

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«МЕЖДУНАРОДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. А. Д. САХАРОВА»
БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**

**Факультет мониторинга окружающей среды
Кафедра ядерных и медицинских технологий**

**НАДУДИК
Ольга Ивановна**

**ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ
РАСЧЕТА ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СОЧЕТАННОЙ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Дипломная работа

Научный руководитель:
начальник отдела инженерного
обеспечения лучевой терапии
УЗ «МГКОЦ» С.К. Семковский
Рецензент:
доцент кафедры ядерных и
медицинских технологий МГЭИ им.
А.Д.Сахарова БГУ Е.В. Емельяненко

Допущена к защите

« ____ » _____ 2025 г.

Зав. кафедрой ядерных и медицинских технологий

доктор физико-математических наук, доцент Н.А. Савастенко

Минск, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ	3
РЕФЕРАТ	4
РЭФЕРАТ	5
ANNOTATION	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1 ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	9
1.1 Роль лучевой терапии в лечении рака	9
1.2 Дистанционная лучевая терапия	12
1.3 Брахитерапия	16
1.4 Системы имплантации при внутритканевой брахитерапии	20
1.5 Линейно-квадратичная модель (LQ-модель)	23
1.6 Варианты линейно-квадратичной модели	26
1.7 Модифицированные режимы фракционирования: гипо- и гиперфракционирование дозы	28
Вывод по главе 1	29
ГЛАВА 2 ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	31
2.1 Анатомия шейки матки. Типичные пути распространения опухоли	31
2.2 Определение Стадии РШМ	31
2.3 Виды аппликаторов и их установка в полости	35
2.4 Топометрическая подготовка	37
2.5 Планирование облучения	38
2.6 Оконтурирование объемов и органов риска	40
2.7 Дозовые нагрузки на критические органы	42
Вывод по главе 2	43
ГЛАВА 3 АНАЛИЗ ДОЗОВОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ MIM V7.1.2	45
3.1 Материалы и методы	45
3.2 Анализ результатов	47
Вывод по главе 3	52
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	53
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	54

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

БТ – брахитерапия
ВЛТ – внутрисполостная лучевая терапия
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ – компьютерная томография
ЛТ – лучевая терапия
МКРЕ – Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РОД – разовая очаговая доза
РШМ – рак шейки матки
СЛТ – сочетанная лучевая терапия
СОД – суммарная очаговая доза
ФАТ – фотонно-активационная терапия
BED – биологически эффективная доза
CTV – клинический объем мишени
DVH – гистограмма доза-объем
EQD₂ – эквивалентная доза во фракциях по 2 Гр
ERD – экстраполированная ответная доза
ESTRO – Европейское общество лучевой терапии и онкологии
FDF – фактор доза-фракционирование
FIGO – Международная федерация гинекологии и акушерства
GTV – макроскопический объем опухоли
HDR – высокая мощность дозы
HR-CTV – клинический объем мишени высокого риска
IGRT – лучевая терапия с визуальным контролем
IMRT – лучевая терапия с модулированной интенсивностью
IR-CTV – клинический объем мишени среднего риска
LDR – низкая мощность дозы
LQED₂ – линейно-квадратичная эквивалентная доза для фракций в 2 Гр
MDR – средняя мощность дозы
PDR – импульсная мощность дозы
RE – относительная эффективность
TNM – международная классификация стадий злокачественных новообразований
VMAT – объемно-модулированная лучевая терапия

РЕФЕРАТ

Дипломная работа содержит: 55 страниц, 10 таблиц, 9 рисунков, 20 источников.

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ РАСЧЕТА ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, дозовое распределение.

Объект исследования: дозиметрический планы лечения для пациенток с диагностированной патологией рака шейки матки.

Предмет исследования: результаты перерасчета суммарного распределения дозы облучения в EQD₂.

Цель работы: проанализировать поглощенную дозу у пациентов с раком шейки матки при проведении сочетанной лучевой терапии.

Методы исследования: анализ научной литературы, планирование в системе Monaco v5.51, перерасчет в системе MIM v7.1.2.

Полученные результаты: расчет суммарного распределения дозы облучения в EQD₂.

Область применения: сочетанная лучевая терапия.

РЭФЕРАТ

Дыпломная работа змяшчае: 55 старонак, 10 табліц, 9 малюнкаў, 20 крыніц.
**ПРЫМЯНЕННЕ РАДІОБІОЛОГІЧЕСКОЙ МАДЭЛІ ДЛЯ РАЗЛІКУ
ПАГЛЫНУТАЙ ДОЗЫ ПРЫ ПРАВЯДЗЕННІ КАМБІНАВАНАЙ
ПРАМЯНЁВАЙ ТЭРАПІІ З НАГОДЫ РАКА ШЫЙКІ МАТКІ**

Ключавыя словы: рак шыйкі маткі, камбінаваная прамянёвая тэрапія, дыстанцыйная прамянёвая тэрапія, брахітэрапія, дозавае размеркаванне.

Аб'ект даследавання: дазіметрычны планы лячэння для пацыентак з дыягнаставанай паталогіяй рака шыйкі маткі.

Прадмет даследавання: вынікі пераразліку сумарнага размеркавання дозы апраменьвання ў EQD2.

Мэта работы: прааналізаваць паглынутую дозу ў пацыентаў з ракам шыйкі маткі пры правядзенні сочетанной прамянёвай тэрапіі.

Метады даследавання: аналіз навуковай літаратуры, планаванне ў сістэме Monaco v5.51, пераразлік ў сістэме MIM v7.1.2.

Атрыманыя вынікі: разлік сумарнага размеркавання дозы апраменьвання ў EQD2.

Вобласць ужывання: камбінаваная прамянёвая тэрапія.

ANNOTATION

The thesis contains: 55 pages, 10 tables, 9 figures, 20 sources.

APPLICATION OF A RADIOBIOLOGICAL MODEL FOR CALCULATING THE ABSORBED DOSE DURING COMBINED RADIATION THERAPY FOR CERVICAL CANCER

Keywords: cervical cancer, combined radiation therapy, remote radiation therapy, brachytherapy, dose distribution.

The object of the study: dosimetric treatment plans for female patients. with a diagnosed pathology of cervical cancer.

Subject of the study: the results of recalculation of the total radiation dose distribution in EQD2.

Objective: to analyze the absorbed dose in patients with cervical cancer during combined radiation therapy.

Research methods: analysis of scientific literature, planning in the Monaco v5.51 system, recalculation in the MIM v7 system.1.2.

Results obtained: calculation of the total radiation dose distribution in EQD2.

Scope of application: combined radiation therapy.

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве стран мира отмечается увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями. Одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований среди женского населения является рак шейки матки (РШМ). В 2020 году в мире было зарегистрировано более 604 000 новых случаев РШМ [1]. В 2021 году заболеваемость данной патологией в РФ составила 16,1 на 100 000 женского населения. В связи с этим лечение РШМ является актуальной социальной проблемой.

Рак шейки матки — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикса или цервикального канала). Основной причиной развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). У 70–80 % больных РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20 % — аденокарцинома. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1 % [2].

Основным методом лечения пациентов с раком шейки матки является одновременная химиолучевая терапия с использованием сочетанной лучевой терапии: дистанционная и внутриместная лучевая терапия. Одним из основных вопросов лучевого лечения рака шейки матки является определение оптимального сочетания дистанционной и внутриместной терапии, а также выбор режимов их фракционирования и суммарных доз.

На первом этапе лечения осуществляется дистанционная лучевая терапия, направленная на область малого таза. Этот метод воздействует на первичный очаг, параметрий и регионарные лимфоузлы. После этого выполняется внутриместная брахитерапия, ориентированная на остаточную опухоль в первичном очаге. Дистанционная лучевая терапия традиционно применяется в начале лечения, что способствует уменьшению размеров опухоли как в первичном очаге, так и в зоне регионарных метастазов, что, в свою очередь, позволяет эффективно провести внутриместную брахитерапию.

При облучении малого таза обычно применяется разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 44-50 Гр. Проведены исследования, посвященные различным режимам фракционирования дистанционной лучевой терапии, включая методы динамического фракционирования с использованием укрупненных разовых доз на первом этапе и мультифракционирование.

Продолжаются исследования, направленные на поиск методов, которые обеспечат доставку необходимой дозы к опухоли, одновременно уменьшая частоту и тяжесть лучевых реакций и осложнений в здоровых органах и тканях. Изначально это включало использование полей сложной конфигурации и формирующих блоков, а затем, с переходом к современному радиотерапевтическому оборудованию, — использование современных возможностей планирования и точной доставки дозы ионизирующего излучения.

На втором этапе лечения осуществляется контактная лучевая терапия. Существует несколько традиционных систем, каждая из которых предлагает свои методики внутриместной лучевой терапии, среди которых Парижская, Стокгольмская и Манчестерская.

Внутриместное облучение выполняется на аппаратах, использующих источники ^{60}Co , ^{137}Cs и ^{192}Ir , с различными уровнями мощности дозы излучения. В рамках брахитерапии мощность дозы классифицируется в соответствии с CRU 89: низкая мощность дозы (LDR) составляет 0,4-2 Гр/ч, средняя мощность дозы (MDR) варьируется от 2 до 12 Гр/ч, а высокая мощность дозы (HDR) превышает 12 Гр/ч.

Совершенствование физических аспектов данного метода лечения и углубление понимания радиобиологических свойств опухоли и окружающих тканей диктуют новые требования к улучшению результатов терапии рака шейки матки. Это, в свою очередь, способствует повышению качества лучевой терапии через внедрение современных технологий в клиническую практику.

Цель работы – проанализировать поглощенную дозу у пациентов с раком шейки матки при проведении сочетанной лучевой терапии.

Задачи работы:

1. Ознакомиться с опытом проведения СЛТ на базе УЗ «МГКОЦ»;
2. Освоить систему планирования лучевой терапии Monaco v5.51;
3. Освоить систему управления медицинскими изображениями и информацией MIM v7.1.2;
4. Рассчитать планы дистанционной лучевой терапии на системе планирования Monaco v5.51 и с помощью системы MIM конвертировать полученную суммарную дозу облучения в EQD₂.

ГЛАВА 1

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1.1 Роль лучевой терапии в лечении рака

Лучевая терапия представляет собой альтернативу хирургическому методу и позволяет в течение длительного времени контролировать развитие многих опухолей головы и шеи, легких, шейки матки, мочевого пузыря, предстательной железы и кожи. При этом часто удается достигнуть эффективного контроля за ростом опухолей и хороших косметических результатов. В настоящее время химиотерапия является третьим важным методом лечения злокачественных опухолей. Правда, на практике используется не более 10–20 препаратов. Многие больные получают химиотерапевтические средства в ходе общей схемы лечения, и часто у них наблюдается ослабление симптоматики и приостановка развития заболевания. Наконец, в клиническую практику поступают адресные (таргетные) препараты (которые также называются «маленькие» или «быстрые» молекулы). Некоторые из них [например, ингибиторы эпидермального ростового фактора] использовались совместно с лучевой терапией и показали обнадеживающие клинические результаты [3].

В таблице 1 приведены процентные показатели пациентов с опухолями различных локализаций, которым была назначена лучевая терапия. Эта таблица основана на клинически подтвержденных данных и служит кратким обзором, демонстрирующим значимость лучевой терапии в лечении разных видов опухолей. Ниже представлены соответствующие примеры.

Молочная железа. На ранних стадиях опухоли молочной железы, если отсутствуют метастазы, основным методом лечения является хирургическое вмешательство, такое как лампэктомия. В 50–70% случаев это позволяет сдержать прогрессирование заболевания. Дополнительное облучение железы и близлежащих лимфоузлов повышает эффективность лечения примерно на 20% и способствует увеличению продолжительности жизни пациентов. Важное значение в улучшении прогноза также имеют гормональная и химиотерапия. Однако при наличии метастазов исход заболевания, как правило, неблагоприятный.

Легкие. Большинство опухолей легкого на поздних стадиях неоперабельные и при использовании лучевой терапии совместно с химиотерапией обеспечивают 5-летнюю выживаемость больных лишь в 5% случаев. Однако на ранних стадиях развития опухоли у больных, которым не показана хирургическая операция, после проведения облучения в массивных дозах удается контролировать развитие опухоли.

Предстательная железа. На начальных стадиях заболевания хорошие результаты часто достигаются исключительно с помощью лучевой терапии — дистанционного облучения или брахитерапии, при этом более 95% пациентов преодолевают пятилетний рубеж выживаемости.

При запущенных формах рака простаты, помимо внешнего облучения, может применяться антигормональная терапия. Химиотерапия же обычно оказывается менее действенной в подавлении локального прогрессирования опухоли.

Шейка матки. Опухоль, находящаяся на более поздней стадии, часто вылечивается совместным использованием местного и внешнего облучения; в более запущенных случаях лучевую терапию часто комбинируют с химиотерапией. Выживаемость больных сильно варьирует в зависимости от стадии заболевания и при лечении в стадии I обеспечивает примерно 70%, а в стадии IV — лишь 7% выживаемости.

Голова и шея. На начальных этапах заболевания эффективными методами лечения являются хирургическое удаление опухоли или радиотерапия (дистанционная и/или контактная). В случаях распространённого процесса лучевая терапия, как правило, применяется в дробном режиме (ускоренное или гиперфракционированное облучение) и комбинируется с химиотерапевтическими препаратами. Современные подходы включают комбинацию радиотерапии с таргетными препаратами, такими как блокаторы EGFR (цетуксимаб). При локализованных новообразованиях после радикального оперативного вмешательства часто назначают адъювантную лучевую терапию, в ряде случаев — в сочетании с химиотерапией.

Лимфомы. Лучевая терапия ходжкинских лимфом, находящихся на ранней стадии, обеспечивает примерно 80—90%-ю выживаемость больных. В настоящее время, однако, лучевую терапию чаще применяют совместно с химиотерапией, что позволяет подвергать облучению меньший объем тела и использовать менее высокие дозы радиации.

Мочевой пузырь. Успешность применения оперативных методик или лучевой терапии напрямую связана со степенью распространённости онкопроцесса; оба подхода позволяют добиться пятилетней выживаемости более чем у половины пациентов. При начальных формах рака мочевого пузыря органосохраняющая лучевая терапия демонстрирует сравнимую с хирургическим вмешательством эффективность, выступая полноценной альтернативой операции.

Новообразования различных органов. При лечении онкологических поражений головного мозга, поджелудочной железы и сарком часто применяют комбинированный подход, включающий послеоперационную радиотерапию, иногда в сочетании с химиотерапевтическим воздействием. Для злокачественных образований пищеварительного тракта (пищевода, прямой кишки и желудка) облучение нередко назначают на дооперационном этапе в рамках комплексной противоопухолевой терапии.

Таблица 1 – Использование лучевой терапии в лечении опухолей различной локализации [4]

Локализация опухоли	Доля среди всех опухолей (%)	Доля больных, получавших курс лучевой терапии (%)	Доля больных, получавших курс лучевой терапии (в % от общего количества онкологических больных)
Молочная железа	13	83	10,8
Легкие	10	76	7,6
Меланома	11	23	2,5
Предстательная железа	12	60	7,2
Женская половая сфера	5	35	1,8
Толстая кишка	9	14	1,3
Прямая кишка	5	61	3,1
Голова и шея	4	78	3,1
Желчный пузырь	1	13	0,1
Печень	1	0	0
Глотка	1	80	0,8
Желудок	2	68	1,4
Поджелудочная железа	2	57	1,1
Лимфома	4	65	2,6
Лейкозы	3	4	0,1
Миелома	1	38	0,4
ЦНС	2	92	1,8
Почки	3	27	0,8
Мочевой пузырь	3	58	1,7
Семенники	1	49	0,5
Щитовидная железа	1	10	0,1
Неизвестной локализации	4	61	2,4
Прочие опухоли	2	50	1

Лучевая терапия демонстрирует высокую результативность в достижении стойкой ремиссии при многих распространённых видах злокачественных новообразований. При формировании национальных программ борьбы с

онкологическими заболеваниями крайне важно учитывать сравнительную эффективность различных подходов к лечению.

Как свидетельствуют исследования (DeVita et al., 1979; Souhami и Tobias, 1986), локальные методы воздействия (хирургическое вмешательство и/или радиотерапия) показывают эффективность примерно в 40% клинических случаев. При этом для 15% опухолей разных локализаций облучение служит основным терапевтическим подходом.

В сравнении с этим, химиотерапевтическое лечение обеспечивает полное излечение лишь у 2% пациентов, а в дополнительных 10% случаев способно продлить жизнь больных. Столь скромные показатели объясняются ограниченным кругом опухолей, чувствительных исключительно к медикаментозному лечению.

Если приведённые расчёты верны, то сегодня с помощью лучевой терапии излечивается в семь раз больше пациентов, чем благодаря химиотерапии. Это сравнение ни в коей мере не умаляет значения лекарственной терапии как важного вспомогательного метода, а лишь подчёркивает исключительную ценность радиологического подхода в современной онкологии.

Ключевые направления развития лучевой терапии**

Совершенствование радиотерапевтических методик базируется на четырёх фундаментальных аспектах:

1. Унификация протоколов лечения - достижение единых высоких стандартов дозирования и методик облучения, соответствующих практике ведущих специализированных центров.

2. Инновационные технологии дозиметрии - внедрение современных подходов к распределению доз, включая:

- конформную лучевую терапию с модуляцией интенсивности
- применение альтернативных видов излучения (протонные пучки, углеродные ионы)

3. Прецизионный контроль - регулярный мониторинг процесса облучения с использованием современных методов визуализации.

4. Радиобиологическая оптимизация - строгое соблюдение фундаментальных принципов взаимодействия излучения с биологическими тканями.

1.2 Дистанционная лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия представляет собой один из основных методов лечения злокачественных новообразований. В процессе лечения источник излучения располагается на некотором удалении от пациента - от нескольких сантиметров до одного метра. Этот высокотехнологичный метод требует наличия современного оборудования, такого как линейные ускорители, и команды опытных специалистов. Современные установки позволяют точно регулировать параметры излучения, что значительно снижает его негативное воздействие на здоровые ткани. В наружной лучевой терапии применяются

различные виды ионизирующего излучения: рентгеновские лучи, гамма-излучение и тормозное излучение высокой энергии, что позволяет подбирать оптимальный вариант для каждого конкретного случая [5].

Физические характеристики различных типов излучения проявляются в особенностях распределения дозовой нагрузки в тканях. Современные системы планирования радиотерапии используют трёхмерные реконструкции организма пациента, полученные при помощи компьютерной или магнитно-резонансной томографии. На основе этих данных осуществляется:

- точный расчёт дозиметрических параметров;
- оптимизация конфигурации полей облучения (специфических зон на поверхности тела, через которые направляются пучки ионизирующего излучения).

Методические подходы к проведению дистанционного облучения включают два принципиально разных варианта:

1. Стационарный (фиксированное положение излучателя)
2. Динамический (с перемещением источника излучения)

Особенности статического метода облучения

При данном подходе как пациент, так и источник излучения остаются неподвижными в течение всей процедуры. Этот метод имеет две основные разновидности:

- Однополюсное воздействие (использование единственного поля входа пучка излучения)
- Многополюсная техника (облучение опухоли с различных направлений, что позволяет сфокусировать максимальную дозу в патологическом очаге, одновременно уменьшая лучевую нагрузку на кожные покровы и поверхностные структуры)

Динамический метод облучения

Характеризуется непрерывным движением источника излучения вокруг пациента. В ходе процедуры аппарат постоянно наводится на злокачественное образование, обеспечивая круговое воздействие на патологический очаг. Такая методика позволяет равномерно распределить дозу облучения по всей поверхности опухоли.

Разновидности динамической лучевой терапии включают четыре основных методики: ротационную, конвергентную, маятниковую и тангенциальную.

Ротационная методика предполагает круговое движение источника излучения вокруг пациента с постоянной или изменяющейся скоростью. Пучок радиации постоянно направлен к центральной оси вращения, которая совпадает с зоной максимального дозового воздействия.

Конвергентный подход отличается спиральной траекторией движения излучателя относительно опухолевого очага.

Маятниковый (секторный) метод характеризуется дугообразным перемещением источника в пределах определенного угла (90° - 180°). В отличие

от ротационной техники, здесь центральная ось вращения не совпадает с точкой максимального облучения.

Тангенциальная методика, сохраняя принцип дугообразного движения, отличается угловым направлением пучка, который проходит на небольшой глубине. Этот способ особенно эффективен при:

- поверхностно расположенных плоских новообразованиях
- послеоперационной радиотерапии рака молочной железы.

Представленные методики направлены на концентрацию максимальной дозы в зоне опухолевого поражения при минимальном облучении окружающих здоровых структур. Однако даже при точном планировании определенный объем нормальных тканей неизбежно попадает в зону воздействия.

В процессе лучевой терапии происходит постепенное накопление радиационного воздействия, что требует тщательного контроля временных характеристик облучения. Это позволяет:

- достичь терапевтического эффекта в патологическом очаге
- минимизировать лучевую нагрузку на здоровые ткани
- обеспечить оптимальные условия для восстановления непораженных структур между сеансами.

В клинической практике сегодня выделяют три основных режима облучения:

1. Однократное воздействие - полный курс лучевой терапии проводится за одну процедуру.

2. Фракционированное облучение - доза разделяется на несколько сеансов (фракций). Существуют различные протоколы дробного дозирования, позволяющие подобрать оптимальный режим для каждого пациента.

3. Постоянное облучение - применяется при:

- внутритканевой терапии
- внутриполостных методиках
- аппликационном способе воздействия

При выборе схемы лечения ключевое значение имеет размер разовой дозы, а не продолжительность всего курса. Клинические наблюдения подтверждают, что использование более крупных фракций обеспечивает лучший терапевтический эффект по сравнению с мелкими.

Планирование курса лучевой терапии представляет собой сложный многоэтапный процесс, требующий комплексного подхода.

Этап планирования. На начальной стадии специалисты проводят тщательное обследование пациента, включающее уточнение локализации и границ опухоли, оценку состояния окружающих здоровых тканей, определение гистологического типа и степени распространённости новообразования. Особое внимание уделяется анализу предыдущего лечения - перенесённых курсов химиотерапии или хирургических вмешательств, а также индивидуальным особенностям организма пациента.

На основании полученных данных медицинская команда, состоящая из радиационных онкологов и медицинских физиков, разрабатывает индивидуальный план лечения. Этот процесс включает точный расчёт доз облучения и подбор оптимальной методики, позволяющей максимально воздействовать на опухоль при минимальном повреждении здоровых тканей. Для принятия окончательного решения, учитывающего все нюансы конкретного клинического случая и обеспечивающего наилучший результат для пациента, консилиуму специалистов может потребоваться несколько дней тщательного анализа и обсуждения.

Предлучевая подготовка. Первоначально изготавливаются специальные индивидуальные фиксаторы, обеспечивающие комфортное и стабильное положение пациента во время всех сеансов облучения. Затем проводится компьютерная или магнитно-резонансная томография зоны поражения для создания точной трехмерной модели тела пациента и определения границ облучаемой области.

Для оптимального планирования и контроля лечения используются различные диагностические методы: компьютерная томография, МРТ, рентгенологические исследования и позитронно-эмиссионная томография. Особое внимание уделяется случаям, требующим применения высоких доз радиации - в таких ситуациях облучаемая зона обязательно включает не только саму опухоль, но и прилегающие участки, что значительно повышает эффективность терапии. При этом специалисты по медицинской физике тщательно рассчитывают дозу, чтобы минимизировать воздействие на здоровые ткани и снизить вероятность нежелательных последствий.

Выбор конкретной методики облучения осуществляется с учетом типа злокачественного образования и его расположения в организме. В современной практике применяются различные высокоточные технологии, включая конформную лучевую терапию, метод модулированной интенсивности (IMRT), радиотерапию с визуальным контролем (IGRT), четырехмерное облучение (4D-RT) и стереотаксические методики.

Проведение сеансов лучевой терапии:

Перед началом курса лучевой терапии обязательно проводится предварительная симуляция процедуры на специальном аппарате-имитаторе. Это устройство, оснащённое диагностической рентгеновской установкой, полностью повторяет характеристики терапевтического облучателя, позволяя заранее точно определить границы облучаемой зоны, выделить мишень и минимизировать воздействие на здоровые ткани. В ходе симуляции специалисты определяют оптимальное положение пациента, выявляют точные границы опухоли и критически важных органов, создают эталонные снимки для последующего контроля, а также тщательно проверяют геометрические параметры будущего облучения.

Стандартный курс лечения обычно занимает от 4 до 7 недель, тогда как предоперационная или паллиативная лучевая терапия может длиться 2-3 недели.

Чаще всего процедуры проводятся 5 раз в неделю с двухдневным перерывом для восстановления организма, хотя в некоторых случаях возможно сокращение количества сеансов до 2-3 в неделю. Такой график позволяет достичь максимального терапевтического эффекта при минимальном повреждении здоровых тканей.

Сеанс лучевой терапии. Процедура лучевой терапии начинается с надежной фиксации пациента на лечебном столе с использованием индивидуально изготовленных фиксирующих устройств. На кожу предварительно наносятся специальные метки (точки или линии) несмываемыми чернилами, обозначающие границы облучаемых зон - эти отметки необходимо сохранять в течение всего курса лечения.

С помощью системы лазерного наведения тело пациента точно позиционируют относительно центра облучаемой области. Во время сеанса крайне важно сохранять полную неподвижность, избегая любых движений. Дыхание должно оставаться спокойным и ровным, без специальных задержек или изменений ритма.

Средняя продолжительность одной процедуры составляет 10-20 минут. Непосредственное воздействие ионизирующего излучения не вызывает болевых ощущений, что позволяет пациенту переносить сеансы достаточно комфортно. Весь процесс проходит под постоянным контролем медицинского персонала через систему видеонаблюдения.

1.3 Брахитерапия

Брахитерапия – это разновидность лучевой терапии, при которой источник излучения размещается непосредственно в опухоли или в непосредственной близости от нее. Главное преимущество данного метода перед дистанционным облучением заключается в более оптимальном распределении дозы радиации. Благодаря физическому принципу быстрого спада дозы по мере удаления от компактных радиоисточников, брахитерапия позволяет подводить высокие дозы излучения непосредственно к опухоли, минимально воздействуя на окружающие здоровые ткани. Однако из-за присущей этому методу неоднородности дозового распределения, его применение ограничено относительно небольшими, четко локализованными опухолевыми образованиями. Эта особенность делает брахитерапию особенно эффективной для лечения локальных опухолевых процессов, где требуется точное воздействие на патологический очаг при максимальной защите здоровых структур [6].

Брахитерапия предполагает использование радиоактивных веществ в различных физических формах – газообразных (например, радон), жидких (коллоидные растворы) или твердых (герметично запаенные источники, исключаящие контакт радиоизотопов с окружающими тканями). Также применяются специальные конструкции: тонкие проводники, микроскопические капсулы ("семена"), сферические элементы и стержневидные импланты.

Особенности применения радионуклидов:

В большинстве случаев радиоактивный материал помещается в опухолевую ткань на ограниченный срок с последующим извлечением. Однако для изотопов с кратковременным периодом полураспада процедура удаления не требуется – они полностью распадаются непосредственно в организме.

Комбинаторные подходы в лечении:

Данная методика может выступать как самостоятельный вид лучевой терапии, так и сочетаться с дистанционным облучением. В послеоперационном периоде брахитерапия эффективна для обработки опухолевого ложа с целью уничтожения потенциально оставшихся злокачественных клеток и предотвращения метастатического распространения.

Брахитерапия подразделяется на несколько видов в зависимости от способа имплантации:

- внутриполостная,
- внутритканевая,
- аппликационная,
- внутрисосудистая.

Внутриполостная брахитерапия предполагает размещение радиоактивных источников в естественных полостях организма рядом с опухолью. Этот метод применяется при поражении полых органов, включая носоглотку, матку, мочевого пузырь, прямую кишку и другие.

Для проведения процедуры может использоваться коллоидный раствор β -активных нуклидов (например, ^{90}Y , ^{32}P , ^{198}Au), которые обладают коротким периодом полураспада, что позволяет радионуклиду полностью распасться за время лечения.

Кроме того, применяются долгоживущие изотопы, такие как ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{252}Cf и ^{192}Ir . В таких случаях для точной фиксации препарата используются аппликаторы-эндостаты. Их положение контролируется с помощью рентгенографии, УЗИ, КТ или МРТ. После установки эндостата в него загружается радиоактивный источник с помощью специализированного оборудования.

Такие аппараты включают:

- хранилище радиоактивных препаратов,
- набор эндостатов для разных типов опухолей,
- механическую или пневматическую систему доставки препарата через шланг в аппликатор.

После достижения необходимой дозы облучения аппликатор с изотопом извлекается.

Внутритканевая брахитерапия осуществляется путем введения радиоактивных препаратов непосредственно в ткани организма через пероральный прием или инъекции. Для этого применяются преимущественно короткоживущие β -излучающие изотопы, включая ^{131}I , ^{32}P и ^{198}Au . Йод-131 избирательно накапливается в тканях щитовидной железы, что обуславливает его использование при лечении соответствующих заболеваний. Фосфор-32,

обладающий тропностью к костной ткани, применяется для паллиативного воздействия на множественные костные метастазы, как и стронций-89 с периодом полураспада 50,3 суток.

Альтернативные методы внутритканевого облучения предполагают имплантацию радиоактивных источников непосредственно в опухолевую ткань. Это может осуществляться посредством специальных игл, нейлоновых трубок с изотопами кобальта-60, тантала-182 или иридия-192, а также через введение золотых гранул-198. Особый подход применяется при раке предстательной железы, где используются постоянные имплантаты в виде "семян" йода-125, остающихся в организме пациента после завершения терапевтического курса.

Аппликационная брахитерапия проводится с использованием специального аппликатора, который изготавливается из гибких органических материалов. Это позволяет рабочей поверхности устройства плотно прилегать к пораженному участку. Внутри аппликатора размещаются радиоактивные источники ("семена"), содержащие преимущественно бета-излучающие изотопы (например, ^{32}P или ^{204}Tl), хотя иногда применяются и гамма-излучающие элементы. Данная методика нашла применение при лечении поверхностных онкологических поражений, включая рак кожи, а также опухолевые заболевания роговицы и склеры глаза.

Внутрисосудистая брахитерапия эффективно предотвращает развитие рестеноза – повторного сужения коронарных артерий после установки стента. Методика предполагает введение радиоактивных источников (^{32}P , $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ или ^{192}Ir) непосредственно в пораженный сосуд сразу после ангиопластики. Для этого используется тот же катетер, через который ранее устанавливался стент. Процедура облучения занимает 15-20 минут и позволяет снизить вероятность рестеноза в три раза по сравнению с традиционным стентированием без применения радиационного воздействия.

Оже-терапия представляет собой перспективное направление в области лучевого лечения, основанное на использовании специфических радионуклидов (^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{103}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{201}Tl), подвергающихся электронному захвату и внутренней конверсии. Эти процессы сопровождаются испусканием множества оже-электронов с низкой энергией (20-500 эВ), обладающих чрезвычайно малым пробегом - всего несколько нанометров, что меньше размеров отдельной клетки.

Особенность метода заключается в том, что данные радионуклиды встраиваются в специальные молекулы-носители, обеспечивающие их точную доставку непосредственно к ДНК раковых клеток. Благодаря исключительно короткому пробегу оже-электронов достигается высокая точность воздействия, позволяющая эффективно уничтожать опухолевые клетки при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей. Такой механизм действия делает оже-терапию перспективным методом для высокоточной адресной лучевой терапии.

Фотонно-активационная терапия (ФАТ) представляет собой особую форму оже-терапии. В основе метода лежит принцип размещения атомов-мишеней в

непосредственной близости от ДНК с последующей их активацией моноэнергетическим фотонным излучением. Энергия фотонов подбирается таким образом, чтобы вызывать фотоэффект с последующим высвобождением оже-электронов. Селективность данного метода обеспечивается физиологической особенностью злокачественных клеток, которые отличаются более интенсивным делением по сравнению со здоровыми. Это свойство позволяет использовать галогены (бром или йод) в качестве специфических мишеней, которые преимущественно накапливаются в опухолевых клетках. Таким образом, ФАТ обеспечивает направленное воздействие на раковые клетки с минимальным влиянием на окружающие здоровые ткани.

Брахитерапия по методике введения радиоактивных источников бывает двух видов: с ручной и автоматизированной загрузкой.

В первом случае медицинский специалист вручную помещает радионуклид в нужную позицию, используя специальный толкатель. Автоматизированная система работает по другому принципу: сначала пациенту устанавливают катетеры под ультразвуковым контролем, после чего аппарат самостоятельно доставляет радиоактивные "семена" согласно запрограммированному плану облучения.

Работа автоматизированной системы происходит следующим образом:

1. Оптический сенсор на индексере идентифицирует нужный катетер в соответствии с лечебным протоколом
2. По направляющему кабелю источник перемещается в целевую зону (точку стояния)
3. После выдержки необходимого времени источник автоматически возвращается в аппарат
4. Процесс повторяется для каждого последующего катетера

Такая автоматизированная технология обеспечивает точное дозирование радиации и минимизирует участие персонала в процессе облучения.

Брахитерапия подразделяется на несколько категорий в зависимости от мощности дозы облучения:

1. Низкая мощность дозы (LDR) - 0,5-1 Гр/ч

Используется классический метод с ручной установкой источников. В данном диапазоне общепринято, что корректировка дозы не требуется, хотя ведутся дискуссии о верхней границе этого диапазона. Хотя ICRU определяет верхний предел LDR как 2 Гр/ч, многие практикующие специалисты относят такие значения уже к средней мощности дозы.

2. Средняя мощность дозы (MDR) - 1-12 Гр/ч

Четкой границы с LDR не существует, но при таких значениях мощности дозы уже требуется корректировка. Например, при лечении заболеваний матки с использованием автоматизированных систем обычно применяют мощность дозы 1,5-2 Гр/ч.

3. Высокая мощность дозы (HDR) - более 12 Гр/ч

Современные HDR-аппараты в клинической практике обычно работают на значительно более высоких уровнях - около 120 Гр/ч (2 Гр/мин).

4. Импульсная мощность дозы (PDR)

Современный метод, при котором облучение высокой мощности дозы (до 12 Гр/ч) подается короткими сеансами по 5-10 минут с часовыми интервалами. Этот подход позволяет имитировать радиобиологические эффекты LDR, сохраняя при этом все технические преимущества HDR-аппаратуры, включая возможность создания сложных дозовых распределений и поддержание клинической эффективности низкомоментного воздействия.

1.4 Системы имплантации при внутритканевой брахитерапии

До внедрения современных компьютерных технологий планирования в клиническую практику широко применялись традиционные системы имплантации, позволявшие рассчитывать суммарную активность, количество и пространственное расположение радиоактивных источников для достижения требуемой дозы облучения в заданном объеме. Эти системы основывались на табличных данных, устанавливающих зависимость между размерами мишени и необходимой суммарной активностью для стандартной дозы, причем каждая система имела собственные строгие правила распределения источников.

Хотя с появлением компьютерных систем планирования практическое значение этих классических методик значительно уменьшилось, они по-прежнему составляют основу интерстициальной брахитерапии. Традиционные системы остаются важным инструментом для выбора оптимального расположения источников, обеспечивающего равномерное дозовое распределение, а также служат стандартом для унификации методик облучения. Кроме того, они активно используются для независимой проверки качества компьютерных планов лечения, что подчеркивает их непреходящую ценность в современной радиологической практике.

Манчестерская система (система Патерсона-Паркера) была разработана для обеспечения равномерного дозового распределения в пределах $\pm 10\%$ от заданного значения на облучаемой поверхности или плоскости. В основе данной методики лежит принцип неравномерного размещения источников излучения, осуществляемого по специальным расчетным правилам, учитывающим геометрические параметры мишени. Характерной особенностью системы является целенаправленное расположение более мощных источников по периферии облучаемого объема.

Достижение требуемого дозового распределения возможно двумя способами: использованием источников различной активности или особым пространственным расположением источников одинаковой мощности. Специально разработанные дозовые таблицы системы содержат расчеты суммарной активности, необходимой для создания референсной дозы 860 сГр (в современных единицах измерения), с дифференциацией данных для

плоскостных имплантатов (по площади облучения) и объемных имплантатов (по размерам мишени).

При методике **одинарной плоскости** катетеры с источниками размещают параллельно друг другу с шагом 1 см, обеспечивая облучение тканевого слоя толщиной 1 см. Целевая доза формируется в плоскости, расположенной на 0,5 см от плоскости источников и параллельной ей.

Распределение активности источников по периферии имплантата варьирует в зависимости от площади облучения:

- менее 25 см²: 2/3 общей активности сосредоточено на периферии
- 25-100 см²: периферия получает 1/2 активности
- более 100 см²: на периферию приходится 1/3 активности

При использовании пересекающихся игл (рис. 1) допускается сокращение длины основных игл на 10% для каждого пересечения, что оптимизирует геометрию имплантата.

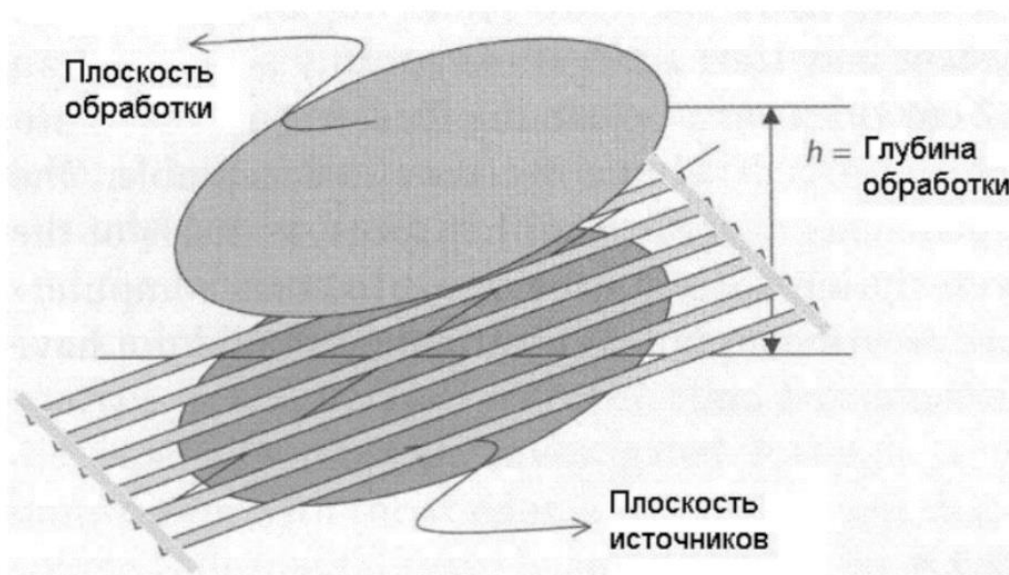


Рисунок 1 - Плоская имплантация по системе Патерсона-Паркера

Двойная плоскость. При облучении более плотных тканевых слоев (толщиной до 2,5 см) источники размещают в двух параллельных плоскостях по обе стороны мишени. Общая мощность источников распределяется равномерно между плоскостями, а их расположение внутри каждой плоскости подчиняется тем же принципам, что и при облучении в одинарной плоскости. Если промежуток между плоскостями больше 1 см, применяют поправочные коэффициенты, чтобы минимальная доза не отклонялась от заданной более чем на 10%. Номинальная доза рассчитывается для внутренних плоскостей, отстоящих на 0,5 см от плоскостей с источниками. Стоит учитывать, что при большой толщине мишени доза в центральной плоскости может быть на 20–30% ниже требуемой.

Трехмерные конфигурации. В случае определенных типов опухолей оптимальными оказываются объемные имплантаты цилиндрической, сферической или прямоугольной формы. Распределение мощности источников в них основывается на принципе соотношения периферия/ядро. Как правило, 75% мощности приходится на периферийные источники, а оставшиеся 25% — на центральные.

Принцип системы Квимби заключается в равномерном распределении мощности источников, что создает повышенную дозу в центральной части облучаемой области по сравнению с краями. В случае плоскостных имплантатов таблицы Квимби указывают требуемое количество миллиграмм-часов для достижения дозы в 1000 Р в центре между плоскостями, если расстояние от них не превышает 3 см.

Парижская система Изначально данная система была разработана для одно- и двуплоскостных имплантаций с применением параллельных равноудалённых игл, формирующих при торцевом рассмотрении треугольные или прямоугольные конфигурации (рис. 19). Все источники в рамках этой системы должны иметь одинаковую линейную мощность, но могут различаться по длине. При этом для более протяжённых источников и крупных облучаемых объёмов предусмотрены увеличенные межигольные интервалы.

Особенности дозиметрии

В данной системе расчёт дозы ведётся относительно референсной изодозы — специальной изодозовой поверхности. Практически её значение устанавливают на отметке 85% от так называемой «базовой дозы», определяемой как средний показатель минимальной дозы между соседними источниками. Исследования подтвердили, что референсная изодоза охватывает имплантат с отступом в несколько миллиметров, а её величина действительно близка к 85% от базовой дозы. На рис. 2 представлены схемы расчёта базовой дозы для различных конфигураций имплантатов.

Ограничения системы

Поскольку методика предусматривает не более двух плоскостей имплантации, максимально допустимая толщина облучаемой мишени не должна превышать 2,2 см. В противном случае неизбежно возникновение недопустимых локальных переоблучений («горячих пятен»). Допустимая доза в таких зонах может достигать 200% от номинала, но их размер необходимо ограничивать 1 см.

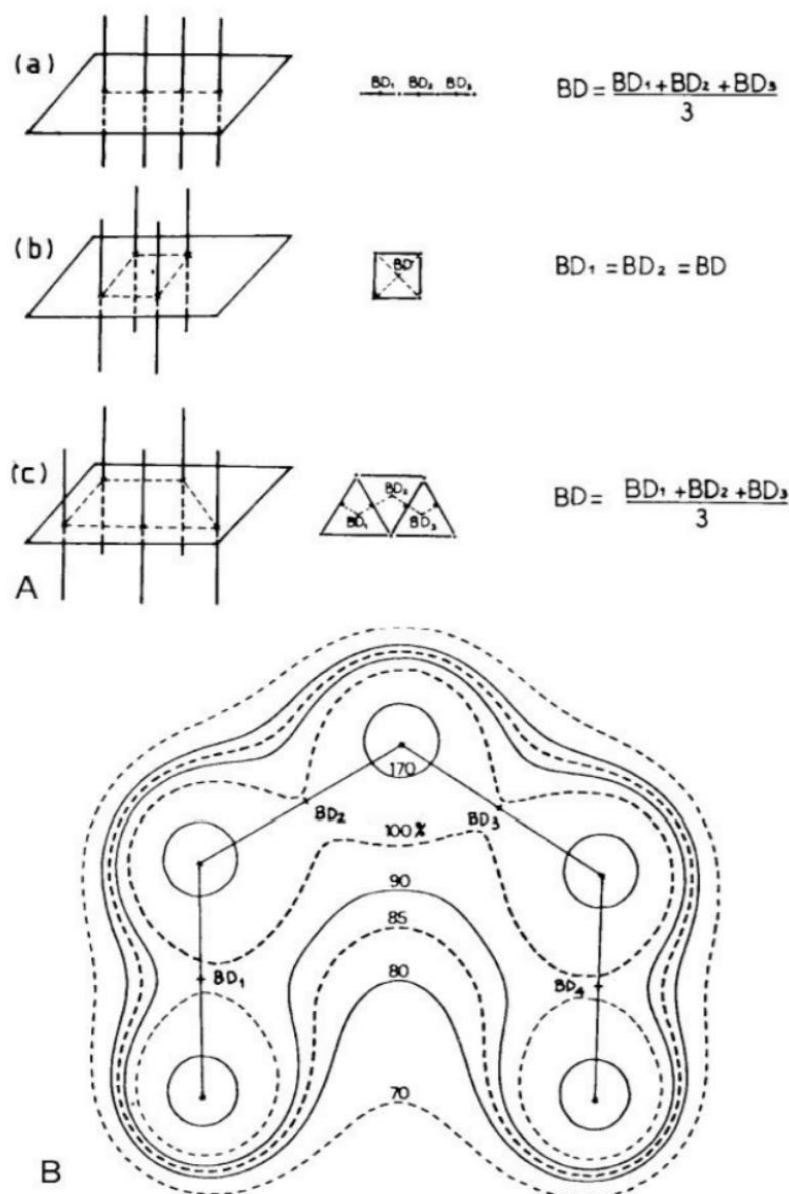


Рисунок 2 - Определение базовой дозы (BD) в имплантациях разной формы для Парижской системы: А) линейные источники имплантируются в сборки разной формы: а — одноплоскостная; б — квадратная; с — треугольная; В) изодозовые кривые в центральной плоскости объема имплантации. Величина изодоз нормирована на среднюю базовую дозу, определяемую как $0.25(BD1 + BD2 + BD3 + BD4)$

1.5 Линейно-квадратичная модель (LQ-модель)

Линейно-квадратичная модель описывает радиационное поражение клеток через два взаимосвязанных компонента, обозначаемых как α и β . Первый компонент (αD) характеризует повреждения, линейно зависящие от дозы облучения, тогда как второй (βD^2) отражает повреждения, пропорциональные квадрату дозы. Оба типа повреждений могут возникать в результате одних и тех же радиационно-индуцированных процессов в клетках, а не представляют собой независимые механизмы поражения. Величина этих компонентов определяется

комплексом факторов, включающих общую поглощенную дозу, тип используемого излучения и мощность дозы. Эта модель принципиально важна для понимания зависимости биологических эффектов от параметров облучения, так как она учитывает нелинейный характер накопления клеточных повреждений при лучевом воздействии [7].

Изначально разработанная для анализа изоэффектов облучения, линейно-квадратичная (LQ) модель впоследствии нашла применение в моделировании радиобиологических эффектов 4R/5R. Для удобства интерпретации зависимость доза-эффект принято изображать в полулогарифмических координатах, где по горизонтальной оси откладывается доза (линейная шкала), а по вертикальной - логарифм доли сохранивших клоногенную активность клеток.

Такая кривая клеточной выживаемости обычно имеет характерную форму, включающую два основных участка: начальное "плечо репарации" и последующий линейный отрезок, описываемый экспоненциальной зависимостью. Плечо кривой служит важным индикатором репарационного потенциала клеток, отражая:

- временной интервал, необходимый для накопления сублетальных повреждений до критического уровня, приводящего к утрате репродуктивной способности;
- активность восстановительных процессов после облучения.

Следует отметить, что при воздействии плотноионизирующего излучения или при высоких дозах облучения характерная сигмоидная форма кривой с выраженным плечом не наблюдается, что свидетельствует о принципиально иных механизмах клеточного повреждения в этих условиях.

Линейно-квадратичная модель опирается на два ключевых параметра - α и β , которые определяются экспериментально по кривым выживаемости клоногенных клеток. Хотя прямое измерение этих параметров для клеток в составе ткани невозможно, их соотношение α/β можно оценить, сравнивая различные режимы облучения с одинаковым биологическим эффектом. Это соотношение, выражаемое в греях (Гр), соответствует дозе, при которой вклады линейного (αD) и квадратичного (βD^2) компонентов становятся равными.

Практическое определение α/β обычно проводится не через анализ кривых выживаемости, а в ходе многофракционных экспериментов на живых организмах. Ткани с высоким значением α/β (к которым относятся большинство опухолей и раннереагирующие нормальные ткани) демонстрируют более крутой начальный наклон кривой доза-эффект при малых дозах, что объясняет их относительную нечувствительность к изменению дозы на фракцию. Напротив, для поздно реагирующих нормальных тканей и некоторых опухолей с низким α/β характерен более пологий начальный участок кривой, что делает их особенно чувствительными к вариациям дозировки.

Фундаментальная основа модели предполагает, что линейный член уравнения $[\exp(-\alpha D)]$ отражает клеточную гибель, вызванную одиночными повреждениями ДНК (однотрековые события), тогда как квадратичный член

$[\exp(-\beta D^2)]$ описывает летальные эффекты, связанные с накоплением множественных повреждений (двухтрековые события). При этом радиочувствительность различных клеточных популяций преимущественно определяется величиной линейного компонента α . Нисходящая кривизна LQ-зависимости при увеличении дозы отражает точку, где вклады обоих механизмов повреждения сравниваются, что и задает характерное значение α/β для данной биологической системы.

Радиационные реакции различных тканей организма существенно различаются по своей зависимости от параметров облучения. Для позднеуреагирующих структур (соединительная ткань, ЦНС, легочная и сердечная ткани) критическое значение имеет доза на фракцию, тогда как для раннеуреагирующих тканей и большинства злокачественных новообразований более важными факторами оказываются общая продолжительность лечения и кумулятивная доза излучения.

Параметр α/β , характеризующий радиочувствительность тканей, имеет значительный разброс значений. Многочисленные исследования выявили закономерность: для тканей с поздней реакцией типичны низкие значения α/β (1-6 Гр, среднее ≈ 3 Гр), тогда как для раннеуреагирующих структур и опухолей характерны более высокие показатели (7-20 Гр, среднее ≈ 10 Гр). В клинической практике для упрощения расчетов часто применяют усредненные величины:

- 10 Гр - для ранних лучевых реакций
- 2,5 Гр - для поздних осложнений

Конкретные значения α/β для различных нормальных тканей человека представлены в таблице 2. Следует отметить, что эти показатели имеют значительные доверительные интервалы, отражающие индивидуальную вариабельность радиочувствительности.

Таблица 2 – Некоторые соотношения α/β нормальных тканей и опухолей

Ткань / орган	Конечная точка	α/β , Гр
<i>Ранние реакции</i>		
Кожа	Эритема	8,8
	Сухая десквамация	8
	Десквамация	11,2
Слизистая оболочка полости рта	Мукозис	93
<i>Поздние реакции</i>		
Кожа / васкулатура	Телеангиоэктазии	2,8
Подкожный слой	Фиброз	1,7
Грудь	Косметическое изменение внешности	3,4
	Индурация (фиброз)	3,1

Мышца / сосудистая сеть / хрящ	Нарушение движения плеча	3,5
Нерв	Прахопатия	2
	Оптическая невропатия	1,6
Спинной мозг	Миелопатия	33,3
Глаз	Травмы роговицы	2,9
Кишечник	Стриктура / перфорация	3,9
	Различные поздние эффекты	4,3
Легкое	Пневмонит	4,0
	Фиброз легких (радиологическое)	3,1
Голова и шея	Различные поздние эффекты	4,0
Ротовая полость	Различные поздние эффекты	0,8
<i>Опухоли</i>		
Голова и шея		3,5
Гортань		14,5
Миндалина		7,2
Носоглотка		16
Кожа		8,5
Предстательная железа		1,1
Грудь		4,6
Пищевод		4,9
Меланома		0,6
Липосаркома		0,4

1.6 Варианты линейно-квадратичной модели

Использование линейно-квадратичной модели в клинической практике иногда дает возможность рассчитать допустимые дозы облучения при равномерном фракционировании. Однако специалистам в области радиологии хорошо знакомы сложности, возникающие при определении параметров LQ-модели. Основная проблема заключается в том, что доступные клинические данные преимущественно относятся к традиционному режиму фракционирования - пяти сеансам в неделю с разовой дозой 2 Гр, что ограничивает возможности для более широкого применения модели [8].

Вариантами линейно-квадратичной модели являются:

1. ERD (“Extrapolated Response Dose”):

$$ERD = \frac{E}{\alpha} = D \cdot \left(1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}}\right) \quad (1)$$

При стремлении $d \rightarrow 0$ величина E/α приближается к D . Этот параметр, имеющий размерность дозы, называют:

- экстраполированной дозой реакции (эффект E при бесконечно малых фракциях);

- биологически эффективной дозой (BED).

BED количественно характеризует повреждение ткани при конкретном режиме фракционирования. Альтернативное представление:

$$BED = D \cdot RE \quad (2)$$

где RE - относительная эффективность:

$$RE = \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \quad (3)$$

2. FDF («Fractionation Dosage Factor»):

$$FDF = \beta D \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta} + d\right), \quad (4)$$

FDF или «Фактор доза-фракционирование» представляет собой биологический суммарный эффект от фракционирования дозы.

3. LQED2 («Linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions»):

Рассмотрим стандартный режим фракционирования с суммарной дозой D_{ref} и разовой дозой d_{ref} . Поскольку изоэффект E , а также параметры α и β остаются постоянными для конкретного типа ткани и клинического исхода, справедливо равенство:

$$D \cdot \left(1 + \frac{d}{\frac{\alpha}{\beta}}\right) = D_{ref} \cdot \left(1 + \frac{d_{ref}}{\alpha/\beta}\right), \quad (5)$$

где D представляет альтернативную суммарную дозу. Из этого выводится соотношение эквивалентности:

$$\frac{D}{D_{ref}} = \frac{d_{ref} + \alpha/\beta}{d + \alpha/\beta}, \quad (6)$$

Практическое применение для 2 Гр фракций

Приняв $d_{ref} = 2$ Гр в качестве эталонного значения разовой дозы, мы получаем универсальный инструмент для сопоставления различных режимов фракционирования. Суть метода заключается в переводе любого режима в эквивалентный по биологическому эффекту вариант с разовой дозой 2 Гр. Соответствующая расчетная формула:

$$EQD_2 = D \cdot \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}, \quad (7)$$

В данном выражении:

- EQD_2 обозначает эквивалентную суммарную дозу при стандартном фракционировании (2 Гр за сеанс, 5 сеансов в неделю)

- Параметр отражает биологическую эквивалентность произвольному режиму с суммарной дозой D и разовой дозой d

Важное свойство EQD2 - аддитивность: значения для различных фракционных режимов в рамках одного курса лечения могут быть просуммированы.

1.7 Модифицированные режимы фракционирования: гипо- и гиперфракционирование дозы

Поздно реагирующие ткани демонстрируют более выраженную зависимость от величины разовой дозы по сравнению с рано реагирующими структурами. Когда разовая доза превышает 2 Гр, их изоэффективная доза уменьшается более значительно. И наоборот, при использовании доз менее 2 Гр за сеанс, требуемая изоэффективная доза для этих тканей возрастает в большей степени. Такая повышенная чувствительность объясняется более выраженной кривизной дозовой кривой клеточной выживаемости, характерной для клеток-мишеней в данных тканях. Эта особенность отражает фундаментальные различия в радиобиологических свойствах между тканями с ранним и поздним ответом на облучение [9].

Низкие значения параметра α/β делают биологический эффект особенно чувствительным к изменениям суммарной дозы облучения. В связи с этим неточность в определении α/β может привести к значительным погрешностям в расчетах. При планировании лучевой терапии с нестандартными разовыми дозами крайне важно использовать консервативные (завышенные) оценки α/β , чтобы обеспечить достаточный запас безопасности и минимизировать риск осложнений.

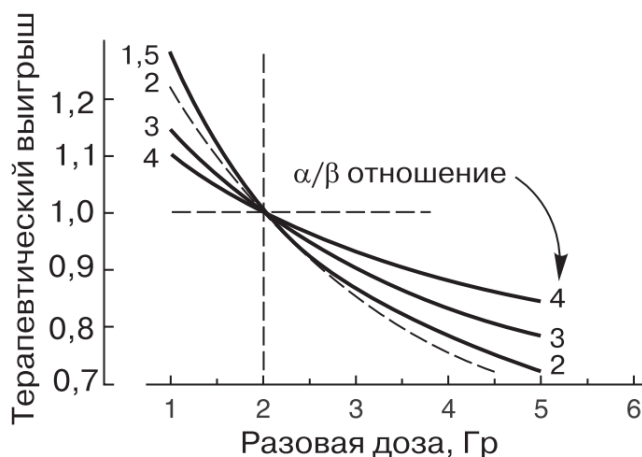


Рисунок 3 - Значения терапевтического выигрыша для различных величин параметра α/β в здоровых тканях. Значения α/β для опухолей принимают равным 10 Гр

В радиационной онкологии различают два принципиально разных подхода к фракционированию доз: гипофракционирование (увеличение разовой дозы свыше 2 Гр) и гиперфракционирование (уменьшение разовой дозы). Хотя терминология может показаться противоречивой на первый взгляд, она отражает ключевое различие - гипофракционирование подразумевает меньшее количество

сеансов с повышенными дозами, тогда как гиперфракционирование предполагает большее число процедур с пониженными дозами.

Для оценки эффективности различных режимов облучения используют расчет относительной изоэффективной дозы как для опухолевой ткани (где стандартно принимают $\alpha/\beta=10$ Гр), так и для здоровых структур. Это позволяет определить величину терапевтического выигрыша (TGF) при изменении разовой дозы. На рисунке 3 представлен наглядный пример таких расчетов, где рассматривается ситуация с сохранением общего времени лечения, идентичного стандартному режиму (2 Гр за сеанс), при условии, что лимитирующим фактором всегда выступают поздние лучевые повреждения.

Анализ показывает, что гиперфракционирование потенциально способно увеличить терапевтический выигрыш, в то время как гипофракционирование, напротив, может привести к его снижению. Однако последний подход имеет важное практическое преимущество - значительное сокращение общего времени лечения. Для определенных типов опухолей возможно подобрать укороченные интенсивные схемы, которые по эффективности контроля локального роста новообразования и развитию поздних осложнений могут быть сопоставимы с более продолжительными курсами.

Особого внимания заслуживают случаи опухолей с низкими значениями α/β , где теоретические преимущества использования малых разовых доз могут быть менее выражены или даже нивелированы. Кроме того, если развитие острых лучевых реакций препятствует достижению суммарных доз, необходимых для преодоления радиорезистентности позднереагирующих тканей, ожидаемый терапевтический выигрыш от гиперфракционирования может оказаться существенно ниже (рис. 3).

Вывод по главе 1

Лучевая терапия является высокоэффективным методом лечения злокачественных новообразований, во многих случаях позволяющим избежать хирургического вмешательства. Этот подход демонстрирует высокую результативность при лечении опухолей головы и шеи, органов грудной клетки, женской репродуктивной системы, мочевыводящих путей и кожных покровов, что подтверждается клиническими данными, представленными в таблице 1.

Дистанционная лучевая терапия, при которой источник излучения располагается на расстоянии от пациента, остается основным методом радиологического лечения. В клинической практике применяют как однократное облучение, так и фракционированные курсы, когда общая доза делится на несколько сеансов. Стандартный курс лечения включает этапы планирования, подготовки и проведения сеансов, занимая обычно 4-7 недель.

Брахитерапия, предполагающая размещение радиоактивных источников непосредственно в опухоли или рядом с ней, использует различные формы радионуклидов - газообразные, жидкие и твердые. В зависимости от мощности

дозы брахитерапия делится на низкую (LDR), среднюю (MDR) и высокую (HDR).

В основе современных подходов к дозиметрии лежит линейно-квадратическая модель, учитывающая два механизма лучевого повреждения клеток. Эта модель позволяет рассчитывать безопасные дозы облучения с учетом особенностей различных тканей, которые по-разному реагируют на радиационное воздействие. Стандартом дозирования является эквивалентная доза EQD2, соответствующая режиму 2 Гр за сеанс, при этом отклонения в сторону увеличения или уменьшения разовой дозы определяются как гипо- или гиперфракционирование соответственно.

ГЛАВА 2

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

2.1 Анатомия шейки матки. Типичные пути распространения опухоли

Нижний отдел матки, называемый шейкой, частично вдаётся во влагалище (эктоцервикс) и покрыт плоским эпителием. Её форма обычно коническая, а средние размеры составляют около 3 см в длину и ширину. Внутри шейки проходит эндоцервикальный канал (эндоцервикс), который выстлан цилиндрическим эпителием, переходящим в эндометриальный канал. Место соединения этих двух типов эпителия известно как плоско-цилиндрическая граница. Именно в этой области чаще всего возникают злокачественные опухоли, которые затем прорастают в подлежащую стромальную ткань [10].

Шейка матки фиксируется к боковым стенкам таза кардинальными связками, которые отходят от основания широкой связки матки. В этой области проходят маточные сосуды, расположенные в непосредственной близости от шейки.

Лимфатическая система шейки матки обеспечивает отток лимфы сначала в парацервикальные лимфатические узлы, затем в запираемые, внутренние и наружные подвздошные узлы, а далее - в общие подвздошные и парааортальные лимфоузлы.

Злокачественные новообразования шейки матки могут проявляться двумя типами роста: экзофитным (с наружным разрастанием) и эндофитным (с внутренней инфильтрацией). Опухолевый процесс способен распространяться на тело матки, влагалищные своды, параметральную клетчатку, стенки таза, прямую кишку, влагалище и мочевой пузырь.

Степень парацервикального распространения опухоли определяется размерами первичного очага, глубиной стромальной инвазии и наличием лимфоваскулярного прорастания. Лимфогенное метастазирование обычно происходит последовательно: сначала поражаются тазовые лимфоузлы, затем парааортальные, причем вероятность вовлечения последних зависит от стадии заболевания и размеров первичной опухоли.

При поражении дистального отдела влагалища существенно возрастает риск метастазирования в паховые лимфатические узлы. Что касается гематогенного распространения, то наиболее частыми мишенями для метастазов становятся легкие, средостение, надключичная область, костная система и печень.

2.2 Определение Стадии РШМ

Для определения стадии РШМ возможно использование любых методов визуализации и/или данных морфологического исследования. Стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Стадия РШМ не изменяется после начала специального лечения. В случаях, когда есть затруднения в точном определении

стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у больных, подвергнутых хирургическому лечению, должны быть отмечены отдельно. Для этой цели подходит номенклатура TNM (буквенной аббревиатурой перед TNM необходимо указывать, на основании каких данных определен статус первичной опухоли (T), лимфатических узлов (N) и отдаленных метастазов (M): клинические данные (сTNM), данные лучевых методов обследования (rTNM), данные послеоперационного морфологического исследования (pTNM) [11].

Определение стадии производится на основании классификации FIGO (2018 г.) и TNM (8-е издание, обновление 2021 г.) (табл. 3).

Таблица 3 - Стадирование рака шейки матки (согласно классификаций TNM и FIGO) [11]

TNM	FIGO	
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis	— ¹	Рак in situ, преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости РШМ)
T1	Стадия I	Опухоль ограничена шейкой матки (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Инвазивная карцинома, диагностирующаяся только микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤ 5 мм ^{2,3}
T1a1	IA1	Стромальная инвазия ≤ 3 мм
T1a2	IA2	Стромальная инвазия > 3 мм, но ≤ 5 мм
T1b	IB	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии > 5 мм (больше, чем стадия IA), опухоль ограничена шейкой матки
T1b1	IB1	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии > 5 мм и размером опухоли ≤ 2 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Инвазивная карцинома размером > 2 см, но ≤ 4 см в наибольшем измерении
T1b3	IB3	Инвазивная карцинома размером > 4 см в наибольшем измерении
T2	Стадия II ⁴	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T2a	IIA	Опухоль поражает до двух третей верхней части влагалища без вовлечения пара- метрия

T2a1	IIA1	Инвазивная карцинома размером ≤ 4 см в наибольшем измерении
T2a2	IIA2	Инвазивная карцинома размером > 4 см в наибольшем измерении
T2b	IIB	C вовлечением параметрия, но без распространения на стенку таза
T3	Стадия III	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или имеется поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов ⁵
T3a	IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки
	IIIC	Поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов независимо от размера и распространения первичной опухоли (T1–T3) (с обозначением индексов r и p) ⁵
	IIIC1	Поражение только тазовых лимфатических узлов
	IIIC2	Поражение парааортальных лимфатических узлов
	Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)
T4	IVA	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки ⁶
M1	IVB	Отдаленные метастазы ⁷

Состояние регионарных лимфатических узлов		Отдаленные метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных	M1 ⁷	Имеются отдаленные метастазы

	лимфатических узлов нет		
N1 ⁸	Метастазы в тазовых лимфатических узлах		
N2 ⁸	Метастазы в парааортальных лимфатических узлах (в сочетании или без метастазов в тазовых лимфатических узлах)		

1. В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.
 2. Методы визуализации и гистологическое исследование могут быть использованы на всех этапах в дополнение к клиническим данным о размере опухоли и ее распространении.
 3. При стадии IA горизонтальное распространение опухоли больше не учитывается. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны, независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в кровеносных или лимфатических сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения.
 4. При вовлечении параметрия стадия III диагностируется тогда, когда инфильтрат в параметрии имеет узловую форму и доходит до стенки таза. В остальных случаях диагностируется стадия IIb. Следует подчеркнуть, что при гинекологическом исследовании судить о природе инфильтрата (воспалительный или опухолевый) невозможно.
 5. Добавление индексов “r” (методы визуализации) и “p” (гистологическое исследование) необходимо для уточнения метода, на основании которого установлена стадия ПС. Например, если метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов выявлено методами визуализации, стадия будет ПС1r, при гистологическом подтверждении поражения тазовых лимфатических узлов — ПС1p. Метод визуализации или методика гистологического исследования должны быть описаны в заключении. При затруднениях в точном определении стадии следует устанавливать более раннюю.
 6. Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.
 7. Включая метастазы в паховых лимфатических узлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозных оболочках органов малого таза и придатках.
 8. Суффикс “mi” добавляется при размере метастазов в лимфатических узлах $> 0,2$ мм, но ≤ 2 мм; суффикс “ma” добавляется при размере метастазов в лимфатических узлах > 2 мм; суффикс “sn” добавляется, если метастаз выявлен при биопсии сигнальных лимфатических узлов.
- У 70–80% больных инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, 10–20% — аденокарцинома и у 10% — низкодифференцированный рак.

Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1 %.

2.3 Виды аппликаторов и их установка в полости

Современные технологии брахитерапии предлагают широкий выбор аппликаторов, позволяющих подобрать оптимальный вариант для каждого клинического случая [12].

1. Эндостаты из нержавеющей стали (макс. диаметр 3 мм) с возможностью выбора угла наклона (30°, 45°, 60°) вводятся в полость матки с минимальной дилатацией цервикального канала. Однако они не подходят для МР-топометрии.

2. КТ/МРТ-совместимые эндостаты (7 мм) требуют предварительного расширения цервикального канала и проведения анестезии или глубокой седации.

3. Аппликаторы Флетчера (стальные) оснащены сменными овоидами или мини-кольпостатами различных размеров, что позволяет адаптировать их под анатомические особенности пациентки и степень распространения опухоли. Особый интерес представляют овоиды с мини-блоками, обеспечивающие оптимальное распределение дозы в органах риска (мочевой пузырь, прямая кишка) (рис. 4а, б).

4. Комбинированные системы включают маточный эндостат с регулируемым углом наклона (30°/45°/60°) и влагалищный кольцевой аппликатор (диаметры 26/30/34 мм), подбираемый с учетом размеров шейки матки и степени вовлечения влагалищных сводов. Доступны как МРТ-совместимые, так и стальные модели (рис. 4в, е).

5. Кольпостаты (включая многоканальные, например, Miami) применяются для облучения влагалищной культи после операции или при изолированном поражении влагалища (рис. 4ж, з).

6. Внутритканевые иглы (стальные/пластиковые, система MUPIT) используются редко – при необходимости интерстициальной имплантации в ткани промежности (рис. 4ж, з, и).

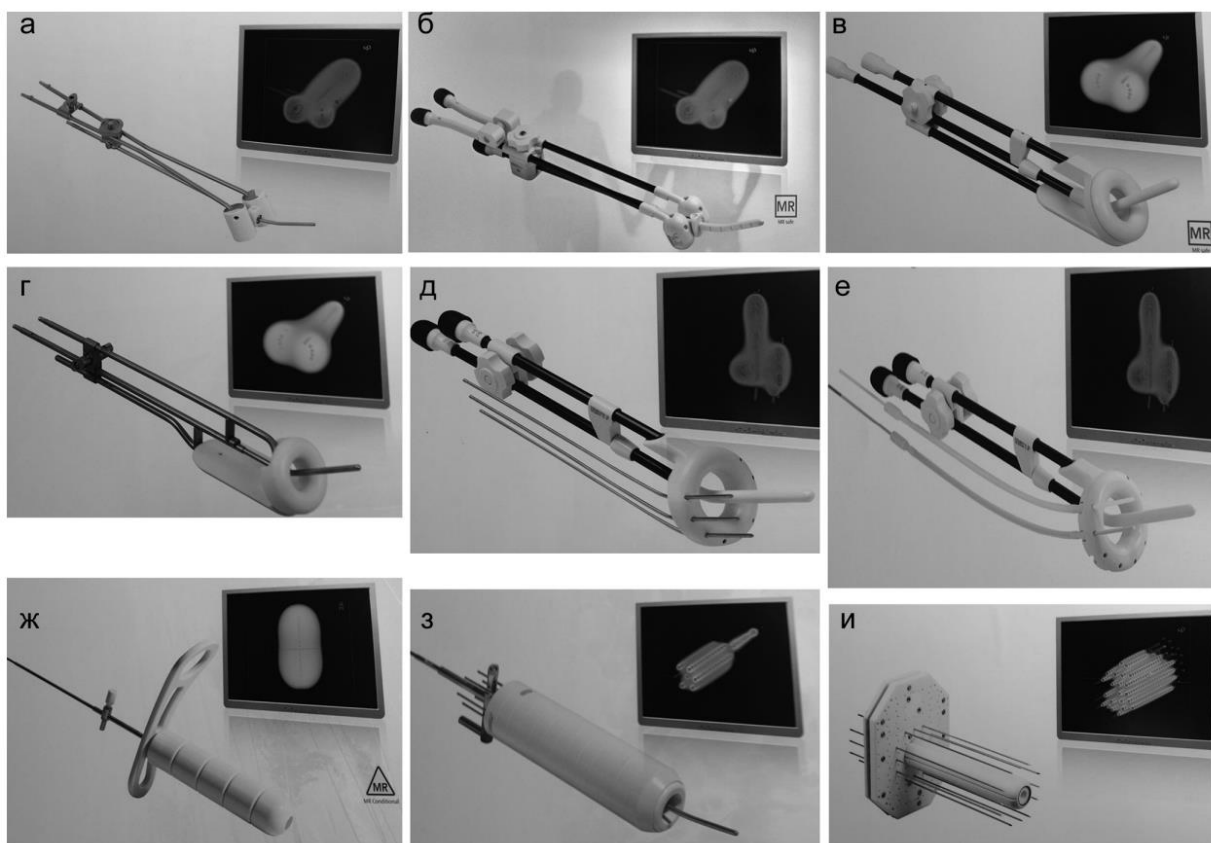


Рисунок 4 - Различные виды аппликаторов для проведения внутриматочной и внутритканевой лучевой терапии: а – аппликатор Флетчера–Вильямсона; б –КТ/МРТ-совместимый аппликатор Флетчера; в – кольцевой КТ/МРТ-совместимый аппликатор; г – кольцевой аппликатор; д – венский кольцевой КТ/МРТ-совместимый аппликатор; е – внутритканевой кольцевой КТ/МРТ-совместимый аппликатор; ж – вагинальный цилиндрический аппликатор Титаниум; з – вагинальный аппликатор Майами; и – универсальный промежуточный внутритканевой аппликатор Мартинеса (MURIT)

Выбор аппликаторов для внутриматочной лучевой терапии (ВЛТ) основывается на обширном клиническом опыте, накопленном различными европейскими медицинскими школами, и предлагает широкий спектр вариантов. Выбор конкретной системы аппликатора определяется индивидуальным опытом врача и принятой им методикой лечения. Поэтому, прежде чем выбрать подходящий аппликатор для конкретной пациентки, необходимо тщательно оценить анатомические и патологические особенности, выявленные при ректовагинальном осмотре. Это включает в себя оценку остаточного объема опухоли шейки матки на момент планирования ВЛТ, глубину сводов влагалища и длину полости матки, измеренную при предварительном зондировании. На основании этой оценки подбирается маточный эндостат необходимой длины и угла наклона, а также овоиды или кольцевой влагалищный аппликатор подходящего диаметра. Для получения дополнительной информации об остаточном объеме опухоли можно использовать данные МРТ органов малого таза, выполненной после завершения курса дистанционной лучевой терапии.

Установка эндостата в матку требует обезболивания и расслабления мышц таза. Это необходимо для комфорта пациентки и удобства врача. Для этого используются различные методы: седация, обезболивающие препараты или анестезия. Наиболее эффективным методом является общий наркоз. Он позволяет врачу безболезненно установить аппликатор и провести тугую тампонаду влагалища.

Правильное расположение аппликатора в матке и влагалище критично для эффективности лечения. Важно правильно тампонировать влагалищные своды, чтобы снизить дозовую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку.

2.4 Топометрическая подготовка

Топометрическое исследование обеспечивает трехмерную визуализацию, позволяющую точно определить положение аппликаторов в полости матки относительно окружающих органов и тканей(рис. 5) [13].

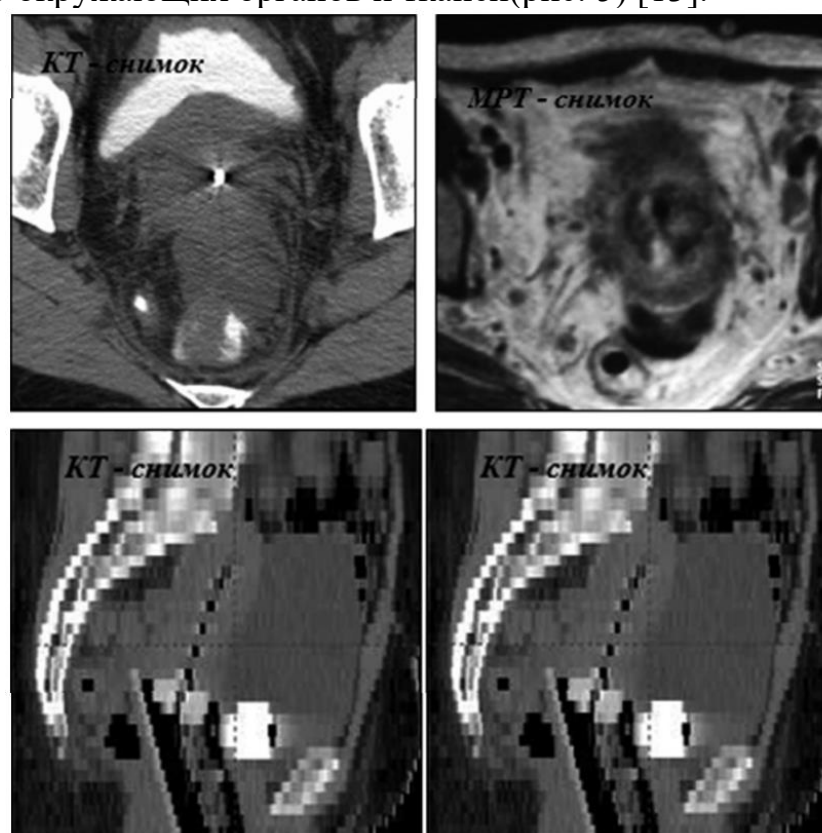


Рисунок 5 - КТ и МРТ изображение с аппликатором, расположенным в полости матки

Одной из ключевых задач при проведении брахитерапии является безопасное перемещение пациентки с операционного стола на транспортировочные каталку и далее - к аппаратам для визуализации и облучения. В этом процессе особое значение приобретает надежная фиксация аппликационной системы в организме пациентки.

Для предотвращения смещения аппаратуры необходимо выполнить тщательную тампонаду влагалища, которая в сочетании со встроенными

фиксаторами самого аппликатора обеспечивает его стабильное положение. Дополнительную фиксацию можно достичь с помощью специальных крепежных элементов, входящих в комплект оборудования.

Не менее важным аспектом является правильная иммобилизация пациентки на столе КТ/МРТ. Это не только способствует получению качественных диагностических изображений, но и существенно повышает точность последующего топометрического планирования лучевой терапии.

Следует учитывать, что возможности КТ в визуализации мягкотканых опухолевых структур, особенно в зоне влагалищного аппликатора, значительно уступают МРТ. Однако при недоступности магнитно-резонансной томографии приходится использовать КТ-топометрию. Для улучшения качества визуализации органов малого таза рекомендуется соблюдать определенные условия.

Перед установкой аппликаторной системы целесообразно опорожнить мочевой пузырь, а затем ввести 50-100 мл физиологического раствора с добавлением 1-2 мл контрастного вещества. Такой объем жидкости обеспечивает оптимальную визуализацию при КТ-сканировании. Чрезмерное наполнение мочевого пузыря нежелательно, поскольку это может привести к перекрытию шейки матки и затруднить точное определение зоны облучения.

Важное значение имеет толщина КТ-срезов: она не должна превышать 5 мм, а оптимальный диапазон составляет 1-3 мм. Это позволяет минимизировать артефакты от металлического аппликатора и получить наиболее точное изображение.

При внутриполостной лучевой терапии (ВЛТ) основой для планирования облучения служит МРТ-исследование, выполняемое с шагом сканирования 3-4 мм. Наибольшую информативность обеспечивают Т2-взвешенные изображения, которые необходимо получать как минимум в трех проекциях. Такой подход позволяет достичь оптимальной контрастности мягких тканей, что особенно важно для выявления остаточной опухолевой ткани в шейке матки и сопутствующего отека окружающих структур. Получаемые данные дают врачу четкое представление о топографо-анатомических взаимоотношениях между остаточным опухолевым объемом, критическими органами и установленной системой аппликаторов, что является принципиально важным для точного планирования лучевого воздействия.

2.5 Планирование облучения

Главной целью планирования лучевой терапии является подбор оптимального распределения дозы и режима фракционирования, что позволяет достичь максимального терапевтического эффекта на опухоль при минимальном риске необратимого повреждения здоровых тканей. В ранее применявшихся методиках компьютерного планирования использовались две взаимно перпендикулярные рентгенограммы, полученные после установки системы эндостатов в матку, введения катетера Фолея в мочевой пузырь и размещения

рентгеноконтрастного зонда в прямую кишку. На этих снимках четко визуализировалось положение эндостатов, а также определялись ключевые точки, соответствующие анатомическому расположению мочевого пузыря и прямой кишки. Дозиметрические расчеты проводились в системе координат, связанной с источниками излучения, с определением дозы в классических точках А по Манчестерской системе. Параллельно оценивались дозовые нагрузки в точках В в соответствии с установленными рекомендациями МКРЕ №38, регламентирующими расположение референсных точек (рис. 6) [14].

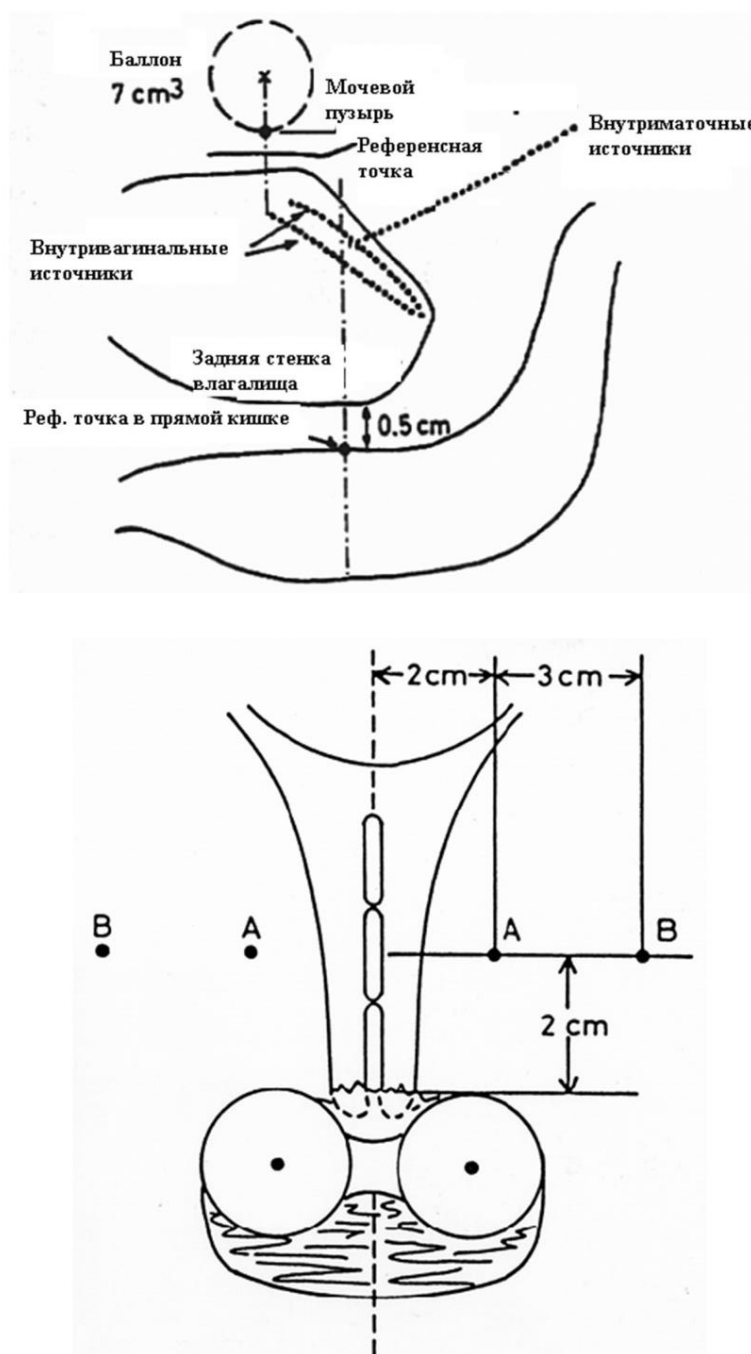


Рисунок 6 - Расположение точек А и Б, согласно рекомендациям МКРЕ № 38 о положении референсных точек [14]

При проведении внутриматочной лучевой терапии с использованием ортогональных рентгенограмм для планирования, конфигурация дозового распределения формировалась индивидуально с учетом анатомического положения органов риска. Тем не менее, в клинических ситуациях с местнораспространенными формами рака шейки матки, характеризующимися выраженной асимметрией опухолевого поражения, определенные участки патологического очага нередко оказывались в зоне субоптимального дозового воздействия.

В настоящее время, для планирования ВЛТ предпочтительно использовать данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) вместо компьютерной томографии (КТ). МРТ позволяет получить трехмерное изображение расположения эндостатов в матке относительно окружающих органов, что открывает новые возможности для планирования лучевой терапии РШМ. Благодаря высокому разрешению мягких тканей, которое обеспечивает Т2-взвешенное МРТ по сравнению с КТ.

2.6 Оконтурирование объемов и органов риска

Особое значение при лучевой терапии имеет точное определение целевых объемов для дозиметрического планирования. Согласно современным рекомендациям [15-17], необходимо учитывать несколько ключевых аспектов:

При использовании КТ-изображений для планирования нет необходимости выделять GTV (макроскопический опухолевый объем). Основное внимание уделяется CTV (клинический целевой объем), который в данном случае включает шейку матки, тело матки и влагалищные своды. Важно отметить, что дно матки обычно исключают из CTV, так как эта область не относится к зонам высокого риска. Исключение составляют случаи с подтвержденным распространением опухоли на тело матки (преимущественно в его нижнюю треть), что должно быть верифицировано с помощью УЗИ или МРТ. Следует учитывать, что КТ-визуализация не позволяет достоверно оценить параметральную инфильтрацию.

При МРТ-планировании применяется другая концепция целевых объемов:

- HR CTV (объем высокого риска) охватывает видимую опухоль и зоны возможного распространения за пределы шейки матки (параметральная, паравезикальная и параректальная клетчатка), выявленные при клиническом и бимануальном обследовании перед ВЛТ

- IR CTV (объем промежуточного риска) включает предполагаемые микроскопические очаги и формируется как HR CTV с расширением на 5-15 мм во всех направлениях.

При проведении внутриматочной лучевой терапии определение целевых объемов основывается на четких критериях. Объем высокого риска (HR CTV) включает как видимую опухолевую массу (GTV), так и всю анатомическую

структуру шейки матки, что соответствует зоне остаточного опухолевого поражения, выявляемого на МРТ-сканах по характерному сигналу ("серая зона").

Объем промежуточного риска (IR CTV) охватывает область первоначального опухолевого распространения, формируясь путем добавления к HR CTV защитных отступов от 5 до 15 мм. Размер этих отступов определяется вероятностью микроскопической инвазии, исходной распространенностью опухолевого процесса и особенностями его локализации, включая возможное вовлечение влагалища, тела матки, параметральной клетчатки, а также областей, прилежащих к мочевому пузырю и прямой кишке, что наглядно демонстрируется на рисунке 7.

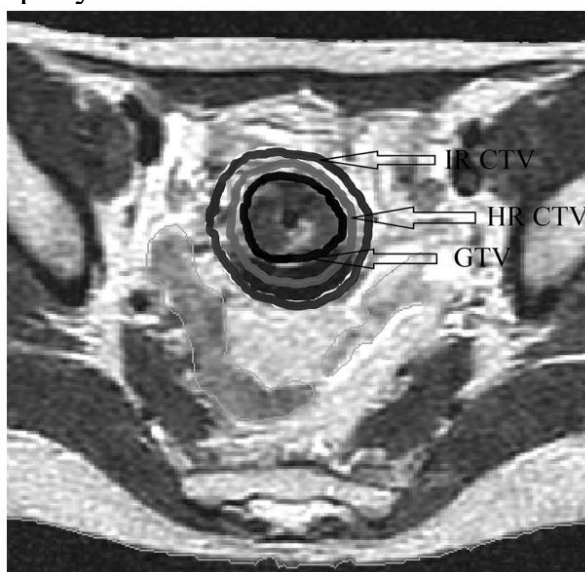


Рисунок 7 - МРТ-изображение с контурами объемов GTV, HR-CTV и IR-CTV

При оценке плана лучевого воздействия особое внимание уделяется изучению изодозного распределения, которое предполагает комплексный анализ нескольких параметров. В ходе такого анализа рассматривается равномерность дозового распределения в целевом объеме, пространственная конфигурация аппликационной системы и расположение референсной изодозной кривой по отношению к критическим органам.

Важным количественным показателем при этом служит величина D90, определяемая по дозово-объемным гистограммам. Данный параметр отражает минимальную дозу, получаемую 90% объема мишени, что соответствует дозовому уровню за одну процедуру облучения (рис. 8). Такой подход позволяет объективно оценить адекватность дозного покрытия опухолевого очага.

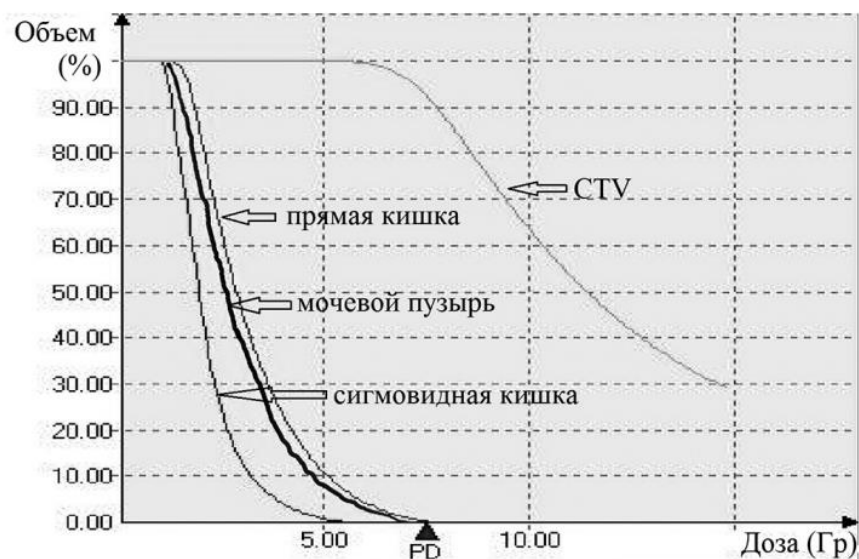


Рисунок 8 - Гистограмма доза-объем при планировании лечения

2.7 Дозовые нагрузки на критические органы

При лучевой терапии РШМ важно минимизировать облучение критических органов, таких как мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишки. При оценке возможных побочных эффектов со стороны этих органов необходимо учитывать общую дозу облучения, выраженную в единицах EQD2. Рекомендации ESTRO (таблица 4) содержат конкретные ограничения по дозам, которых следует придерживаться при планировании лечения [18].

Таблица 4 - Рекомендуемые дозовые ограничения на критические органы за весь курс сочетанной лучевой терапии

Критический орган	Ограничение дозы EQD2, Гр
Мочевой пузырь (Bladder 2cm3)	90
Прямая кишка (Rectum 2cm3)	70
Сигмовидная кишка (Sigmoid 2cm3)	70

При невозможности достижения одновременно двух ключевых условий - адекватного дозового покрытия мишени и соблюдения предельно допустимых нагрузок на критические органы - требуется индивидуальный подход к планированию лучевой терапии для каждого конкретного случая.

Ограничения по дозе на критических органах (при проведении IMRT)

- Кишечник: объём, получающий более 45 Гр (V45) не должен превышать 250 см³; V40 < 30%, максимум дозы — менее 115%
- Прямая кишка: максимальная доза < 115%, V45Gy < 60%
- Кости таза: V 10 < 90 %; V 20 < 75 %
- Мочевой пузырь: максимальная доза < 115% , V45 < 35%
- Головки бедренных костей: максимальная доза < 115% , V30 < 15%
- Спинной мозг: максимальная доза < 45 Гр
- Почки: V15 < 50%, V 20 < 33%
- 12-перстная кишка: V60 < 2см³ и V55 < 15 см³.

Вывод по главе 2

Шейка матки представляет собой нижний отдел матки конической формы размером около 3×3 см. Её влагалищная часть покрыта многослойным плоским эпителием. Опухоли в этой области могут расти двумя способами: либо образуя выступающий узел (экзофитный рост), либо прорастая вглубь тканей (эндофитный рост). Особенностью рака шейки матки является его способность распространяться на соседние органы - тело матки, влагалище, параметральную клетчатку, мочевой пузырь и прямую кишку.

Для брахитерапии РШМ существует множество аппликаторов, в зависимости от клинической ситуации, а именно: внутриматочный эндостат, совместимые с КТ/МРТ аппликаторы, аппликаторы типа Флетчера, маточные эндостаты, кольпостаты, иглы для внутритканевой имплантации.

Современные методы визуализации обеспечивают точное определение локализации установленных аппликаторов относительно маточной полости и прилегающих анатомических структур. Однако значительные технические трудности возникают при необходимости перемещения пациентки между операционной, диагностическим оборудованием (КТ/МРТ-сканерами) и радиологическим комплексом. Для предотвращения смещения аппликаторов во время транспортировки принципиально важно применять комбинированный метод фиксации, включающий плотную влагалищную тампонаду и использование конструктивных фиксаторов, встроенных непосредственно в систему аппликаторов.

При планировании лучевой терапии основная задача - максимально воздействовать на опухоль, минимально затрагивая здоровые ткани. В отличие от других локализаций, при раке шейки матки не обязательно точно определять границы самой опухоли (GTV). Вместо этого облучают более обширную зону (CTV), включающую всю шейку матки, часть тела матки и влагалищные своды. При МРТ-планировании выделяют зоны высокого (HR CTV) и среднего (IR CTV) риска, причем вторая включает первую с дополнительным отступом 5-15 мм.

Особое внимание уделяют защите критических органов - мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки. При планировании следует придерживаться ограничений по рекомендациям ESTRO указанных в таблице 4.

При планировании лучевой терапии основная задача - максимально воздействовать на опухоль, минимально затрагивая здоровые ткани. В отличие от других локализаций, при раке шейки матки не обязательно точно определять границы самой опухоли (GTV). Вместо этого облучают более обширную зону (CTV), включающую всю шейку матки, часть тела матки и влагалищные своды. При МРТ-планировании выделяют зоны высокого (HR CTV) и среднего (IR CTV) риска, причем вторая включает первую с дополнительным отступом 5-15 мм.

Особое внимание уделяют защите критических органов - мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки. Допустимые дозы облучения для этих органов строго регламентированы международными рекомендациями ESTRO.

ГЛАВА 3

АНАЛИЗ ДОЗОВОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ MIM V7.1.2

3.1 Материалы и методы

В ходе исследования были созданы и затем использовались данные планов лечения для 15 пациенток, которым было проведено лучевое лечение в рамках программы по поводу морфологически подтвержденного рака шейки матки (РШМ). Все они проходили курс сочетанной лучевой терапии.

На первом этапе проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), планирование облучения выполнялось в системе Monaco v5.51. ДЛТ включала облучение первичного опухолевого очага и зон регионарного лимфогенного метастазирования на линейном ускорителе электронов Elekta с РОД 2 Гр до СОД 44–50 Гр, применяя методы радиотерапии с модуляцией интенсивности (IMRT) и дуговой терапии с объемной модуляцией (VMAT).

Система Monaco сочетает высокую точность расчета, достигаемую благодаря алгоритму Монте-Карло, с разнообразными инструментами для моделирования реальной дозы, которая вводится пациенту. Обеспечивая при этом последовательное и эффективное составление качественных планов лечения.

Метод Монте-Карло представляет собой статистический метод численного интегрирования, основанный на случайной выборке. В процессе планирования задача переноса излучения моделируется с помощью траекторий отдельных частиц, используя вероятностные распределения, управляющие физическими процессами, и случайные числа, генерируемые компьютером [19].

В системе Monaco можно выбрать готовые шаблоны планирования на основе клинических критериев, а также создавать и изменять свои собственные шаблоны. Эти шаблоны содержат всю необходимую информацию для планирования, включая настройки и геометрию луча, параметры назначения планирования и целевые дозы как для целевого охвата, так и для минимизации воздействия на органы риска.

Monaco использует ограничительные критерии в процессе оптимизации, что позволяет превышать ограничения при условии сохранения целевого охвата. Инструменты визуализации помогают определить эффективность различных ограничений и их влияние на общие цели планирования.

Для обратного планирования в Monaco предусмотрены два режима оптимизации: с ограничениями и по Парето. В режиме с ограничениями система определяет приоритетность ограничений для органов риска и обеспечивает их соблюдение до достижения целевого охвата. В режиме Парето приоритет отдается целевому охвату перед выполнением ограничений на органы риска. Преимущество режима ограниченной оптимизации заключается в его совместимости с инструментами визуализации, которые показывают наиболее

труднодостижимые ограничения и их влияние на целевой охват. Эти параметры помогают принимать обоснованные решения и достигать компромиссов на основе уникальной анатомии пациента и целей плана лечения.

На втором этапе проводилась брахитерапия с высокой дозовой нагрузкой (HDR) под контролем КТ, планирование облучения выполнялось в системе Oncetra Brachy с РОД 5 Гр до СОД 25–30 Гр.

Используемые режимы фракционирования представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Суммарные эквивалентные дозы при различных режимах фракционирования дозы

ДЛТ, Гр/фр	БТ, Гр/фр	EQD ₂ α/β 10 (Гр)
2 x 22	5 x 6	81,5
2 x 25	5 x 5	81,25

При внутрисполостной брахитерапии применяются высокие разовые дозы облучения, равные 5-10 Гр за фракцию. В связи с этим для пересчета суммарной эквивалентной дозы используется линейно-квадратичная модель (EQD₂). При этом, для расчета эквивалентной дозы для опухоли, принимается значение параметра α/β равным 10, для оценки поздних лучевых осложнений используется значение α/β равное 3.

Уравнение EQD₂ приведено ниже:

$$EQD_2 = D \cdot \frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta}, \quad (7)$$

где EQD₂ – суммарная толерантная доза для стандартной схемы фракционирования дозы (2 Гр на очаг опухолевого поражения за сеанс), которая биологически эквивалентна полной дозе D ($D = d \cdot n$, где n – количество фракций).

Перерасчет суммарных эквивалентных доз осуществлялся с использованием программного обеспечения MIM v7.1.2 и включал три ключевых этапа:

I – Радиобиологический перерасчет, который позволял визуализировать распределение дозы не только в заданной точке, но и в объеме трехмерного пространства. Это способствовало более детальному пониманию распределения дозы.

II – Деформируемая регистрация: на втором этапе использовали возможности деформируемой регистрации для переноса дозового распределения от дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) к брахитерапии. Чтобы совместить дозовое распределение необходимо конвертировать данные КТ ДЛТ, обладающие своей анатомической структурой и дозовым распределением под текущую данные КТ брахитерапии. После конвертирования под новый КТ, дозовые распределения можно сложить, предполагая, что они соответствуют одной и той же анатомической структуре.

III – Суммирование дозового распределения: на заключительном этапе с помощью программного обеспечения MIM v7.1.2 проводилось суммирование

адаптированных дозовых распределений, что позволяло получить итоговое распределение дозы, соответствующее фракционированию по 2 Гр.

Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям (ICRU) 89 указывает на обязательность дозиметрической оценки, которую получает HR CTV. Особое внимание следует уделять показателям D98% и D90% - это дозы, которые получают 98% и 90% объема HR CTV [20].

При проведении оптимизации необходимо обеспечить выполнение ключевого критерия: значение D90 для CTV должно составлять не менее 100% от назначенной дозы. При этом суммарная биологически эффективная доза (EQD2), рассчитанная по линейно-квадратичной модели (EQD2) для всего курса сочетанного лучевого лечения, должна находиться в диапазоне 85-90 Гр.

Оценка дозового ограничения для критических органов рассматривается на объеме 2 см³. Этот объем не должен получать более 65-70 Гр за весь курс сочетанной лучевой терапии РШМ. Превышение указанных дозовых ограничений может привести к серьезным лучевым осложнениям, таким как геморрагический цистит, ректит или образование свищей. Так, при дозе 75 Гр и выше риск возникновения свищей в течение первых трех лет увеличивается до 12,5%, в то время как при более низких дозах этот риск составляет лишь 2,7%.

Рекомендуемые дозовые ограничения для критических органов в ходе сочетанной лучевой терапии представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Рекомендуемые дозовые ограничения на критические органы за весь курс сочетанной лучевой терапии [20]

Критический орган	Ограничение дозы EQD ₂ , Гр
Мочевой пузырь 2 см ³	90
Прямая кишка 2 см ³	70
Сигмовидная кишка 2 см ³	70

3.2 Анализ результатов

Распределение суммарной дозы облучения в EQD₂ в трехмерном пространстве для пациентки № 1 представлено на рисунке 8. Использование трехмерной визуализации позволило выявить критические зоны, что способствует более эффективной оптимизации лечебного плана.

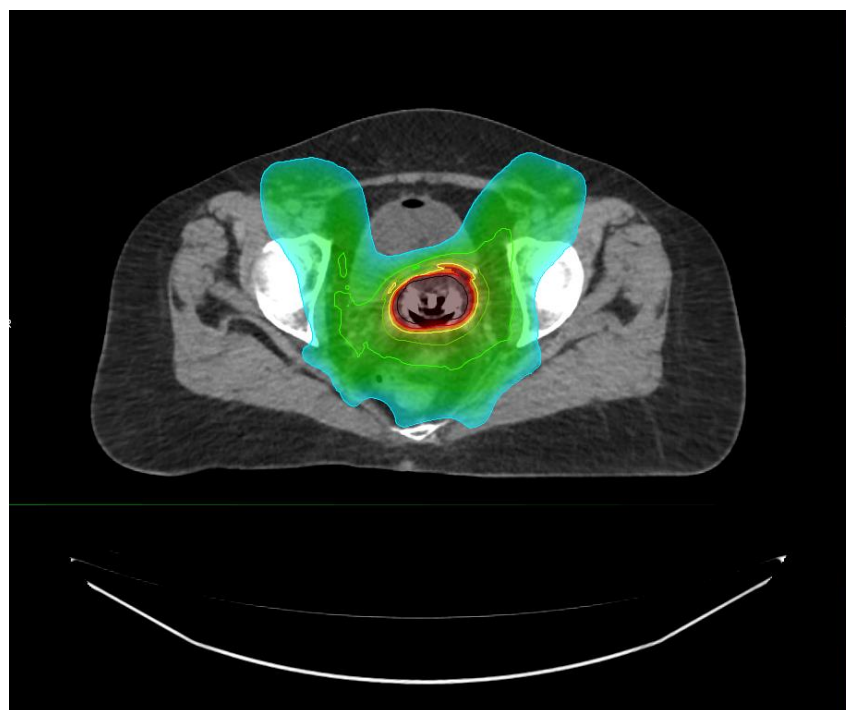


Рисунок 8 - Суммарное распределение дозы облучения в EQD₂ для пациентки № 1

Гистограмма доза-объем (DVH) для суммарного распределения дозы облучения в EQD₂ для пациентки № 1 представлено на рисунке 9.

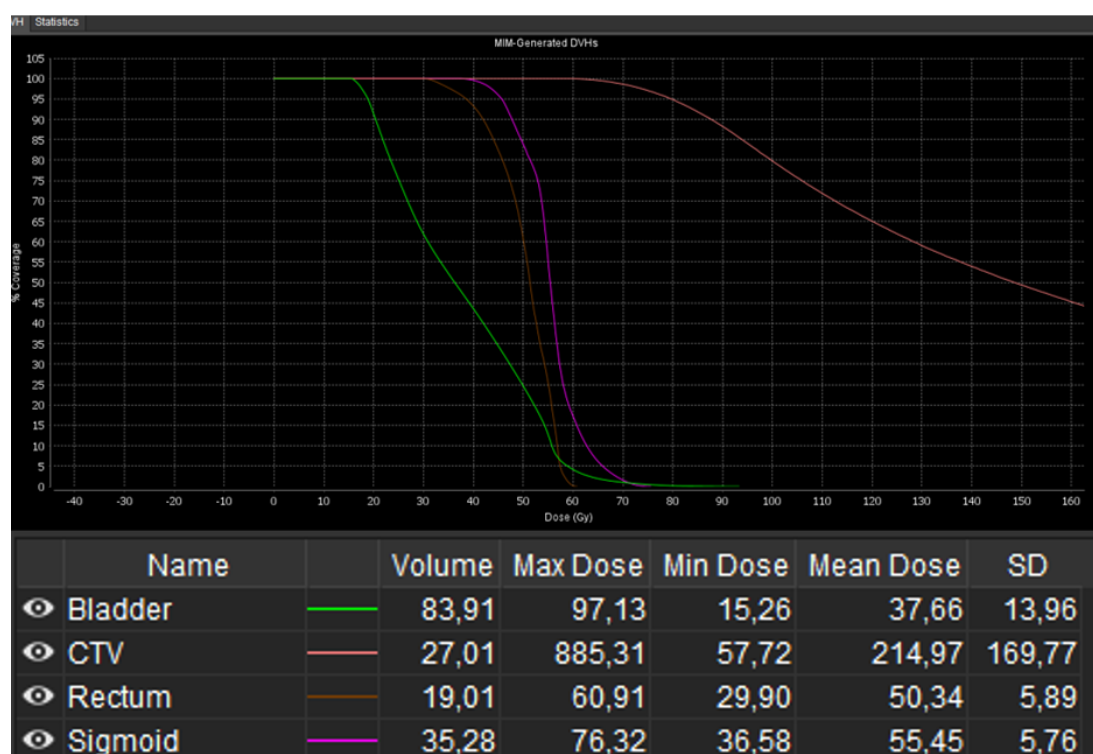


Рисунок 9 - Гистограмма доза-объем (DVH) суммарного распределения дозы облучения в EQD₂ для пациентки № 1

Доза CTV HR D₉₀, (доза, покрывающая 90% объема) составила 87,72 Гр. Доза на объем 2 см³ для критических органов составила: 56,63 Гр для прямой кишки, 65,38 Гр для сигмовидной кишки и 63,42 Гр для мочевого пузыря.

Гистограмма показала, что дозовые ограничения для всех критически органов были соблюдены на протяжении всего курса сочетанной лучевой терапии. Общая доза, полученная в ходе лечения, входит в пределы рекомендуемых значений 85-90 Гр.

В таблицах 7-10 представлены значения дозового распределения на этапе ДЛТ, брахитерапии, а также суммарное распределение дозы облучения в EQD₂ для CTV HR D₉₀, мочевого пузыря, прямой кишки и сигмовидной кишки для каждой пациентки.

Таблица 7 – значения суммарного дозового распределение в EQD₂ для каждой пациентки (HR-CTV D₉₀)

HR-CTV D ₉₀			
№ пациентки	ДЛТ, Гр	БТ, Гр	Суммарная доза, Гр
1	49,34	30	87,72
2	43,65	34,62	85,62
3	43,9	35,46	85,16
4	43,12	33,72	77,66
5	49,16	32,45	90,26
6	-	33	85,74
7	49,48	31,05	88,71
8	48,9	30,7	90,54
9	49,73	27,95	84,88
10	45,27	33,96	90,83
11	49,34	29,55	89,96
12	49	30,3	88,24
13	49,37	28,4	80,13
14	49,04	33,4	100,29
15	48,94	27,9	86,47

Анализ данных, представленных в таблице 7, показывает, что для пациентки № 14 общая доза облучения, полученная в ходе курса сочетанной лучевой терапии, составляет 100,29 Гр, что превышает допустимый предел значений в диапазоне 85-90 Гр.

Кроме того, у пациенток № 5, 8 и 10 было зафиксировано незначительное превышение допустимой дозы.

Таблица 8 – значения суммарного дозового распределение в EQD2 для каждой пациентки (мочевой пузырь 2 см³)

Мочевой пузырь 2 см ³			
№ пациентки	ДЛТ, Гр	БТ, Гр	Суммарная доза, Гр
1	52,78	19	63,42
2	45,88	21,78	68,47
3	46,89	28,44	101,11
4	45,8	26,34	74,75
5	52,59	17,45	74,32
6	-	19,92	59,73
7	52,5	18,1	75,81
8	53,1	9,1	59,92
9	52,29	18,1	74,6
10	47,67	24,42	77,29
11	51,71	13,4	65,79
12	52,87	18,55	73,33
13	51,92	18,8	72,74
14	50,45	15,35	86,14
15	52,45	21,65	81,92

Из таблицы 8 видно, что для пациенток № 1,2,6,8,11 дозовое ограничение для критического органа мочевого пузырь, рассматриваемого на объеме 2 см³, выполняется.

Таблица 9 – значения суммарного дозового распределение в EQD₂ для каждой пациентки (прямая кишка 2 см³)

Прямая кишка 2 см ³			
№ пациентки	ДЛТ, Гр	БТ, Гр	Суммарная доза, Гр
1	51,9	7	56,63
2	45,26	8,64	52,93
3	46,42	18,48	66,04
4	45,88	6,3	50,02
5	51,44	15,65	70,17
6	-	21,48	70,64
7	51,99	11,6	64,19
8	50,07	7,45	57,57
9	51,8	16,05	67,65
10	46,89	22,2	72,9
11	51,61	16,3	67,17
12	52,05	15,3	68,73
13	50,27	13,35	64,48
14	53,14	10,35	66,94
15	52,5	14,9	66,45

Из таблицы 9 видно, что у пациенток № 5, 6 незначительное превышение допустимой дозы.

Таблица 10 – значения суммарного дозового распределение в EQD₂ для каждой пациентки (сигмовидная кишка 2 см³)

Сигмовидная кишка 2 см ³			
№ пациентки	ДЛТ, Гр	БТ, Гр	Суммарная доза, Гр
1	51,55	12,15	65,38
2	45,73	20,22	70,94
3	46,1	12,9	59,11
4	-	18	67,07
5	52,12	15,25	69,3
6	-	4,62	49,73
7	-	13,9	68,62
8	-	-	-
9	51,9	15,1	70,56
10	48,01	12,54	61,11
11	52,43	5,3	54,13
12	52,3	11,6	63,1
13	-	17,5	74,3
14	48,52	15,2	57,37
15	52,17	18,3	78,66

Согласно таблице 10, у пациенток № 13 и 15 дозовое ограничение для сигмовидной кишки, полученная в ходе курса сочетанной лучевой терапии, составляет 74,3 Гр и 78,66 Гр соответственно, что превышает допустимый предел значений в диапазоне 65-70 Гр. У пациенток № 2, 9 незначительное превышение допустимой дозы.

Требуется коррекция планов облучения для пациенток с превышениями, особенно №13-15, чтобы минимизировать риски лучевых повреждений.

Вывод по главе 3

На базе УЗ «МГКОЦ» были проанализированы планы лечения 15 пациенток с морфологически подтвержденным раком шейки матки, прошедших курс сочетанной лучевой терапии.

Первый этап включал дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) с использованием системы Monaco v5.51, где облучались первичный опухолевый очаг и зоны лимфогенного метастазирования с РОД 2 Гр до СОД 44–50 Гр.

На втором этапе проводилась брахитерапия с высокой дозой нагрузки (HDR) под контролем КТ, с дозами от РОД 5 Гр до СОД 25–30 Гр, используя систему Oncetra Brachy.

Для пересчета эквивалентной дозы (EQD2) применялась линейно-квадратичная модель с параметрами α/β равными 10 для опухоли и 3 для поздних осложнений, с использованием ПО MIM v7.1.2.

Согласно рекомендациям ICRU 89, необходимо оценивать дозу, получаемую HR CTV, стремясь к $D90 \geq 100\%$. Общая доза за курс терапии должна составлять 85-90 Гр, а для критических органов объемом 2 см³ — не более 65-70 Гр.

В таблицах 7-10 представлены данные о дозовом распределении на этапах ДЛТ и брахитерапии, а также суммарное распределение дозы в EQD2 для CTV HR D90 и критических органов. Анализ показал, что у пациентки № 14 общая доза составила 100,29 Гр, что превышает допустимый предел. У пациенток № 5, 8 и 10 также зафиксировано незначительное превышение дозы.

Для пациенток № 1, 2, 6, 8 и 11 дозовые ограничения для мочевого пузыря соблюдаются. У пациенток № 5 и 6 наблюдается небольшое превышение дозовые ограничения для прямой кишки. Согласно данным по сигмовидной кишке, у пациенток № 13 и 15 дозы составили 74,3 Гр и 78,66 Гр соответственно, что также превышает допустимые значения. У пациенток № 2 и 9 отмечено незначительное превышение дозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках дипломной работы, проведенной на базе УЗ «МГКОЦ», проведено сочетанное лучевое лечение 15 пациенток с РШМ. Лечение состояло из двух этапов: дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с использованием системы Мопасо v5.51 с РОД 2 Гр до СОД 44–50 Гр и брахитерапия с высокой дозовой нагрузкой (HDR) в системе Oncetra Brachy с РОД 5 Гр до СОД 25–30 Гр.

Освоена система планирования Мопасо, которая сочетает высокую точность расчета, достигаемую благодаря алгоритму Монте-Карло, с разнообразными инструментами для моделирования реальной дозы, которая вводится пациенту. Обеспечивая при этом последовательное и эффективное составление качественных планов лечения.

Проведен радиобиологический перерасчет дозы с использованием программного обеспечения MIM v7.1.2, а также произведена оценка дозы, получаемая целевым объемом CTV HR D90, и критическими органами, такими как мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишка.

Анализ дозового распределения в EQD₂ выявил ряд отклонений от рекомендуемых значений. Наибольшее превышение зафиксировано у пациентки №14 (HR-CTV D90 — 100,29 Гр при норме 85-90 Гр). Для мочевого пузыря (оценка по 2 см³) дозовые ограничения не выполняется у большинства пациенток. Незначительных превышений у пациенток №5 и 6 по тонкой кишке. Наиболее выраженные отклонения по сигмовидной кишке отмечены у пациенток №13 (74.3 Гр) и №15 (78.66 Гр) при допустимом диапазоне 65-70 Гр. Полученные данные указывают на необходимость индивидуальной коррекции планов лучевой терапии для случаев с существенным превышением дозовых нагрузок.

Использование MIM позволило не только анализировать дозу в заданной точке, но и визуализировать ее распределение в трехмерном пространстве. Это предоставляет возможность более глубокого понимания того, как доза распределяется по объему опухоли и окружающим тканям.

Кроме того, возможности деформируемой регистрации MIM обеспечивают эффективный перенос дозового распределения от ДЛТ к брахитерапии, что позволяет точно сопоставлять данные КТ с различными анатомическими структурами и учитывать изменения в форме и объеме тканей.

MIM v7.1.2 предоставляет инструменты для суммирования адаптированных дозовых распределений, что позволяет получить итоговое распределение дозы, соответствующее фракционированию по 2 Гр. Это упрощает процесс анализа и позволяет врачам принимать более обоснованные решения о последующих этапах лечения.

Таким образом, перерасчет дозы в программном обеспечении MIM способствует более эффективному планированию, что может привести к улучшению клинических результатов для пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries //CA: a cancer journal for clinicians. – 2021. – Т. 71. – №. 3. – С. 209-249.
2. Лушникова П. А. и др. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки //Креативная хирургия и онкология. – 2021. – №. 1. – С. 58-67.
3. Joiner M. C., van der Kogel A. (ed.). Basic clinical radiobiology. – CRC press, 2025.
4. Delaney G. et al. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines //Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2005. – Т. 104. – №. 6. – С. 1129-1137.
5. Жук Л. А., Тур Г. Е. Дистанционные методы лучевой терапии. – 2019.
6. Белоусов А. В., Лыкова Е. Н. Введение в брахитерапию: Учебное пособие. – 2019.
7. Арсеньев А. И. и др. Линейно-квадратичная модель в описании механизмов высокодозной лучевой терапии //Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – №. 6. – С. 717-724.
8. Гончарова Е. В., Зорин В. П. Линейно-квадратичный подход для оценки дозы при изменении общего времени облучения. – 2019.
9. Dale R. G. et al. (ed.). Radiobiological modelling in radiation oncology. – British Inst of Radiology, 2007.
10. Модебадзе Г. С. Трехмерная дозиметрическая оценка сочетанного курса лучевой терапии рака шейки матки. – 2018.
11. Хохлова С. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки //Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – №. 3S2-1. – С. 240-259.
12. Anghel B. et al. Recent advances and adaptive strategies in image guidance for cervical cancer radiotherapy //Medicina. – 2023. – Т. 59. – №. 10. – С. 1735.
13. 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. – Т. 78. – №. 1. – С. 67-77.
14. Отчет МКРЕ 38 “Задание дозы и объема для отчета о внутрисполостной терапии в гинекологии”. Рус. пер. в кн. “Контактная лучевая терапия”. Изд. АМФР. 2002. С. 55–63.
15. Putter R., Haie-Meder C., van Limbergen E. et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume

parameters and aspects of 3D imagebased anatomy, radiation physics, radiobiology // Radiother. Oncol. 2006. Vol. 78. P. 67–77.

16. Vishwanathan A.N., Beriwal S., De Los Santos J.F. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy // Brachytherapy. 2012. Vol. 11. P. 47–52.

17. Hellebust T.A., Kirisits C., Berger D. Recommendations for gynaecological (GYN) GECESTRO working group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy // Radiother Oncol. 2010. Vol. 96. P. 153–160.

18. Кравец О. А. и др. Трехмерное планирование брахитерапии рака шейки матки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010. – Т. 55. – №. 1. – С. 24-30.

19. Bosse C. et al. Dose calculation comparisons between three modern treatment planning systems // Journal of medical physics. – 2020. – Т. 45. – №. 3. – С. 143-147.

20. Сусллова В. А., Сусллова Е. А., Артемова Н. А. Современные подходы к проведению брахитерапии рака шейки матки // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 14. – №. 2-3. – С. 147-152.