

Получена: 4 апреля 2019 / Принята: 6 мая 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК: 618.146-006-615.849

РОЛЬ 3D-ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ПРОГРАММЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ольга Б. Андреева ¹, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>

Тасболат А. Адылханов ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Алмагуль С. Жабагина ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Данияр Т. Раисов ¹, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Найля М. Уразалина ¹,

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Рак шейки матки занимает лидирующие позиции в структуре онкопатологии и является самой частой причиной смерти женщин во всем мире. Эффективное лечение местно-распространенных форм рака шейки матки одна из важнейших медико-социальных задач современной онкогинекологии. Для женщин с местно-распространенным РШМ, стандарт медицинской помощи эволюционировал от одной только дистанционной лучевой терапии до комбинированной и с применением брахитерапии с параллельной химиотерапией. Благодаря компьютеризации, развитие планирования брахитерапии также не стоит на месте.

Цель: Проанализировать публикации, посвященные вопросам изучения современного состояния лучевой терапии для пациентов с раком шейки матки и оценить роль визуализации и брахитерапии в программе комплексного лечения рака шейки матки.

Стратегия поиска: поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, Google Scholar и e-library по ключевым словам (рак шейки матки, лучевая терапия, брахитерпия). 84 релевантных работ, отражающих характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

Результаты: По результатам клинических исследований применение 3D-IGBT в программе комплексного лечения рака шейки матки 3D-визуализация на этапе планирования и проведения брахитерапии создает клинически выгодные условия для эффективной терапии уменьшен риск смещения аппликаторов, снижена нагрузка для пациента и медицинского персонала, а также ускорен этап проведения брахитерапии.

Выводы: Таким образом, внедрение 3D-планирования обеспечивает хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов, обеспечивая хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов, что имеет важное значение. Дальнейшее изучение значимости визуализации и брахитерапии в программе комплексного лечения рака шейки матки остается актуальным и на сегодняшний день.

Ключевые слова: рак шейки матки, лучевая терапия, брахитерпия, 3D-IGBT.

Summary

ROLE OF 3D VISUALIZATION IN THE CERVICAL CANCER RADIOTHERAPY PROGRAM. LITERATURE REVIEW

Olga B. Andreeva ¹, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>

Tasbolat A. Adylkhanov ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Almagul S. Zhabagina ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Daniyar T. Raisov ¹, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Nailya M. Urazalina ¹,

NCJSC "Medical University of Semey", Semey, Republic of Kazakhstan¹.

Introduction: Cervical cancer occupies a leading position in the structure of oncopathology and is the most common cause of death in women worldwide. Effective treatment of locally advanced forms of cervical cancer is one of the most important medical and social problems of modern oncogynecology. For women with locally advanced cervical cancer, the standard of care has evolved from remote radiation therapy alone to combination therapy and brachytherapy with parallel chemotherapy. Thanks to computerization, the development of brachytherapy planning also does not stand still.

Objective: To analyze publications devoted to the study of the current state of radiation therapy for patients with cervical cancer and to assess the role of imaging and brachytherapy in the program for the comprehensive treatment of cervical cancer.

Search strategy: a literature search was carried out in the electronic databases PubMed, Google Scholar and e-library by keywords (cervical cancer, radiation therapy, brachytherapy). 84 relevant works reflecting the characteristics of the problem were taken for description in the review.

Results: According to the results of clinical studies, the use of 3D-IGBT in the program for the complex treatment of cervical cancer 3D-visualization at the planning and brachytherapy stage creates clinically favorable conditions for effective therapy, the risk of applicator displacement is reduced, the load for the patient and medical staff is reduced, and the stage is accelerated brachytherapy.

Conclusions: Thus, the introduction of 3D planning provides good local control in cervical cancer patients regardless of tumor size and clinical stage without increasing the incidence of severe late toxic effects, providing good local control in cervical cancer patients regardless of tumor size and clinical stage without an increase in the frequency of severe late toxic effects, which is important. Further study of the importance of imaging and brachytherapy in the program for the comprehensive treatment of cervical cancer remains relevant today.

Key words: cervical cancer, radiation therapy, brachytherapy, 3D-IGBT.

Түйіндеме

ЖАТЫР МОЙНЫ ОНЫҒЫНЫҢ СӘУЛЕЛІ ТЕРАПИЯ БАҒДАРЛАМАСЫНДАҒЫ 3D- ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СЫНЫҢ РӨЛІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Ольга Б. Андреева ¹, <http://orcid.org/0000-0002-2802-9441>

Тасболат А. Адылханов ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Алмагуль С. Жабагина ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Данияр Т. Раисов ¹, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Найля М. Уразалина ¹,

¹ КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе: Жатыр мойны обыры әлем бойынша онкопатология құрылымында алдыңғы орынды алады және әлем бойынша жиі әйел адамдардың өлімінің себебі болып табылады. Жатыр мойны обырың жергілікті-таралған тиімді емі қазіргі заманның медициналық-әлеуметтің ең маңызды міндеттері болып келеді. Әйел адамдарға жатыр мойны обырының жергілікті-таралған түрі кезінде, стандартты медициналық көмек көрсету- химиотерапияны брахитерапиямен паралельді қолдану арқылы және бір ғана дистанционды терапиядан комбинирленген терапияға дейін дамыған. Компьютерленудің арқасында брахитерапияны жоспарлаудың дамуы бір орында тұрған жоқ.

Жұмыстың мақсаты: Жатыр мойны обыры бар науқастарға арналған сәулелі терапияның заманауи жағдайын бағалау туралы сұрақтары бар мақалаларға талдау жасау және жатыр мойны обырының кешенді емінің бағдарламасындағы брахитерапияның және оның визуализациясының рөлін бағалау.

Стратегиялық ізденіс: PubMed, Google Scholar электронды базасы және e-library негізгі сөздері арқылы (жатыр мойны обыры, сәулелі терапия, брахитерапия) әдебиеттер тізімі жүзеге асырылды. Мінездеменің мәселелерінің бейнелейтін 84 релевантты жұмыстың шолудағы сипаттамасы қабылданды.

Нәтижесі: 3D- визуализацияны жоспарлау және брахитерапияны жүргізу кезеңіндегі жатыр мойны обырының кешенді емі бағдарламасында клиникалық зерттеулер нәтижелері бойынша 3D-IGBT-ді қолдануы, аппликаторлардың ығысу қаупі төмендеуі, медициналық персоналдардың және науқастардың жүктемелерінің азаюы, брахитерапияны жүргізу кезеңдерінің жылдамдауы түріндегі клиникалық тиімді шарттарды туғызады.

Қорытынды: Осылайша, 3D-жоспарлауын енгізу жатыр мойны обыры бар науқастарда ісіктің көлеміне және ең маңызды мәні ауыр кеш токсикалық әсерінің жоғарлауынсыз клиникалық кезеңіне байланысты болмайтын жергілікті бақылаудың жақсы көрсеткіштерімен қамтамасыз етеді. Жатыр мойны обырының кешенді емдеу бағдарламасындағы брахитерапияның және визуализацияның ары қарай зерттеу маңыздылығы бүгінгі күні өзекті мәселе болып қалады.

Негізгі сөздер: жатыр мойны обыры, сәулелік терапия, брахитерпия, 3D-IGBT

Библиографическая ссылка:

Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Жабагина А.С., Раисов Д.Т., Уразалина Н.М. Роль 3D-визуализации в программе лучевой терапии рака шейки матки. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 5-19.

Andreeva O.B., Adykhonov T.A., Zhabagina A.S., Raisov D.T., Urazalina N.M. Role of 3D visualization in the cervical cancer radiotherapy program. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 5-19.

Андреева О.Б., Адылханов Т.А., Жабагина А.С., Раисов Д.Т., Уразалина Н.М. Жатыр мойны обырының сәулелі терапия бағдарламасындағы 3D- визуализация сының рөлі. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 5-19.

Введение: Злокачественные новообразования (ЗНО) являются актуальной проблемой современности не только в медицине и биологии, но и в общественной жизни каждого государства. Эта проблема затрагивает интересы всего человечества, проживающего на Земном шаре. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире регистрируется более 12 млн. новых случаев рака и около 6,2 млн смертей от него. Ежегодный темп прироста ЗНО составляет примерно 2%, что превышает на 0,3-0,5% рост численности населения мира [25].

Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) дают неутешительные прогнозы: к 2050 г. онкологическая заболеваемость во всем мире вырастет до 24 млн случаев, а смертность до 16 млн. ежегодно регистрируемых случаев. При этом наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы [55].

РШМ является самой частой причиной смерти женщин в развивающихся странах. В Африке, имеющей численность 267,9 миллионов женщин, ежегодно, приблизительно, у 80372 женщин регистрируется РШМ и около 60 тысяч женщин умирают от него, по этим показателям Африка является страной с самыми высокими показателями заболеваемости и смертности от РШМ. Для сравнения в Западной Европе при общей численности женщин 96 млн ежегодно регистрируется 9318 случаев заболеваемости РШМ и 3794 случаев смерти от РШМ. В 2008 году в Америке при общем количестве женщин 175 млн регистрировалось около 12 тысяч случаев рака и 4413 смертей [17].

Эффективное лечение местно-распространенных форм рака шейки матки одна из важнейших медико-социальных задач современной онкогинекологии [2, 4]. Для женщин с местно-распространенным РШМ, стандарт медицинской помощи эволюционировал от одной только дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) до комбинированной ДЛТ и брахитерапии с параллельной химиотерапией [31]. Благодаря компьютеризации развитие планирования брахитерапии также не стоит на месте. Рекомендации GEC-ESTRO поддерживают стратегию адаптивной брахитерапии, так как данный метод лечения основан на облучении объема, при котором цель изменяется с каждой фракцией брахитерапии, основываясь на ответе на лечение [8, 44]. По результатам клинических исследований применение 3D-IGBT в программе комплексного лечения рака шейки матки 3D-визуализация на этапе планирования и проведения брахитерапии создает клинически выгодные условия для эффективной терапии: уменьшен риск смещения аппликаторов, снижена нагрузка для пациента и медицинского персонала, а также ускорен этап проведения брахитерапии.

Таким образом, внедрение 3D-планирования обеспечивает хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов [56], что имеет важное значение, и остается актуальным на сегодняшний день.

Цель: Проанализировать публикации, посвященные вопросам изучения современного состояния лучевой терапии для пациентов с раком шейки матки и оценить роль визуализации и брахитерапии в программе комплексного лечения рака шейки матки.

Стратегия поиска: поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, Google Scholar и e-library по ключевым словам (рак шейки матки, лучевая терапия, брахитерапия). Глубина поиска составила 10 лет (с 2009 по 2019г). 84 релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

Источники отбирались в соответствии с базовым контекстом исследования. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях. На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие по ключевым словам и контексту.

Критерии включения: нами не было строго задано критериев включения материалов в литературный обзор, кроме использования материалов по контексту и по экспертному анализу исследователя, так как мы не имели полного доступа к базам данных платной литературы, а также к рукописям, находящимся в частичном доступе.

Критериями исключения стали статьи низкого методологического качества, не четко описывающие функции инструмента (опросника), не отражающие его основную суть.

Результаты исследования.

Эпидемиология РШМ.

Рак шейки матки (РШМ) занимает лидирующие позиции среди наиболее распространенных видов онкопатологии женского населения во всем мире [59], на чью долю приходится 7,9 % всех случаев онкологической заболеваемости. Соответственно, первые три места в общей структуре онкологической заболеваемости среди женщин занимают рак молочной железы (25 % всех случаев), колоректальный рак (9,2% всех случаев) и рак легких (8,7 % всех случаев) [83]. Поданным IARC – International Agency for Research on Cancer (Международного Агентства по Изучению Рака), ежегодно по всему миру диагностируется более 500 000 новых случаев РШМ, что становится распространенной причиной смерти среди женщин: более 280 000 случаев в год [55].

В 39 из 184 стран это заболевание является основной локализацией рака среди женского населения, а в 45 странах РШМ занимает лидирующее место в структуре женской смертности от онкологических заболеваний [46].

Наиболее низкие показатели заболеваемости раком шейки матки отмечаются в странах Западной Европы (8,0‰) (Великобритания, Франция, Испания, Германия и Португалия), Северной Америки (10,2‰) (Канада и США), в Австралии и Новой Зеландии (5,5‰), а также в странах Западной Азии (4,4‰) [10], в основном за счет внедрения в программно-улучшенных методов скрининга и цитологии [8], однако более 80% случаев РШМ по-прежнему происходит в развивающихся странах, при этом в трети случаев РШМ диагностируется в запущенной стадии заболевания (рисунок 1) [17].

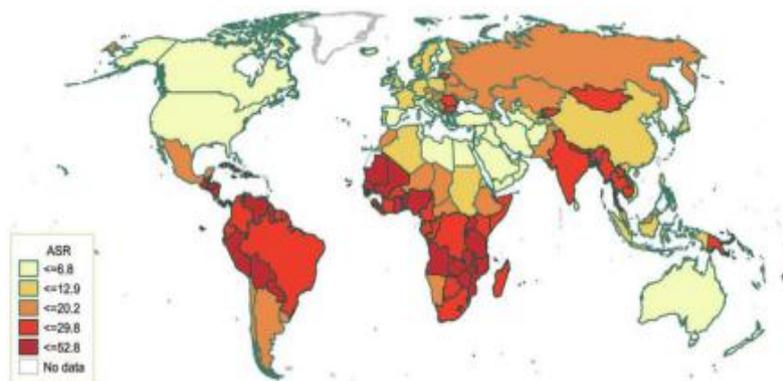


Рисунок 1 – Заболеваемость РШМ в 2012г по данным Globocan 2012, ‰.

Аналогично, отмечается существенное различие в показателях заболеваемости, как между регионами, так и внутри них. Высокие показатели заболеваемости РШМ наблюдаются в регионах с низким уровнем экономики, при этом в экономически развитых странах, внутри одной и той же группы населения, риск развития рака шейки матки примерно в два раза выше среди женщин с социально низким уровнем жизни. Большие региональные различия в частоте рака шейки матки обусловлены географическими различиями в распространении ВПЧ и наличием скрининга рака шейки матки [25].

Таким образом, по данным Green J. A. и его соавторов в 2001 году большое количество случаев наблюдалось в Восточной Европе, где нет программ скрининга РШМ. Более 85% всех новых случаев и 88% случаев смертности от РШМ были отмечены в странах с низким уровнем дохода [31], при этом на долю одной только Индии приходится свыше 1/5 всех новых случаях заболевания [37].

Самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в странах Восточной (42,7‰) и Южной (31,5‰) Африки, а также среди женщин стран Латинской Америки (20,0‰) [51].

РШМ в основном поражает более молодых женщин, и поэтому общая потеря продолжительности жизни относительно выше, чем у других видов рака с более поздним началом, что имеет неблагоприятные последствия, как индивидуальные, так и для общества,

с точки зрения ухода за детьми и трудоспособности [68]. Анализ данных за 2004 год показал, что на лечение рака шейки матки во всем мире было потрачено порядка 3,4 миллиона долларов США и данное заболевание было одной из основных причин смерти от рака у женщин в странах с низким доходом, что составляло 20% преждевременных смертей от злокачественных новообразований (22% у женщин в возрасте 15 - 59 лет) [50].

Анализ возрастных показателей также демонстрирует, что пик регистрируемых новых случаев РШМ приходится на возрастную группу женщин 40-49 лет, получавших лечение в разных странах мира [35], тогда как из всех злокачественных новообразований на данную возрастную группу приходится 26,3% [25].

Что касается смертности от РШМ, то стоит отметить, что данный показатель значительно ниже показателей заболеваемости. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), за 2012 год зарегистрировано 266 000 случаев смерти от рака шейки матки, из которых более 85% приходятся на страны с низким уровнем экономики: 57 000 случаев в регионах Африки, 36 000 в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, 94 000 случаев в странах Азии. По прогнозным данным МАИР, в 2020 году 1,6 % женщин в мире заболеют РШМ до 75 лет, смертность от РШМ составит 0,9 %, из которых в развитых странах удельный вес составит 0,3 %, а в странах с низким уровнем дохода 1,1 % (рисунок 2) [25].

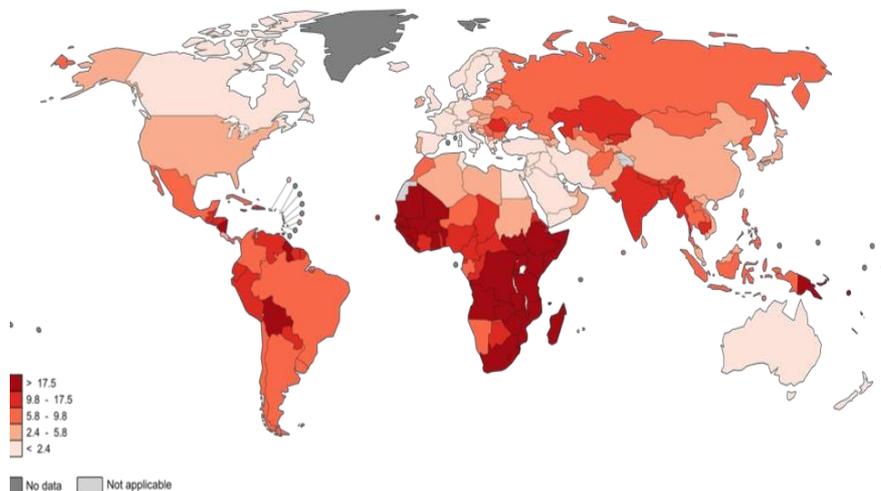


Рисунок 2. - Смертность от РШМ в 2012г по данным Globocan 2012.

В настоящее время анализ аналогичных данных по выживаемости затруднен, так как не все страны осуществляют регулярный анализ этих данных. По некоторым данным, в развитых странах средний показатель выживаемости за 5-летний период в странах Европы составляет 60,4% и в США – 65,8% [79]. Напротив, в странах Южной Африки показатели 5-летней выживаемости являются очень низкими. По результатам Globocan 2008 в таких странах, как Замбия или Гвинея ежегодно умирают 5% женщин от РШМ [25, 72, 79]. Таким образом, также как и показатели заболеваемости и смертности данные о выживаемости в странах с высоким уровнем дохода значительно превышают показатели стран с низким уровнем экономического развития по всем позициям.

Однако, в некоторых странах с переходной быстроразвивающейся экономикой, таких как Китай, данный показатель является высоким [72].

Начиная с 1960-х годов с каждым годом в большинстве развитых стран отмечается снижение показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки. Такая динамика обусловлена распространенной практикой национального скрининга, а также повышением уровня акушерской и гинекологической помощи. Соответственно, в странах, где не была осуществлена скрининговая программа, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что уровень заболеваемости и смертности от РШМ остается на том же уровне или даже увеличивается.

Снижающиеся тенденции заболеваемости и смертности от РШМ в северных странах Европы и Америки являются наиболее ярким примером эффективно организованных скрининговых программ [24, 39]. Например, в Финляндии заболеваемость раком шейки матки снизилась с 16,0‰ в 1965 году до 4,2‰ в 2007 году. Аналогичные наблюдения были сделаны в Канаде и США [24].

Несмотря на общее снижение уровня заболеваемости и смертности от РШМ в развитых странах, анализ по возрасту стандартизованных показателей показал рост заболеваемости среди молодых женщин, предположительно, отражающих изменения в сексуальном поведении, тем самым увеличивая передачу ВПЧ среди молодых женщин [63].

Несмотря на отсутствие данных о заболеваемости и смертности от РШМ в большинстве развивающихся стран, в целом эти показатели оцениваются как относительно стабильные или демонстрируют умеренное снижение [6]. Отсутствие общего снижения заболеваемости и смертности от РШМ является отражением таких факторов, как отсутствие внедрения скрининга или низкий охват населения скринингом и низкое качество цитологического исследования, а также отсутствие первичных программ профилактики [58].

В странах с формирующейся экономикой, таких как Китай, Тайвань, Корея и Индия, наблюдается снижение заболеваемости отчасти из-за улучшения социально-экономических условий в стране и улучшения качества скрининга [39]. В Шанхае (Китай) отмечается резкое снижение заболеваемости РШМ за период с 1972 по 1994 гг, с 26,7‰ до 2,5‰. В Китайской провинции Qidong, где показатель заболеваемости был ниже, чем

в Шанхае (4,2 на 100 000 населения в 1978-1982гг), в течение последних 20 лет отмечается ежегодное снижение показателей заболеваемости на 4,7%, при этом необходимо отметить рост выявления ЗНО шейки матки у женщин до 45 лет [57].

Начиная с 1990-х годов в некоторых странах Восточной Европы отмечается резкий рост показателей заболеваемости и смертности, особенно среди молодого женского населения [11]. Рост показателей обусловлен неэффективностью проводимого скрининга или его отсутствием. Такая динамика привела к реализации популяционных программ скрининга в 2000-х годах во многих этих странах [7].

Несмотря на усилия по борьбе с раком шейки матки в странах Латинской Америки, этот регион по-прежнему имеет один из самых высоких показателей заболеваемости и смертности от РШМ в мире. В большинстве стран Латинской Америки заметного снижения заболеваемости и смертности от РШМ не наблюдалось, как в большинстве развитых стран после введения успешных программ скрининга. Не все страны смогли внедрить комплексные и устойчивые инфраструктуры для обеспечения широкого охвата населения высококачественными диагностическими тестами несмотря на 50%-ный охват населения цитологическим скринингом [26].

В Кали, Колумбии, наблюдалось снижение уровня заболеваемости после введения программы скрининга в 1967 году, но скрининг никак не отразился на показателях смертности. В Коста-Рике, несмотря на наличие с 1970 года общенациональной цитологической программы для женщин в возрасте 15 лет и старше показатель смертности среди молодых женщин в возрасте до 50 лет оставался практически неизменным до 1997 года [57].

Что касается Республики Казахстан, то еще в 2008 году показатель отношения смертности к заболеваемости РШМ составлял 0,55, что соответствовало уровню стран Центрально-Азиатского региона [36].

В Казахстане инвазивный РШМ является наиболее частой формой злокачественных опухолей гениталий. РШМ занимает 5-ю ранговую позицию среди всех неоплазий и 10-е место по смертности в общей популяции. Согласно данным Национального Канцер-регистра, стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2011 году составил 22,0 на 100 тыс. населения, а смертность – 9,0 на 100 тыс. населения [5]. Национальная программа скрининга РШМ в Республике Казахстан с 2008 года использует цитологическое исследование (ПАП тест), которое проводится бесплатно у женщин в возрасте 30-60 лет с интервалом в 5 лет. Треть в данную программу вносились дополнения и изменения с целью ее совершенствования, и, в целях улучшения качества с 2011 года внедрена жидкостная цитология [71].

Начиная с 2011 года в стране планомерно реализуется ряд мероприятий в рамках Государственной программы «Саламатты Казакстан» и, впоследствии, программы «Денсаулық», что не могло не отразиться на улучшении ранней диагностики и своевременном лечении, и неизбежно привело к

снижению этого показателя. По данным Кайдаровой Д.Р. с соавторами, показатель отношения смертности к заболеваемости в 2013 году составлял 37,3, в 2014 году – 39,2, в 2015 году – 35,8, а в 2016 году – уже 37,2 [3].

Согласно данным 2012 года, всего на учете с РШМ состояло 9965 женщин, было зарегистрировано 1625 новых случаев заболевания, а умерло 650 человек. Отмечался достаточно высокий удельный вес 3-4 стадии заболевания, который составлял 30%, по возрастному составу больше всего заболевших приходилось на когорту 30-58 лет, а годовичная летальность составляла 21,0% [42]. По данным Кайдаровой Д.Р. с соавторами, в 2016 году отмечалось улучшение ранней выявляемости РШМ: 85,68% женщин были выявлены на ранних стадиях заболевания, при этом, 39,9% были выявлены при профилактических осмотрах. Прирост ранней выявляемости РШМ, по сравнению с данными 2011 года, составил 7,71%, но оставался высоким показатель одногодичной летальности, который в 2016 году составил 2,03 %. За последние годы отмечается заметное «омоложение» рака шейки матки с пиком заболеваемости, который приходится на возраст 40-44 лет. По данным тех же авторов, доля пациентов, подлежащих радикальному лечению, продолжает оставаться низкой: в 2016 году она составила 68,3 %, но отмечается снижение числа отказов пациенток от лечения, по сравнению с данными 2011 года, который в 2016 году составил 1,09 % из числа вновь заболевших [3].

Роль визуализации и брахитерапии в программе лучевой терапии местно-распространённых форм рака шейки матки.

Эффективное лечение местно-распространенных форм рака шейки матки одна из важнейших медико-социальных задач современной онкогинекологии [2; 4].

Для женщин с местно-распространенным РШМ, стандарт медицинской помощи эволюционировал от одной только дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) до комбинированной ДЛТ и брахитерапии с параллельной химиотерапией [31]. ДЛТ как основная часть лечения включает лечение, как самой опухоли, так и лимфатических узлов таза и параметрия. Добавление компонента внутрисполостной брахитерапии служит для увеличения дозы облучения опухоли, что в свою очередь улучшает показатели выживаемости [16, 33, 47, 52]. По результатам исследования Green J.A. с соавторами добавление параллельной химиотерапии приводит к улучшению общей выживаемости примерно на 5% [31].

Брахитерапия включает в себя применение радиоактивного источника в непосредственной близости от опухоли. Он использует закон обратных квадратов, согласно которому доза излучения обратно пропорциональна квадрату расстояния от источника. В практическом плане это позволяет получить очень высокую дозу опухоли с относительным сохранением ограничений для органов риска. По данным Banerjee R. С соавторами (2014 год) брахитерапия является единственным продемонстрированным методом обеспечения высокой дозы, необходимой для борьбы с раком шейки матки (> 80 Грэй [Гр]), не вызывая чрезмерных побочных эффектов [8].

В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в области радиационных технологий в том, что касается визуализации, планирования лечения и различных форм расширенной доставки дозы, например, лучевой терапии с модуляцией методов визуализации [9, 77, 80].

Аналогичные изменения коснулись и развития брахитерапии. Что касается онкогинекологии, это было в основном связано с интеграцией (повторяющихся) трехмерных изображений (MRI) в процесс планирования лечения, который должен был полностью изменить процесс проведения брахитерапии с введением адаптивной концепции и балансовых ограничений оценки объема дозы, как для самой опухоли, так и для органов риска [32, 66]. Выбранный метод визуализации применим как для планов, созданных на основе КТ-симуляции, так и при планировании с помощью магнитно-резонансной терапии [20, 65, 81].

Технические достижения в области компьютеризации, продвинутая графика и их использование в планировании лучевой терапии привело к реализации 3D-визуализации. В течение последнего десятилетия эта технология была внедрена в практику в клиниках технически оснащенных для проведения 3D-графической брахитерапии [23].

Брахитерапия с визуальным контролем (Image guided brachytherapy (IGBT)) при локально распространенном раке шейки матки позволяет увеличить дозу до клинического целевого объема высокого риска (HR-CTV), одновременно избавляя органы от риска (OAR) от чрезмерного облучения [73].

В 2009 году Dimopoulos J. С. с соавторами провели исследование местного контроля IGBT у пациенток с РШМ при подведенной дозе (D-90 ≥ 95% для HR-CTV - 87 Гр или более) [21].

Впервые руководство по 3D-визуально-контролируемой брахитерапии для женщин с РШМ были опубликованы объединенной группой Европейской группы терапии (GEC) и Европейского общества радиотерапии онкологии (ESTRO) (GEC-ESTRO) совместно с Американским обществом брахитерапии (ABS) [43, 54, 60, 66].

Появились новые понятия и термины: гистограмма «доза-объем» (DVH) с параметрами для опухоли и окружающих здоровых тканей и органов. Chottaweesak P. В 2014 году описывается внедрение метода трехмерной брахитерапии в процессе планирования с использованием изображения для компьютерного моделирования опухоли шейки матки. В данной публикации были представлены результаты ретроспективного исследования для сравнения двух групп с 2D и 3D планированием, с акцентом на полученные дозы органами риска (прямая кишка и мочевой пузырь) [15].

Kirisits C. с соавторами в своей работе отмечает также, что рекомендации GEC-ESTRO поддерживают стратегию адаптивной брахитерапии, так как данный метод лечения основан на облучении объема, при котором цель изменяется с каждой фракцией брахитерапии, основываясь на ответе на лечение [8,

44]. В идеале, по рекомендациям GEC-ESTRO после завершения вставки аппликаторов в полость матки и в оба свода влагалища, симуляция выполняется с использованием МРТ или КТ. Ранее, традиционно это проводилось только с использованием рентгеновских снимков на простой пленке, при этом способность

видеть опухоль и органы, подверженные риску (прямая кишка, мочевого пузырь и сигмовидная кишка) на рентгеновском снимке сильно ограничена. Это требует назначения точек в двух измерениях, а не в трех, как это возможно сделать с помощью изображений КТ (Рисунок 3) [8].

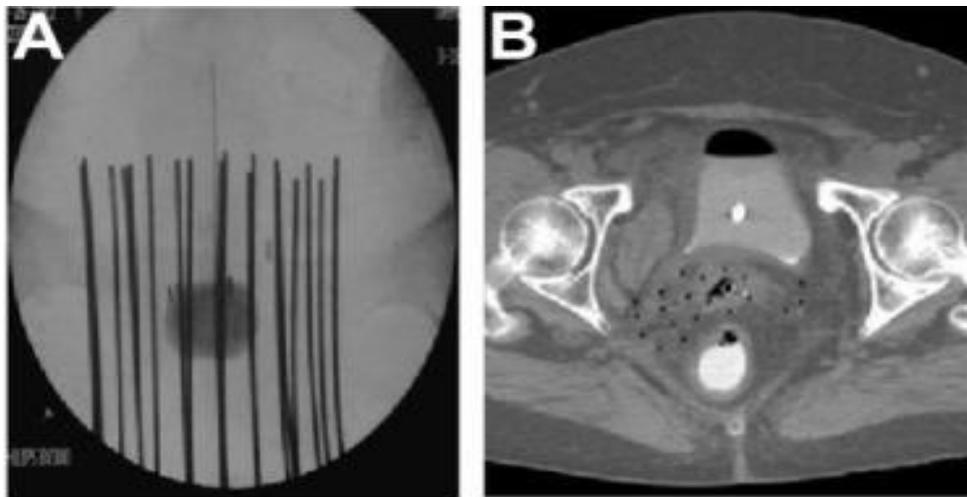


Рисунок 3. Примеры брахитерапии (А- Рентген, В - осевой КТ срез)

Ретроспективное исследование Ribeiro I. и соавторами позволило оценить параметры гистограммы «доза-объем», а также исходные данные о токсичности у пациентов с РШМ, которым была проведена комбинированная лучевая терапия. Использование 3-мерной визуализации при планировании брахитерапии РШМ имеет ряд очевидных преимуществ в сравнении с традиционным 2-мерным (2D) подходом, так как 3D-визуализация позволяет учитывать изменение целевых объемов на фоне регрессии опухоли в ответ на дистанционный компонент лучевого лечения. [69, 81].

De Vrbandere M. С соавторами провели несколько исследований с целью сравнения распределения доз при рентгеновском и трехмерном типах планирования. Данные работы продемонстрировали, что трехмерная оптимизация позволяет улучшить охват целевой дозы опухоли при одновременном снижении нагрузки на органы риска [18].

Критерии эффективности терапии местнораспространённых форм.

Ранние работы по внедрению и использованию усовершенствованной адаптивной брахитерапии с визуальным контролем показали значительные улучшения локального контроля и снижение токсичности для нормальной ткани [29, 65]. Одно из первых исследований, сравнивающих 2D и 3D планирование, было опубликовано Charra-Brunaud С. [12]. В группе пациентов, получавших ДЛТ на фоне химиотерапии с последующей брахитерапией, через 24 месяца местная выживаемость без рецидивов составила 79%, при этом уровень токсичности III-IV степени составлял 23% против 3% в группах с 2D и 3D планированием, соответственно. Аналогичные результаты были получены группой исследователей при анализе 156 случаев – женщины города Вены, которым была проведена брахитерапия с визуальным контролем [65]. Коэффициенты выживаемости при РШМ

через 3 года составляли 83% для стадии IB, 84% для стадии IIB и 52% для стадии IIIB. Степень лучевых повреждений III-IV степени была низкой, около 8%. В той же группе также была выявлена сильная зависимость «доза-эффект», при этом уровни локального контроля составили более 90%, что было связано с HR-CTV D90 более 86 Грей [19].

Аналогично важность показателя D90 была отмечена ESTRO в 2013 году по данным ретроспективного исследования пациентов с 3D-визуализацией. Было продемонстрировано, что у 592 пациентов (со средним периодом наблюдения 30 месяцев), при D90/HR-CTV более 92 Грей привело к общему локальному контролю в 95%. В конечном счете, данное исследование представило данные относительно истинной ценности брахитерапии с визуальным контролем [76].

Результаты интерстициальной брахитерапии на основе шаблонов нельзя сравнивать напрямую с внутрисполостным или комбинированным (внутрисполостное и интерстициальное) лечением из-за различных критериев отбора пациентов. Pinn-Bingham и соавторы в своей публикации описали серию случаев проведения интерстициальной брахитерапии при РШМ [8, 62].

При 2D планировании существуют определенные ограничения, тогда как появление трехмерного планирования, по-видимому, обеспечивает клинически значимую корреляцию с токсичностью [61].

Ранние исследования демонстрируют клиническую корреляцию между объемом дозы на прямую кишку (D2cc) и уровнем токсичности [27, 45].

Georg P. и др. проспективно исследовали 141 пациентку с РШМ, которым была проведена адаптивная брахитерапия с визуальным контролем в сочетании с дистанционным лечением и параллельной химиотерапией [28, 29].

В целом, в эпоху брахитерапии, управляемой по трехмерным изображениям, уровень токсичности для прямой кишки, толстого кишечника и мочевого пузыря III-IV степени обычно составляет менее 10%. Текущие проспективные исследования предполагают ограничение для органов риска: для прямой кишки - D2cc до 70–75 Гр, сигмовидной кишки - D2cc не более 75 Гр и мочевого пузыря D2cc до 90 Гр [48]. По мнению *Banerjee R. и Kamrava M.* необходима согласованность шкал токсичности для сравнения между сериями случаев с целью улучшения отчетности [8].

Брахитерапия по-прежнему остается важной составляющей в программе лечения РШМ, при этом существуют различные вариации ее применения (например, вариация мощности дозы, схем фракционирования и типа аппликатора) [82].

Серия исследований [13, 40, 64, 70, 75] демонстрирует, что 3D-IGBT значительно улучшает частоту локального контроля у пациентов с местно-распространенной формой РШМ по сравнению с традиционной методикой с 2D-планированием. Так, в проспективном исследовании Японской гинекологической онкологической группы 1066 (JGOG1066) используя стандартную схему лечения местно-распространенного РШМ, фиксированная доза 6 Гр на фракцию для 4 фракций была назначена точке А при 2D-планировании брахитерапии. При этом двухлетние показатели при опухолях менее 5 см, 5–7 см и более 7 см составили 77%, 69% и 39% соответственно. Частота локального ответа в зависимости от размера опухоли не была представлена в данном исследовании. Однако при трехмерном планировании брахитерапии, по мнению *Toita T.* и его соавторов, линия изодозы 6 Гр должна охватывать CTV на кривой распределения, при этом D 90 должно составить 6 Гр. Также было отмечено, что существенных различий в HR-CTV/D90 среди пациентов с опухолями разных размеров выявлено не было. В настоящем исследовании, таким образом, было продемонстрировано, что благодаря внедрения 3D технологий эффективность лечения повышается независимо от размера опухоли [78].

По мнению *Ohno T.* и его соавторов прогрессирующая стадия по FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) напрямую связана со значительно более низкими показателями общей выживаемости (89%, 97% и 72% для пациентов со стадией I, стадией II и стадией III, соответственно). Тогда как, исследования с использованием 3D-IGBT, опубликованные в 2016 году [73, 84] демонстрируют 5-летнюю выживаемость для пациентов с РШМ I, II и III стадии на уровне 83%, 70–78% и 42–52% соответственно.

По данным исследований 2010 года отсутствуют точные доказательства в отношении дозовых ограничений для органов риска при 3D-IGBT, так как отмечен низкий уровень проявлений тяжелой поздней токсичности [38, 41]. Так в публикации *Murakami N.* и его соавторов частота поздней токсичности III-IV степени со стороны прямой кишки и мочевого пузыря составляла менее 2% и менее 1% соответственно [53]. В 2016 году в обсервационном исследовании, проведенном

Институтом рака Левена [69] и в ретроспективном международном исследовании (RetroEMBRACE) [73], продемонстрировали другие цифры, так частота токсичности позднего периода III-IV степени для ректосигмоида и мочевого пузыря составляла 7% и 5–6%, соответственно. При этом D2 см 3 для прямой кишки и мочевого пузыря в этих исследованиях составляли 61–64 Гр (EQD2) и 81–83 Гр (EQD2) соответственно, что значительно выше, чем дозы, зарегистрированные в исследовании *Ohno T.* с соавторами [56]. В научной работе *Tamaki T.* и его соавторы оценивали основную дозу и параметры DVH для брахитерапии и ДЛТ, с учетом дозы с центральной защитой для различных размеров HR-CTV D 90, при этом D 2 см3 для мочевого пузыря и прямой кишки составило 24–56% и 28–32% соответственно [74]. Таким образом данное исследование предполагает, что использование экранирования показано для достижения более высокого соотношения доз, особенно в отношении HR CTV D 90 и D 2 см 3 для прямой кишки в определенных клинических условиях. Тем не менее, на данный момент по-прежнему существует много неопределенностей в клинической практике лучевой терапии с 3D-IGBT при РШМ в зависимости от размера опухоли, топографии опухоли и расположения прямой кишки. Поэтому требуется дальнейший анализ параметров DVH с учетом доз на этапе экранирования CTV-HR и для органов риска [56].

При сравнении последних данных различных клинических испытаний 2009-2016 годов в работе *Ohno T.* и его соавторов [22, 30, 40, 65, 75, 84] 3D-IGBT на основе КТ-планирования, локальный контроль и частота тяжелой поздней токсичности оказались сопоставимыми. Очевидно, что КТ уступает только МРТ в визуализации опухолей шейки матки. Однако, сравнение КТ и МРТ метода для разграничения CTV при 3D-планировании брахитерапии РШМ показало, что контурная обработка на основе КТ незначительно превышает ширину контура [81]. Тем не менее, данный момент может быть учтен и улучшен путем использования трехмерной модели планирования брахитерапии [34, 67]. Также возможна комбинация 3D-IGBT на основе МРТ для первого сеанса и на основе КТ для последующих сеансов, что позволило получить отличные показатели локального ответа и общей выживаемости в исследовании с соавторами [14]. В исследовании *Ohno T.* и его соавторов была выполнена 3D-графическая брахитерапия на основе КТ-симуляции, при этом в течение 7 дней до первого сеанса пациентками были проведены гинекологические исследования, включая ультразвуковой контроль и МРТ. Авторами было продемонстрировано, что точная оценка опухоли с помощью множественных диагностических подходов и адаптивного использования внутрисполостных аппликаторов и/или интерстициальных игл способствует более высокой частоте локального ответа и снижению тяжелой поздней токсичности, независимо от размера опухоли и ее топографии [56].

В 2016 году *Ohno T.* и его соавторы первыми сообщили о долгосрочных клинических результатах применения 3D-IGBT в программе комплексного

лечения рака шейки матки. Благодаря тому, что пациентка с РШМ остается неподвижен как на этапе получения КТ-изображений и проведения планирования, так и во время введения аппликаторов и проведения непосредственно облучения, создаются клинически выгодные условия для эффективной терапии: уменьшен риск смещения аппликаторов, снижена нагрузка для пациента и медицинского персонала, а также ускорен этап проведения брахитерапии. Таким образом, внедрение 3D-планирования обеспечивает хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов [56]

Заключение. По результатам клинических исследований применение 3D-IGBT в программе комплексного лечения рака шейки матки 3D-визуализация на этапе планирования и проведения брахитерапии создает клинически выгодные условия для эффективной терапии уменьшен риск смещения аппликаторов, снижена нагрузка для пациента и медицинского персонала, а также ускорен этап проведения брахитерапии.

Таким образом, внедрение 3D-планирования обеспечивает хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов, обеспечивая хорошие показатели локального контроля у пациентов с РШМ независимо от размера опухоли и клинической стадии без увеличения частоты тяжелых поздних токсических эффектов, что имеет важное значение. Дальнейшее изучение значимости визуализации и брахитерапии в программе комплексного лечения рака шейки матки остается актуальным и на сегодняшний день.

Финансирование: - работа выполнена при поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (ИРН AP05130960).

Конфликт интересов – не заявлен.

Вклад авторов:

Андреева О. Б. - главный автор, набор публикаций для обзора, обработка материала, составление анализ результатов.

Адылханов Т.А. - научное руководство,

Жабагина А.С. - обработка материала,

Рассов Д.Т., Уразалина Н.М. - научное сопровождение.

Литература:

1. Амиреев С. и др. Образовательно-информационная работа как компонент прививочной кампании против папилломавирусной инфекции в Казахстане // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2013. Т.8. №2 С. 543-548.
2. Ашрафян Л.А. и др. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки IIb-IIIb стадий // Сибирский онкологический журнал. 2008. №. 5. – С. 16-22.
3. Кайдарова Д.Р., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Эпидемиология рака шейки матки в республике

Казахстан за 10 лет (2007-2016 гг.) // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. №. 4. С. 572-579.

4. Крейнина Ю.М. Современные тенденции и методы визуально-контролируемой лучевой терапии в лечении местно-распространенного рака шейки матки // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011. Т.4. №11.

5. Нургазиев К.Ш. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы) // Статистические материалы. Алматы. 2012. Т. 201. С. 108.

6. Anttila A. et al. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial // BMC Public Health. 2006. Т. 6. №. 1. С. 252.

7. Arbyn M. et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania // International Journal of Cancer. 2011. Т.128. №8. С. 1899-1907.

8. Banerjee R., Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review // International journal of women's health. – 2014. – Т. 6. – С. 555.

9. Bentzen S. M. Radiation oncology health technology assessment--the best is the enemy of the good // Nature Reviews. Clinical Oncology. – 2008. – Т. 5. – №. 10. – С. 563.

10. Bray F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study // The lancet oncology. 2012. – Vol. 13. – № 8. – P. 790-801.

11. Center M.M., Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates // Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2011. – Т.20. – №.11. – P. 2362-2368.

12. Charra-Brunaud C. et al. 152 oral Dosimetric and clinical results of a french prospective study of 3D brachytherapy for cervix carcinoma // Radiotherapy and Oncology. 2011. – Т. 99. – P. 57.

13. Charra-Brunaud C. 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 // Radiotherapy and Oncology. 2012. Т. 103. №.3. С. 305-313.

14. Choong E.S. et al. Hybrid (CT/MRI based) vs. MRI only based image-guided brachytherapy in cervical cancer: Dosimetry comparisons and clinical outcome // Brachytherapy. 2016. Т.15. №.1. С. 40-48.

15. Chottaweesak P. et al. Comparison of bladder and rectal doses between conventional 2D and 3D brachytherapy treatment planning in cervical cancer // Biomedical Imaging and Intervention Journal. 2014. Т. 10. №. 1. С. 1-7.

16. Coia L. et al. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix results of the second national practice survey // Cancer. 1990. Т.66. №. 12. С.2451-2456.

17. Darlin L. Cervical cancer studies on prevention and treatment // Department of Obstetrics and Gynecology, Lund University, 2013. Vol. 2013. № 142.

18. De Brabandere M. et al. Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma // Radiotherapy and oncology. 2008. Т. 88. №. 2. С. 217-226.

19. Dimopoulos J.C. A. et al. Dose–effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy // *Radiotherapy and oncology*. 2009. T. 93. №. 2. C. 311-315.
20. Dimopoulos J.C. A. et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006. T. 64. №. 5. C. 1380-1388.
21. Dimopoulos J.C. A. et al. Dose–volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image–guided cervical cancer brachytherapy // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2009. T.75. №.1. C. 56-63.
22. Dyk P. et al. Cervical gross tumor volume dose predicts local control using magnetic resonance imaging/diffusion-weighted imaging - guided high-dose-rate and positron emission tomography/computed tomography - guided intensity modulated radiation therapy // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014. T. 90. №4. C. 794-801.
23. Emami B. 3-D Conformal RadiationTherapy-Part III: Clinical Aspects. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 1997. T.39. №2S1. C. 123-123.
24. Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to IX: IARC CancerBase no. 9 [internet]. Lyon, France: *International Agencyfor Researchon Cancer*; 2010. P.856.
25. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015. – Vol. 136. №5. P. 359-386.
26. Franco E.L. et al. Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008. T.26. P. 88-95.
27. Georg P. et al. Correlation of dose–volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy // *Radiotherapy and Oncology*. 2009. T. 91. №2. C. 173-180.
28. Georg P. et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012. T. 82. №2. C. 653-657.
29. Georg P. et al. Dose–volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image–guided adaptive cervical cancer brachytherapy // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011. T. 79. №. 2. C. 356-362
30. Gill B.S. et al. MRI-guided high–dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: The University of Pittsburgh experience // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2015. T. 91. №. 3. C. 540-547.
31. Green J.A. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet*. 2001. Vol. 358. №. 9284. P. 781-786.
32. Haie-Meder C. et al. Recommendations from Gynecological (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 // *Radiotherapy and oncology*. 2005. T. 74. №. 3. C. 235-245.
33. Hanks G.E., Herring D.F., Kramer S. Patterns of care outcome studies results of the national practice in cancer of the cervix // *Cancer*. 1983. T. 51. №5. C. 959-967
34. Hegazy N. et al. High-risk clinical target volume delineation in CT-guided cervical cancer brachytherapy: impact of information from FIGO stage with or without systematic inclusion of 3D documentation of clinical gynecological examination // *Acta Oncologica*. 2013. T. 52. №7. C. 1345-1352.
35. IARC Working Group et al. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention, International Agency for Research on Cancer. *World Health Organization. IARC Press*. 2005. – P.15-19.
36. Igissinov N. et al. Epidemiological aspects of morbidity and mortality from cervical cancer in Kazakhstan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012. T. 13. №. 5. C. 2345-2348.
37. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens: biological agents. – World Health Organization, 2012. T. 100. – P.10-14.
38. Isohashi F. et al. Rectal dose and source strength of the high-dose-rate iridium-192 both affect late rectal bleeding after intracavitary radiation therapy for uterine cervical carcinoma // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010. T. 77. №3. C. 758-764.
39. Jemal A. et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends // *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2010. T. 19. №8. C. 1893-1907.
40. Kang H.C. et al. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control // *Radiotherapy and Oncology*. 2010. T. 97. №3. C. 507-513.
41. Kato S. et al. CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients with cervical cancer treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy // *Journal of radiation research*. 2010. T. 51. – №2. C. 215-221.
42. Kausova G., Eleubaeva J., Shibanova A., Kusainova B. (2013) The problem of early detection of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan // *Georgian Med News*; 217: 11-15.9.
43. Kim R.Y., Shen S., Duan J. Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel // *Brachytherapy*. 2007. T. 6. №3. C. 187-194.
44. Kirisits C., Erickson B., Pötter R. Gynecologic radiation therapy. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. P.382-386.
45. Koom W.S. et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose–volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007. T. 68. №5. C. 1446-1454.

46. Koutsky L.A. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine // *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347. №21. P. 1645-1651.
47. Lanciano R.M. et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1991. T. 20. №4. C. 667-676.
48. Lee L.J., Viswanathan A.N. Predictors of toxicity after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic cancer // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012. T.84. №5. C.1192-1197.
49. Lindegaard J.C. et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective // *Acta Oncologica*. 2013. T. 52. №7. C. 1510-1519.
50. Mathers C. The global burden of disease: 2004 update. – World Health Organization, 2008.
51. Mbomba Bouassa R. S. et al. Cervical cancer in sub-Saharan Africa: a preventable noncommunicable disease // *Expert review of anti-infective therapy*. 2017. T. 15. №6. C. 613-627.
52. Montana G.S., Martz K.L., Hanks G.E. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the USA in 1978 // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1991. T. 20. №1. C. 87-93.
53. Murakami N. et al. CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer // *BMC cancer*. – 2014. – T. 14. – №. 1. – C. 447.
54. Nag S. et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2004. T. 60. №4. C. 1160-1172.
55. National Comprehensive Cancer Network et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer [Internet]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; [cited 2018 Mar 22].
56. Ohno T. et al. In-room computed tomography-based brachytherapy for uterine cervical cancer: results of a 5-year retrospective study // *Journal of radiation research*. 2016. T. 58. №4. C. 543-551.
57. Parkin D.M. et al. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region // *Vaccine*. 2008. T. 26. – C. L1-L15.
58. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers // *Vaccine*. 2006. T. 24. C. S11-S25.
59. Parkin D.M. et al. Global cancer statistics, 2002 // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005. Vol. 55. №2. P. 74-108.
60. Pelloski C. E. et al. Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005. T. 62. №1. C. 131-137.
61. Perez C.A. et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications // *Cancer*. 1984. T. 54. №2. C. 235-246.
62. Pinn-Bingham M. et al. Outcomes of high-dose-rate interstitial brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: long-term results // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2013. T. 85. №3. C. 714-720.
63. Pista A. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study // *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2011. T. 21. №. 6. C. 1150-1158.
64. Pötter R. et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer // *Radiotherapy and oncology*. 2007. T. 83. №2. C. 148-155.
65. Pötter R. 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 // *Radiotherapy and Oncology*. 2011. T. 100. №1. C. 116-123.
66. Pötter R. 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 // *Radiotherapy and Oncology*. 2006. T. 78. №. 1. C. 67-77.
67. Pötter R. et al. Value of magnetic resonance imaging without or with applicator in place for target definition in cervix cancer brachytherapy // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016. T. 94. №3. C. 588-597.
68. Quinn M. A. et al. Carcinoma of the cervix uteri // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006. T. 95. C. S43-S103.
69. Ribeiro I. et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients // *Radiotherapy and Oncology*. 2016. T. 120. №3. C. 447-454
70. Rijkmans E. C. et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional; brachytherapy // *Gynecologic oncology*. 2014. T. 135. №2. C. 231-238.
71. Rogovskaya S.I. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia // *Vaccine*. 2013. T. 31. C. H46-H58.
72. Sankaranarayanan R. et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study // *The lancet oncology*. 2010. T. 11. №2. C. 165-173.
73. Sturdza A. et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study // *Radiotherapy and Oncology*. 2016. T. 120. №. 3. C. 428-433.
74. Tamaki T. et al. Dose-volume histogram analysis of composite EQD2 dose distributions using the central shielding technique in cervical cancer radiotherapy // *Brachytherapy*. 2016. T. 15. №5. C. 598-606.
75. Tan L.T. et al. Clinical impact of computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator - the

Addenbrooke's experience // *Clinical Oncology*. 2009. T. 21. №3. C. 175-182.

76. Tanderup K. et al. OC-0265: Dose-response for local control in image guided cervix brachytherapy in the retro EMBRACE study // *Radiotherapy and Oncology*. 2013. T. 106. C. S104-S105.

77. Thwaites D. I., Verellen D. Vorsprung durch Technik: evolution, implementation, QA and safety of new technology in radiotherapy // *Radiotherapy and Oncology*. 2010. T. 94. №2. C. 125-128.

78. Toita T. et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule // *Gynecologic oncology*. 2012. T. 126. №2. C. 211-216.

79. Verdecchia A. et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data // *The lancet oncology*. 2007. T. 8. №9. C. 784-796.

80. Verellen D. et al. Innovations in image-guided radiotherapy // *Nature Reviews Cancer*. 2007. T. 7. №12. C. 949.

81. Viswanathan A. N. et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007. T. 68. №2. C. 491-498.

82. Viswanathan A. N. et al. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012. T. 82. №1. C. 250-255.

83. World Health Organization et al. Global status report on noncommunicable diseases 2014. – World Health Organization, 2014. №. WHO/NMH/NVI/15.1.

84. Zolciak-Siwinska A. et al. Computed tomography-planned high-dose-rate brachytherapy for treating uterine cervical cancer // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016. T. 96. №1. C. 87-92.

Referensec:

1. Amireev S. i dr. Obrazovatel'no-informatsionnaya rabota kak komponent privochnoi kampanii protiv papillomavirusnoi infektsii v Kazakhstane [Educational and informational work as a component of the vaccination campaign against human papillomavirus infection in Kazakhstan]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya* [Health is the basis of human potential: problems and solutions]. 2013. T. 8. №. 2. P. 543-548 [in Russian]

2. Ashrafyan L.A. i dr. Sovremennye luचेvye metody diagnostiki (sonografiya i magnitno-rezonansnaya tomografiya) v otsenke effektivnosti neoadjuvantnoi khimioterapii mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki IIb-IIIb stadii [Modern radiation diagnostic methods (sonography and magnetic resonance imaging) in assessing the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced stage IIb-IIIb cervical cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* [Siberian Oncology Journal]. 2008. №5. P.16-22 [in Russian]

3. Kaidarova D.R., Kajrbaev M.R., Bolatbekova R.O. Epidemiologiya raka sheiki matki v Respublike Kazakhstan

za 10 let (2007-2016 gg.) [Epidemiology of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan for 10 years (2007-2016)]. *Voprosy onkologii* [Questions of Oncology]. 2017. T. 63. №. 4. pp. 572-579. [in Russian]

4. Kreinina Yu. M. Sovremennye tendentsii i metody vizual'no-kontroliruemoi luचेvoi terapii v lechenii mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki [Current trends and methods of visually-controlled radiation therapy in the field of locally advanced cervical cancer]. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* [Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiological Radiology of the Ministry of Health of Russia]. 2011. T. 4. №.11. [in Russian]

5. Nurgaziev K. Sh. i dr. Pokazateli onkologicheskoi sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2011 god (statisticheskie materialy) [Indicators of the Oncological Service of the Republic of Kazakhstan for 2011 (statistical materials)] // *Statisticheskie materialy* [Statistical materials]. Almaty. 2012. T. 201. pp. 108. [in Russian]

6. Anttila A. et al. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health*. 2006. T. 6. №. 1. C. 252.

7. Arbyn M. et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the *Baltic countries, Bulgaria and Romania*. *International Journal of Cancer*. 2011. T. 128. №. 8. C. 1899-1907.

8. Banerjee R., Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review // *International journal of women's health*. – 2014. – T. 6. – C. 555.

9. Bentzen S. M. Radiation oncology health technology assessment--the best is the enemy of the good // *Nature Reviews. Clinical Oncology*. – 2008. – T. 5. – №. 10. – C. 563.

10. Bray F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *The lancet oncology*. 2012. Vol. 13. №. 8. P. 790-801.

11. Center M.M., Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates // *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2011. T. 20. №11. C. 2362-2368.

12. Charra-Brunaud C. et al. 152 oral Dosimetric and clinical results of a french prospective study of 3D brachytherapy for cervix carcinoma // *Radiotherapy and Oncology*. 2011. – T. 99. – P. 57.

13. Charra-Brunaud C. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2012. T. 103. №. 3. C. 305-313.

14. Choong E. S. et al. Hybrid (CT/MRI based) vs. MRI only based image-guided brachytherapy in cervical cancer: Dosimetry comparisons and clinical outcome. *Brachytherapy*. 2016. T. 15. №. 1. C. 40-48.

15. Chottaweesak P. et al. Comparison of bladder and rectal doses between conventional 2D and 3D brachytherapy treatment planning in cervical cancer. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*. 2014. T. 10. №.1. C. 1-7.

16. Coia L. et al. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix results of the second national practice survey. *Cancer*. 1990. T. 66. №. 12. C. 2451-2456.

17. Darlin L. Cervical cancer studies on prevention and treatment. *Department of Obstetrics and Gynecology, Lund University*, 2013. Vol. 2013. № 142.
18. De Brabandere M. et al. Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma. *Radiotherapy and oncology*. 2008. T. 88. №. 2. C. 217-226.
19. Dimopoulos J. C. A. et al. Dose–effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiotherapy and oncology*. – 2009. T. 93. №. 2. C. 311-315.
20. Dimopoulos J.C. A. et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk. I *nternational Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006. T. 64. №. 5. C. 1380-1388.
21. Dimopoulos J.C. A. et al. Dose–volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image–guided cervical cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2009. T.75. №.1. C. 56-63.
22. Dyk P. et al. Cervical gross tumor volume dose predicts local control using magnetic resonance imaging/diffusion-weighted imaging - guided high-dose-rate and positron emission tomography/computed tomography - guided intensity modulated radiation therapy // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014. T. 90. №4. C. 794-801.
23. Emami B. 3-D Conformal Radiation Therapy-Part III: Clinical Aspects. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 1997. T.39. №2S1. C. 123-123.
24. Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to IX: IARC CancerBase no. 9 [internet]. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer*; 2010. P.856.
25. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015. – Vol. 136. №5. P. 359-386.
26. Franco E.L. et al. Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008. T.26. P. 88-95.
27. Georg P. et al. Correlation of dose–volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2009. T. 91. №2. C. 173-180.
28. Georg P. et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012. T. 82. №2. C. 653-657.
29. Georg P. et al. Dose–volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image–guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011. T. 79. №. 2. C. 356-362
30. Gill B.S. et al. MRI-guided high–dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: The University of Pittsburgh experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2015. T. 91. №. 3. C. 540-547.
31. Green J.A. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2001. Vol. 358. №. 9284. P. 781-786.
32. Haie-Meder C. et al. Recommendations from Gynecological (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. *Radiotherapy and oncology*. 2005. T. 74. №. 3. C. 235-245.
33. Hanks G.E., Herring D.F., Kramer S. Patterns of care outcome studies results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer*. 1983. T. 51. №5. C. 959-967
34. Hegazy N. et al. High-risk clinical target volume delineation in CT-guided cervical cancer brachytherapy: impact of information from FIGO stage with or without systematic inclusion of 3D documentation of clinical gynecological examination. *Acta Oncologica*. 2013. T. 52. №7. C. 1345-1352.
35. IARC Working Group et al. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention, International Agency for Research on Cancer. *World Health Organization. IARC Press*. 2005. – P.15-19.
36. Igissinov N. et al. Epidemiological aspects of morbidity and mortality from cervical cancer in Kazakhstan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012. T. 13. №. 5. C. 2345-2348.
37. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens: biological agents. – World Health Organization, 2012. T. 100. – P.10-14.
38. Isohashi F. et al. Rectal dose and source strength of the high-dose-rate iridium-192 both affect late rectal bleeding after intracavitary radiation therapy for uterine cervical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010. T. 77. №3. C. 758-764.
39. Jemal A. et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2010. T. 19. №8. C. 1893-1907.
40. Kang H.C. et al. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control. *Radiotherapy and Oncology*. 2010. T. 97. №3. C. 507-513.
41. Kato S. et al. CT-based 3D dose-volume parameter of the rectum and late rectal complication in patients with cervical cancer treated with high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Journal of radiation research*. 2010. T. 51. – №2. C. 215-221.
42. Kausova G., Eleubaeva J., Shibanova A., Kusainova B. (2013) The problem of early detection of cervical cancer in the Republic of Kazakhstan. *Georgian Med News*; 217: 11-15.9.
43. Kim R.Y., Shen S., Duan J. Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel. *Brachytherapy*. 2007. T. 6. №3. C. 187-194.
44. Kirisits C., Erickson B., Pötter R. Gynecologic radiation therapy. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. – P.382-386.

45. Koom W.S. et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007. T. 68. №5. C. 1446-1454.
46. Koutsky L.A. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347. №21. P. 1645-1651.
47. Lanciano R.M. et al. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1991. T. 20. №4. C. 667-676.
48. Lee L.J., Viswanathan A.N. Predictors of toxicity after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012. T.84. №5. C.1192-1197.
49. Lindegaard J.C. et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncologica*. 2013. T. 52. №7. C. 1510-1519.
50. Mathers C. The global burden of disease: 2004 update. – World Health Organization, 2008.
51. Mbomba Bouassa R. S. et al. Cervical cancer in sub-Saharan Africa: a preventable noncommunicable disease. *Expert review of anti-infective therapy*. 2017. T. 15. №6. C. 613-627.
52. Montana G.S., Martz K.L., Hanks G.E. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the USA in 1978. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1991. T. 20. №1. C. 87-93.
53. Murakami N. et al. CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *BMC cancer*. 2014. T. 14. №. 1. C. 447.
54. Nag S. et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2004. T. 60. №4. C. 1160-1172.
55. National Comprehensive Cancer Network et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer [Internet]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; [cited 2018 Mar 22].
56. Ohno T. et al. In-room computed tomography-based brachytherapy for uterine cervical cancer: results of a 5-year retrospective study. *Journal of radiation research*. 2016. T. 58. №4. C. 543-551.
57. Parkin D.M. et al. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. *Vaccine*. 2008. T. 26. – C. L1-L15.
58. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006. T. 24. C. S11-S25.
59. Parkin D.M. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005. Vol. 55. №2. P. 74-108.
60. Pelloski C. E. et al. Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005. T. 62. №1. C. 131-137.
61. Perez C.A. et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer*. 1984. T. 54. №2. C. 235-246.
62. Pinn-Bingham M. et al. Outcomes of high-dose-rate interstitial brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: long-term results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2013. T. 85. №3. C. 714-720.
63. Pista A. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2011. T. 21. №. 6. C. 1150-1158.
64. Pötter R. et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2007. T. 83. №2. C. 148-155.
65. Pötter R. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2011. T. 100. №1. C. 116-123.
66. Pötter R. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2006. T. 78. №. 1. C. 67-77.
67. Pötter R. et al. Value of magnetic resonance imaging without or with applicator in place for target definition in cervix cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016. T. 94. №3. C. 588-597.
68. Quinn M. A. et al. Carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006. T. 95. C. S43-S103.
69. Ribeiro I. et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2016. T. 120. №3. C. 447-454
70. Rijkmans E. C. et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional; brachytherapy. *Gynecologic oncology*. 2014. T. 135. №2. C. 231-238.
71. Rogovskaya S.I. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. *Vaccine*. 2013. T. 31. C. H46-H58.
72. Sankaranarayanan R. et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *The lancet oncology*. 2010. T. 11. №2. C. 165-173.
73. Sturdza A. et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and Oncology*. 2016. T. 120. №. 3. C. 428-433.

74. Tamaki T. et al. Dose–volume histogram analysis of composite EQD2 dose distributions using the central shielding technique in cervical cancer radiotherapy. *Brachytherapy*. 2016. Т. 15. №5. С. 598-606.
75. Tan L.T. et al. Clinical impact of computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator - the Addenbrooke's experience. *Clinical Oncology*. 2009. Т. 21. №3. С. 175-182.
76. Tanderup K. et al. OC-0265: Dose-response for local control in image guided cervix brachytherapy in the retro EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology*. 2013. Т. 106. С. S104-S105.
77. Thwaites D. I., Verellen D. VorsprungdurchTechnik: evolution, implementation, QA and safety of new technology in radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2010. Т. 94. №2. С. 125-128.
78. Toita T. et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with locally advanced uterine cervical cancer: efficacy and toxicity of a low cumulative radiation dose schedule. *Gynecologic oncology*. 2012. Т. 126. №2. С. 211-216.
79. Verdecchia A. et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *The lancet oncology*. 2007. Т. 8. №9. С. 784-796.
80. Verellen D. et al. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2007. Т. 7. №12. С. 949.
81. Viswanathan A. N. et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007. Т. 68. №2. С. 491-498.
82. Viswanathan A. N. et al. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012. Т. 82. №1. С. 250-255.
83. World Health Organization et al. Global status report on noncommunicable diseases 2014. – World Health Organization, 2014. №. WHO/NMH/NVI/15.1.
84. Zolciak-Siwinska A. et al. Computed tomography-planned high-dose-rate brachytherapy for treating uterine cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016. Т. 96. №1. С. 87-92.

Контактная информация:

Андреева Ольга Борисовна – PhD докторант кафедры клинической и радиационной онкологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103.

E-mail: andreyeva.olga@mail.ru

Телефон: 8-705-125-30-90