

В.А. Солодкий, В.А. Титова, Г.А. Паньшин

Эволюционное развитие технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

За последние два десятилетия парадигмы лучевой терапии полностью перешли от двумерного подхода (2D), основанного исключительно на анатомических костных ориентирах, к трехмерному (3D) индивидуальному дозиметрическому планированию под визуальным контролем, принимая во внимание различия в размере, положении опухоли и органов риска (ОР) для более точного подведения очаговых доз к клиническим мишеням с одновременным максимальным щажением ОР. В данной статье кратко представлены достижения в области дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и автоматизированной брахитерапии (БТ) для лечения местнораспространенного рака шейки матки. При этом акцентировано внимание на исторической эволюции от технологий 2D-лучевой терапии к 3D-конформной лучевой терапии (3D-КЛТ) с последующим переходом к лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT), которая в настоящее время становится стандартом планирования и реализации ДЛТ. Обсуждены достижения БТ, в частности, эволюция от манчестерской системы БТ в условиях низкой мощности дозы излучения до внедряемой в настоящее время адаптивной БТ под трехмерным визуальным контролем (3D-IGABT). В этом контексте уделено внимание недавно проведенным крупным когортным исследованиям, которые показали значительное улучшение местного контроля (МК) и снижение токсичности, связанной с применением технологии 3D-IGABT. Наконец, кратко отмечены и другие технологические достижения в лучевой терапии инвазивного местнораспространенного рака шейки матки.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, эволюция технологий лучевой терапии.

Для цитирования: Солодкий В.А., Титова В.А., Паньшин Г.А. Эволюционное развитие технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. Вопросы онкологии. 2023;69(1):15-23. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-15-23

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является вторым по частоте заболеваемости злокачественным новообразованием, третьей по смертности формой рака и четвертым наиболее распространенным в мире видом рака у женщин [1-3]. В большинстве случаев РШМ в развитых странах диагностируют в Ia - Pa стадии, однако, 5-летняя общая выживаемость, (ОВ) для всех стадий заболевания остается в пределах 70-75% [4, 5]. В то же время результаты специального лечения пациенток местно-распространенным (MP) РШМ остаются весьма неудовлетворительными, а 5-летняя ОВ у пациенток с регионарным и лимфогенным распространением после традиционного лечения не превышает 55% [4, 6]. Вместе с тем сочетание в едином курсе ЛТ с одновременной химиотерапией улучшает прогноз для этой категории больных. Однако, повышенная токсичность специального лечения, а также развитие достаточно большого числа рецидивов заболевания и отдаленных метастазов до настоящего времени остаются не решенной задачей [7].

Сегодня рекомендуемые стандарты специального лечения MP РШМ состоят из химиолучевой терапии (ХЛТ) в виде дистанционной конформной лучевой терапии (ДКЛТ) и последующей БТ [8]. Следует подчеркнуть, что ХЛТ является стандартом лечения MP РШМ с 1999 г. и основывается на результатах пяти рандомизированных контролируемых исследований III-й фазы, показавших увеличение выживаемости данной категории больных РШМ на 30-50% за счет добавления к ЛТ химиотерапии на основе препарата цис-платин (GOG 85, GOG 120, GOG 123, SWOG 8797/Intergroup 0107, RTOG 9001) [9-13].

При этом традиционные варианты ЛТ с использованием двух- и четырехпольной методики с передних и задних полей облучения, которая ранее довольно широко использовалась в клинической практике (а в некоторых онкологических учреждениях она применяется до настоящего времени), сопровождались частым развитием серьезных радиационных повреждений пищеварительного тракта, мочевыводящих путей и кроветворной системы [14, 15].

В связи с этим сегодня методики ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) и трехмерная конформная лучевая терапия (3D-КЛТ) являются новыми современными высокотехнологичными радиотерапевтическими вариантами облучения, которые применяются для специального лечения МР РШМ. Однако до настоящего времени нет окончательного единого понимания конкретных результирующих радиобиологических эффектов от их практического использования. В то же время ряд исследований все же подтвердили, что эти два метода позволяют увеличивать дозу облучения в целевой области опухоли и эффективно снизить дозу облучения окружающих нормальных тканей и органов в целом, с достижением стойкого локального контроля над опухолевым процессом на фоне снижения токсических радиационных проявлений со стороны организма [16, 17].

Общеизвестно, что стандарты специального противоопухолевого лечения МР РШМ включают конформную дистанционную лучевую терапию (КДЛТ) с одновременной химиотерапией и с последующей «бустерной» БТ [18].

В последние годы технологический прогресс привел к существенным изменениям в проведении как ДЛТ, так и БТ, в том числе, и МР РШМ.

Исторически сложилось так, что первоначально ДЛТ проводилась с помощью техники 2D дозиметрического планирования с определением необходимого целевого объема облучения опухоли и др. тканей по костным ориентирам. Далее, это обстоятельство уступило место 3D планированию конформной ЛТ, которая позволяла рассчитывать и корректировать дозу облучения на основе индивидуальных анатомических особенностей опухоли и организма реального пациента. Дальнейшие технологические достижения позволяли использовать ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) в качестве стандартного метода лечения, учитывая способность поддерживать терапевтические дозы в целевых объемах при одновременном снижении токсической дозы облучения в близлежащих критических структурах организма (КСО). В последующем ЛТ под визуальным контролем (IGRT - регулярно получаемые изображения опухоли) позволила проводить визуализацию ежедневного положения опухоли и облучаемого объема, подвергаясь риску органов и тканей, а также способствовала обеспечению безопасного сокращения облучаемых объемов тканей ввиду регрессии опухоли. При этом дополнительные современные технологии ДЛТ, включая протонную терапию и стереотаксическую лучевую терапию тела, могут также способствовать улучшению терапевтического индекса. В области

БТ переход от планирования в отдельных точках учета поглощенной дозы к технологиям дозиметрического планирования БТ под визуальным контролем способствовал усилению локального контроля над опухолевым процессом и снижению общей токсичности проводимой ЛТ, а полученные при этом клинические данные, способствовали активизации научных исследований в этом направлении.

Таким образом, до настоящего времени существует много возможностей для улучшения результатов специального лечения МР РШМ, в связи с чем необходимы новые стратегические подходы к совершенствованию существующих и разработке новых современных высокотехнологичных методов специального лечения РШМ, направленных на дальнейшее улучшение ближайших и отдаленных результатов столь социально значимого онкологического заболевания. В данной статье мы попытались весьма кратко осветить возможно самые яркие вехи становления современной высокотехнологичной дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии больных МР РШМ и наметить возможные пути дальнейших научных исследований, направленных на повышение эффективности специального лечения этой сложной и, несомненно, социально значимой категории онкогинекологических больных.

Исторический экскурс

Исторически специальное противоопухолевое лучевое лечение проводилось исключительно на основе эмпирически определяемых анатомических ориентиров. Анатомические костные ориентиры устанавливались на основе рентгеновских снимков в двух перпендикулярных плоскостях, позволяющих ориентировочно определить первичное заболевание, а также любое потенциальное распространение опухоли на соседние мягкие ткани, клетчатку параметриев и лимфатические узлы. В 60-х годах прошлого века для инвазивного РШМ применяли методику дистанционной ЛТ с использованием двух параллельных противоположащих «полей» облучения. Позже применяли методику биаксиального телекобальтового маятникового облучения тазовых лимфатических узлов в сочетании с БТ радионуклидом ²²⁶Radium, в том числе и при рецидивах заболевания [19].

ЛТ, предусматривающая применение четырех соответствующих положению лимфатических узлов таза наклонных полей облучения, формировалась на основе костных ориентиров. При этом, несмотря на легкость практической реализации у значительной части пациентов, эта ЛТ, в конечном итоге, не обеспечивала оптимального

дозиметрического охвата, в частности регионарных лимфатических узлов [20, 21].

Компьютерный томограф был изобретен в 1971 г. Хаунсфилдом и Кормаком, но только с 1990-х гг. он стал использоваться в планировании и проведении ЛТ [22]. Несомненно, его применение явилось эволюционным шагом в переходе от методики 2D-планирования к реализации 3D-конформной ЛТ, при которой используется информация о мягких тканях и анатомических структурах конкретной больной, полученная при компьютерной томографии (КТ) в воспроизводимом в последующем положении лечения, с оконтуриванием целевого объема облучаемых тканей опухоли и расположенных вблизи нее КСО.

Таким образом, применение КТ позволило прецизионно визуализировать методику многопольного облучения на основе анатомических, а не эмпирических костных ориентиров, а также размещать защитные свинцовые блоки и впоследствии – многолепестковые коллиматоры, установленные на линейных ускорителях для индивидуального формирования распределения терапевтической дозы [23, 24].

Лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) при местнораспространенном раке шейки матки

Технология IMRT – это метод, который обеспечивает высококонформное распределение дозы по сравнению с обычными методами 2D или 3D-КЛТ, сводя к минимуму дозу на близлежащие КСО. Это достигается за счет использования нескольких статических пучков или дуг с объемной модуляцией интенсивности (VMAT) и программным обеспечением обратного планирования, которое способно оптимизировать распределение терапевтической дозы на основе установленных ограничений и целевых приоритетов. IMRT также позволяет увеличить дозу на пораженные лимфатические узлы тазовых и парааортальной групп с помощью последовательных или одновременных интегрированных методов усиления, когда планирующая КТ объединяется с другими диагностическими изображениями, например, позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) [25].

Первые сообщения об использовании IMRT в лечении рака женской репродуктивной системы были опубликованы в начале 2000-х гг. При этом в 2001 г. Портеланс и соавт. в группе из 10 пациенток РШМ показали, что сохранение нормальных тканей оказывается эффективнее при использовании технологии IMRT по сравнению с обычными методами планирования ЛТ [26]. Так объемы мочевого пузыря, прямой кишки и тонкой кишки, получившие предписанную дозу

45 Гр или выше, значительно уменьшились при использовании технологии IMRT, по сравнению с традиционной ЛТ [26].

Другие исследования также подтвердили снижение острой токсичности, желудочно-кишечной, мочеполовой и гематологической при использовании технологии IMRT по сравнению с 2D или 3D-КЛТ при МР РШМ без ущерба для стойкого контроля над опухолью [27-31].

В целом весьма показательным является проведенный в 2018 г. Lin и соавт. метаанализ результатов использования IMRT для радикального лечения РШМ, включающий когорту 1 008 пациенток (технология IMRT – 350 и 3D-CRT/2D-RT- 658 пациенток). Было констатировано значительное снижение частоты острой желудочно-кишечной и мочеполовой токсичности у пациентов после IMRT по сравнению с 3D-CRT/2D-RT. При сравнении двух технологий ЛТ была показана эквивалентная эффективность с точки зрения 3-летней общей и безрецидивной выживаемости, однако, при этом технология IMRT значительно снижала острую токсичность со стороны желудочно-кишечного и мочеполового трактов, а также хроническую токсичность со стороны мочеиспускательного канала [32].

Касаясь адьювантного применения технологии IMRT, следует отметить исследование RTOG 0418, которое было первым объединившим несколько учреждений исследованием фазы II, оценивающим результативность облучения всего таза по технологии IMRT, по сравнению с традиционной ЛТ по методике четырех-польного облучения. В исследование были включены 83 пациентки, из которых у 43 был диагностирован рак эндометрия и 40 – РШМ. При этом пациентки раком эндометрия получали только IMRT, тогда как у пациенток РШМ IMRT-технология была реализована одновременно с еженедельным введением препарата цисплатин. Поглощенная доза ЛТ составила 50,4 Гр за 28 фракций на область лимфатических узлов таза и влагалище. Анализ гематологической токсичности в этой когорте показал, что пациентки РШМ, получавшие ЛДТ по технологии IMRT, имели гематологическую токсичность 1-й, 2-й и 3-й степени тяжести в 23%, 33% и 25% случаев соответственно, а токсичность 4-й степени и выше отсутствовала [33].

Адаптивная дистанционная лучевая терапия

Как известно, матка и шейка матки очень чувствительны к изменениям в своем анатомическом положении во время проведения ЛТ, в основном, из-за различий в наполнении мочевого пузыря, прямой кишки и регрессии опухоли во время курса облучения [34]. Касаясь данного

обстоятельства, Jadon и соавт. в своих исследованиях установили, что среднее «межфракционное движение» шейки матки колеблется от 2,3 до 16 мм в передне-заднем направлении; от 2,7 до 8 мм в верхне-нижнем направлении и от 0,3 до 10 мм в латеральном направлении [35]. В связи с этим обстоятельством и было введено понятие внутреннего целевого объема (ВЦО), способствующего учету таких изменений положения анатомических структур [36]. ВЦО генерируется путем моделирования данных КТ с наполненным и опорожненным мочевым пузырем и объединения СТВ, полученного на каждом из анализируемых сканов, для учета ежедневного изменения положения между двумя крайними значениями степени наполнения мочевого пузыря. Затем к этому ВЦО добавляется запас РТВ в 5-7 мм, чтобы учесть возможные ошибки ориентации поля облучения и положения пациентки [37].

Следует отметить, что за последние несколько лет появились и другие технологии адаптивной ЛТ для улучшения условий ее проведения ЛТ с коррекцией по изображениям во время реализации конформной ДЛТ, в частности используя подход «план дня» или «адаптивная онлайн-ЛТ», которые включают перепланирование в тот же день ранее утвержденного плана ЛТ [38].

Достижения в области брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки

Брахитерапия (БТ) является неотъемлемой частью алгоритма лечения МР РШМ, так как помогает повысить дозу облучения в области первичной опухоли до канцерцидных значений. По данным К. Нап и соавт. добавление БТ к лечению МР РШМ неизменно обеспечивает значительно более высокую выживаемость пациенток с абсолютным улучшением 4-летней ОВ с 46% до 58%, $p < 0,001$ [39].

Исторически сложилось так, что при РШМ БТ реализовывали с использованием системы 2D-дозиметрического планирования, при котором эквивалентная кумулятивная доза 2 Гр (EQD2), составляющая 80-85 Гр, доставлялась в целевой объем в соответствии с Манчестерской системой в точку учета доз А (парацервикальный треугольник), устанавливаемую по данным рентгенографии. Впервые внедренная в клиническую практику в 1938 г. Манчестерская система определяла точку А как точку, расположенную на 2 см выше наружного зева и на 2 см латеральнее от срединной оси метракольпостата, анатомически условно позиционируемую как место перекреста маточных артерий и мочеточников справа и слева [40, 41]. При этом сложно было учитывать такие индивидуальные факто-

ры, как динамически изменяющиеся размеры опухоли, анатомическое расположение КСО и реально получаемую ими дозу облучения, так как их нельзя было надежно идентифицировать при рентгеновском исследовании. С появлением КТ и МРТ-визуализации во время проведения БТ появилась возможность проводить облучение реального целевого объема с учетом изменений размера и положения опухоли по показаниям в течение всего курса радиотерапевтического лечения. Это позволило реализовывать конформное облучение клинического целевого объема у больных МР РШМ и одновременно снижать КСО.

В 2005 г. впервые Европейская группа БТ (Groupe Européen de Curiothérapie) и гинекологическая рабочая группа Европейского общества лучевой терапии и онкологии (GEC-ESTRO) опубликовали рекомендации по основным концепциям терминов, используемых для проведения БТ на основе 3D-изображений [42]. Несколько согласованных руководств и протоколов было разработано по определению границ мишеней для планирования БТ РШМ [43-45]. Констатируется, что планирование 3D-БТ может проводиться под контролем КТ или МРТ, причем сегодня последний вариант считается золотым стандартом, т. к. требуется для визуализации и оконтуривания остаточного объема опухоли после проведения конформной ДЛТ [46]. Следует подчеркнуть, что иногда в таких случаях предпочтение отдается одновременному внутриволостному и внутритканевому (интерстициальному) варианту БТ с использованием специальных комбинированных эндостатов и интрастатов, что позволяет повысить очаговую дозу на целевой объем облучения без увеличения доз, получаемых КСО [47-50].

Касаясь результатов трехмерной БТ под визуальным контролем (3D-IGABT), следует отметить, что в нескольких исследованиях сообщалось об улучшении результатов 3D-IGABT по сравнению с 2D-БТ благодаря более выраженному локальному контролю и повышению выживаемости при снижении радиационной токсичности. Подтверждением тому было начатое в 2005 г. французское исследование STIC, которое было первым проспективным нерандомизированным исследованием, сравнивающим 2D- и 3D-БТ при лечении МР РШМ [51].

В последующем в исследовании RetroEMBRACE, крупнейшем ретроспективном многоцентровом исследовании, включавшем химиолучевое лечение с адаптивной БТ под визуальным контролем (IGABT), сообщалось о результатах лечения 731 пациентки МР РШМ после конформной ДЛТ и 3D-IGABT с использованием КТ или МРТ [52]. При медиане наблюде-

ния 43 мес Sturdza и соавт. сообщили об отличных 5-летних показателях локального контроля – 89% и контроля со стороны лимфатических узлов таза – 84% с достижением онкоспецифической выживаемости до 73% и общей выживаемости до 65%, что является улучшением ранее полученных результатов для данной категории пациенток МР РШМ примерно на 10%, по сравнению с историческим контролем с использованием 2D-БТ [52]. Они также сообщили о весьма ограниченном уровне поздней радиационной токсичности ≥ 3 степени для мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта и влагалища: 5% и 7%, соответственно [53]. Для пациенток, получавших IGABT на основе МРТ-визуализации, 5-летний локальный контроль оставил 94% для пациенток с опухолями размерами < 5 см, по сравнению с 81% для опухолей размерами ≥ 5 см ($p \leq 0,001$), что подтверждает влияние размера первичной опухоли на этот показатель.

Стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT)

SBRT позволяет прицельно проводить высокодозную ЛТ с эффектом существенного снижения доз в близлежащих нормальных органах и тканях. Дозиметрический анализ клинического применения радиотерапевтической технологии SBRT подтвердил достаточную конформность в распределении доз, по сравнению с планами БТ, а ранние клинические данные – возможность применения SBRT вместо БТ у пациенток РШМ, хотя и с небольшим числом исследуемых [54].

В то же время одногрупповое исследование II фазы из одного учреждения по изучению технологии SBRT в качестве альтернативного метода «бустерной БТ» при МР РШМ было преждевременно закрыто из-за опасений развития выраженной токсичности и более низких показателей 2-летнего местного контроля, меньшей ОВ и выживаемостью без прогрессирования на фоне кумулятивной повышенной токсичности ≥ 3 -й степени тяжести (ректальные язвы/свищи) на 26,7% за 2 года наблюдений [55].

Таким образом, при рассмотрении возможности клинического применения технологии SBRT у пациенток МР РШМ с противопоказаниями к БТ, ее следует использовать в рамках многоцентровых клинических испытаний, уделяя особое внимание распределению дозы именно в анатомической области локализации тонкой и толстой кишки.

Протонная терапия

Сегодня протонная терапия становится все более доступной для лечения целого ряда зло-

качественных новообразований, включая, в том числе РШМ. При этом она имеет дозиметрические преимущества по сравнению с традиционной ЛТ на основе применения фотонов из-за наличия характерного пика Брэгга, который обеспечивает быстрое снижение дозы позади целевого объема облучения [56-59]. В небольшом исследовании, включившем 11 пациенток с опухолями матки после гистерэктомии, сообщалось о клиническом применении сканирующей протонной терапии с использованием карандашного пучка. Было проведено сравнение методики ЛТ пучком протонов с дозиметрическими планами технологии IMRT. Планы ЛТ пучком протонов показали уменьшение объемов облучения зон костного мозга таза, мочевого пузыря и толстой кишки с поглощенной дозой в них – 10-30 Гр. Более того, ни у одной пациентки не было выявлено радиационной токсичности ≥ 3 -й степени тяжести, связанной с поражением мочеполовой системы, что подтверждает определенные дозиметрические преимущества протонной терапии [59].

Другим потенциальным преимуществом протонной терапии может быть улучшение условий для сохранения функции яичников. Сохранение эндокринной функции у женщин, которым показана ДЛТ на область всего таза, указывают на возможность защиты одного яичника до средней очаговой дозы < 15 Гр при сохранении дозы до целевых объемов при протонной терапии с модулированной интенсивностью облучения [60]. Проспективные сравнительные клинические испытания с использованием протонов, однако до настоящего времени отсутствуют. Связи и зависимости дозиметрических преимуществ протонов с клиническими данными, способствующие, в конечном итоге, повышению эффективности специального лечения онкогинекологических больных сегодня еще не ясны.

Выводы и перспективы

ЛТ играет первостепенную роль в лечении МР РШМ. Современные аппаратно-технологические достижения ЛТ привели к реальным изменениям парадигмы в концепциях и алгоритмах лечения РШМ. За последние два десятилетия радиотерапевтические технологии быстро развивались, а использование новых технологий ЛТ – IG-IMRT и 3D-IGABT существенно улучшило результаты специального лечения и значительно уменьшило профили токсичности для пациенток МР РШМ, позволив считать эти технологии ЛТ золотым стандартом лечения МР РШМ во многих странах. Новые исследования, касающиеся развития других передовых радиотерапевтических методов специального ле-

чения, включающие протонную терапию, SBRT и IGBT, в том числе и в области БТ, вероятно, приведут к дополнительному повышению эффективности лечения больных МР РШМ. Кроме того, и новые экспериментальные перспективные исследования, например, по изучению роли иммунотерапии в схемах химиолучевого лечения или открывающие переход к более персонализированному подходу к радиотерапии с идентификацией факторов риска и биомаркеров, также направлены на повышение эффективности специального лечения МР РШМ.

Вклад авторов

Солодкий В.А. – концепция и научный дизайн исследования, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных по теме публикации, утверждение окончательного варианта статьи;

Титова В.А. – концепция и научный дизайн исследования, сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, редактирование текста;

Паньшин Г.А. – сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et al. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ*. 2020;192(9):E199-E205. doi: 10.1503/cmaj.191292.
- Benard VB, Watson M, Saraiya M, et al. Cervical cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*. 2017;123 Suppl 24(Suppl 24):5119-5137. doi: 10.1002/cncr.30906.
- Canadian Cancer Statistics 2017 [Internet]. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics; Toronto (Canada); 2017 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/cervical/statistics/?region=on#ixzz5cntba03P>.
- Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):111-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033.
- Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2008;26(35):5802-12. doi:10.1200/JCO.2008.16.4368.
- Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, et al. The ASTRO clinical practice guidelines in cervical cancer: Optimizing radiation therapy for improved outcomes. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2020;159(3):607-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.015.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1137-43. doi: 10.1056/NEJM199904153401501.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1154-61. doi: 10.1056/NEJM199904153401503.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A gynecologic oncology group and southwest oncology group study. *J. Clin. Oncol*. 1999;17(5):1339-1339. doi:10.1200/JCO.1999.17.5.1339.
- Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the Cervix. *J. Clin. Oncol*. 2000;18(8):1606-13. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med*. 1999;340(15):1144-53. doi:10.1056/NEJM199904153401502.
- Lee J, Lin JB, Chang CL, et al. Impact of para-aortic recurrence risk-guided intensity-modulated radiotherapy in locally advanced cervical cancer with positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):291-298. doi:10.1016/j.ygyno.2017.12.003.
- Ping Q, Zeng J, Sun P, et al. Efficacy of preoperative brachytherapy for controlling vaginal bleeding in early-stage cervical cancer: a retrospective study. *Transl Cancer Res*. 2021;10(7):3259-3267. doi:10.21037/tcr-21-467.
- Yang H, Feng C, Cai BN, et al. Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy, intensity-modulated radiation therapy, and volumetric-modulated arc therapy in the treatment of cervical esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1-8. doi:10.1111/dote.12497.
- Arul Ponni TR, Avinash HU, Nirmala S, et al. Optimal technique of radiotherapy for carcinoma cervix in developing countries: Dosimetric and logistic comparison. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(6):1207-1213. doi:10.4103/jcrt.JCRT_454_17.

18. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9284):781-6. doi:10.1016/S0140-6736(01)05965-7.
19. Husstedt W, Oberheuser F. Ergebnisse der Rezidivbestrahlung beim Kollumkarzinom [Results of irradiation in recurrent collum carcinoma (In German)]. *Fortschr Med*. 1977;95(6):355-7. In: [PubMed] *Curr. Oncol*. 2022, 29 942.
20. Kim RY, McGinnis LS, Spencer SA, et al. Conventional four-field pelvic radiotherapy technique without computed tomography-treatment planning in cancer of the cervix: potential geographic miss and its impact on pelvic control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(1):109-12. doi:10.1016/0360-3016(94)00337-K.
21. Bonin SR, Lanciano RM, Corn BW, et al. Bony landmarks are not an adequate substitute for lymphangiography in defining pelvic lymph node location for the treatment of cervical cancer with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(1):167-72. doi:10.1016/0360-3016(95)02055-1.
22. Ambrose J, Hounsfield G. Computerized transverse axial tomography. *Br J Radiol*. 1973;46(542):148-9. doi:10.1259/0007-1285-46-552-1023.
23. Gerstner N, Wachter S, Knocke TH, et al. The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 1999;51(1):71-8. doi:10.1016/S0167-8140(99)00038-9.
24. Olofsen-van Acht MJ, Quint S, Seven M, et al. Three-dimensional treatment planning for postoperative radiotherapy in patients with node-positive cervical cancer. Comparison between a conventional and a conformal technique. *Strahlenther Onkol*. 1999;175(9):462-9. doi:10.1007/s000660050037.
25. Vargo JA, Kim H, Choi S, et al. Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer: analysis of regional control and recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(5):1091-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.08.013.
26. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1):261-6. doi:10.1016/S0360-3016(01)01664-9.
27. Rose BS, Aydogan B, Liang Y, et al. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):800-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.11.010.
28. Simpson DR, Song WY, Moiseenko V, et al. Normal tissue complication probability analysis of acute gastrointestinal toxicity in cervical cancer patients undergoing intensity modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):e81-6. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.012.
29. Huang J, Gu F, Ji T, et al. Pelvic bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy reduces the incidence of the hematologic toxicity of patients with cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy: a single-center prospective randomized controlled trial. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):180. doi:10.1186/s13014-020-01606-3.
30. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(3):542-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059.
31. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(3):542-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059.
32. Lin Y, Chen K, Lu Z, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat. Oncol*. 2018;13(1). doi:https://doi.org/10.1186/s13014-018-1126-7.
33. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(1):83-90. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.01.017.
34. Wang W, Meng Q, Hou X, et al. Efficacy and toxicity of image-guided intensity-modulated radiation therapy combined with dose-escalated brachytherapy for stage IIB cervical cancer. *Oncotarget*. 2017;8(61):102965-102973. doi:10.18632/oncotarget.22434.
35. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(4):185-96. doi:10.1016/j.clon.2013.11.031.
36. Bondar L, Hoogeman M, Mens JW, et al. Toward an individualized target motion management for IMRT of cervical cancer based on model-predicted cervix-uterus shape and position. *Radiother Oncol*. 2011;99(2):240-5. doi:10.1016/j.radonc.2011.03.013.
37. Liang Y, Bydder M, Yashar CM, et al. Prospective study of functional bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):406-14. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.04.044.
38. Shelley CE, Barraclough LH, Nelder CL, et al. Adaptive Radiotherapy in the Management of Cervical Cancer: Review of Strategies and Clinical Implementation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021;33(9):579-590. doi:10.1016/j.clon.2021.06.007.
39. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):111-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.033.
40. Tod MC, Meredith WJ. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *the british journal of radiology*. 1938;11(132):809-24. doi:10.1259/0007-1285-11-132-809.
41. Tod M, Meredith WJ. Treatment of cancer of the cervix uteri—a revised "Manchester Method." *Br. J. Radiol*. 1953;26(305):252-7. doi:10.1259/0007-1285-26-305-252.
42. Haie-Meder C, Ptter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005;74(3):235-45. doi:10.1016/j.radonc.2004.12.015.

43. 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. doi:10.1016/j.radonc.2005.11.014.
44. Hellebust TP, Kirisits 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. *Radiother Oncol.* 2010;96(2):153-60. doi:10.1016/j.radonc.2010.06.004.
45. Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, et al. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(2):320-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.06.005.
46. Sturdza AE, Knott J. Image-guided brachytherapy in cervical cancer including fractionation. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet] [cited 2021 Oct 19]. 2022;32(3):273-80. Available from: <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf>. doi: 10.1136/ijgc-2021-003056.
47. Dimopoulos JC, Kirisits C, Petric P, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):83-90. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.041.
48. Tanderup K, Nielsen SK, Nyvang GB, et al. From point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves tumour dose and sparing of organs at risk in brachytherapy of cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2010;94(2):173-80. doi:10.1016/j.radonc.2010.01.001.
49. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retro-EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2016;120(3):434-440. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.020.
50. Serban M, Kirisits C, de Leeuw A, et al. Ring Versus Ovoids and Intracavitary Versus Intracavitary-Interstitial Applicators in Cervical Cancer Brachytherapy: Results From the EMBRACE I Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(5):1052-1062. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.12.019.
51. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol.* 2012;103(3):305-13. doi:10.1016/j.radonc.2012.04.007.
52. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016;120(3):428-433. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.011.
53. Haas JA, Witten MR, Clancey O, et al. CyberKnife Boost for Patients with Cervical Cancer Unable to Undergo Brachytherapy. *Front Oncol.* 2012;2:25. doi:10.3389/fonc.2012.00025.
54. Albuquerque K, Tumati V, Lea J, et al. A Phase II Trial of Stereotactic Ablative Radiation Therapy as a Boost for Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):464-471. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.10.042.
55. Hashimoto S, Shibamoto Y, Iwata H, et al. Whole-pelvic radiotherapy with spot-scanning proton beams for uterine cervical cancer: a planning study. *J Radiat Res.* 2016;57(5):524-532. doi:10.1093/jrr/rrw052.
56. Song WY, Huh SN, Liang Y, et al. Dosimetric comparison study between intensity modulated radiation therapy and three-dimensional conformal proton therapy for pelvic bone marrow sparing in the treatment of cervical cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2010;11(4):3255. doi:10.1120/jacmp.v11i4.3255.
57. Dinges E, Felderman N, McGuire S, et al. Bone marrow sparing in intensity modulated proton therapy for cervical cancer: Efficacy and robustness under range and setup uncertainties. *Radiother Oncol.* 2015;115(3):373-8. doi:10.1016/j.radonc.2015.05.005.
58. Marnitz S, Włodarczyk W, Neumann O, et al. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison. *Radiat Oncol.* 2015;10:91. doi:10.1186/s13014-015-0402-z.
59. Lin LL, Kirk M, Scholey J, et al. Initial Report of Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Posthysterectomy Patients With Gynecologic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):181-189. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2205.
60. Vyffhuis MAL, Fellows Z, McGovern N, et al. Preserving Endocrine Function in Premenopausal Women Undergoing Whole Pelvis Radiation for Cervical Cancer. *Int J Part Ther.* 2019;6(1):10-17. doi:10.14338/IJPT-D-19-00061.1.

Поступила в редакцию 02.11.2022
 Прошла рецензирование 29.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

V.A. Solodkiy, V.A. Titova, G.A. Panshin

Evolutionary development of radiotherapy technologies in locally advanced cervical cancer

Russian Scientific Center of Roentgenradiology,
 Moscow, the Russian Federation

Over the past two decades, radiotherapy paradigms have completely shifted from a two-dimensional (2D) imaging based solely on anatomical bone landmarks to patient-specific, three-dimensional (3-D) image-based internal dosimetry. The new approaches take into account differences in tumor size, position and organs at risk (OARs), which helps to more accurately deliver focal radiotherapy doses to the targets while maximizing OAR dose sparing.

This article briefly outlines the advances in remote radiotherapy (RRT) and automated brachytherapy (ABT) for the treatment of locally advanced cervical cancer. At the same time the study focuses in the evolution process from 2D to 3D conformal radiotherapy (3D-CRT), followed by intensity-modulated radiation therapy (IMRT), which has now become the standard of planning and delivering RRT. Advances in brachytherapy (BT) are discussed, in particular the shift from the Manchester low-dose-rate BT system to the adaptive 3D Image-Guided Brachytherapy (3D-IGABT) that has been cur-

rently introduced. In this context, the paper highlights recent large cohort studies that have shown significant improvements in local control (LC) and reductions in toxicity associated with the use of 3D-IGABT technology. Finally, the study provides a brief summary of other emerging technologies in radiotherapy for invasive locally advanced cervical cancer.

Keywords: locally advanced cervical cancer, remote radiotherapy, brachytherapy, evolution of radiotherapy technologies

For citation: Solodkiy V.A., Titova V.A., Panshin G.A. Evolutionary development of radiotherapy technologies in locally advanced cervical cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):15-23. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-15-23

Сведения об авторах

Солодкий Владимир Алексеевич, д-р. мед. наук, проф., академик РАН, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; SPIN-код: 9556-6556, Author ID: 440543. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>.

Титова Вера Алексеевна, д-р. мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; SPIN-код: 9410-6747, Author ID: 451290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-7832>.

**Паньшин Георгий Александрович*, д-р. мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; SPIN-код: 3159-5642, Author ID: 756633, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, g.a.panshin@mail.ru.

Solodkiy Vladimir Alekseevich, MD, DSc (Med.), Prof., Academician of RAS, Director, Russian Scientific Center of Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997; Author ID: 440543, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>, SPIN-code: 9556-6556.

Titova Vera Alekseevna, MD, DSc (Med.), Prof., Chief Researcher of the Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Treatment of Oncological Diseases, Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997; Author ID: 451290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-7832>, SPIN-code: 9410-6747.

**Panshin Georgy Alexandrovich*, MD, DSc (Med.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Treatment of Oncological Diseases, Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997; g.a.panshin@mail.ru, Author ID: 756633, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, SPIN-code: 3159-5642.