



Проблемы в лечении рака шейки матки

А.В. Столбовой^{✉1}, Н. Ислим¹, И.Е. Лойко², Д.П. Зверева², С.С. Собина¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Европейский медицинский центр, Москва, Россия

[✉]lefortovo@hotmail.com

Аннотация

Актуальность совершенствования лечения рака шейки матки (РШМ) объясняется тем, что это одна из самых частых злокачественных болезней у женщин с пиком заболеваемости около 25–44 лет и с неизменно высокой смертностью. Радиотерапия составляет основу лечения, которая при РШМ обладает особенностями, практически не присущими другим онкологическим заболеваниям. Отечественными и зарубежными онкологами накоплен значительный опыт по лечению больных с этой болезнью, который на разных этапах времени обобщался как в научной литературе, так и в официальных стандартах. На фоне сильного прогресса в самом лучевом лечении и при совершенствовании хирургического и медикаментозного лечения накопилось немало обновлений и добавлений к ранее опубликованным данным по этим вопросам. Несмотря на это, смертность от РШМ растет. Исходя из нужд практической медицины имеется потребность проанализировать проблемы лечения РШМ с позиций сегодняшнего дня. Интересно выяснить, как сегодняшние официальные требования и новые научные данные согласуются между собой. Каковы сегодня представления о дозо-объемных соотношениях в радиотерапии, необходимых для излечения и для предупреждения осложнений, насколько оправданы утвержденные стандарты и последние рекомендации исследователей? Есть и другие основания для опубликования комментариев к ранее изданным положениям.

Ключевые слова: рак шейки матки, дистанционная лучевая терапия, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия, стандарты, химиотерапия.

Для цитирования: Столбовой А.В., Ислим Н., Лойко И.Е., Зверева Д.П., Собина С.С. Проблемы в лечении рака шейки матки. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 59–68. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00448

Issues in the treatment of cervix uteri

Alexander V. Stolbovoy^{✉1}, Nidal Islim¹, Ilya E. Loiko², Darya P. Zvereva², Svetlana S. Sobina¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²European Medical Center, Moscow, Russia

[✉]lefortovo@hotmail.com

Abstract

The actuality of perfection of patient's management with cervix cancer explains by one of the most value of this disease in women with peak of morbidity nearly 25–44 years and with continuously high mortality. Radiotherapy is the base of treatment, which in this case has peculiarity practically no inherent in other cancers. Russian and foreign oncologists saved up great experience in the treatment of patients with cervix uteri which was summarized in scientific literature, official standards and practical guidelines. There were a lot of news and additions on a background of impetuous progress in the radiotherapy oneself and at one time with progress in surgery and chemotherapy. Reasoning from needs of practical medicine we have to analyze it from nowadays positions. It is interesting to know what is official standards and scientific news and their interaction.

Keywords: cervix uteri, combined radiotherapy, brachytherapy, standards of the treatment.

For citation: Stolbovoy A.V., Islim N., Loiko I.E., Zvereva D.P., Sobina S.S. Issues in the treatment of cervix uteri. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (7): 59–68. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00448

По данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии совместно с МНИОИ им. А.П. Герцена на 2023 г. [1], в которых даны «грубые, стандартизованные» показатели заболеваемости и смертности в массиве населения России, в структуре женской заболеваемости злокачественными новообразованиями рак шейки матки (РШМ) составляет 4,6%. Согласно доступной статистике [2] за более ранний период летальность от РШМ в течение года с момента установления диагноза высока и равна 11,9%. В абсолютных числах в 2009 г. РШМ в России заболели 14 351 женщина, в 2014 г. – 16 130, в 2019 г. – 17 503. Получается, за 10 лет прирост 3152 заболевания или увеличение на 22%. Согласно документу, средний возраст заболевших 52 года, но максимум заболеваемости приходится на возраст 25–44 года. В структуре смертности женщин от злокачественных новообразований РШМ принадлежало 4,7% на

2019 г. По опубликованным в 2023 г. данным [3], в структуре женской заболеваемости злокачественными новообразованиями РШМ стоит на пятом месте среди 44 изученных нозологических форм, при этом у 1/3 больных он диагностируется в III–IV стадии [1]. Эти цифры «женской» статистики говорят о большой социальной значимости и актуальности разработки методов улучшения лечения РШМ.

Отечественными и зарубежными онкологами накоплен значительный опыт по лечению больных с РШМ, который на разных этапах времени обобщался как в научной литературе, так и в официальных стандартах. На сегодня накопилось немало обновлений и добавлений к ним, причем, что немаловажно, на фоне сильного прогресса в хирургическом, лучевом и медикаментозном лечении. Исходя из нужд практической медицины, имеется потребность проанализировать их с позиций сегодняшнего дня. Интересно выяснить, каковы сего-

дняшние официальные требования, как они согласуются с новыми научными данными и в чем эти данные заключаются? Каковы сегодня представления о дозо-объемных соотношениях в радиотерапии, необходимых для излечения и для предотвращения осложнений, насколько оправданы официальные стандарты и рекомендации исследователей? Есть и другие основания для опубликования комментариев к ранее изданным положениям.

В настоящее время в России действуют утвержденные Минздравом России рекомендации по лечению РШМ у взрослых в виде стандарта ID:537. На фоне онкологического прогресса в целом в стандарте сказано, что рост показателя смертности от РШМ у больных в возрасте 35–59 лет за 20 лет вырос на 85,2%. При своей важности тема широка и многогранна, недоступна для изложения на страницах одной статьи, поэтому здесь только первая часть нашего материала. Прежде всего, нужно понять, что не работает на улучшение результатов лечения.

Лечение РШМ, как и лечение большинства злокачественных заболеваний, осуществляется лучевым, хирургическим и медикаментозным методами. На сегодняшний день считается доказанным, что оперативное лечение в чистом виде возможно (показано) только при минимальных, поверхностных опухолях, когда их стромальная инвазия не превышает 5 мм, распространение по поверхности не более 7 мм и когда нет дополнительных факторов риска недоленности. То есть хирургическая операция в самостоятельном значении возможна только в стадиях IA1 и IA2 (TNM-8th ed./FIGO-2019) [4] при условии ее выполнения без остатка опухоли в краях резекции, когда у больной нет поражения параметрия и метастазов в лимфатических узлах. Однако хирургическое лечение возможно и при стадии IB2, но, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России (стандарт ID: 537, 2020 г.) [5], первым вариантом лечения надо считать лучевой с или без медикаментозной поддержки. И далее при увеличении стадии заболевания центр тяжести надежд на излечение, вся интенсивность лечебных мер все больше и больше принадлежат лучевому лечению. Цитостатики при этом тоже усиливают свою роль, но всегда как дополнение к радикальному воздействию ионизирующим излучением. Аналогичные принципы лечения подтверждаются и в издании, призванном стать «настойкой книгой радиотерапевтов», – «Стандарты лучевой терапии» (2019 г.) [6], а также заложены в клинические алгоритмы National Comprehensive Cancer Network – NCCN (v.1.2024) [7].

Проводя анализ проблемы, сначала процитируем руководящий документ «Стандарт ID: 537» (2020 г.) [5]. В нем сказано: «Лучевая терапия при РШМ состоит из дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и ХТ (препараты платины) с последующей брахитерапией или самостоятельной ДЛТ и брахитерапии... Конформное облучение (такое как IMRT, стереотаксическое облучение) не заменяет применение брахитерапии в рутинной

клинической практике лечения пациенток с распространенными формами РШМ... Для 2D-брахитерапии контроль расчета дозы остается по точке А. Суммарная доза в точке А должна быть ≥ 75 Гр (EQD2) при малых CTV-TNR (≤ 3 см) и выше при CTV-TNR (> 4 см). Рекомендуемые точки ограничения для 2D-брахитерапии и объемы 3D для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, сигмовидной кишки должны основываться на опубликованных клинических рекомендациях», какowymi Минздравом России признаются рекомендации (GYN) GEC ESTRO II (Pötter R. и соавт., 2006) [9]. Исходя из них далее в клинических рекомендациях Минздрава России говорится: «Внутриполостная лучевая терапия (брахитерапия) занимает определяющий и обязательный этап лечения, при котором заданный локальный объем облучения получает максимальную дозу воздействия, практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. Таким образом, проведение брахитерапии является основным методом в локальном контроле над РШМ. При брахитерапии учитываются объемы для мишени: резидуальный (остаточный) объем опухоли шейки матки GTV-Tres (после этапа химиолучевой терапии), адаптивный клинический объем опухоли высокого риска CTV-TNR (включает всю шейку матки и остаточную опухолевую инфильтрацию), а также клинический объем промежуточного риска CTV-TIR... Суммарные дозы облучения при брахитерапии эквивалентны 40–45 Гр, подводимые в режиме классического фракционирования дозы (EQD2). Таким образом, суммарные дозы полного курса ЛТ, включающего ДЛТ и брахитерапию, составляют 85–90 Гр (EQD90) на CTV-TNR (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. Точка А должна являться отправной точкой для оптимизации плана облучения, хотя точка А трансформировалась в отчетность значений распределения дозы по объемам».

Несмотря на справедливость положений, представленных в большой цитате, стиль которых может быть понятен хорошо подготовленному радиотерапевту, сегодня уже нельзя не вступить в полемику с ними. Во-первых, рекомендации ориентируются на данные (GYN) GEC ESTRO II 2006 г. [8], хотя в 2010 г. уже были опубликованы материалы (GYN) GEC ESTRO III [9], а в 2012 г. – (GYN) GEC ESTRO IV [10]. Более того, весь перечисленный комплекс международных рекомендаций был последовательной подготовительной работой к итоговому Докладу Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (МКРЕ) по лечению РШМ, который был полностью разработан и опубликован в 2016 г. под №89 [11]. Во-вторых, в цитате показано использование несколько измененной международной терминологии, затрудняющей практическое применение справедливых в принципе положений. Время идет, радиотерапия РШМ меняется, и мы

должны исследовать сегодняшнее положение дел, перспективы и восстановить международную радиотерапевтическую терминологию.

В современной лучевой терапии раковых опухолей по радикальным программам излечивающими дозами ионизирующего излучения для опухолей, превышающих по размерам критерий T1, считаются суммарные дозы не менее 70 Гр при классическом фракционировании. Излечивающая доза при лучевом лечении РШМ, согласно цитированным выше литературным источникам, составляет 85–90 Гр и более. Примерно такого же мнения придерживаются S. Damast и соавт. (2021 г.) [12] – суммарная доза, эквивалентная дозе, подведенной фракциями по 2 Гр (EQD2), от дистанционного и брахитерапевтического компонентов должна быть больше 80 Гр. Для плохо отвечающих на облучение и размером более 4 см опухолей эта доза должна быть больше 85 Гр.

Средняя рекомендуемая A. Viswanathan и соавт. (2012 г.) [13] эквивалентная (EQD2) суммарная доза излучения от ДЛТ+брахитерапия в них для точки А оказалась при стадиях РШМ IB–IIA 78,9 Гр, при стадиях IIB–IVA – 83,3 Гр. Нормализация дозы от брахитерапевтического компонента делалась по формуле:

$nd(1+d) / \alpha/\beta \div 1,2$, где n – количество фракций, d – доза за фракцию, $\alpha/\beta=10$.

Дистанционный компонент составлял при IB–IIA стадиях 45 Гр, а при IIB–IVA стадиях – 50,4 Гр. Остальная доза: HDR-ВТ в среднем по 5,5–6,0 Гр \times 5 фракций.

«Суммарная очаговая доза (СОД) в зоне опухоли от дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии должны составлять 80–90 Гр при самостоятельной лучевой терапии и 55–60 Гр при послеоперационной сочетанной лучевой терапии. При метастатическом поражении лимфатических узлов таза облучение прицельно доводят до СОД 60 Гр» – написано в «Стандартах лучевой терапии» [6].

Подвести такую дозу к содержащим опухолевые клетки тканям дистанционно до последнего времени не представлялось возможным из-за их подвижности и возникающей недопустимой дозой нагрузки на здоровые органы, расположенные в тесном контакте с зоной злокачественного поражения. Отсюда издавна основу лечения РШМ составляет сочетанная лучевая терапия (СЛТ), что закреплено в вышеупомянутых «Рубрикаторе» Минздрава России [5], «Стандартах» [6] и алгоритмах NCCN [7]. То есть облучение должно проводиться последовательным сочетанием наружных пучков излучения и введением радиоактивных источников внутрь матки, во влагалище и в ткани. Грубо говоря, сначала дистанционно облучаются большие объемы, включающие и клинически выявленные опухоли, и объемы субклинического распространения злокачественного роста, а затем проводится брахитерапия на остаточную опухоль (брахитерапевтический буст). Необходимость продолжения облучения метастазов до радикальной дозы тоже имеется в виду, хотя методы их облучения и необходимые дозы до конца не ясны. Те

60 Гр, которые упомянуты для этого в стандартах и алгоритмах, не согласуются с видами лечебных неудач. Кроме того, нет конкретного описания регионарных объемов, в которые надо подводить дозу излучения для достижения цели лечения. Эти объемы (levels) обычно доступны только в специализированных статьях, например у T. Toita и соавт. (2011 г.) [14]. Важность сведений об этом усиливается, если учесть, что в TNM-8 поддиафрагмальные парааортальные метастазы исключены из категории M и относятся теперь к регионарным, т.е. требуют радикального лучевого воздействия.

Несмотря на приведенные принципы, заложенные в авторитетных изданиях, в них допускаются исключения. Пациенткам с РШМ стадии IA1 с противопоказаниями к хирургическому лечению или по желанию пациентки рекомендуется проводить лучевую терапию. Эту рекомендацию поддерживают P. Benedetti-Panici и соавт. (2002 г.) [15] на основе большого многоцентрового рандомизированного исследования. При этом уточняется, что и при IA2 стадии (стромальная инвазия >3 и ≤ 5 мм) с противопоказаниями к хирургическому лечению или по желанию пациентки тоже рекомендуется проводить сочетанное лучевое лечение.

Обширным метаанализом, проведенным N. Datta и соавт. (2018 г.) [16], подтверждается второе исключение из стандартной радиотерапевтической тактики, говорящее о том, что пациенткам с РШМ стадий IB1 и IIA1 (IB1, IB2, IIA1 – FIGO-2019, опухоль размером <4 см), опять же при невозможности проведения хирургического лечения по медицинским противопоказаниям или по выбору пациентки, рекомендовано проведение лучевой терапии / химиолучевой терапии по радикальной программе, что подтверждено «Практическими рекомендациями» Российского общества клинической онкологии [17].

Реальная клиническая практика показывает, что стандартную официальную программу не удастся осуществить довольно большому числу больных. В основном это случается из-за невозможности проведения внутрисполостного/внутриканального этапа облучения и тогда больные попадают в критическое положение, угрожающее смертью от неизлеченного рака. Обычно внутрисполостной этап лучевого лечения не удается провести из-за невозможности ввести эндостат в закрытый после дистанционного этапа остаточной опухолью цервикальный канал. Бывает также обратная ситуация, когда после хорошего регресса опухоли на первом этапе химиолучевого лечения вместо цервикального канала получается большая полость, в которой нельзя однообразно и стабильно расположить эндостат с источником излучения. Невозможность ввести или фиксировать эндостат у L. Barraclough [18] встретилась у 59% больных.

Есть немало других обстоятельств, препятствующих осуществлению внутрисполостного/внутриканального этапа. В некоторых учреждениях, которым придется лечить больных с РШМ, нет реальной возможности проводить брахитерапию или проводить ее правильно.

Учитывая трудности, с которыми сталкивается на практике радиотерапевт на брахитерапевтическом этапе лучевого лечения РШМ, некоторые врачи в борьбе за жизнь больной давно старались обойти считавшиеся незбылемыми указания путем замены его на продолжающееся дистанционное облучение. Но в 1970 г. [19] написали: «Большинство сообщений о сериях больных РШМ, леченых только наружным облучением, фрагментарно» и представили результаты такого лечения 108 больных в University of Texas M.D. Anderson Hospital и в Tumor Institute of Houston. В их серии наблюдений «Большинство из 84 больных со стадией III или IV не подходило для дополнительного лечения радиом из-за распространенности болезни. Несколько больных от такого лечения отказались. Было 24 больных с менее продвинутой болезнью, которым внутриволостной радий не применялся, потому что: а) узкие своды влагалища, б) культя шейки слишком коротка, чтобы принять радиевые источники, в) латерализованная тазовая болезнь (стадия III), эффективность лечения которой радиом сомнительна». Авторы продемонстрировали методику дистанционного облучения и установили необходимость не менее 5000–7000–8000 рад (на таз–область шейки–буст) в зависимости от стадии.

«Справочник лучевого терапевта» (2020 г.) [20], выпущенный Национальным медицинским исследовательским центром радиологии Минздрава России и Ассоциациями онкологов и терапевтических радиационных онкологов (АОР и РАТРО), констатирует пятилетнюю выживаемость больных РШМ при I ст. – 88,8%, при II ст. – 74%, при III ст. – 51,4%, при IV ст. – 7,8%.

International agency for research on cancer (IARC) в своем «World Cancer Report» за 2020 г. ставит РШМ на четвертое по частоте место среди всех видов рака в мире у женщин. По его данным, в 2018 г. в мире выявлено 579 тыс. новых случаев и 311 тыс. женщин умерли от этой болезни. В 2020 г. в мире зарегистрировано уже более 604 тыс. новых случаев РШМ [21].

Мы в начале статьи уже сказали о значении этой статистики, но в литературе также говорится и о том, что на самом деле за ними кроется еще большая трагедия, социальная катастрофа, обостряющая актуальность темы. Максимум заболеваемости смертельно опасной болезнью приходится на возраст 25–44 года: семьи рушатся, дети остаются сиротами. Процесс же лучевого лечения остается с множеством жизненно важных нерешенных проблем.

Какова выживаемость больных при РШМ? Ответ на этот вопрос прост, если посмотреть раковый регистр, но, если сделать анализ по стадиям и способам лечения, по учреждениям, получается существенная разница в цифрах даже в одинаковые годы.

О.А. Кравец в 2010 г. [22] опубликовала сравнительный анализ эффективности СЛТ РШМ по непосредственным и отдаленным результатам в зависимости от активности источников излучения для внутриволостного этапа: высокой активности (иридий-192, кобальт-60) и средней активности (цезий-137). Средние показате-

тели пятилетней безрецидивной выживаемости у больных РШМ II стадии в группе с ^{192}Ir – 74,2%, с ^{60}Co – 71,8% и с ^{137}Cs – 54,8%. Общая пятилетняя выживаемость в возрасте старше 49 лет оказалась выше в группах с ^{60}Co и ^{192}Ir – 73,7% и 88,4% по сравнению с пациентками в возрасте до 49 лет – 58,7% и 37,5% соответственно. Результаты общей и безрецидивной пятилетней выживаемости больных с III стадией трех изучаемых клинических групп статистически были не различимы и составили в группе ^{60}Co – 49,2% и 41,5%, в группе ^{137}Cs – 59,2% и 43,2% и в группе с ^{192}Ir – 53,8% и 45,2% соответственно. Анализ также показал, что химиолучевая терапия местно распространенного РШМ позволяет улучшить продолжительность жизни больных только в первые годы наблюдения по сравнению с группой только лучевой терапии.

Проанализировав результаты СЛТ 323 пациенток с РШМ I–IVa стадий [23] за 5 лет наблюдения, у 112 (34,7%) обнаружили рецидив. Он возникал в основном в первые 2 года после завершения лечения.

L. Coia и соавт. [24] обобщили результаты лучевого лечения РШМ в национальном масштабе (США). Изучены исходы лечения 565 больных по литературным данным. Безрецидивная пятилетняя выживаемость при I стадии составила 74%, при II стадии – 56%, при III стадии – 33%. Однако они обнаружили несколько статей из учреждений с большой онкогинекологической практикой, например, статью [25], обобщившую двадцатилетние итоги работы в Mallinckrodt Institute и показавших еще лучшие результаты. В этой статье у С. Perez и соавт. безрецидивная выживаемость в течение пяти лет была при Ia стадии 100%, при Ib – 85%, при IIa – 70%, при IIb – 68%, при III стадии – 45%. Большинство рецидивов случались в первые 2–3 года. Таким образом, в этой короткой части обзора статистики показателей пятилетней выживаемости в примерно один исторический период мы видим разброс: I стадия 100–74%, II стадия 74–54%, III стадия 59–33%. Разброс показателей говорит не только о неоднородности лечения, но и о неудовлетворительных результатах, и о необходимости его научного и методического совершенствования.

Одним из решающих факторов, определяющих успех лучевого лечения РШМ, считается неадекватное подведение дозы излучения по краям опухоли от брахитерапевтического компонента [26–28].

Э.Ж. Шакирова и Д.И. Зидиханов (2021 г.), проведя анализ отечественной и иностранной литературы, делают вывод, что основная причина летальности после лучевой терапии местно-распространенного РШМ – это локальные рецидивы. Они развиваются у 30–50% пациенток даже при видимом первичном лечебном эффекте [29].

Группа ученых из Канады и Австралии [30] поставили перед собой задачу объединенными усилиями изучить, какую пользу принесет радиотерапия в популяции больных с гинекологическим раком, если они будут лечиться на основе доказательных руководств.

Проводя эту работу, они установили, что общий местный контроль опухоли при РШМ всех стадий составляет 33%, общая (средняя) выживаемость в течение двух лет – 26%, а в течение пяти лет – 18%. Авторы установили, если бы все в популяции с этим заболеванием лечились на основе доказательных руководств, это увеличило бы представленные цифры примерно на 5%. На самом деле их результаты выглядят низкими, но это, видимо, можно объяснить тем, что они взяты для сравнения из общей онкологической выборки, в которую входили и многие другие нозологические формы. Если учесть наличие учреждений с крайне ограниченными возможностями лучевого лечения РШМ, можно думать, что переход их на базу, позволяющую проводить лечение на высоком современном уровне, принесет пользу, далеко уходящую за 5%.

По данным [31], если следовать лучшим достижениям, то хотя бы в одном курсе радиотерапии нуждается 58% больных с РШМ, причем это касается не только тех больных, у которых радиотерапия незаменима, но и тех, которые не могут перенести другое лечение и тех, у кого радиотерапия первично проводится по паллиативным показаниям. Реально же по их данным радиотерапевтическую помощь при первой стадии вместо идеальных 34% получают в южной Австралии 29%, в США – 26–21%. При второй стадии вместо идеальных 89% в южной Австралии получают 88%, в США – 84–79%. При третьей стадии вместо 100% получают 88% и 85–74% при четвертой вместо 100–69% и 70–68% соответственно.

Проблема РШМ в мире настолько актуальна, что ей был посвящен Пункт 11.4 повестки дня 73-й Сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 3 августа 2020 г. [32], называвшийся «Глобальная стратегия по ускорению элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения и установленные в ней цели и задачи на период 2020–2030 гг.». Сессия «Настоятельно призывает государства-члены осуществить мероприятия, рекомендованные в глобальной стратегии по ускорению элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения, адаптируя их к национальным условиям и приоритетам, в рамках деятельности по укреплению систем здравоохранения и обеспечению всеобщего охвата услугами здравоохранения». Сессия отметила свою глубокую обеспокоенность значительным бременем заболеваемости и смертности от РШМ и связанными с ним страданиями и стигматизацией женщин, семей и сообществ. Отсюда еще раз исходит необходимость глобально или хотя бы в национальном масштабе проанализировать сегодняшнее состояние дел в радиотерапии РШМ, и эта задача не на одну статью, она будет решаться в ближайших уже готовых наших публикациях.

Известное обстоятельство, что в лучевой терапии определенному уровню успеха сопутствует определенный уровень осложнений. В онкогинекологии это обстоятельство особенно контрастно. В вышеупомянутой статье L. Coia и соавт. (1990 г.) [24] исследованы тяже-

лые осложнения, т.е. требовавшие госпитализации для лечения, хирургической операции или приведшие к смерти. Среди них самым частым (43%) была кишечная непроходимость. Очень важный фактор, определяющий выживаемость и местные неудачи, – параметральное распространение опухоли. Кроме самой величины распространения важна его одно- или двусторонность, и этот факт должен обязательно отражаться в диагнозе. Другими частыми тяжелыми осложнениями были свищи (16%), кровотечения (14%), проктиты (17%), циститы (12%). Ссылаясь на аналогичное национальное исследование [33], сделанное на 7 лет раньше, L. Coia и соавт. пишут, что использование брахитерапии по сравнению с только дистанционным облучением снижает число рецидивов в 4 раза. Так как авторы основным видом неудач считают местный рецидив, они сделали вывод, что необходимо искать новые стратегии в лечении, которые позволят улучшить местное подавление рака. Для изучения поглощенных доз у L. Coia и соавт. [24] использовалось понятие «парацентральная точка», как описано в статье [33]. Это точка справа и слева от цервикального канала, примерно соответствующая известной точке А.

J. Rodriguez-Lopez и соавт. (2021 г.) [34] обращают внимание радиогинекологов на ятрогенное осложнение, которое, несмотря на тяжелые последствия, почти не обсуждается в специализированной литературе. Это радиационно индуцированный стеноз мочеточника. Ориентируясь на доступную литературу, в статье приводится частота этого осложнения через три – пять лет соответственно от 1% до 5% при двумерном планировании брахитерапии и 1,7–2,1% при облучении под контролем визуализации (Image-Guided Brachytherapy, IGBT). В зоне особенно высокого риска находятся больные с предшествующим гидронефрозом. В исследовании выявлено, что стеноз мочеточника с повышенной вероятностью наблюдается в случаях, когда на этапе брахитерапии не удается подвести адекватную дозу к мишени только внутрисполостным облучением и к нему приходится добавлять интерстициальное. Выявленный дозовый порог для мочеточника по EQD2 с вероятностью его стеноза 7,5% составляет менее 77 Гр на 0,1 см³, а при дозе ≥ 77 Гр вероятность возрастает до 28,6%.

Обобщение результатов изучения больших когорт больных, сделанное [35], выявило, что после химиолучевого лечения РШМ, включающего брахитерапию, у 14–21% развиваются отдаленные метастазы во внутренних органах и примерно у 9–12% в парааортальных лимфатических узлах. Рецидивы в первичном очаге и тазовых лимфатических узлах выявлены у 13% больных. По данным [36] и [37], результаты лечения больных с метастазами вне поля облучения лучше, когда им проводится облучение радикальными дозами, чем когда они получают химиотерапию содержащими платину цитостатиками и бевацизумабом.

Согласно литературному исследованию [35] выживаемость больных с отдаленными метастазами или местными рецидивами на фоне стандартной химиоте-

рапии составляет примерно год. Добавка к ней бевацизумаба увеличивает этот срок примерно до 16 мес. Добавка облучения в определенной группе больных с рецидивами в лимфатических узлах увеличивает выживаемость до 36 мес. В своей статье авторы исследовали способы лечения олигометастатического или олигорецидивирующего РШМ в 22 онкологических центрах, в 77,3% которых рекомендуют стереотаксическую радиохимию, причем в 63,7% по радикальной программе. Воздействию подлежали метастазы в печень, легкие, в средостение, в надключичные лимфатические узлы, головной мозг и кости. В исследовании [38] такой подход увеличил безрецидивную выживаемость до 21,7 мес, а общую выживаемость до 50,7 мес при 3% осложнений III степени тяжести. До недавнего времени такие больные нередко подлежали «наблюдению онколога по месту жительства» и им проводилось паллиативное симптоматическое лечение. В действующем стандарте это индивидуальная опция из разряда исключений.

Ушло время, когда для лечения РШМ применялись только хирургическая операция и примитивное облучение. Теперь четко определены зоны ответственности хирургов и радиотерапевтов, их методы достигли нового высокого совершенства, отработаны вопросы взаимодействия. Теперь к лучевому и хирургическому лечению добавилась высокоспециализированная и эффективная цитотоксическая химиотерапия, эндокринная и иммунотерапия. Облучение теперь проводится на фоне комплексной органоспецифической модификации ответа организма на облучение. Перед врачами по-новому встали вопросы отдаленных ятрогений и качества жизни все увеличивающейся популяции выживших. По-новому теперь рассматриваются вопросы паллиативного лечения, причем часть их перешла в область радикального лечения. Стандарты теперь часто устаревают в процессе подготовки к опубликованию.

Т.Ф. Девятченко и соавт. (1995 г.) (цит. по [39]), проанализировав локализации рецидивов РШМ у 240 больных, выявили, что больше всего их – 36,2% – в параметральной клетчатке. На втором месте область первичной опухоли – 23%. Переход на тело матки – 11%. Отдаленное метастазирование во внутренние органы оказалось равным 21,4%, а в регионарные лимфатические узлы – 8,7%. Получается: $36,2+23+11=70,2\%$. Авторы другого исследования [30] установили, что общий местный контроль опухоли при РШМ всех стадий составляет всего 33%, что согласуется с выводами [29]. Так какова же эффективность брахитерапевтического буста, этой неотъемлемой, аксиоматической части сочетанного лучевого лечения, если основа неудач – это принципиально местные рецидивы?

Получается необъяснимая стабильность противоречия: внутриволостное облучение в СЛТ имеет целью недопущение местного рецидива, а он оказался основным видом неудач. Значит, утверждение о незаменимости брахитерапии не безупречно? Сомнения в этом вызывают возмущение у довольно большого числа онкогинекологов, но нельзя же отменить факты.

Важное значение в понимании путей совершенствования лучевого лечения РШМ имеет анализ не только формальных результатов в зависимости от метода облучения, но и влияния дозо-объемных отношений на соотношение излечение/осложнение. По данным Р. Ferreira и соавт. (1999 г.) [40], ссылающихся на национальную систему учета злокачественных заболеваний в Бразилии, в их стране РШМ составляет 20% от всех злокачественных болезней у женщин. Поддерживая известное положение о необходимости СЛТ, авторы, не выходя из большой когорты опытных радиогинекологов, опять сразу оговариваются: не всем больным можно провести брахитерапевтический этап облучения и тогда надо проводить дистанционное облучение (ДЛТ) по радикальной программе. У них под наблюдением с 1980 по 1997 г. было 1234 больных с РШМ, леченных ионизирующим излучением. Из них в исследование вошли 186 человек со стадией IIIВ. Брахитерапию не удалось провести 109 больным, это 59% со стадией IIIВ. Причины: большая остаточная опухоль, узкое влагалище, опухолевая язва во влагалище, прорастание в соседние органы, полость матки не подходит для установки аппликатора, непереносимость брахитерапии. Среди других причин были: тазовые абсцессы, психические заболевания, личное решение больной, сопутствующие болезни и другое. В этих случаях дистанционно box-методом облучался таз и передне-задними противолежащими полями парааортальные лимфатические узлы до СОД 45–50 Гр на 8 МэВ-ном линейном ускорителе классическим фракционированием без срединного блока. Далее средние отделы таза продолжали облучать уменьшенными передне-задними противолежащими пучками в том же режиме фракционирования сокращающимися полями до СОД в этой зоне сначала 60 Гр и затем 70 Гр. Общая средняя, пятилетняя и десятилетняя выживаемость в группе ДЛТ оказалась равной 18 мес, 25,8% и 15,6% и в группе СЛТ 32 мес, 41,1% и 22,5% соответственно. Пяти- и десятилетняя безрецидивная выживаемость в группах ДЛТ и СЛТ оказалась 24,7%, 14,8% и 35,5%, 23,5% соответственно, а среднее время возникновения рецидивов было 3 и 10 мес соответственно. В группе СЛТ было 5,4% осложнений, но все они были тяжелыми. На одно лучевое осложнение III степени пришлось четыре осложнения IV степени – ректовагинальные (2) и везиковагинальные (1) свищи и перфорация сигмовидной кишки (1). В группе только ДЛТ было 7,3% осложнений, в числе которых IV степень была представлена идентичным с СЛТ набором, но было еще 4% осложнений III и IV степени.

Подтверждается хорошо известный исторический вывод: результаты лечения РШМ методом ДЛТ на конец 1990-х годов неизменно хуже, чем при СЛТ. Посмотрим, что получилось позже на другой методической и аппаратной основе.

S. Yahya и соавт. (2015 г.) [41] проводили дистанционный этап облучения примерно по тем же принципам, что и Р. Ferreira с соавт. [40], но в более совершенном виде за

счет использования лучшего облучателя с многолепестковым коллиматором. У них результатом сочетанной химиолучевой терапии трехлетняя выживаемость при I, II и III стадиях РШМ получилась равной 89%, 76% и 41% соответственно, было 9% местных рецидивов в тазу и средняя частота поздних осложнений 23%.

L. Barraclough и соавт. (2008 г.) [18] изучили исходы химиолучевого лечения больных с РШМ в Christie Hospital, Manchester, United Kingdom, лечившихся там в период с 1996 по 2004 г., которым по разным причинам не смогли провести брахитерапию, и они лечились только дистанционно. Недоступный брахитерапевтический этап был заменен, как выразились авторы, внешним бустом. Кроме исходов было проведено глубокое сравнительное изучение дозо-объемных соотношений. Средний объем буста, производимого наружными пучками излучения был 281 см³, что значительно больше 127 см³, облучаемых внутриволостным методом с использованием центрального метростата и средних овоидов. Это объясняется необходимостью дополнительных краев, добавляемых к СТВ, с учетом ошибок в укладках и подвижности органов, но также многие эти больные имели большие объемы остаточных после ДЛТ опухолей, часто распространяющихся до стенок таза. В некоторых случаях остаточная опухоль была настолько массивна, что подведение к ней 95%-ной дозы внешними пучками оказывалось потенциально лучше, чем внутриволостным методом. Несмотря на это, дистанционное облучение удавалось проводить без превышения толерантных доз на критические органы, и оно не продемонстрировало избыточной токсичности. Только у одной больной из 27 она достигла III степени, поэтому СОД внешнего буста удавалось доводить до 20–25 Гр. Продemonстрировано достижение высоких результатов. Трехлетняя выживаемость при стадиях I, II и III соответственно составила 100%, 70% и 42%. Рецидивы только в первичном очаге возникли у 11% больных, в первичном очаге и в стенках таза – у 7%, только в стенке таза – у 1 больной (2%), отдаленное метастазирование – у 12 (27%) больных (у 8 при наличии рецидива в первичном очаге, у одной вместе с рецидивом в стенках таза). Авторы считали, что результаты могли бы быть лучше, если бы невыполнимость этапа брахитерапии не выявлялась как бы внезапно, когда становилась очевидной необходимость продолжения дистанционного облучения, но рассчитанного плана облучения к этому времени не было, и происходила задержка с продолжением облучения, удлинялось общее время лечения, что, как известно, неблагоприятно для исходов.

В статье J. Dimopoulos и соавт. [42] представлены результаты высокотехнологичного (MR-IGBT) лечения 141 больной, среди которых распределение по I, II, III, IVa стадиям было соответственно 12, 87, 35 и 7. Дистанционно подводилось 45–50 Гр по 1,8 Гр и брахи 4 фракции по 7 Гр. Средние D₉₀ и D₁₀₀ в СТВHR были 86±16 Гр и 65±10 Гр. Когда D₉₀ в СТВHR была больше 87 Гр, частота местных рецидивов была 4%. При D₉₀ в СТВHR менее 87 Гр этот показатель увеличивался до 20%. Сум-

марные дозы от обоих компонентов облучения представлены приведенными к EQD2 по линейно-квадратичной радиобиологической модели с $\alpha/\beta=10$ Гр. Возраст больных в обследованной популяции начинался с 26 лет. Авторам не удалось выявить влияние химиотерапии на эффективность местного контроля. Исследование сделано на материале, опубликованном в статье R. Potter и соавт. (2007 г.) [43], в которой J. Dimopoulos был соавтором. Радиотерапевтически интересно отметить, что тогда авторы разделяли неудачи лечения в тазу на неудачи в истинном тазу и в тазу как таковом. Истинный таз подразумевал два вида неудач: центральные (шейка, тело матки и влагалище) и нецентральные (параметрии). Просто таз подразумевал дополнительные неудачи в тазовых лимфатических узлах. Для всей группы больных авторы тогда могли оценить только трехлетнюю выживаемость. Она оказалась очень высокой – 95%, что связано с применением МРТ-визуализации в дозиметрическом планировании и тщательными стараниями в применении требований GYN GEC ESTRO I и II, которые, как известно, вошли позже в 89-й доклад МКРЕ. На том же материале из Венского медицинского университета вышла и третья статья [44], в которой проанализировано значение поглощенной дозы для локального контроля РШМ при химиолучевом (сочетанном) лечении. Установлено, что минимум 87 Гр должны быть подведены к 90% СТВHR и наибольший риск местного рецидива наблюдается при сочетании двух обстоятельств – при опухолях >5 см при диагностике или на момент брахитерапии и при плохом ответе на дистанционный этап облучения. Авторы отвергли точку А для учета доз в условиях трехмерного планирования облучения.

В статьях явно указывается на значение высокой дозы в СТВHR от внутриволостного компонента облучения. Чем эта доза выше, тем меньше возможность рецидива. Между тем очевидно, что рецидив возникает обычно не в стенках цервикального канала, а в параметрии и регионарных лимфатических узлах, куда трудно подвести полную канцерцидную дозу внутриволостным облучением. Отсюда возникает вопрос, не будет ли правильнее думать, как увеличить поглощенную дозу в опасных местах, чем об увеличении дозы вблизи шейки матки?

В наши дни появилась особая глава в РШМ – олигометастатическая и олигорецидивирующая болезнь. Первый вариант по статистике, собранной в литературе [35], встречается как у больных после лечения, так и у первичных с частотой 5–10%. Средняя статистическая цифра здесь 5, до 10 она увеличивается в учреждениях, которые проводят более глубокое обследование пациенток в период наблюдения. Другими словами, 10% ближе к истине, но 50% олигометастатической болезни в начале своего развития не диагностируют. В [35] авторы также установили, что в качестве основного лечения таким больным назначают химиотерапию, но она стойкого эффекта не дает и выживаемость у них получается около одного года. Добавка бевацизумаба увеличивает выживаемость до 16 мес, а добавка облучения –

до 36 мес, а если это делается в виде современной радиохирургии – до 45–48 мес. К последнему методу сейчас прибегают все большее число радиотерапевтов как при первичной олигометастатической, так и при олигорезидивирующей болезни. В этой ситуации уже цитированные стандарты Министерства здравоохранения рекомендуют лучевую терапию по индивидуальному плану. В клинических алгоритмах NCCN 2024 г. рекомендовано при отсутствии противопоказаний местное лечение – хирургическое или лучевое, иногда даже без химиотерапии.

Эта статья в историческом аспекте показывает длительное существование принципиальных проблем в радиотерапии РШМ. Метод радиотерапии заключается в гомогенном подведении точно измеренной дозы ионизирующего излучения в четко обозначенный объем содержащих опухолевые клетки тканей. Физика ионизирующего излучения и индивидуальные особенности каждой больной представляют собой постоянно конфликтующие стороны лечебного процесса при РШМ. Нам по-прежнему надо искать способы радикального изменения результатов лечения. В этом аспекте к 2023 г. продолжали развиваться следующие направления. В борьбе с подвижностью матки разрабатывалась адаптивная дистанционная радиотерапия на основе создания библиотеки нескольких дозиметрических планов для одной больной [45] и на основе совершенствования online-применения компьютерной томографии в коническом пучке [46]. Разрабатывались методы разобщения клинического объема мишени и критических органов для снижения частоты осложнений [47]. Углубленному изучению подвергались некоторые тяжелые осложнения [48]. Проводились дальнейшие исследования по применению линейных ускорителей с магнитно-резонансной визуализацией (MR-Linac) в интересах брахитерапии с высокой мощностью дозы [49]. Было показано положительное влияние на выживаемость больных с IIIc стадией (FIGO-2018) РШМ при расширении дистанционного облучения на парааортальные лимфатические узлы [50]. Все эти направления показали свою реальную эффективность, но для внедрения в практическое здравоохранение они требуют новых материальных и образовательных ресурсов, новых норм нагрузки на радиотерапевтов.

И последнее в этой статье, касающееся такого быстрого старения клинических алгоритмов и стандартов,

которое трудно отследить. Уже через 4 года после выхода в свет последнего руководства по стадированию злокачественных заболеваний (TNM-8) вышла новая, девятая, версия TNM для стадирования РШМ (А.В. Olawaiye и соавт., 2021) [51]. Она, естественно, как всегда, согласована с FIGO, и наиболее важные изменения в ней заключаются в том, что: «1) включена визуализация и хирургические находки, 2) удалено латеральное распространение из T1a, 3) добавлена подкатегория к T1b (T1b3), 4) усовершенствована гистопатология, отражающая наличие или отсутствие связи с вирусом папилломы человека, введен критерий N2». Получается, нам надо переделывать наши рекомендации соответственно современным воззрениям.

Заключение

Лучевое лечение РШМ представляет собой трудную и многоплановую медицинскую и социальную проблему. Несмотря на имеющиеся успехи, эта проблема далека от решения, практика характеризуется большой разнообразностью и, соответственно, большим разбросом показателей эффективности. Согласно «Рубрике рекомендаций» стандарт по лечению РШМ должен быть пересмотрен не позднее 2022 г. В новые рекомендации, приведенные к международной терминологии, необходимо внести стадирование РШМ по TNM-9, разработки 89-го Доклада МКРЕ, коррекцию границ применения ДЛТ и брахитерапии с учетом изменившейся методической и аппаратной базы радиотерапии. Необходимо продолжать исследования по преодолению проблем в лечении РШМ. Особое внимание надо сосредоточить на направлениях, реально улучшающих результаты в практическом здравоохранении. Необходимо приложить усилия по внедрению современных радиотерапевтических технологий и по подготовке кадров, полноценно ими владеющих. Учитывая возрастающую нагрузку на радиотерапевтов, необходимо пересмотреть штаты и мощности радиотерапевтических отделений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Авторский вклад. А.В. Столбовой – концепция статьи, сбор и обработка информации, написание черновика. Н. Ислим – сбор и обработка информации, участие в выработке текста. Д.П. Зверева – сбор и обработка информации, участие в выработке текста. С.С. Собина – сбор и обработка информации, участие в выработке текста, техническая работа.

Литература / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Московский НИОИ им. П.А. Герцена, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. М., 2023.
The state of cancer care for the Russian population in 2022. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Herzen Moscow Research Institute, Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in the Field of Oncology, Moscow, 2023 (in Russian).
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Московский НИОИ им. П.А. Герцена, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. М., 2020.
Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Herzen Moscow Research Institute, Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in the Field of Oncology. Moscow, 2020 (in Russian).
3. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными заболеваниями (однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям опухолей. Материалы XXVII онкологического конгресса. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s1):89.

- Merabishvili V.M. The state of oncological care in Russia: epidemiology and survival of patients with malignant diseases (one-year and five-year) in all tumor localities. Materials of the XXVII Cancer Congress. *Malignant tumors*. 2023;13(3c1):89 (in Russian).
4. Bhatla N, Berek JS, Fredes MC et al. Revised FIGO Staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145:129-135.
 5. Рак шейки матки. Клинические рекомендации Минздрава России. ID: 537. Рубрикатор клинических рекомендаций. М., 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1 (дата обращения 26.11.2023).
 6. Cervical cancer. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. ID: 537. Rubricator of clinical recommendations. Moscow, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1 (accessed 11/26/2023) (in Russian).
 6. Бойко А.В., Демидова Л.В., Дунаева Е.А., Дубовецкая О.В. Рак шейки матки. В кн.: Стандарты лучевой терапии. Под ред. А.Д. Каприна, А.А. Костина, Е.В. Хмелевского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 221-227.
Boiko A.V., Demidova L.V., Dunaeva E.A., Dubovitskaya O.V. Cervical cancer. In: Standards of radiation therapy. Ed. A.D. Kaprin, A.A. Kostin, E.V. Khmelevsky. Moscow, GEOTAR-Media, 2019. P. 221-227. (in Russian).
 7. NCCN Guidelines Version 1.2024 Cervical Cancer. NCCN Guidelines Version 1.2022 Cervical Cancer. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (date of access 25.11.2023).
 8. Pötter R, Haie-Meder C, van Limbergen E 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.
 9. Hellebust T, Kristis C, Berger D et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;96(2):153-60.
 10. Dimopoulos J, Petrow P, Tanderup K et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy Oncology*. 2012;103(1):113-22.
 11. ICRU Report No. 89. Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. *Journal of the ICRU*. 2013;13(1-2):274.
 12. Damast S, Fields E, Kidd E et al. Reports From Four International Clinical Trials for Cancers of the Cervix, Uterus and Vulva, and a New Guideline for Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111(2):299-306. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.002
 13. Viswanathan A, Creutzberg C, Craighead P et al. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Radiation Oncol, Biology, Physics*. 2012;82(1):250-5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.030
 14. Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y et al. JCOG Radiation Therapy Study Group. A consensus-based guideline defining clinical target volume for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(9):1119-26. DOI: 10.1093/jco/hyr096
 15. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(1):179-88. DOI: 10.1200/jco.2002.20.1.179
 16. Datta N, Stutz E, Gomez S, Bodis S. Efficacy and safety evaluation of the various therapeutic options in locally advanced cervix cancer: A systematic review and network metaanalysis of randomized clinical trials. *Int J Radiation Oncol Biology Physics*. 2019;103(2):411-37. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.037
 17. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021;11(3s2):206.
Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of cervical cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*. 2021;11(3s2):206. (in Russian).
 18. Barraclough LR. External beam boost for cancer of the cervix uteri when intracavitary therapy cannot be performed. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2008;71(3):772-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.066
 19. Castro J, Issa P, Fletcher G. Carcinoma of the cervix treated by external irradiation alone. *Radiology*. 1970;95(1):163-6. DOI: 10.1148/95.1.163. PMID: 4984677
 20. Справочник лучевого терапевта. Под общ. ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского, И.А. Гулидова; ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России; Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов. М.: Молодая гвардия, 2020.
The radiotherapist's Handbook. Ed. A.D. Kaplin, Yu.S. Mardynsky, I.A. Gulidov; National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists. Moscow: Molodaya Gvardiya, 2020 (in Russian).
 21. IARC. World cancer report. Wild C, Wiedepass E, Stewart B et al. Lyon: WHO, 2020. P. 30-31.
 22. Кравец О.А. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза). Автореф. дисс... д-ра мед. наук: 14.00.12, 14.00.13. Кравец Ольга Александровна. М., 2010.
Kravets O.A. Radiation therapy of locally advanced cervical cancer (optimization of treatment, prognostic factors). The author's abstract. diss... Doctor of Medical Sciences: 14.0012, 14.00.13. Kravets Olga Alexandrovna. Moscow, 2010 (in Russian).
 23. Bandyopadhyay A, Mukherjee U, Ghosh S et al. Pattern of failure with locally advanced cervical cancer – a retrospective audit and analysis of contributory factors. *Asian Pac Cancer Prev*. 2018;19(1):73-9.
 24. Coia L, Won M, Lanciano R et al. the patterns of care outcome study for cancer of uterine cervix. Results of second national practice survey. *Cancer*. 1990;66(12):2451-6.
 25. Perez C, Camel H, Kuske R et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: A 20-year experience. *Gynecol Oncol*. 1986;23(2):127-40.
 26. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535-40.
 27. Cengiz M, Gurdalli S, Genc M et al. Comment on «Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and histopathologic finding in 33 patients with operable cervix carcinoma». *Radiother Oncol*. 2005;75:367-8.
 28. Cengiz M, Gurdalli S, Sele U et al. Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer: tree-dimensional computed tomography plan evaluation. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):464-8.
 29. Шакирова Э.Ж., Зидиханов Д.И. Спасительная (salvage) гистерэктомия после лучевой терапии рака шейки матки: обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021;17(3):121-7. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-121-127
 30. Hanna T, Delaney G, Barton M. The population benefit of radiotherapy for gynaecological cancer: Local control and survival estimates. *Radiother Oncol*. 2016;20(3):370-7. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.008
 31. Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gynecologic carcinoma: part I—malignancies of the cervix, ovary, vagina and vulva. *Cancer*. 2004;101(4):671-81. DOI: 10.1002/cncr.20444. PMID: 15305396
 32. Семьдесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. WHA 73.2. Пункт 11.4 повестки дня 3 августа 2020 г. Глобальная стратегия по ускорению элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения и установленные в ней цели и задачи на период 2020–2030 гг. URL: (Дата обращения 09.02.2022).
WHA 73.2. Agenda item 11.4 August 3, 2020 Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem and its goals and targets for the period 2020–2030. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf (Accessed 09.02.2022) (in Russian).
 33. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer*. 1983;51(5):959-67. DOI: 10.1002/1097-0142(19830301)51:5<959::aid-cncr2820510533>3.0.co;2-k
 34. Rodríguez-López JL, Ling DC, Keller A et al. Ureteral stenosis after 3D MRI-based brachytherapy for cervical cancer – Have we identified all the risk factors? *Radiother Oncol*. 2021;155:86-92. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.10.010

35. Chopra S, Mangaj A, Sharma A et al. Management of oligo-metastatic and oligo-recurrent cervical cancer: A pattern of care survey within the EMBRACE research network. *Radiother Oncol.* 2021;155:151-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.10.037
36. Tewari KS, Sill MW, Penson RT et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet.* 2017;390(10103):1654-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0
37. Jeon W, Koh HK, Kim HJ et al. Salvage radiotherapy for lymph node recurrence after radical surgery in cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(3):168-74. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.3.168
38. Ning MS, Ahobila V, Jhingran A et al. Outcomes and patterns of relapse after definitive radiation therapy for oligometastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;148(1):132-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.017
39. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки. *Практическая онкология.* 2002;3(3):200-10. Maksimov S.Ya., Huseynov K.D. Combined treatment of cervical cancer. *Practical oncology.* 2002;3(3):200-10 (in Russian).
40. Ferreira P, Braga-Filho A, Barletta A, Ilha L. Radiation therapy alone in stage III-B cancer of the uterine cervix—a 17-year old experience in southern Brazil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(2):441-6. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00178-9
41. Yahya S, Bhatt L, King M et al. Survival and Toxicity Following Chemo-radiation for Carcinoma of the Cervix – Impact of Multiple-phase Treatment and Shielding. *Anticancer Res.* 2015;35(10):5567-74. PMID: 26408727.
42. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1):56-63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.033
43. 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):148-55. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.04.012
44. Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):311-5. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.07.001
45. Reijtenbagh D, Godart J, Penninkhof J et al. Nine years of plan of the day for cervical cancer: Plan library remains effective compared to fully online-adaptive techniques. *Radiother Oncol.* 2023;190:110009. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.110009
46. Shelley CE, Bolt MA, Hollingdale R et al. Implementing cone-beam computed tomography-guided online adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;40:100596. DOI: 10.1016/j.ctro.2023.100596
47. Muramoto Y, Murakami N, Karino T et al. MucoUp® as a spacer in brachytherapy for uterine cervical cancer: A first-in-human experience. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;42:100659. DOI: 10.1016/j.ctro.2023.100659
48. Duranson A, Thevenet V, Guyon F et al. Pelvic insufficiency fractures after intensity modulated radiation therapy combined with chemotherapy for cervix carcinoma: Incidence and impact of bone mineral density. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;41:100650. DOI: 10.1016/j.ctro.2023.100650
49. Massock W, Kim Y, Dresner MA et al. MRI-Guided High-Dose-Rate Gynecologic Brachytherapy Using an MR-Linac as an MR Simulator: A Single Institutional Experience. *Pract Radiat Oncol.* 2023;S1879-8500(23)00230-8. DOI: 10.1016/j.prr.2023.08.003
50. Li H, Wang S, Liu Y et al. Prophylactic extended-field irradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2022;166(3):606-13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.07.009
51. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(4):287-98. DOI: 10.3322/caac.21663

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Столбовой Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. радиотерапии и радиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lefortovo@hotmail.com

Ислим Нидаль – канд. мед. наук, ассистент кафедры радиотерапии и радиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: salnidal@yahoo.com

Лойко Илья Евгеньевич – врач-радиотерапевт, Европейский медицинский центр. E-mail: iloyko@emsmos.ru

Зверева Дарья Павловна – врач-радиотерапевт, Европейский медицинский центр. E-mail: dzvereva@emcmcos.ru

Собина Светлана Сергеевна – врач-радиотерапевт, курсант цикла переподготовки, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sobina_svetlana@mail.ru

Поступила в редакцию: 29.05.2024

Поступила после рецензирования: 11.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Stolbovoy – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lefortovo@hotmail.com

Nidal Islim – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: salnidal@yahoo.com

Ilya E. Loiko – Radiotherapist, European Medical Center. E-mail: iloyko@emsmos.ru

Darya P. Zvereva – Radiotherapist, European Medical Center. E-mail: dzvereva@emcmcos.ru

Svetlana S. Sobina – Radiotherapist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sobina_svetlana@mail.ru

Received: 29.05.2024

Revised: 11.06.2024

Accepted: 20.06.2024