavedoni M.E., Staringer L., Garrido R., Bertoncini C., Sardi M., Perrotta M. Experience with concurrent chemoradiotherapy treatment in advanced cervical cancer: results from a hospital in Argentina. *Escanermedscience.* 2019;13:919. DOI: 10.3332/ecancer.2019.919
- Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Рерберг А.Г., Чулкова О.В., Мальцагова Х.Р. Регионарная химиотерапия: современный подход в лечении местно-распространенного рака шейки матки. *Онкогинекология.* 2019;3:51–60.
- Суворова Ю.В., Таразов П.Г., Жаринов Г.М., Агафонова М.В. Способ лечения злокачественных опухолей матки. Патент RU 2185858. 27.07.2002.
- Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., Шахбазян К.Р., Вашакмадзе С.Л., Герфанова Е.В. Способ лечения рака шейки матки с применением химиоэмболизации маточных артерий препаратами платины. Патент RU 2583144. 28.04.2015.
- Lux F., Tran V.L., Thomas E., Dufort S., Rossetti F., Martini M., et al. AGULX from bench to bedside—Transfer of an ultrasmlar theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *Br J Radiol.* 2019;92(1093):20180365. DOI: 10.1259/bjr.20180365
- Pötter R., Haie-Meder Ch., Van Limbergen E., Barillot I., De Brabandere M., Dimopoulos J., et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006;78(1):67–77. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.11.014
- 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;1:16–24.
- Banerjee R., Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:555–64. DOI: 10.2147/IJWH.S46247
- Naga Ch.P., Gurram L., Chopra S., Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5):323–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000471
- Kashihara T., Kobayashi K., Iijima K., Murakami N., Yoshida K., Okuma K., et al. A case report of a patient with bulky uterine cervical neoplasm who achieved complete response with “intentional internal high-dose policy” high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27):e20860. DOI: 10.1097/MD.00000000000020860
- Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. *J ICRU.* 2013;13(1–2):NP. DOI: 10.1093/jicru/ndw027
- Mahmoud O., Kilic S., Khan A.J., Beriwal S., Small W. Jr. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option—theories and applications. *Ann Transl Med.* 2017;5(10):207. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102
- Campitelli M., Lazzari R., Piccolo F., Ferrazza P., Marsella A.R., Macchia G., et al. Brachytherapy or external beam radiotherapy as a boost in locally advanced cervical cancer: a Gynaecology Study Group in the Italian Association of Radiation and Clinical Oncology (AIRO) review. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;ijgc-2020-002310. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002310
- Sukhikh E., Sukhikh L. Dosimetric and radiobiological evaluation of combined radiotherapy of cervical cancer based on the VMAT technique. In: *Gynaecological Malignancies.* IntechOpen; 2019. DOI: 10.5772/intechopen.89734
- Shwetha B., Ravikumar M., Palled S.R., Supe S.S., Sathiyam S. Dosimetric comparison of high dose rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma. *J Med Phys.* 2011;36(2):111–6. DOI: 10.4103/0971-6203.79687
- Guo M., Huang E., Liu X., Tang Y. Volumetric modulated arc therapy versus fixed-field intensity-modulated radiotherapy in radical irradiation for cervical cancer without lymphadenectomy: dosimetric and clinical results. *Oncol Res Treat.* 2018;41(3):105–9. DOI: 10.1159/000484608
- Pedicini P., Caivano R., Fiorentino A., Strigari L., Califano G., Barberi V., et al. Comparative dosimetric and radiobiological assessment among a nonstandard RapidArc, standard RapidArc, classical intensity-modulated radiotherapy, and 3D brachytherapy for the treatment of the vaginal vault in patients affected by gynecologic cancer. *Med Dosim.* 2012;37(4):347–52. DOI: 10.1016/j.meddos.2011.11.009
- Cilla S., Macchia G., Digesù C., Deodato F., Sabatino D., Morganti A.G., et al. Endocavitary in vivo dosimetry for IMRT treatments of gynecologic tumors. *Med Dosim.* 2011;36(4):455–62. DOI: 10.1016/j.meddos.2010.12.002
- Guerrero M., Li X.A., Ma L., Linder J., Deyoung C., Erickson B. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):933–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.040
- Vergalaso I., Light K., Chino J., Craciunescu O. Simultaneous integrated boost (SIB) for treatment of gynecologic carcinoma: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs volumetric-modulated arc therapy (VMAT) radiotherapy. *Med Dosim.* 2017;42(3):230–7. DOI: 10.1016/j.meddos.2017.05.002
- Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Аникеева О.Ю., Ижевский П.В., Шейно И.Н. Дозиметрическая оценка различных методов сочетанной

- лучевой терапии больных раком шейки матки. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(1):45–52. DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494
- 34 Herrera F.G., Callaway S., Delikgoz-Soykut E., Coskun M., Porta L., Meuwly J.Y., et al. Retrospective feasibility study of simultaneous integrated boost in cervical cancer using Tomotherapy: the impact of organ motion and tumor regression. *Radiat Oncol.* 2013;8:5. DOI: 10.1186/1748-717X-8-5
 - 35 Gee M.S., Atri M., Bandos A.I., Mannel R.S., Gold M.A., Lee S.I. Identification of distant metastatic disease in uterine cervical and endometrial cancers with FDG PET/CT: analysis from the ACRIN 6671/ GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology.* 2018;287(1):176–84. DOI: 10.1148/radiol.2017170963
 - 36 Feng C.H., Hasan Y., Kopec M., Al-Hallaq H.A. Simultaneously integrated boost (SIB) spares OAR and reduces treatment time in locally advanced cervical cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(5):76–89. DOI: 10.1120/jacmp.v17i5.6123
 - 37 Сухих Е.С., Вертинский А.В., Снягина М.А., Модебадзе Г.С., Шефферс Е.В., Сухих Л.Г. Дозиметрическая оценка при сочетанном курсе лучевой терапии рака шейки матки в разных системах дозиметрического планирования. *Медицинская физика.* 2018;3:18–23.
 - 38 Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Lushnikova P.A., Tatarchenko M.A., Abdelrahman A.R. Dosimetric and radiobiological comparison of simultaneous integrated boost and sequential boost of locally advanced cervical cancer. *Physica Medica.* 2020;73:83–8. DOI: 10.1016/j.ejpm.2020.04.012
 - 39 Mazzola R., Ricchetti F., Fiorentino A., Levra N.G., Fersino S., Di Paola G., et al. Weekly cisplatin and volumetric-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost for radical treatment of advanced cervical cancer in elderly patients: feasibility and clinical preliminary results. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(3):310–5. DOI: 10.1177/1533034616655055
- ## References
- 1 Kravets O.A., Kuznetsov V.V., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Khokhlova S.V. Cervical cancer: clinical practice guideline. Moscow; 2018 (In Russ.).
 - 2 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021, Feb 4. DOI: 10.3322/caac.21660
 - 3 Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., Novikova E.G., Trushina O.I., Khalidin Kh., et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology.* 2019;21(1):45–50 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.190199
 - 4 Arkhangelskaya P.A., Bakhidze E.V., Berlev I.V., Samsonov R.B., Ivanov M.K., Malek A.V. MicroRNA, HPV and cervical carcinogenesis: molecular aspects and prospects of clinical application. *Siberian journal of oncology.* 2016;15(4):88–97 (In Russ.). DOI:10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97
 - 5 Kravets O.A., Romanova E.A., Gorbunova V.A. 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
 - 6 Hansen E.K., Roach M. (eds). *Handbook of evidence-based radiation oncology.* Springer; 2018.
 - 7 Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Novikova E.G., et al. RUSSCO practical guidelines. Drug treatment for cervical cancer. *Malignant tumours.* 2018;8(3S2):156–70 (In Russ.).
 - 8 Reyes Santiago D.K., Khadzhimba A.S., Smirnova M.P., Maksimov S.Ya. The role of surgical stage in combination therapy for patients with locally advanced cervical cancer. *Problems in Oncology.* 2019;65(5):749–55 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-5-749-755
 - 9 Chino J., Annunziata C.M., Beriwal S., Bradfield L., Erickson B.A., Fields E.C., et al. Radiation therapy for cervical cancer: executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(4):220–34. DOI: 10.1016/j.pro.2020.04.002
 - 10 Wainson A.A., Mescherikova V.V., Tkachev S.I. Radio-thermomodifying effect of platinum-based drugs, gemzar and taxane on tumor cells in vitro. *Russian Journal of bioterapy.* 2017;16(S):17–8 (In Russ.).
 - 11 Tharavichitkul E., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P., Sukthomya V., Chakraborty S., Klunklin P., et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC Cancer.* 2016;16:501. DOI: 10.1186/s12885-016-2558-9
 - 12 Nwachukwu C.R., Mayadev J., Viswanathan A.N. Concurrent chemoradiotherapy for stage IIIB cervical cancer — Global impact through power. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):514–5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5078
 - 13 Giavedoni M.E., Staringer L., Garrido R., Bertoincini C., Sardi M., Perrotta M. Experience with concurrent chemoradiotherapy treatment in advanced cervical cancer: results from a hospital in Argentina. *Ecan-cermedicalscience.* 2019;13:919. DOI: 10.3332/ecancer.2019.919
 - 14 Kaprin A.D., Novikova E.G., Rerberg A.G., Chulkova O.V., Maltsagova Kh.R. Regional chemotherapy: a current approach in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Oncogynecology.* 2019;3:51–60 (In Russ.).
 - 15 Suvorova Yu.V., Tarazov P.G., Zharinov G.M., Agafonova M.V. Method for treating malignant uterine tumors. Russian Federation patent RU 2185858. 2002 July 27 (In Russ.).
 - 16 Ashrafjan L.A., Aleshikova O.I., Antonova I.B., Babaeva N.A., SHakh-bazjan K.R., Vashakmadze S.L., Gerfanova E.V. Method of treating cervical cancer using chemoembolisation of uterine arteries with platinum drugs. Russian Federation patent RU 2583144. 2015 Apr 28 (In Russ.).
 - 17 Lux F., Tran V.L., Thomas E., Dufort S., Rossetti F., Martini M., et al. AGuIX[®] from bench to bedside- Transfer of an ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *Br J Radiol.* 2019;92(1093):20180365. DOI: 10.1259/bjr.20180365
 - 18 Pötter R., Haie-Meder Ch., Van Limbergen E., Barillot L., De Brabandere M., Dimopoulos J., et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006;78(1):67–77. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.11.014
 - 19 Kravets O.A., Kozlov O.V., Fedyanina A.A., Kuznetsov M.A., Nechushkin M.I. Cervix cancer 3D brachytherapy methodic aspects. *Meditsinskaya Fizika.* 2017;1:16–24 (In Russ.).
 - 20 Banerjee R., Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:555–64. DOI: 10.2147/IJWH.S46247
 - 21 Naga Ch.P., Gurram L., Chopra S., Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5):323–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000471
 - 22 Kashihara T., Kobayashi K., Iijima K., Murakami N., Yoshida K., Okuma K., et al. A case report of a patient with bulky interstitial cervical neoplasm who achieved complete response with “intentional internal high-dose policy” high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27):e20860. DOI: 10.1097/MD.00000000000020860
 - 23 Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. *J ICRU.* 2013;13(1–2):NP. DOI: 10.1093/jicru/ndw027
 - 24 Mahmoud O., Kilic S., Khan A.J., Beriwal S., Small W. Jr. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option—theories and applications. *Ann Transl Med.* 2017;5(10):207. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102
 - 25 Campitelli M., Lazzari R., Piccolo F., Ferrazza P., Marsella A.R., Macchia G., et al. Brachytherapy or external beam radiotherapy as a boost in locally advanced cervical cancer: a Gynaecology Study Group in the Italian Association of Radiation and Clinical Oncology (AIRO) review. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;ijgc-2020-002310. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002310
 - 26 Sukhikh E., Sukhikh L. Dosimetric and radiobiological evaluation of combined radiotherapy of cervical cancer based on the VMAT technique. In: *Gynaecological Malignancies.* IntechOpen; 2019. DOI: 10.5772/intechopen.89734
 - 27 Shwetha B., Ravikumar M., Palled S.R., Supre S.S., Sathiyam S. Dosimetric comparison of high dose rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma. *J Med Phys.* 2011;36(2):111–6. DOI: 10.4103/0971-6203.79687
 - 28 Guo M., Huang E., Liu X., Tang Y. Volumetric modulated arc therapy versus fixed-field intensity-modulated radiotherapy in radical irradiation for cervical cancer without lymphadenectomy: dosimetric and clinical results. *Oncol Res Treat.* 2018;41(3):105–9. DOI: 10.1159/000484608
 - 29 Pedicini P., Caivano R., Fiorentino A., Strigari L., Califano G., Barbieri V., et al. Comparative dosimetric and radiobiological assessment among a nonstandard RapidArc, standard RapidArc, classical intensity-modulated radiotherapy, and 3D brachytherapy for the treatment of the vaginal vault in patients affected by gynecologic cancer. *Med Dosim.* 2012;37(4):347–52. DOI: 10.1016/j.meddos.2011.11.009

- 30 Cilla S., Macchia G., Digesù C., Deodato F., Sabatino D., Morganti A.G., et al. Endocavitary in vivo dosimetry for IMRT treatments of gynecologic tumors. *Med Dosim.* 2011;36(4):455–62. DOI: 10.1016/j.meddos.2010.12.002
- 31 Guerrero M., Li X.A., Ma L., Linder J., Deyoung C., Erickson B. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):933–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.040
- 32 Vergalaso I., Light K., Chino J., Craciunescu O. Simultaneous integrated boost (SIB) for treatment of gynecologic carcinoma: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs volumetric-modulated arc therapy (VMAT) radiotherapy. *Med Dosim.* 2017;42(3):230–7. DOI: 10.1016/j.meddos.2017.05.002
- 33 Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Anikeeva O.Yu., Izhevsky P.V., Sheino I.N. Dosimetric evaluation for various methods of combined radiotherapy of cervical cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(1):45–52 (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494
- 34 Herrera F.G., Callaway S., Delikgoz-Soykut E., Coskun M., Porta L., Meuwly J.Y., et al. Retrospective feasibility study of simultaneous integrated boost in cervical cancer using Tomotherapy: the impact of organ motion and tumor regression. *Radiat Oncol.* 2013;8:5. DOI: 10.1186/1748-717X-8-5
- 35 Gee M.S., Atri M., Bandos A.I., Mannel R.S., Gold M.A., Lee S.I. Identification of distant metastatic disease in uterine cervical and endometrial cancers with FDG PET/CT: analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology.* 2018;287(1):176–84. DOI: 10.1148/radiol.2017170963
- 36 Feng C.H., Hasan Y., Kopec M., Al-Hallaq H.A. Simultaneously integrated boost (SIB) spares OAR and reduces treatment time in locally advanced cervical cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(5):76–89. DOI: 10.1120/jacmp.v17i5.6123
- 37 Sukhikh E.S., Vertinsky A.V., Sinyagina M.A., Modebadze G.S., Shefres E.V., Sukhikh L.G. Dosimetric assessment of the combined course of radiation therapy for cervical cancer with different treatment planning systems. *Meditsinskaya Fizika.* 2018;3:18–23 (In Russ.).
- 38 Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Lushnikova P.A., Tatarchenko M.A., Abdelrahman A.R. Dosimetric and radiobiological comparison of simultaneous integrated boost and sequential boost of locally advanced cervical cancer. *Physica Medica.* 2020;73:83–8. DOI: 10.1016/j.ejmp.2020.04.012
- 39 Mazzola R., Ricchetti F., Fiorentino A., Levra N.G., Fersino S., Di Paola G., et al. Weekly cisplatin and volumetric-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost for radical treatment of advanced cervical cancer in elderly patients: feasibility and clinical preliminary results. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(3):310–5. DOI: 10.1177/1533034616655055