



© Г.А. Паншин, В.А. Титова

**Возможно ли и нужно ли не применять брахитерапию при радиотерапевтическом лечении больных местнораспространенным раком шейки матки?**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Georgy A. Panshin, Vera A. Titova

**Is it Possible and Necessary to Avoid Using Brachytherapy when Giving Radiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer?**

FBSI Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Moscow, the Russian Federation

На сегодняшний день стандартом радикального лечения местнораспространенного рака шейки матки (РШМ) является дистанционная радиотерапия (ДРТ) с одновременной химиотерапией и с последующей эскалацией очаговой дозы с помощью брахитерапии. При этом внедренные со временем в клиническую практику технологические достижения сделали радиотерапию именно с модулированной интенсивностью (IMRT) стандартным методом лечения при данной онкогинекологической патологии. В последующем, появившееся регулярное наведение по изображениям, позволило повысить уверенность в выравнивании положения пациента перед сеансом облучения, а возможность визуализировать ежедневное положение облучаемого объема и органов, подвергающихся риску облучения, сыграла важную роль в обеспечении, в связи с этим вероятного оптимально-безопасного сокращения тканей, подлежащих радиационному воздействию. При этом дополнительные технологии ДРТ, включая протонную терапию и стереотаксическую радиотерапию тела, позволили еще больше улучшить терапевтический индекс. В то же время в области брахитерапии переход от точечного планирования дозы к брахитерапии под визуальным контролем был связан с улучшением местного контроля над опухолевым процессом и снижением общей токсичности проводимого сочетанного специального лечения. Однако в последние годы появились сообщения о том, что использование брахитерапии, направленной для закрепления эффекта проводимого специального лечения у женщин с карциномой шейки матки сокращается. В основном связано это явление с определенными технологическими достижениями в применении передовых методов дистанционной радиотерапии, таких, например, как радиотерапия с модулированной интенсивностью (IMRT), ротационное объемно-модулированное облучение (VMAT), спиральная томотерапия, стереотаксическая радиотерапия тела (SBRT) и радиотерапия под контролем магнитно-резонансной томографии (MRIg-RT). В данной статье мы попытались кратко осветить современное состояние брахитерапии при противоопухолевом лечении местнораспространенного РШМ и продемонстрировать возможные негативные моменты, сопровождающие замену проведения брахитерапии современными методами высокотехнологичной дистанционной радиотерапии, в какой-то мере, подтверждающие, в конечном итоге, преждевременность данного постулата в клинической практике.

The current standard of radical treatment for locally advanced cervical cancer is remote radiotherapy (RRT) with concurrent chemotherapy followed by focal dose escalation with brachytherapy. At the same time, technological advances introduced into clinical practice over time have made intensity-modulated radiotherapy (IMRT) the standard treatment for this onco-gynaecological pathology. Subsequently, the advent of regular image guidance has increased confidence in the alignment of the patient prior to irradiation. The ability to visualize the daily position of the volume to be irradiated and the organs at risk of exposure played an important role in ensuring the likely optimal and safe reduction of tissue exposed to radiation. Meanwhile, additional RRT technologies, including proton therapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT), have further improved the therapeutic index. At the same time, in the field of brachytherapy, the transition from point dose planning to image-guided brachytherapy has been associated with an improvement in local control of the tumor and a reduction in the overall toxicity of the combined special treatment. However, in recent years there have been reports of a decline in the use of brachytherapy to consolidate the effects of ongoing special treatment in women with cervical cancer. This phenomenon is mainly due to certain technological advances in the application of advanced RRT techniques, such as intensity-modulated radiation therapy (IMRT), rotational radiation techniques with volumetric-modulated arc therapy (VMAT), helical TomoTherapy, stereotactic body radiotherapy (SBRT) and magnetic resonance image-guided radiotherapy (MRIg-RT). In this article, we have attempted to summarize the status of brachytherapy in the antitumor treatment of locally advanced cervical cancer and to highlight possible negative aspects associated with the replacement of brachytherapy by cutting-edge methods of remote radiotherapy, which to some extent confirms the prematurity of this postulate in clinical practice.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак шейки матки; дистанционная радиотерапия; брахитерапия и перспективы применения

**Для цитирования:** Паньшин Г.А., Титова В.А. Возможно ли и нужно ли не применять брахитерапию при радиотерапевтическом лечении больных местнораспространенным раком шейки матки? *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 557-563.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-557-563

**Keywords:** locally advanced cervical cancer; remote radiotherapy; brachytherapy and prospects for use

**For Citation:** Georgy A. Panshin, Vera A. Titova. Is it possible and necessary to avoid using brachytherapy when giving radiation therapy for locally advanced cervical cancer? *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 557-563. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-557-563

✉ Контакты: Паньшин Георгий Александрович, g.a.panshin@mail.ru

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди женщин во всем мире [1]. Как известно, золотой стандарт специального противоопухолевого лечения при РШМ представляет собой хорошо зарекомендовавшая себя комбинация дистанционной радиотерапии (ДРТ) и внутрисполостной брахитерапии (ВБТ). Использование брахитерапии для лечения гинекологических злокачественных новообразований, особенно РШМ, имеет долгую и богатую историю, почти такую же продолжительную, как история самой радиационной онкологии. Так, еще 120 лет назад, в далеком октябре 1903 г., доктор Маргарет Кливс описала первый опубликованный случай, касающийся пациентки с распространенным РШМ с поражением прямой кишки и мочевого пузыря, которую лечили внутрисполостной брахитерапией с использованием герметичной стеклянной трубки, содержащей бромид радия. Пациентке было проведено 2 отдельных аппликации на передний и задний свод влагалища (десять минут в первый день и 5 минут во второй день). Первоначально отмечалась интенсивная реакция слизистых оболочек, однако уже через несколько дней в ходе исследования не было выявлено кровотечений, выделений, изъязвлений на фоне нормального вида слизистых оболочек влагалища и шейки матки [2]. В настоящее время лечение местнораспространенного РШМ предусматривает применение брахитерапии (БТ) как обязательного элемента сочетанной радиотерапии. В основном именно с момента первой публикации о проведении дополнительной брахитерапии с низкой мощностью дозы (LDR) в лечении гинекологических злокачественных новообразований в 1960 г. [3] БТ считается неотъемлемой частью парадигмы РШМ [4].

При этом по сравнению с другими методами дистанционной радиотерапии, превосходство БТ объясняется ее беспрецедентным распределением дозы, характеризующимся низкой интегральной дозой и резким градиентом дозы, что позволяет максимально щадить окружающие нормальные ткани при доставке высоких доз радиации к опухоли. Кроме того, радиоактивные источники

загружаются в аппликаторы, введенные в целевой объем, что устраняет необходимость в учете вероятных ошибок, связанных с возможностью движения мишени и самого органа, т. е. с анатомическими изменениями относительно местоположения аппликатора. Кроме того, практически отсутствует необходимость адаптации к возможным непредусмотренным также анатомическим изменениям в наполнении мочевого пузыря и прямой кишки, представляющих при этом собой вполне реальную проблему при проведении дистанционной радиотерапии. Следует также подчеркнуть, что за последнее десятилетие непревзойденные физические свойства брахитерапии стали свидетелями значительного прогресса, благодаря внедрению методов визуализации, подкрепленных включением мультимодальной магнитно-резонансной (МР) визуализации, оптимизированным объемным планированием и более широким использованием доставки БТ с высокой мощностью дозы (HDR). Все эти инновационные методические приемы были связаны со значительным улучшением результатов лечения гинекологических злокачественных опухолей и особенно местнораспространенного РШМ [5, 6]. Еще одной особенностью современной БТ является ее интеграция с трехмерными (3D) изображениями, которые широко используются при дистанционной радиотерапии. При этом используя трехмерное изображение, можно весьма точно оконтурить опухоль и окружающие ОР, а затем определить дозу в целевом объеме, максимально ограничивая дозу в ОР в рамках приоритета защиты, по сравнению с ранее регистрируемой дозой при двумерном (2D) планировании лечения. С этой целью можно использовать компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также и позитронно-эмиссионную томографию-КТ и УЗИ. В целом ожидается, что БТ с модулированной интенсивностью (IMBT) будет реализована в ближайшем будущем с использованием вышеупомянутых 3D-изображений, с применением алгоритма оптимизации дозы и новых аппликаторов, способствующих, как предполагается, значительному улучшению в будущем результатов лечения целого ряда злокачественных опухолей. Следует также отметить и то, что в новую эру развития радиотерапии в некоторых исследованиях стала

рассматриваться роль современных высокотехнологических методов высококонформной радиотерапии в качестве альтернативы брахитерапии при противоопухолевом лечении РШМ. В основном связано это явление с определенными технологическими достижениями в применении передовых методов дистанционной радиотерапии, таких, например, как радиотерапия с модулированной интенсивностью (IMRT), ротационное объемно-модулированное облучение (VMAT), спиральная томотерапия, стереотаксическая радиотерапия тела (SBRT) и радиотерапия под контролем магнитно-резонансной томографии (MRIg-RT) [7–10].

### Основная часть

Следует отметить и тот факт, что иногда необходимо проводить только ДРТ пациенткам, у которых по каким-либо причинам невозможно выполнение брахитерапии. При этом за последние два десятилетия ряд авторов задокументировали результаты применения только дистанционной радиотерапии у тех пациенток, у которых брахитерапия была невозможна по целому ряду причин. Несомненно, что, помимо отсутствия брахитерапии, на результаты лечения, в т. ч. и при местнораспространенном РШМ, могут влиять и другие характеристики опухоли, включающие, например, возраст пациентки и ее общее состояние, а также размер и стадию опухолевого процесса, уровень гемоглобина, состояние регионарных лимфатических узлов и общее время лечения. При этом, например, Сайбишкumar и соавт. обнаружили, что ответ (полный или частичный) на проведенную только дистанционную конформную радиотерапию (без брахитерапии) был значимым фактором, связанным с улучшением общей и безрецидивной выживаемости [7], а, согласно данным Н. Kim и соавт., быстрое достижение полного ответа на противоопухолевое лечение при более коротком общем времени его реализации были в значительной степени связаны с благоприятной выживаемостью без развития выраженных местных осложнений [11]. И хотя в основном известно, что отсутствие брахитерапии приводит к менее благоприятным отдаленным исходам, некоторые авторы обнаружили, что эскалация дозы облучения при только дистанционном ее применении (буст) может привести к достаточно обнадеживающим результатам в определенных подгруппах пациенток [12, 13].

В целом на основании указанных ниже уже проведенных исследований, можно заключить, что по большому счету прогноз, в частности, при местнораспространенном РШМ, при котором невозможно проведение брахитерапии, свя-

зан в основном с распространенностью опухолевого процесса (локальное распространение и поражение регионарных лимфатических узлов) и размером опухоли, а также насыщением опухоли кислородом [7, 11–17]. При этом эти исследования основывались на том, что, например, стереотаксическая радиотерапия тела обеспечивает очень высокую дозу в небольшом облучаемом объеме в течение короткого периода времени и в целом может рассматриваться как довольно интересный в методическом плане вариант применения радиотерапии, поскольку он в какой-то мере имитирует брахитерапию HDR (высокой мощности дозы). Однако принимая во внимание высокое соотношение  $\alpha/\beta$  (около 10) при РШМ, можно предсказать, что большой размер фракции не может быть выгодным с радиобиологической точки зрения. Тем не менее физиопатология высокой дозы за фракцию демонстрирует некоторые преимущества ее применения за счет преодоления устойчивости опухолевых клеток к гипоксии, поскольку гибель клеток происходит преимущественно из-за повреждения микроциркуляторного русла опухоли, а развитие рецидива опухоли замедляется именно из-за нарушения механизмов реваккуляризации. В целом не останавливаясь подробно на приводимые выше ссылки проведенных исследований, можно судить о том, что их авторы показали в какой-то мере довольно многообещающие результаты с использованием этих радиотерапевтических методов и методик, направленных на эскалацию общей дозы облучения при местнораспространенном РШМ в плане замены брахитерапевтического этапа специального лечения. И хотя у большинства пациенток наблюдался при этом довольно ранний рецидив заболевания в течение 5 лет после окончания лечения, полученные данные позволяют предполагать, что эскалация дозы дистанционной радиотерапии при традиционном фракционировании является достаточно ценным методом специального лечения при невозможности проведения брахитерапии у больных РШМ, правда, по их мнению, именно только в двух подгруппах больных, а именно включающих пациенток без метастазирования в регионарные лимфатические узлы и с уровнем гемоглобина выше 11 г/дл. Необходимо подчеркнуть, что до настоящего времени в научных кругах продолжают дискуссии о целесообразности вообще проведения брахитерапии при радиотерапевтическом лечении больных РШМ, в связи с якобы реальной возможностью достижения аналогичных результатов специального противоопухолевого лечения за счет лишь дистанционного облучения, не прибегая к дополнительному применению дорогостоящего и сложного в практическом использовании брахитерапевтического

оборудования. При этом сторонники применения лишь дистанционных методик радиотерапии настаивают на том, что именно возможное повышение дозы вполне достижимо с применением, например, бустированного облучения или за счет использования усиленных динамических клиньев и тому подобных других технических приспособлений или методических приемов, способствующих эскалированию дозы в облучаемом объеме тканей. В то же время хотелось бы сослаться на уже давно проведенные исследования в этом направлении, а именно, например, на работу J. Karlsson и соавт., опубликованную в 2017 г., в которой анализировались результаты лечения 229 пациенток с РШМ I–IV стадий *по FIGO*, проходивших лечение в период с 1993 по 2009 г. При этом у 134 из них проводилась сочетанная радиотерапия с применением брахитерапии, включающей в себя 3–5 фракций по 6,0 Гр в дополнение к дистанционной радиотерапии, тогда как 86 пациенток получали только дистанционную радиотерапию с внешней эскалацией дозы до 64–72 Гр вместо брахитерапии. В целом частота первичной полной ремиссии, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили соответственно 92,5 %, 68,5 % и 31,3 % в группе брахитерапии, против 73,3 %, 35,4 % и 30,2 % соответственно, в группе больных только с применением дистанционной радиотерапии. В целом выживаемость всех видов у пациенток, получавших брахитерапию, была значительно ( $p < 0,0001$ ) выше, чем у пациенток, получавших внешнюю эскалацию общей дозы облучения, правда разница была наиболее выражена при опухолях II стадии по *FIGO* [15]. В другом ретроспективном обзоре D. Delgado и соавт. проведен анализ результатов химиолучевого лечения 92 пациенток с РШМ IB1-IVA стадии *по FIGO*, реализованного уже в период с 2008 по 2013 г. При этом всем пациенткам выполнялась конформная 3D- радиотерапия на область малого таза (диапазон доз — 45–50,4 Гр) в сочетании с еженедельным приемом цисплатина (40 мг/м<sup>2</sup>), из которых у 37 в последующем осуществлялась брахитерапия (4 фракции по 6 Гр на точку А), а 55 пациенткам — дополнительно конформная радиотерапия (буст) в дозе 16,2 Гр (если проведение брахитерапии было технически невозможным). В результате проведенного анализа было выявлено, что реализация сочетанной радиотерапии была связана с более низкой частотой развития рецидивов и показательной более высокой общей выживаемостью больных, по сравнению с пациентками, которым проводилась радикальная дистанционная буст-радиотерапия. При этом риск развития рецидивов был в три раза выше у больных, получавших дополнительно boost-радиотерапию, с тенденцией к увеличе-

нию риска смерти. В целом показатели 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса были выше и статистически значимыми в группе больных, получавших сочетанную радиотерапию (82 % и 79 % соответственно), по сравнению с группой пациенток с бустированной радиотерапией (58 % и 38 % соответственно) [18].

В то же время в более поздних исследованиях, проведенных, например, в Японии и проанализированных в 2019 г. K. Ito и соавт., было показано, что из всех больных РШМ с клиническими стадиями I, II, III и IVA по *FIGO* при реализации бустированной (эскалированной) очаговой дозы на первичную опухоль с использованием дистанционной радиотерапии, включающей облучение также всего таза, *примерно* у 70 % пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 2-х лет. Эти результаты лишней раз подчеркивают необходимость разработки реальных альтернативных подходов к дополнительному специальному лечению с применением невнутриполостной брахитерапией, особенно для пациентов со стадией IVA по *FIGO* (местнораспространенный опухолевый процесс на мочевой пузырь и/или толстую кишку) [14].

В другом обзоре литературы, проведенном в 2021 г. M Campitelli и соавт., из исследовательской группы по гинекологии Итальянской ассоциации радиационной и клинической онкологии (AIRO) анализируются опыт и тенденции в области дистанционной радиотерапии при местнораспространенном РШМ в Италии, а также определяется, влияют ли методы радиотерапии на клинические результаты проведенного противоопухолевого лечения в качестве альтернативы брахитерапии. При этом исследователи констатировали, что высокотехнологичная дистанционная радиотерапия не улучшает результаты лечения местнораспространенного РШМ, по сравнению с брахитерапией под визуальным контролем [19].

В целом мы считаем, что, с нашей точки зрения, достаточно ярким и надежным подтверждением достоверности приведенных выше данных представляются результаты анализа влияния радиотерапии на выживаемость больных РШМ, полученные исходя из базы данных SEER (surveillance, epidemiology, and End Results — программа наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов), опубликованные в 2014 и 2019 г.

Так, например, в первом популяционном исследовании [20] были проанализированы данные о 7 654 пациентках с РШМ IIB–IVA стадии по *FIGO*, проходившие лечение в США с января 2004 г. по декабрь 2011 г. При этом общую вы-

живаемость больных оценивали по методу Каплана – Майера с проведением одномерного и многофакторного анализов для выявления факторов, связанных с типом используемого метода усиления эффективности радиотерапии и его влиянием на выживаемость. При этом было констатировано, что с 2004 по 2011 гг. использование брахитерапии снизилось с 96,7 % до 86,1 %, тогда как применение радиотерапии с модулированной интенсивностью (IMRT) и стереотаксической радиотерапии тела (SBRT) увеличилось с 3,3 % до 13,9 % за тот же период времени ( $p < 0,01$ ). В целом в результате проведенного исследования были сделаны выводы о том, что консолидирующая брахитерапия является важнейшим компонентом лечения местнораспространенного РШМ; однако вместе с тем ее практическое использование постепенно снижается. В то же время более широкое применение IMRT и SBRT сопровождается повышенным риском смертности, что должно вызвать вполне определенную озабоченность по поводу возможной реализации этих радиотерапевтических методик вместо применения брахитерапии.

Во втором популяционном исследовании из Национальной базы данных по раку SEER, результаты которого были опубликованы в 2019 г. J. Yang и соавт. и касались 44 602 пациенток с РШМ, диагностированным в период с 1998 по 2013 гг. [21]. Из этих больных 11 440 (25,65 %) подвергались воздействию радиотерапии, из которых 9 711 пациенток (21,77 %) получали сочетанную радиотерапию с применением брахитерапии. При этом многомерная модель Кокса с пропорциональными рисками использовалась для оценки прогностического влияния различных методов радиотерапии, первичного хирургического вмешательства, возраста, стадии TNM и размера опухоли. В результате проведенного анализа, авторы пришли к выводу о том, что, касаясь, в частности, местнораспространенного РШМ, дистанционное (внешнее) облучение в большинстве случаев было менее эффективным, по сравнению с сочетанной дистанционной радиотерапией и брахитерапией. Таким образом, эти результаты подчеркнули необходимость реализации именно персонализированного лучевого лечения особенно для пациенток с местнораспространенным РШМ.

### Заключение и будущие перспективы

За последнее десятилетие брахитерапия значительно продвинулась вперед во многом, благодаря усовершенствованиям в применяемых аппликаторах, методах визуализации, планировании лечения и проведении клинических испытаний. Кроме того, продолжающиеся текущие

исследования в области технологии брахитерапии продолжают совершенствовать способы проведения этого метода специального лечения злокачественных опухолей.

При этом проведенные в свое время клинические испытания, касающиеся реализации классической брахитерапии при целом ряде злокачественных опухолей, способствовали разработке стереотаксической аблятивной брахитерапии (САБТ), направленной на улучшение абляционного эффекта облучения, который достигался за счет улучшения визуализации и расчета абляционной дозы, а также более короткой продолжительностью лечения и в целом сопровождался лучшей сохранностью окружающих опухоль органов риска. Одновременно с этим недавно собранные клинические данные однозначно характеризуют САБТ как значимый потенциал для лечения различных видов рака на ранних стадиях опухолевого процесса. При этом метод обеспечивает более высокие уровни локального контроля над опухолью, которые ранее были достижимы только путем хирургической резекции. Примечательно и то, что САБТ подходит для клинического применения, в ряде случаев и при неоперабельных злокачественных новообразованиях, хотя патоморфологическая оценка реакции опухолей, облученных с помощью САБТ, при этом несколько ограничена из-за определенных трудностей с получением образцов активной или оставшейся опухолевой ткани после проведенной брахитерапии [22].

Нельзя не отметить и тот факт, что достижения в методах, связанных с применением САБТ, включая иммунную активацию, управление навигацией (иглы/аппликаторы) и применение индивидуализированных 3D-печатных шаблонов для высокодозной интерстициальной мультикатетерной брахитерапии, считаются новыми концепциями, которые заслуживают надлежащей клинической оценки. При этом именно сочетание дистанционной радиотерапии с брахитерапией было указано в качестве потенциального партнера для проведения, своего рода, иммунотерапии, нацеленной на рак, и, соответственно, как метода вакцинации опухолей *in situ*, путем повышения иммуногенности, учитывая активацию местного воспаления за счет модуляции супрессивных линий лимфоцитов и повышения чувствительности раковых клеток к их иммуногенной гибели [23, 24]. Однако определенная недостаточность подтверждающих клинических данных и существующие в настоящее время окончательно неясные потенциальные преимущества данного методического пособия, пока еще не убеждают клиницистов активно протестировать это методологическое направление в клинической онкологии. В связи с этим комби-

нация стереотаксических брахитерапии и дистанционной радиотерапии в силу этих причин в целом не рассматривается многими клиницистами в плане их практического применения, хотя их объединение представляет собой инновационную возможность в достижении весьма многообещающих эффективных результатов сочетанного лечения злокачественных опухолей.

Вместе с тем обнадеживающие клинические результаты, полученные при применении именно САБТ при ряде запущенных, нерезектабельных злокачественных новообразованиях, все-таки вдохновили исследователей на начало нескольких клинических разработок, направленных на изучение возможных преимуществ проведения брахитерапии в сочетании с иммунотерапией, по сравнению с другими противоопухолевыми агентами, в частности, и при местнораспространенном РШМ [25, 26].

В заключение хотелось бы отметить, что, возможно, в будущем при получении достаточно перспективных эффективных результатов применения, в частности, современных, высокотехнологичных методик дистанционной и внутритканевой радиотерапии в сочетании с инновационными методами иммунотерапии при специальном лечении больных с местнораспространенным РШМ, может и возникнуть, правда уже на тот период времени, необходимость решения вопроса о целесообразности применения брахитерапии в данной клинической ситуации.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### Financing

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Паньшин Г.А. — концепция и научный дизайн исследования, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных по теме публикации, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 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, оформление библиографии.

Авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Panshin G.A. — conceived and designed the study, participated in the discussion and interpretation of data relevant to the article, drafted the initial version and edited the final version of the article in accordance with the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», approved the final version of the article.

Titova V.A. — conceived and carried out the scientific design of the study, collected and carried out the scientific processing of literary data on the topic of publication, participated in the discussion and interpretation of the data obtained, edited the text of the article, and designed the reference list.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published, and agree to take responsibility for all aspects of the work.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Aronowitz J.N., Aronowitz S.V., Robison R.F. Classics in brachytherapy: Margaret Cleaves introduces gynecologic brachytherapy. *Brachytherapy.* 2007; 6(4): 293-297. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2007.08.009>.
3. Henschke U.K. «Afterloading» applicator for radiation therapy of carcinoma of the uterus. *Radiology.* 1960; 74: 834.-DOI: <https://doi.org/10.1148/74.5.834>.
4. Viswanathan A.N., Thomadsen B.; American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy.* 2012; 11(1): 33-46.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.07.003>.
5. Pötter R., Georg P., Dimopoulos J.C., et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011; 100(1): 116-23.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.07.012>.
6. Lindegaard J.C., Fokdal L.U., Nielsen S.K., et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol.* 2013; 52(7): 1510-9.-DOI: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.818253>.
7. Saibishkumar E.P., Patel F.D., Sharma S.C., et al. Results of external-beam radiotherapy alone in invasive cancer of the uterine cervix: a retrospective analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006; 18(1): 46-51.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.10.004>.
8. Mahmoud O., Kilic S., Khan A.J., et al. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option-theories and applications. *Ann Transl Med.* 2017; 5(10): 207.-DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.102>.
9. Jorcano S., Molla M., Escude L., et al. Hypofractionated extracranial stereotactic radiotherapy boost for gynecologic tumors: a promising alternative to high-dose rate brachytherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2010; 9(5): 509-14.-DOI: <https://doi.org/10.1177/153303461000900509>.

10. Cihoric N., Tsikkinis A., Tapia C., et al. Dose escalated intensity modulated radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Radiat Oncol.* 2015; 10: 240.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0551-0>.
11. Kim H., Kim Y.S., Joo J.H., et al. Tumor boost using external beam radiation in cervical cancer patients unable to receive intracavitary brachytherapy: outcome from a multicenter retrospective study (Korean Radiation Oncology Group 1419). *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28(2): 371-378.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001155>.
12. Barraclough L.H., Swindell R., Livsey J.E., et al. External beam boost for cancer of the cervix uteri when intracavitary therapy cannot be performed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(3): 772-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.066>.
13. Matsuura K., Okabe T., Fujita K., et al. Clinical results of external beam radiotherapy alone with a concomitant boost program or with conventional fractionation for cervical cancer patients who did not receive intracavitary brachytherapy. *J Radiat Res.* 2012; 53(6): 900-5.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jrr/rrs051>.
14. Ito K., Shimizuguchi T., Karasawa K. Clinical outcomes following conventional external beam radiotherapy boost in Japanese patients with cervical cancer who are ineligible for intracavitary brachytherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49(3): 270-275.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy187>.
15. Karlsson J., Dreifaldt A.C., Mordhorst L.B., Sorbe B. Differences in outcome for cervical cancer patients treated with or without brachytherapy. *Brachytherapy.* 2017; 16(1): 133-140.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2016.09.011>.
16. Kadkhodayan S., Homaei Shandiz F., Seilanian Toussi M., et al. Concurrent chemoradiotherapy without brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Iran J Cancer Prev.* 2013; 6(4): 195-200.
17. Haas J.A., Witten M.R., Clancey O., et al. CyberKnife boost for patients with cervical cancer unable to undergo brachytherapy. *Front Oncol.* 2012; 2: 25.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00025>.
18. Delgado D., Figueiredo A., Mendonça V., et al. Results from chemoradiotherapy for squamous cell cervical cancer with or without intracavitary brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2019; 11(5): 417-422.-DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2019.88116>.
19. Campitelli M., Lazzari R., Piccolo F., et al. Brachytherapy or external beam radiotherapy as a boost in locally advanced cervical cancer: a Gynaecology Study Group in the Italian Association of Radiation and Clinical Oncology (AIRO) review. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(9): 1278-1286.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002310>.
20. Gill B.S., Lin J.F., Krivak T.C., et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90(5): 1083-90.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.017>.
21. Yang J., Cai H., Xiao Z.X., et al. Effect of radiotherapy on the survival of cervical cancer patients: An analysis based on SEER database. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(30): e16421.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016421>.
22. Xue H., Qiu B., Wang H., et al. Stereotactic ablative brachytherapy: recent advances in optimization of radiobiological cancer therapy. *Cancers (Basel).* 2021; 13(14): 3493.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13143493>.
23. Patel R.B., Baniel C.C., Sriramaneni R.N., et al. Combining brachytherapy and immunotherapy to achieve in situ tumor vaccination: A review of cooperative mechanisms and clinical opportunities. *Brachytherapy.* 2018; 17(6): 995-1003.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.004>.
24. Walle T., Martinez Monge R., Cerwenka A., et al. Radiation effects on antitumor immune responses: current perspectives and challenges. *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 1758834017742575.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1758834017742575>.
25. Mayadev J., Nunes A.T., Li M., et al. CALLA: Efficacy and safety of concurrent and adjuvant durvalumab with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in women with locally advanced cervical cancer: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(7): 1065-1070.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001135>.
26. Yang X., Ren H., Fu J. Combinations of radiotherapy with immunotherapy in cervical cancer. *J Cancer.* 2022; 13(5): 1480-1489.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.65074>.

Поступила в редакцию / Received / 14.10.2023  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 14.01.2024  
 Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Георгий Александрович Паньшин / Georgy A. Panshin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, SPIN-code: 3159-5642, Author ID: 756633.

Вера Алексеевна Титова / Vera A. Titova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-7832>, SPIN-code: 9410-6747, Author ID: 451290.

