

А.А. Завьялов, А.Н. Солодова, А.И. Тырышкин, Е.В. Кряквина

БРАХИТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: А.Н. Солодова, e-mail: a.solodova1@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Провести поиск и обобщение данных литературы для оценки актуальности и перспектив развития брахитерапии в лечении рака шейки матки.

Материал и методы: Поиск научных источников осуществлялся в PubMed / Medline по следующим ключевым словам: «cervical cancer», «radiotherapy», «brachytherapy». Временной горизонт охватывал 2016–2023 гг. С помощью временного фильтра были отобраны наиболее актуальные и инновационные исследовательские работы, посвященные вопросам брахитерапии рака шейки матки.

Результаты: Современная радиология предоставляет специалистам широкий спектр методов, одним из которых является брахитерапия (БТ). Брахитерапия – перспективное направление в терапии ЗНО шейки матки, однако её использование во многом ограничено и продолжает постепенно прогрессивно снижаться по всему миру. Причины, связанные с этим, различны: сложная техническая составляющая данной методики, значительные требования к подготовке специалистов БТ, существенная стоимость лечения и другие.

Однако необходимо отметить, что большинство современных данных демонстрируют высокую эффективность БТ в комплексной терапии ЗНО шейки матки. Поэтому продолжают исследования, ставящие своей целью увеличить вовлеченность БТ в стратегию лечения ЗНО шейки матки.

Так, многие авторы подчёркивают, что показатели первичной полной ремиссии и 5-летней канцер-специфической выживаемости были значительно выше у пациентов, получавших БТ, чем у тех, кто лечился методами дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) вместо БТ (92,5 % против 73,3 % и 68,5 % против 35,4 % соответственно).

Интересны также современные технические разработки в области БТ, например, применение методов 3D-печати. Новые аппликаторы позволяют повысить конформность проводимой БТ. Представленная методология также дает возможность более качественной подготовки специалистов в области БТ.

Важным аспектом распространения БТ и радиологического лечения в целом, а вместе с этим и динамики основных показателей выживаемости всё ещё остаётся социоэкономический фактор. Так, существуют прямые корреляции между совокупным доходом страны и степенью распространения в ней БТ. Некоторые страны почти полностью лишены возможности применения методов БТ в онкологии.

В целом, брахитерапия активно развивается, открывая новые горизонты в лечении злокачественных новообразований рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, лучевая терапия, брахитерапия, обзор литературы

Для цитирования: Завьялов А.А., Солодова А.Н., Тырышкин А.И., Кряквина Е.В. Брахитерапия злокачественных новообразований шейки матки: современное состояние проблемы (Обзор литературы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 99–105. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-99-105

A.A. Zavyalov, A.N. Solodova, A.I. Tyryshkin, E.V. Kryakvina

Brachytherapy of Malignant Neoplasms of the Cervix Uteri: Current Status of the Problem (Literature Review)

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: A.N. Solodova, e-mail: a.solodova1@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To conduct a search and generalization of literature data to assess the relevance and prospects for the development of brachytherapy in the treatment of cervical cancer.

Material and methods: Scientific sources were searched in PubMed / Medline for the following key words: «cervical cancer», «radiotherapy», «brachytherapy». The time horizon covered 2016–2023. Using a time filter, the most relevant and innovative research papers on cervical cancer brachytherapy were selected.

Results: Modern radiology provides specialists with a wide range of methods, one of which is brachytherapy (BT). Brachytherapy is a promising direction in the treatment of cervical cancer, however, its use is largely limited and continues to gradually progressively decline around the world. The reasons associated with this are different: the complex technical component of this technique, the high requirements for the training of BT specialists, the high cost of treatment, and others. However, it should be noted that most of the current data demonstrate the high efficacy of BT in the complex therapy of

cervical cancer. Therefore, research is ongoing to increase the involvement of BT in the treatment strategy for cervical cancer. Thus, many authors emphasize that the rates of primary complete remission and 5-year cancer-specific survival were significantly higher in patients treated with BT than in those who were treated with EBRT instead of BT (92.5 % versus 73.3 % and 68.5 % versus 35.4 % respectively).

Modern technical developments in the field of BT are also interesting, for example, the use of 3D printing methods. New applicators make it possible to increase the conformity of the conducted BT. The presented methodology also provides an opportunity for better training of specialists in the field of BT.

An important aspect of the spread of BT and radiological treatment in general, and along with it the dynamics of the main indicators of survival, is still the socioeconomic factor. Thus, there are direct correlations between the total income of a country and the degree of prevalence of BT in it. Some countries are almost completely deprived of the possibility of using BT methods in health care.

In general, brachytherapy is actively developing, opening up new horizons in the treatment of malignant neoplasms of cervical cancer.

Keywords: malignant tumors, cervical cancer, radiotherapy, brachytherapy, literature review

For citation: Zavyalov AA, Solodova AN, Tyryshkin AI, Kryakvina EV. Brachytherapy of Malignant Neoplasms of the Cervix Uteri: Current Status of the Problem (Literature Review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):99–105. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-99-105

Введение

Рак шейки матки является серьёзной проблемой мирового здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, при оценке распространенности злокачественных новообразований (ЗНО), во всем мире рак шейки матки занимает четвертое ранговое место среди женщин. В 2020 г. в мире зафиксировано 604 тыс. новых случаев заболевания [1].

Важно отметить, что примерно 90 % от произошедших в 2020 г. (342 тыс. случаев) смертей от рака шейки матки было зарегистрировано в странах с низким и средним уровнем дохода. Данный факт в первую очередь связывают с высоким распространением ВПЧ-инфекции: подавляющее большинство (более 95 %) случаев рака шейки матки вызваны вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2].

В странах с высоким уровнем дохода имеются программы, в рамках которых осуществляются вакцинация против ВПЧ среди девочек, регулярный скрининг и назначение необходимого лечения при выявлении предопухолевой патологии [3].

Однако разница в статистических показателях между регионами мира не может быть объяснена только качеством государственных программ по контролю распространения ВПЧ-инфекции. В Глобальной стратегии по ускорению элиминации рака шейки матки, как проблемы общественного здравоохранения, принятой Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2020 г., рекомендуется применять комплексный подход к профилактике рака шейки матки и борьбе с ним [4].

Важное место занимает третичная профилактика, а именно применение различных методов противоопухолевой терапии, в т. ч. методов лучевого воздействия. Неотъемлемым компонентом современного лечения рака шейки матки является брахитерапия (БТ).

Брахитерапия доставляет интегрированные бустерные дозы лучевой терапии непосредственно на опухоль, эффективно воздействуя на нее и щадя окружающие нормальные органы и ткани [5].

В данном обзоре мы рассматриваем важность БТ в лечении местнораспространенного рака шейки матки. Акцент сделан на выборе аппликаторов и их размещении, методике визуализации, а также особенностях планирования брахитерапии под управлением по изображениям (image-guided brachytherapy (IGBT)).

Также представлены некоторые социально-экономические факторы, влияющие на эффективность проводимой БТ и ограничивающие её применение.

Место брахитерапии в лечении рака шейки матки

Использование БТ в терапии рака шейки матки имеет длительную историю. В своём систематическом обзоре Mayadev JS, Ke G et al оценивают возможности и опыт её применения [6]. Для местнораспространённого рака шейки матки стандартом лечения являются ДЛТ в сочетании с химиотерапией на основе препаратов платины и БТ. Однако авторы подчёркивают, что хотя БТ и играет очень важную роль в лечении местнораспространённого рака шейки матки, её использование за последние десятилетия ощутимо сократилось. При этом ученые отмечают отсутствие современных проспективных рандомизированных клинических исследований, где бы сравнивалась эффективность бустерной ДЛТ и БТ в лечении местно-распространённого рака шейки матки [7].

В некоторых странах с высоким уровнем доходов было выявлено недостаточное использование стандартной лучевой терапии, в т. ч. БТ, при местнораспространенном раке шейки матки. В Австралии, Японии и Франции около 50 % пациентов с местнораспространенным раком шейки матки не получали лечения в соответствии с рекомендациями, а примерно 20–25 % не получали БТ [8]. Во всех исследованиях несоблюдение режима лечения, вероятно, было связано с недостаточным хорошим общим состоянием здоровья пациентов. Например, в Японии наиболее частой причиной отказа от БТ были названы сопутствующие заболевания [9]. В клинические исследования часто не включают пациентов с сопутствующими заболеваниями высокого риска или плохим функциональным статусом, хотя эти признаки часто встречаются в клинической практике (например, у пожилых пациентов) и могут способствовать изменению режима лечения.

Кроме того, наиболее вероятно, что основной причиной недостаточного использования БТ является развитие методов ДЛТ, таких как лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) и стереотаксическая лучевая терапия (SBRT). Эти современные высококонформные методы могут доставить интегрированную дозу непосредственно к цели. Тем не менее, как подчёркивают авторы, IMRT не может полностью заменить БТ.

Причины снижения использования БТ в странах с достаточным доступом к брахитерапии многофакторны. Общее время процедуры и трудозатраты, необходимые для проведения современной брахитерапии, значительно превышают таковые по сравнению с дистанционной лучевой терапией [10].

Тем не менее, в исследовании Karlsson J et al утверждается, что показатели первичной полной ремиссии и 5-летней канцер-специфической выживаемости были значительно выше у пациентов, получавших БТ, чем у тех, кто лечился ДЛТ вместо БТ (92,5 % против 73,3 % и 68,5 % против 35,4 % соответственно) [11].

Ещё в 1991 г. был опубликован отчёт Lanciano R.M. et al о продолжительном наблюдении за пациентками с плоскоклеточным раком шейки матки. Исследование продемонстрировало, что применение внутриматочного облучения было единственным фактором, связанным с лечением и ассоциированным с улучшением локального контроля в малом тазу. Показатели общей выживаемости также улучшились. Более современные исследования также подтверждают эти данные [12].

Так, в анализе Han K. et al подчёркивается важная мысль о том, что включение брахитерапии в процесс лечения рака шейки матки ассоциировано с более высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости. Однако авторы также отмечают, что, несмотря на это, практика применения БТ в комплексном лечении рака шейки матки в США постепенно снижается [13].

В другом ретроспективном исследовании авторы изучили тенденции в использовании БТ и методов ДЛТ у 7654 пациентов с раком шейки матки стадии IIB-IVA. Большинству пациентов проводилась брахитерапия (90,3 %), но частота ее использования уменьшалась с течением времени с 96,7 % до 86,1 %, тогда как использование IMRT и SBRT увеличилось с 3,3 % до 13,9 % за тот же период. Связанные с более редким использованием БТ факторы: пожилой возраст, наличие IVA стадии заболевания, меньший размер первичной опухоли. Авторы показали, что увеличение использования IMRT или SBRT не способствовало увеличению показателей общей выживаемости (отношение рисков 1,86; 95 % ДИ 1,35–2,55; $p < 0,01$) по сравнению с БТ [14].

Таким образом, исследователи приходят к однозначному выводу о том, что БТ является обязательным компонентом комплексного лечения рака шейки матки.

Выбор аппликатора в брахитерапии: история и современные разработки

Выбор подходящего аппликатора в БТ является залогом проведения успешного лечения. В настоящее время существуют три основных метода БТ при раке шейки матки: внутриматочная, интерстициальная и внутриматочная/интерстициальная комбинация. Для соответствующей методики БТ используются разные аппликаторы.

Основным инструментом БТ является аппликатор Флетчера. Его конструкция представляет собой изогнутую металлическую трубку (метрастат) и боковые капсулы (овоиды), что обеспечивает отличное распределение дозы облучения в эндометрии и шейке матки. Главным преимуществом аппликаторов для внутриматочной БТ является простота в использовании, однако недостатком аппликатора Флетчера была неопределенность дозиметрии из-за наличия в овоидах экранирующего материала.

В аппликаторах для внутритканевой БТ используют интерстициальные иглы, которые могут быть введены непосредственно в опухоль, что имеет большое преимущество при местных объёмных опухолях, при значительном вовлечении параметрия и/или поражениях малого таза, нижних отделов влагалища или при невозможности введения трубки в шейку матки.

Классические типы аппликаторов для интерстициальной БТ включают аппликатор Сайеда–Неблетта и

универсальный перинеальный интерстициальный аппликатор Мартинеса [15]. Недостатками данных аппликаторов являются возможные неточности при размещении игл, а также серьезные побочные эффекты из-за необходимости использования слишком большого количества игл. Кроме того, иглы вводят один раз на весь процесс лечения, поэтому пациентки вынуждены находиться в стационаре с установленными аппликаторами в течение 2–4 дн.

В литературе сообщается о некоторых связанных с имплантацией побочных эффектах при использовании комбинированных внутриматочных/внутритканевых аппликаторов. Наиболее опасным острым осложнением является значительное кровотечение. В когорте из 69 пациенток с местнораспространенным раком шейки матки и большой остаточной опухолью в ходе БТ с инфльтрацией параметрия $\pm$ стенки таза, которым были введены тандемные/кольцевые и титановые иглы Вена II, острые кровотечения возникали с относительно высокой частотой [16]. При удалении аппликатора активное кровотечение наблюдалось у 19 пациенток (27,5 %). Эти события были классифицированы как артериальные у шести пациенток и наблюдались в основном при кольце большого диаметра (30 или 34 мм), венозные – у 12 пациенток и артериальное кровотечение из-за разрыва миомы возникло у одной пациентки.

В другой когорте из 61 пациентки, включая все стадии местнораспространенного рака шейки матки, которые лечились с помощью гибридного аппликатора (Venezia), значительное кровотечение также возникало после удаления аппликатора, но только в четырех из 241 применений [17]. Такой низкий показатель может быть связан с более легким введением/удалением конструкции с разъемным кольцом аппликатора Venezia по сравнению со стандартным кольцом.

Тем не менее, в обеих работах [16, 17] артериальное или венозное кровотечение консервативно контролировалось бригадой радиационной онкологии с непрерывной компрессией в течение не менее 6–10 мин. Больная с разрывом миомы была оперирована и в последующем выписана. Независимо от типа применения, внутриматочные/внутритканевые имплантаты с визуальным наведением позволяют охватывать опухоли, которые в прошлом считались неизлечимыми.

Более современные тенденции и разработки аппликаторов для БТ описаны в масштабном обзоре по истории и эволюции аппликаторов [18]. Авторы делают акцент на новых технологиях, которые уже сейчас позволяют нивелировать недостатки существующих методов и демонстрируют многообещающие результаты для будущих разработок. Одной из новых разработок в данной сфере является внедрение аппликаторов семейства Tulip, изготовленных по технологии 3D-печати.

Аппликаторы, напечатанные на 3D-принтере, наиболее актуальны для пациенток с раком шейки матки, чья анатомия выходит за рамки доступных в настоящее время коммерческих аппликаторов. Использование технологий 3D-печати в производстве аппликаторов позволяет учитывать индивидуальные анатомические особенности пациентки и, соответственно, более точно воздействовать на опухолевые массы, минимизируя повреждение критических органов [19].

Авторы исследования подчеркивают, что технологии 3D-печати позволяют не только модифицировать существующие аппликаторы для более индивидуального подхода в процессе БТ, но и влиять на проведение более качественной подготовки специалистов в этой области. Кроме того, изготовление индивидуальных «макетов»

матки из прозрачных материалов позволяет врачу проверить эффективность введения аппликаторов заранее, без необходимости доступа к сложным и весьма дорогостоящим технологиям визуализации [20].

Другим направлением в модификации аппликаторов для БТ являются технологии модуляции направления и интенсивности. Аппликатор для БТ с модуляцией направления представляет собой стержень из вольфрамового сплава диаметром 5,4 мм с 6 периферийными каналами (разделенными равноудаленными углами 60 °С), завернутый в биобезопасную термопластическую оболочку толщиной 0,3 мм (рис. 1). По длине центрального тандема источник проходит через эти шесть симметричных каналов. Тонкие пластиковые трубки, вставленные в каждую канавку, соединены с каждой транспортной трубкой для перемещения источника. Динамические одноканальные экраны с узкой шириной луча приводят к анизотропному распределению по сравнению с обычными аппликаторами, которые обеспечивают изотропное распределение дозы. По сравнению с традиционным «одноканальным» тандемом он эквивалентен шести каналам, а это означает, что распределение дозы можно модулировать по нескольким направлениям для достижения высокой конформности [21].

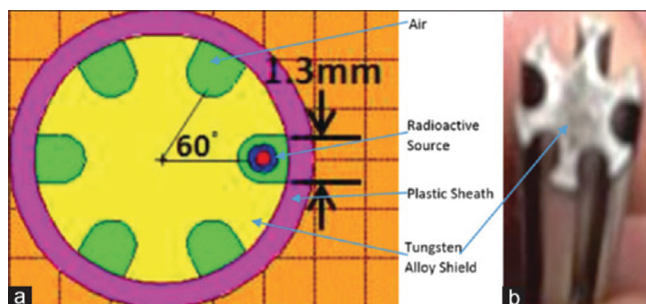


Рис. 1. Брахитерапия с модуляцией направления. (а) Аксиальный вид аппликатора для брахитерапии с модуляцией направления (б) Фактическое изображение аппликатора для брахитерапии с модуляцией направления без пластиковой оболочки

Fig. 1. Brachytherapy with direction modulation. (a) Axial view of the direction-modulating brachytherapy applicator (b) Actual image of the direction-modulating brachytherapy applicator without the plastic sheath

Планирование брахитерапии: целевые объемы, органы риска

Планирование брахитерапии – наиболее важный компонент, обеспечивающий успешность процедуры, включает в себя клинические и физические элементы.

За всю историю применения БТ использовались различные методы и схемы дозирования/фракционирования, и до недавнего времени не было убедительных доказательств предпочтения одного подхода другому. Тем не менее, в настоящее время имеются большие объемы клинических исследований, посвященных оценке взаимосвязи доза–эффект с конечных точками исследования (общая и безрецидивная выживаемость).

Kari Tanderup et al. указывают, что в отчете ICRU89 и рекомендациях GEC ESTRO представлена адаптивная концепция целевого объема БТ, основанная на оценке риске рецидива и ответе первичной опухоли на лечение [22].

При планировании БТ должны учитываться объемы для мишени: резидуальный (остаточный) объем опухоли шейки матки GTV-Tres, адаптивный клинический объем опухоли высокого риска CTV-THR (включает всю шейку матки и остаточную опухолевую инфильтрацию), а также клинический объем промежуточного риска CTV-TIR.

Начальный объем CTV-THR включает всю шейку матки и GTV-Tinit. Начальный целевой объем низкого риска (начальный CTV-TLR) также определяется при постановке диагноза и включает в себя матку, параметрий, верхнюю треть влагалища, а также паравагинальную и парацервикальную ткани по направлению к мочевому пузырю и прямой кишке.

Адаптивные целевые объемы определяются во время БТ и учитывают GTV-Tinit, а также ответ на лечение. Адаптивный подход основан на том, что микроочаги опухолевой ткани можно контролировать с помощью внешнего облучения 45–50 Гр, в то время как БТ направлена на контроль: (1) объемов, содержащих остаточную макроскопическую опухоль или предполагаемую патологическую ткань во время БТ и (2) объемов с потенциальным остаточным макроскопическим заболеванием в области, где GTV-Tinit присутствовал при постановке диагноза. Адаптивные целевые объемы, определенные во время БТ, включают: (1) остаточный общий объем опухоли (GTV-Tres), (2) адаптивный клинический целевой объем высокого риска (CTV-THR), содержащий GTV-Tres, весь объем опухоли и соседние остаточные патологические ткани, если они присутствуют, и (3) адаптивный клинический целевой объем промежуточного риска (CTV-TIR), который представляет GTV-Tinit, наложенный на топографию во время БТ.

При выявлении на момент проведения БТ остаточной опухолевой инфильтрации в параметрии, а также распространения опухоли за пределы шейки матки, например во влагалище, тело матки или прилегающий орган, эти мишени включаются в CTV-THR.

Суммарные дозы облучения при брахитерапии эквивалентны 40–45 Гр, подводимым в режиме классического фракционирования дозы (EQD2). Таким образом, суммарные дозы полного курса ЛТ, включающего ДЛТ и брахитерапию, составляют 85–90 Гр (EQD90) на CTV-THR (при суммарных дозах 45 Гр от ДЛТ), 60 Гр (D98) на CTV-TIR, 90 Гр (D98) на GTV-Tres с учетом стандартных ограничений (опубликованных для 2D- и 3D-планирования) на прямую кишку, мочевой пузырь, сигмовидную кишку.

Umesh Mahantshetty et al указывают, что комитеты GEC-ESTRO, IBS и ABS определили и обсудили потребность в рекомендациях по контурированию на основе КТ, как доступного метода визуализации при постановке диагноза и при планировании БТ [23]. Золотым стандартом оконтуривания мишеней остаются клиническое обследование, а также первичная МРТ при постановке диагноза (MRDG) и при БТ (MRBT) с установленным аппликатором. В этой статье основной задачей для авторов было определить рекомендации для оконтуривания мишеней на основе КТ с минимальными требованиями, заключающимися в наличии КТ-изображения во время БТ с установленным аппликатором (при отсутствии возможности провести топометрическую МРТ). Это должно быть адаптировано к золотому стандарту МРТ-подхода и основано на нем. Задача состояла в том, чтобы разработать проект рекомендаций с адаптациями, учитывающими сильные и слабые стороны различных клинических и визуализационных подходов, на основе обширного клинического экспертного опыта и имеющихся научных данных.

Оконтуривание органов риска

Неопределенности, типичные для конкретных подходов, необходимо было выделить и учесть в рекомендациях. Общая цель состояла в том, чтобы обеспечить

клинически безопасную процедуру контурной пластики на основе КТ, чтобы избежать недоразумений в условиях ограниченных ресурсов визуализации.

Изменения, согласованные на основе обсуждений, были включены в окончательные рекомендации. Затем окончательный проект был рассмотрен и одобрен комитетами вовлеченных обществ (Gyn GEC-ESTRO, IBS, ABS).

В отчете ICRU 89 рекомендуется контурировать OAR (Organs at Risk) на 3D-изображениях с помощью аппликатора БТ in situ. Это должно включать оконтуривание наружной стенки мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки и кишечника. Другие анатомические структуры, изучаемые в настоящее время и представляющие интерес для оценки поражений мочевого пузыря – это треугольник мочевого пузыря и уретры, которые могут играть важную роль в лечении, так как их неправильное ограничение при контурировании OAR приводят к неотложным позывам к мочеиспусканию и недержание мочи. Мочеточники могут быть идентифицированы на 3D-изображениях, хотя пока не имеется достаточного опыта их проспективного оконтуривания и оценки дозы. Также для контроля функции желудочно-кишечного тракта важно рассмотреть анальный канал и мышцы тазового дна, которые могут быть важны при императивных позывах к дефекации и недержании мочи.

Как естественное развитие, предписание дозы постепенно сместилось от классической точки А к объемам, описанным выше (рис. 2). Индивидуальные планы были созданы для того, чтобы адаптировать 100 % назначенной дозы к объему оставшейся опухоли во время БТ, а не использовать стандартные планы, независимо от размера опухоли. Одним из очень важных параметров гистограммы доза–объем является доза, доставленная в % объема клинической мишени высокого риска, который представляет большую часть мишени. Средняя доза (D50) отражает высокую дозу, доставленную в центральную часть объема клинической мишени высокого риска, которая, предположительно, также необходима для местного контроля. Что касается сообщения параметров гистограммы доза–объем для органов, подверженных риску, для оценки осложнений, было показано, что области с высокими дозами имеют важное значение. Дозу в «горячих»

точках стенок органов (для мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки и кишечника) лучше всего описывать, указывая дозу в виде небольшого абсолютного объема, например, 0,1 см³ (D0,1 см³) и 2 см³ (D2 см³). Кроме того, по данным Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям, доза в точке мочевого пузыря и ректовагинальная доза коррелируют с долгосрочной токсичностью для мочевого пузыря и влагалища; следовательно, их также следует учитывать. Ректовагинальная контрольная точка расположена на уровне пересечения между тандемной и исходной позициями в овоидах или кольце и на 5 мм дорсальнее задней стенки влагалища на оси, перпендикулярной оси тела. Было показано, что доза в ректовагинальной точке коррелирует с вероятностью развития вагинального стеноза [24]. Также индивидуальное планирование помогает снизить риск возникновения ранних лучевых реакций, которые наиболее часто выявляются при проведении БТ: эпителииты слизистой влагалища, циститы, ректиты, энтероколиты [25].

Социальноэкономические факторы, связанные с использованием брахитерапии

Хотя многие страны с низким и средним уровнем дохода работают над улучшением доступа к лечению рака шейки матки, наиболее эффективные методы лечения могут быть недоступны. Поэтому несколько организаций разработали рекомендации по лечению рака шейки матки, ориентированные на регионы с разным уровнем доступности лечения; однако рекомендации часто основаны на консенсусе экспертов, а не на убедительных клинических данных. До тех пор, пока адекватные ресурсы для лучевой терапии не станут доступными, пациенты с местнораспространенным раком шейки матки, получающие лечение в соответствии с этими рекомендациями с ограниченными ресурсами, будут по-прежнему иметь худшие прогнозы по сравнению с пациентами, получающими идеальный режим сочетанной химиолучевой терапии.

Стратегии борьбы с раком шейки матки в странах с низким и средним доходом должны включать рассмотрение вопроса о проведении лучевой терапии в условиях ограниченных ресурсов с учетом конкретных условий. Suneja G. et al показали, что стандарты

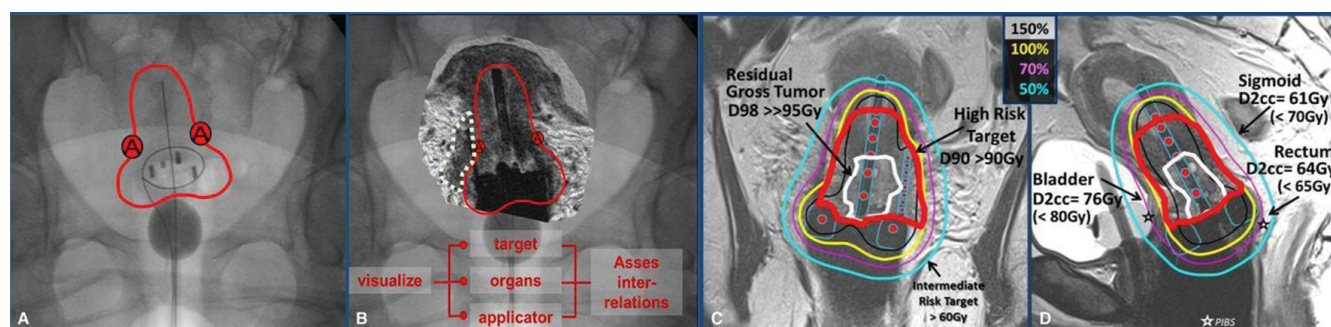


Рис. 2. Вехи в развитии брахитерапии при местнораспространенном раке шейки матки от рентгеновской (двумерной) до адаптивной брахитерапии под контролем МРТ. (А) Двухмерная брахитерапия с использованием рентгенографии. (В) МРТ пациентки с локальным распространенным раком шейки матки с аппликатором in situ, наложенным на рентгеновский снимок той же пациентки и стандартный двухмерный план, предписанный точке А. (С) МРТ больной с местнораспространенным раком шейки матки, у которой визуализируется внутриполостной/внутриканальной тандемно-кольцевой аппликатор. (D) Сагиттальная проекция T₂-взвешенной МРТ той же пациентки, что и на (С), изображающая минимальную дозу облучения

Fig. 2. Milestones in the development of brachytherapy for locally advanced cervical cancer from X-ray (two-dimensional) to MRI-guided adaptive brachytherapy. (A) Two-dimensional brachytherapy using radiography. (B) MRI of a patient with locally advanced cervical cancer with an in situ applicator superimposed on an x-ray of the same patient and a standard two-dimensional plan prescribed at point A. (C) MRI of a patient with locally advanced cervical cancer in which the intracavitary/interstitial tandem - ring applicator. (D) Sagittal view of a T₂-weighted MRI of the same patient as in (C), showing the minimum radiation dose

лечения рака шейки матки необходимо адаптировать к уникальным обстоятельствам отдельных стран, чтобы добиться максимальной эффективности [26]. Suneja et al адаптировали рекомендации Американского общества брахитерапии для проведения БТ в условиях минимальных ресурсов. Серьезной проблемой является отсутствие доступа к передовым технологиям визуализации. Так обстоит дело в Руанде, где большинство пациентов с раком шейки матки стадии от IB до III не могут пройти стадирование КТ из-за небольшого количества сканеров, затрат и длительного времени лечения. Документ включает обширные рекомендации о том, как подходить к таким аспектам, как объем лечения, планирование и размещение аппликатора без визуализации, например, с использованием костных ориентиров, прописывание точек интереса и использование фиксированных конфигураций аппликатора с библиотекой планов или рентгеноконтрастных аппликаторов [26].

Согласно стратифицированным руководствам по клинической практике Американского общества клинической онкологии от 2016 г., районы с БТ, но без ДЛТ, должны быть классифицированы как эквивалентные «базовому» уровню лучевой терапии, определяемому как недоступное лучевое лечение [27]. Износ аппаратов, финансовые ограничения и инфраструктурные мощности – все это важные факторы такого сценария, и они нередки в странах с низким и средним доходом. Одна только брахитерапия с химиотерапией низкими дозами платины с последующей радикальной гистерэктомией остается лишь слабой рекомендацией при заболеваниях IB2 и IIA2.

Ряд исследований способствовал разработке текущих руководств по лучевой терапии рака шейки матки, в основном рассматривая сравнения такие как: хирургия и лучевая терапия, ДЛТ и ДЛТ с БТ, LDR и HDR БТ, а также лечение с химиотерапией или без нее, наряду с дальнейшим уточнением дозирования. Оценка ДЛТ по сравнению с одной только БТ была гораздо менее заметной в исследовании. Тем не менее, эти исторические исследования подтвердили эффективность одной только

БТ при раке шейки матки, поддерживая ее применение в условиях ограниченных ресурсов.

Заключение

Современная радиология представляет специалистам широкий спектр методов, одним из которых является брахитерапия (БТ). Брахитерапия является перспективным направлением в терапии ЗНО шейки матки, однако, её использование во многом ограничено и продолжает постепенно прогрессивно снижаться по всему миру. Причины, связанные с этим, различны: сложная техническая составляющая данной методики, значительные требования к подготовке специалистов БТ, существенная стоимость лечения и другие. Однако необходимо отметить, что большинство современных данных демонстрируют высокую эффективность БТ в комплексной терапии ЗНО шейки матки. Поэтому продолжаются исследования, ставящие своей целью увеличить вовлеченность БТ в стратегию лечения ЗНО шейки матки. Так, многие авторы подчёркивают, что показатели первичной полной ремиссии и 5-летней канцер-специфической выживаемости были значительно выше у пациентов, получавших БТ, чем у тех, кто лечился ДЛТ вместо БТ (92,5 % против 73,3 % и 68,5 % против 35,4 % соответственно). Интересны также современные технические разработки в области БТ, например, применение методов 3D-печати. Новые аппликаторы позволяют повысить конформность проводимой БТ. Представленная методология также дает возможность более качественной подготовки специалистов в области БТ. Важным аспектом распространения БТ и радиологического лечения в целом, а вместе с этим и динамики основных показателей выживаемости всё ещё остаётся социально-экономический фактор. Так, существуют прямые корреляции между совокупным доходом страны и степенью распространения в ней БТ. Некоторые страны почти полностью лишены возможности применения методов БТ в здравоохранении.

В целом, брахитерапия активно развивается, открывая новые горизонты в лечении злокачественных новообразований рака шейки матки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. 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;71:209–249. doi:10.3322/caac.21660.
2. Chrysostomou A.C., Stylianou D.C., Constantinidou A., Kostrikis L.G. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*. 2018;10;12:729. doi: 10.3390/v10120729.
3. Lei, et al. (2020) HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1340–1348. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338.
4. Cervical Cancer: an NCD we Can Overcome. Speech by WHO Director-General, 18 May 2018. Geneva: World Health Organization. 2018. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/cervical-cancer-an-ncd-we-can-overcome>. (Accessed 2.10.2020).
5. Tanderup K., Eifel P.J., Yashar C.M., Pötter R., Grigsby P.W. Curative Radiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer: Brachytherapy Is NOT Optional. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;88;3:537–539. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.011.
6. Mayadev J.S., Ke G., Mahantshetty U., Pereira M.D., Tarnawski R., Toita T. Global Challenges of Radiotherapy for the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2022;32;3:436–445. doi: 10.1136/ijgc-2021-003001.
7. Chargari C., Peignaux K., Escande A., Renard S., Lafond C., Petit A., Lam Cham Kee D., Durdux C., Haie-Méder C. Radiotherapy of Cervical Cancer. *Cancer Radiother.* 2022;26;1-2:298–308. doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.009.
8. Chiew K.L., Chong S., Duggan K.J., Kaadan N., Vinod S.K. Assessing Guideline Adherence and Patient Outcomes in Cervical Cancer. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2017;13;5:e373–e380. doi: 10.1111/ajco.12605.
9. Watanabe T., Mikami M., Katabuchi H., Kato S., Kaneuchi M., Takahashi M., Nakai H., Nagase S., Niikura H., Mandai M., Hirashima Y., Yanai H., Yamagami W., Kamitani S., Higashi T. Quality Indicators for Cervical Cancer Care in Japan. *J. Gynecol. Oncol.* 2018;29;6:e83. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e83.
10. Bauer-Nilsen K., Hill C., Trifiletti D.M., Libby B., Lash D.H., Lain M., Christodoulou D., Hodge C., Showalter T.N. Evaluation of Delivery Costs for External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Using Time-Driven Activity-Based Costing. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018;100;1:88–94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.004.
11. Karlsson J., Dreifaldt A.C., Mordhorst L.B., Sorbe B. Differences in Outcome for Cervical Cancer Patients Treated with or Without Brachytherapy. *Brachytherapy*. 2017;16;1:133–140. doi: 10.1016/j.brachy.2016.09.011.

12. Lanciano R.M., Won M., Coia L.R., Hanks G.E. Pretreatment and Treatment Factors Associated with Improved Outcome in Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: a Final Report of the 1973 and 1978 Patterns of Care Studies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991;20;4:667-676. doi: 10.1016/0360-3016(91)90007-q.
13. Han K., Milosevic M., Fyles A., Pintilie M., Viswanathan A.N. Trends in the Utilization of Brachytherapy in Cervical Cancer in the United States. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;87;1:111-119. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033.
14. Liu Z., Zhao Y., Li Y., Sun J., Lin X., Wang T., Guo J. Imaging-Guided Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: the Main Process and Common Techniques. *Am. J. Cancer Res.* 2020;10;12:4165-4177.
15. Martinez A., Cox R.S., Edmundson G.K. A Multiple-Site Perineal Applicator (MUPIT) for Treatment Of Prostatic, Anorectal, and Gynecologic Malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984;10;2:297-305. doi: 10.1016/0360-3016(84)90016-6.
16. Mahantshetty U., Sturdza A., Naga Ch.P., et al. Vienna-II Ring Applicator for Distal Parametrial/Pelvic Wall Disease in Cervical Cancer Brachytherapy: an Experience from Two Institutions: Clinical Feasibility and Outcome. *Radiother Oncol.* 2019;141:123-129. doi:10.1016/j.radonc.2019.08.004. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31495516> PubMed-Google Scholar.
17. Keller A., Rodríguez-López J.L., Patel A.K., et al. Early Outcomes after Definitive Chemoradiation Therapy with Vienna/Venezia Hybrid High-Dose Rate Brachytherapy Applicators for Cervical Cancer: A Single-Institution Experience. *Brachytherapy.* 2021;20:104-111. doi:10.1016/j.brachy.2020.08.006. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32952053>.
18. Mourya A., Aggarwal L.M., Choudhary S. Evolution of Brachytherapy Applicators for the Treatment of Cervical Cancer. *J. Med. Phys.* 2021;46;4:231-243. doi: 10.4103/jmp.jmp_62_21.
19. Laan R.C., Nout R.A., Dankelman J., van de Berg N.J. MRI-Driven Design Of Customised 3D Printed Gynaecological Brachytherapy Applicators with Curved Needle Channels. *3D Print. Med.* 2019;5;1:8. doi: 10.1186/s41205-019-0047-x.
20. Campelo S., Subashi E., Meltsner S.G., Chang Z., Chino J., Craciunescu O. Multimaterial Three-Dimensional Printing in Brachytherapy: Prototyping Teaching Tools for Interstitial and Intracavitary Procedures in Cervical Cancers. *Brachytherapy.* 2020;19;6:767-776. doi: 10.1016/j.brachy.2020.07.013.
21. Han D.Y., Safigholi H., Soliman A., Ravi A., Leung E., Scanderbeg D.J., Liu Z., Owringi A., Song W.Y. Direction Modulated Brachytherapy for Treatment of Cervical Cancer. II: Comparative Planning Study with Intracavitary and Intracavitary-Interstitial Techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;96;2:440-448. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.015.
22. Tanderup K., Nesvacil N., Kirchheiner K., Serban M., Spampinato S., Jensen N.B.K., Schmid M., Smet S., Westerveld H., Ecker S., Mahantshetty U., Swamidas J., Chopra S., Nout R., Tan L.T., Fokdal L., Sturdza A., Jürgenliemk-Schulz I., de Leeuw A., Lindegaard J.C., Kirisits C., Pötter R. Evidence-Based Dose Planning Aims and Dose Prescription in Image-Guided Brachytherapy Combined with Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2020;30;4:311-327. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.008.
23. Mahantshetty U., Poetter R., Beriwal S., Grover S., Lavanya G., Rai B., Petric P., Tanderup K., Carvalho H., Hegazy N., Mohamed S., Ohno T., Amornwichee N. IBS-GEC ESTRO-ABS Recommendations for CT Based Contouring in Image Guided Adaptive Brachytherapy for Cervical Cancer. *Radiother Oncol.* 2021;160:273-284. doi: 10.1016/j.radonc.2021.05.010.
24. Villafranca E., Navarrete P., Sola A., Muruzabal J.C., Aguirre S., Ostiz S., Sanchez C., Guarch R., Lainez N., Barrado M. Image-Guided Brachytherapy in Cervical Cancer: Experience in the Complejo Hospitalario de Navarra. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2018;23;6:510-516. doi: 10.1016/j.rpor.2018.09.006.
25. Солодова А.Н., Завьялов А.А., Сухова М.Ю. Ранние лучевые реакции при проведении адъювантной брахитерапии рака шейки и тела матки // Сборник статей в научно-практической конференции «Научный авангард» и межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2023. С. 252-256. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50413119&pff=1>. (Дата обращения 08.06.2023 г.). [Solodova A.N., Zavyalov A.A., Sukhova M.Yu. Early Radiation Reactions During Adjuvant Brachytherapy for Cervical and Uterine Cancer. Collection of Articles from the Scientific-Practical Conference "Scientific Avant-Garde" and the Interuniversity Olympiad of Residents and Graduate Students. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2023. P. 252-256. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50413119&pff=1>. (In Russ.)].
26. Suneja G., Brown D., Chang A., Erickson B., Fidarova E., Grover S., Mahantshetty U., Nag S., Narayan K., Bvochora-Nsingo M., Viegas C., Viswanathan A.N., Lin M.Y., Gaffney D. American Brachytherapy Society: Brachytherapy Treatment Recommendations for Locally Advanced Cervix Cancer for Low-Income and Middle-Income Countries. *Brachytherapy.* 2017;16;1:85-94. doi: 10.1016/j.brachy.2016.10.007.
27. Chuang L.T., Temin S., Camacho R., Feldman S., Gultekin M., Gupta V., Horton S., Jacob G., Kidd E.A., Lishimpi K., Nakisige C., Nam J.-H., Sheung N.Y., Small W., Thomas G., Berek J.S. Management and Care of Women with Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J. Glob. Oncol.* 2016;2:1-30.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.07.2023. **Принята к публикации:** 27.08.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.07.2023. **Accepted for publication:** 27.08.2023.