

## REZULTATELE TRATAMENTULUI RADIANT AL CANCERULUI DE COL UTERIN CONFORM DATELOR LITERATURII

Urechi Virgil. – sef sectie Radioterapie N4 (brahiterapie), doctorand

IMSP Institutul Oncologic din Moldova

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

### Rezumat:

Au fost analizate datele literaturii de specialitate în domeniu cu privire la rezultatele tratamentului radiant al cancerului de col uterin. S-a descris și comparat eficacitatea utilizării în brahiterapie a surselor radioactive cu doze diferite de radiații cât și eficacitatea tratamentului pacienților cu cancer de col uterin local avansat, prin utilizarea HDR și LDR. Totodată planificarea 3D a brahiterapiei prin intermediul tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare ne va da posibilitatea de a calcula distribuția dozei mai confortabilă pentru organele de risc, reieșind din individualitatea anatomică, cu micșorarea expunerii la iradiere a organelor critice.

**Cuvinte-cheie:** radioterapie, cancer de col uterin, LDR, HDR.

### Summary. Results of radiotherapy in cervical cancer according to literature

Has been analyzed the literature data in the field on the results of radiotherapy in cervical cancer. Was described and compared the efficacy of brachytherapy using of radioactive sources with different doses of radiation as well as the efficacy of treatment of patients with locally advanced cervical cancer using HDR and LDR. At the same time, 3D planning of brachytherapy through computerized tomography or nuclear magnetic resonance will allow us to calculate the more comfortable dose distribution for risk organs, based on anatomical individuality, with less exposure to irradiation of critical organs.

**Key words:** radiotherapy, cervical cancer, LDR, HDR

### Резюме. Результаты радиотерапии при раке шейки матки согласно данным литературы

Были проанализированы литературные данные в данной области по результатам лучевой терапии рака шейки матки. Было описано и сделано сравнение эффективности брахитерапии с использованием радиоактивных источников с различными дозами радиации, а также эффективность лечения пациенток с местно-рапространенным раком шейки матки с использованием HDR и LDR. В то же время трехмерное планирование брахитерапии с помощью компьютерной томографии или ядерного магнитного резонанса позволит рассчитать более точное распределение дозы для органов риска, основанное на анатомической индивидуальности, с меньшим воздействием и облучением критических органов.

**Ключевые слова:** радиотерапия, рак шейки матки, LDR, HDR

**Introducere.** Datorita implementării în practică a abordărilor moderne în radioterapie, au fost obținute rezultate foarte bune în ceea ce privește tratamentul pacienților cu cancer de col uterin local avansat. Utilizarea în diferite clinici din lume a brahiterapiei cu diferite doze de radiații, conform mai multor studii randomizate prospective și retrospective, a demonstrat statistic eficacitatea echivalentă a utilizării metodelor atât HDR cât și LDR în ceea ce privește supraviețuirea generală, controlul local și toxicitatea postradica tardivă. Totuși, când este vorba despre tumori de dimensiuni mari al focarului primar, unii cliniciști preferă metoda LDR [ 5, 19, 31].

**Scopul:** Analiza datelor literaturii de specialitate din ultimii ani, cu privire la tratamentul radiant al cancerului de col uterin pentru evaluarea situației în domeniu la nivel internațional, prin identificarea studiilor concrete și randomizate publicate în surse de renume.

**Materiale și metode:** Materialul cercetat a constituit articole și publicații din literatura de specialita-

te din 48 surse bibliografice, prim metaanaliză și studii clinice randomizate din așa state ca Japonia, SUA, Federația Rusă, China etc. Aplicând metode uzuale de identificare și prezentare dinamică și descriptive a rezultatelor cercetării, comparative la nivel de stat dar și studii randomizate ce vizează radioterapia cancerului de col uterin.

**Rezultate.** Conform datelor literaturii, în mai multe lucrări a fost descrisă și comparată eficacitatea utilizării în brahiterapie a surselor radioactive cu doze diferite de radiații. Spre exemplu, după datele lui E. Tanaka și a coautorilor, utilizarea <sup>192</sup>Ir HDR și <sup>137</sup>Cs MDR, au avut statistic aceiași semnificație, în ceea ce privește rezultatele la distanță și toxicitatea postradica tardivă [ 32, 33 ].

Conform datelor lui M. Hareyama și a coautorilor, deasemenea nu s-a observat diferență statistică în rezultatul tratamentului pacienților cu cancer de col uterin local avansat prin utilizarea HDR, cu 69% de supraviețuire la 5 ani versus LDR - cu 87% [ 10].

Între anii 1982 și 1999 a fost efectuat un studiu

retrospectiv de către cliniciştii austrieci, care a fost ulterior publicat în 2001, unde au fost demonstrate rezultate mai bune prin utilizarea  $^{192}\text{Ir}$  HDR în asociere cu telegamaterapie sau fotonoterapie în comparație cu utilizarea  $^{137}\text{Cs}$  LDR sau  $^{226}\text{Ra}$  LDR, în ceea ce privește supraviețuirea la 3 ani la pacienții cu cancer de col uterin st. II, în grupa unde a fost aplicată HDR - fiind de 78.9% în comparație cu grupa unde a fost aplicată LDR - fiind de 58.1% și în st. III - 53.8% versus 37.3% [16].

Au fost comparate datele, în ceea ce privește controlul local al maladiei și a supraviețuirii în primii 3 ani după tratament, în stadiile I - III, de către D.G. Petereit în 1999, unde s-a dovedit rezultate mai bune în grupa unde a fost folosită LDR cu 75% în controlul local și 58% în supraviețuirea la 3 ani în comparație cu HDR cu 44% în controlul local și 33% în supraviețuire la 3 ani, totuși recomandând ca utilizarea HDR să fie standard în tratamentul cancerului de col uterin în stadiile I - III, argumentând prin aceea că această metodă este mai confortabilă pentru pacienți și personalul medical fiind în afara pericolului iradierii [29].

Eficacitatea identică în tratamentul pacienților cu cancer de col uterin local avansat, prin utilizarea HDR și LDR a fost demonstrată în 2004 și prin cercetarea prospectivă randomizată de către P. Lertsanguansinchai și a coautorilor, cu 69.9% de supraviețuire la 3 ani fără semne de progresare [17].

În general, mulți autori recomandă utilizarea HDR în tratamentul pacienților cu cancer de col uterin, indiferent de stadiu, printre ei aflându-se Narayan K. (2009) și Viani G.A (2009), care au demonstrat eficacitatea identică a utilizării atât HDR cât și LDR în stadiile II - IV, dar subliniind că toxicitatea postradica asupra vezicii urinare și a rectului este mai scăzută în grupa pacienților unde a fost utilizată HDR [25, 36].

Conform datelor literaturii, sunt multe rezultate a cercetărilor efectuate în ceea ce privește comparația eficacității utilizării HDR și LDR în tratamentul pacienților cu cancer de col uterin. În majoritatea cercetărilor, doza pe fracție, prin utilizarea HDR, era de 6, 7 sau 8 Gy a câte 4 - 6 fracții, planificate în punctul A. În multe lucrări se subliniază comparabilitatea semnificativă statistic în ceea ce privește supraviețuirea la 3 și 5 ani a pacienților cu cancer de col uterin local avansat, după tratamentul radiant asociat, unde s-a utilizat brahiterapia HDR sau LDR [2, 6, 7, 9, 11, 18, 23, 26, 27, 28, 30].

În majoritatea clinicilor din Japonia, în ultimii 20 de ani, brahiterapia intracavitară prin utilizarea  $^{192}\text{Ir}$  HDR a înlocuit pe cea cu utilizarea sursei radioactive  $^{60}\text{Co}$  HDR, fracționarea fiind de 6, 7.5 și 8 Gy 1 dată în săptămână, în număr de 4 fracții [1, 3, 13, 14, 23, 34, 35].

Conform rezultatelor unei cercetări retrospective efectuate de cliniciști din China, publicate în anul 2003, eficacitatea utilizării brahiterapiei HDR era identică cu cea LDR, fracționarea, utilizând HDR, fiind făcută în 2 variante: câte 7 Gy pe fracție, în număr de 3 fracții, 1 dată pe săptămână și câte 6 Gy pe fracție, în număr de 4 fracții, 1 dată pe săptămână.

Supraviețuirea fără recidivare în primii 5 ani a fost de 67.8% și 74% în stadiul IIB; în stadiul IIIA - 46.9% și 54.7% și în stadiul IIIB - 44.8% și respectiv 50.4%. Toxicitatea postradica s-a manifestat prin rectite (1.0%), cistite (0.5%) și enterite (1.3%) [39].

Eficacitatea mai înaltă a utilizării brahiterapiei intracavitare cu surse radioactive LDR față de HDR, în tratamentul cancerului de col uterin stadiul III, a fost dovedită de către R. Ferrigno și coautori, într-un studiu retrospectiv, publicat în 2005, supraviețuirea fără recidivare la 5 ani fiind de 49% (LDR) față de 37% (HDR). Totuși autorii au presupus că așa rezultat, în lotul pacienților unde a fost utilizată HDR, a fost datorat dozei insuficiente administrate, doza sumară fiind de 24 Gy în punctul A, doza fracției fiind de 6 Gy, în număr de 4 fracții. Frecvența toxicității postradice din partea rectului a fost de 2 ori mai joasă în lotul HDR - 8% față de LDR - 16% [8]. O evaluare comparativă a planificării standard a brahiterapiei intracavitare HDR după imagini ortogonale în asociere cu radioterapia externă cu intensitate modulată (IMRT) a fost efectuată de către cliniciști americani în 2004, doza pe fracție, de la brahiterapie, fiind de 6.5 Gy, în număr de 2 fracții. Posibilitatea utilizării radioterapiei externe cu intensitate modulată, în tratamentul cancerului de col uterin local avansat, a permis mărirea dozei în volumul țintă de 33.6 Gy la 64.2 Gy și de a micșora doza de radiație pe vezica urinară de la 16.6% până la 6.1%. A fost făcută concluzia că efectuarea radioterapiei externe cu intensitate modulată are un avantaj în planificarea distribuției dozei mai precise, ceea ce este foarte important pentru tumorile de dimensiuni mari [37].

**Discuții.** Discuțiile în ceea ce privește utilizarea brahiterapiei LDR sau HDR în Statele Unite ale Americii, pentru tratamentul cancerului de col uterin, au fost publicate prin intermediul a diferitor articole de către Nag S. în anii 1999, 2000 și 2002. După datele pe anul 1995, se utiliza în prioritate LDR, constituind 88%. Totuși pe parcursul următorilor ani, cliniciștii americani au început să utilizeze mai des metoda HDR, cu regimul de fracționare de la 4 Gy la 10 Gy, numărul fracțiilor de la 5 - la 12. Diferențe statistice între LDR și HDR nu au fost, în ceea ce privește controlul loco-regional, supraviețuirea generală și fără recidivare [20, 21, 22]. În literatura rusă, sunt prezentate datele utilizării diferitor tipuri de surse radioac-

tive ca  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$  și  $^{137}\text{Cs}$ , în tratamentul cancerului de col uterin în diferite stadii, de către Кравец О.А. (2010), Демидова Л.В. (2006), Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М. (2006), rezultatele supraviețuirii fără recidivare la 3 și 5 ani fiind satisfăcătoare [43, 42, 44]. Un indicator important în evaluarea eficacității tratamentului radiant asociat este apariția și gravitatea toxicității postradice. Desigur ca cistitele și rectitele cronice în anamneză, măresc frecvența apariției toxicității postradice din partea acestor organe. De asemenea și prezența hidroureteronefrozei, provocate de cancerul de col uterin local avansat mărește riscul de apariție a toxicității postradice acute, ceea ce necesită medicație suplimentară.

Semnificații statistice, comparând sursele radioactive  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$  și  $^{137}\text{Cs}$  în tratamentul cancerului de col uterin după metoda split-course, în lucrarea lui Переслегин И.А. și a coautorilor, publicată în 2003, nu au fost, în ceea ce privește toxicitatea postradică din partea vezicii urinare și a rectului. Este de menționat faptul că în lotul unde a fost aplicat  $^{192}\text{Ir}$  nu s-au dezvoltat cistite și rectite ulcerose cât și fistule postradice [46]. De către alți autori din Federația Rusă, au fost comparate sursele radioactive  $^{60}\text{Co}$  și  $^{137}\text{Cs}$ , unde s-a demonstrat o frecvență redusă de 3 ori a toxicității postradice din partea vezicii urinare și lipsa toxicității postradice din partea rectului în lotul unde a fost utilizat  $^{137}\text{Cs}$  la aparatul АГАТ - В, ceea ce este foarte important în continuarea calitativă a vieții pacientelor după tratament specific.

Au fost comparate rezultatele tratamentului radiant după metoda split-course, în ceea ce privește apariția toxicității postradice în lotul cu utilizarea sursei radioactive  $^{192}\text{Ir}$  utilizând PDR, numărul de impulsuri fiind 10, doza pe fracție - 10 Gy, 1 dată pe săptămână, în număr de 3 fracții cu doza sumară - 30 Gy cu lotul unde s-a utilizat  $^{60}\text{Co}$ , 5 Gy pe fracție, de 2 ori pe săptămână cu doza sumară - 30 Gy. Frecvența apariției toxicității postradice a fost aproximativ de 2 ori mai mare în lotul unde a fost aplicat  $^{60}\text{Co}$  - 60% în comparație cu  $^{192}\text{Ir}$  - 35.2%, subliniind faptul că, în primul an de monitorizare, la 16% din paciente, caracterul toxicității în lotul cu utilizarea  $^{60}\text{Co}$  a fost distructiv, iar în lotul unde a fost utilizat  $^{192}\text{Ir}$  - toxicitatea postradica nu s-a observat, în același interval de monitorizare [40, 45].

După datele prezentate mai sus, putem concluziona că probabilitatea apariției toxicității postradice și gradul toxicității din partea vezicii urinare și a rectului depinde de mai mulți factori, cum ar fi: doza sumară absorbită, metoda de planificare și regimul de fracționare, volumul țesuturilor iradiate, maladiile concomitente ale organelor care nimeresc în zona de iradiere. Aplicarea radioterapiei externe cu 2 căm-

puri opuse mărește frecvența toxicității postradice din partea vezicii urinare și a rectului în comparație cu metodele, prin care organele de risc sunt protejate de iradiere, cum ar fi metoda «box» cu formarea de blocuri individuale. Altă metodă de radioterapie externă este cea conformă, care mărește intervalul terapeutic de expunere la iradiere fără a mari rata complicațiilor [3, 12, 24, 38, 41].

**Concluzii.** Utilizarea surselor radioactive  $^{192}\text{Ir}$  HDR în tratamentul cancerului de col uterin local avansat reprezintă o direcție perspectivă. Planificarea 3D brahiterapiei prin intermediul tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare ne va da posibilitatea de a calcula distribuția dozei mai confortabilă pentru organele de risc, reieșind din individualitatea anatomică, cu micșorarea expunerii la iradiere a organelor critice. Sursele radioactive  $^{60}\text{Co}$  și  $^{137}\text{Cs}$ , unde s-a demonstrat o frecvență redusă de 3 ori a toxicității postradice din partea vezicii urinare și lipsa toxicității postradice din partea rectului în lotul unde a fost utilizat  $^{137}\text{Cs}$  la aparatul АГАТ - В, ceea ce este foarte important în continuarea calitativă a vieții pacientelor. Efectuarea radioterapiei externe cu intensitate modulată are un avantaj în planificarea distribuției dozei mai precise, ceea ce este foarte important pentru tumorile de dimensiuni mari. Eficacitatea identică în tratamentul pacientelor cu cancer de col uterin local avansat, prin utilizarea HDR și LDR a fost demonstrată în 2004 și prin cercetarea prospectivă randomizată cu 69.9% de supraviețuire la 3 ani fără semne de progresare.

#### Bibliografie:

1. Arai T., Nakano T., Morita S. et al. High-Dose rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer uterine cervix. A 20 year experience // *Cancer*. – 1992. – 69. – P. 175 – 180.
2. Brenner DJ, Huang Y, Hall EJ. Fractionated high dose-rate versus low dose-rate regimens for intracavitary brachytherapy of the cervix: equivalent regimens for combined brachytherapy and external irradiation // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1991. – Nov, 21(6). – P. 1415 – 1423.
3. Chen SW., Liang JA., Yang SN., et al. High dose-rate brachytherapy for elderly patients with uterine cervical cancer // *Jpn J Clin Oncol*. – 2003. – May, 33(5). – P. 221 – 228.
4. Chen SW., Liang JA., Yeh LS., et al. Comparative study of reference points by dosimetric analyses for late complications after uniform external radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2004. – Oct 1, 60(2). – P. 663 – 671.
5. Coucke P.F., Maingon P., Ciernik IF., et al. A survey on staging and treatment in uterine cervical carcinoma in the radiotherapy cooperative group of the European Or-

aganization for Research and Treatment of Cancer // *Radiation and Oncology*. – 2000. – Vol. 54(3). – P. 221 – 228.

6. Erickson B., Eifel P., Moughan J., et al. Patterns of brachytherapy practice for patients with carcinoma of the cervix (1996-1999): a patterns of care study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2005. – Nov 15, 63(4). – P. 1083 – 1092.

7. Falkenberg E., Kim R.Y., Meleth S., et al. Low-dose-rate vs. High-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The University of Alabama at Birmingham (UAB) experience // *Brachytherapy*. – 2006. – Jan-Mar, 5(1). – P. 49 – 55.

8. Ferrigno R., Nishimoto I.N., Novaes P.E. et al. Comparison of low and high dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Retrospective analysis of two sequential series // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2005. – Jul 15, 62(4). – P. 1108 – 1116.

9. Fu K.K., Phillips T.L. High-dose rate versus low-dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1990. – 19. – P. 791 – 796.

10. Hareyama M., Sakata K., Oouchi A., et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial // *Cancer*. – 2002. – Jan 1, 94(1). – P. 117 – 124

11. Herrmann T., Christen N., Alheit H.D. Gynecologic brachytherapy – from low-dose-rate to high-dose-rate // *Strahlenther Onkol*. – 1993. – Mar, 169(3). – P. 141 – 151.

12. Huang E-Y., Lin H., Hsu H-C., et al. High external parametrial dose can increase the probability of radiation proctitis in patients with uterine cervix cancer // *Gynecologic Oncology*. – 2000. – vol. 79, N3, Dec 1. – P. 406 – 410.

13. Inoue T. The trail of the development of high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer in Japan // *Jpn J Clin Oncol*. – 2003. – Jul, 33(7). – P. 327 – 330.

14. Kagei K., Shirato H., Nishioka T., et al. High-dose-rate intracavitary irradiation using linear source arrangement for stage II and III squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Radiation and Oncology*. – 1998. – vol. 47 (2). – P. 207 – 213.

15. Khor T.H., Tuan J.K., Hee S.W., et al. Radical radiotherapy with-high-dose rate brachytherapy for uterine cervix cancer long-term results // *Australas Radiol*. – 2007. – Dec, 51(6). – P. 570 – 577.

16. Kucera H., Potter R., Knoke T.H., et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in definitive radiotherapy of cervical cancer // *Wien Klin Wochenschr*. – 2001. – Jan 15, 113(1-2). – P. 58 – 62.

17. Lertsanguansinchai P., Lertbutsayanukul C., Shotelersuk K., et al. Phase III randomized trial LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2004. – Aug 1, 59(5). – P. 1424 – 1431.

18. Lorvidhaya V., Tonusin A., Changwiwit W., et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2000. – Mar 15, 46(5). – P. 1185 – 1191.

19. Nag S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines // *Technol Cancer Treat*. – 2004. – Jun. 3(3). – P. 269 – 287.

20. Nag S., Chao C., Erickson B., Fowler J., et al. American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2002. – Jan 1, 52(1). – P. 33 – 48.

21. Nag S., Erickson B., Thomadsen B., et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2000. – Aug 1, 48(1). – P. 201 – 211.

22. Nag S., Orton C., Young D., et al. The American Brachytherapy Society Survey of Brachytherapy practice for carcinoma of the cervix in the United states // *Gynecol Oncol*. – 1999. – Apr. 1, 73, N1. – P. 111 – 118.

23. Nakano T., Kato S., Ohno T., et al. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Cancer*. – 2005. – Jan 1, 103 (1). – P. 92 – 101.

24. Nam T.K., Ahn S.J. A prospective randomized study on two dose fractionation regimens of high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison of efficacies and toxicities between two regimens // *J Korean Med Sci*. – 2004. – Feb, 19(1). – P. 87 – 94.

25. Narayan K., van Dyk S., Bernshaw D. et al. Comparative study of LDR (Manchester system) and HDR image-guided conformal brachytherapy of cervical cancer: patterns of failure, late complications, and survival // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2009. – Aug 1, 74(5). – P. 1529 – 1535.

26. Okkan S., Atkovic G., Sahinter I., et al. Results and complications of high dose rate brachytherapy in carcinoma of the cervix: Cerrahpasa experience // *Radiation Oncol*. – 2003. – Apr, 67(1). – P. 97 – 105.

27. Park H.C., Suh C.O., Kim G.E. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in the management of uterine cervical cancer // *Yonsei Med J*. – 2002. – Dec, 43(6). – P. 737 – 748.

28. Patel F.D., Rai B., Mallick I., et al. High-dose-rate brachytherapy in uterine cervical carcinoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2005. – May 1, 62(1). – P. 125 – 130.

29. Petereit D.G., Sarkaria J.N., Potter D.M., et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence – the University of Wisconsin experience // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1999. – Dec 1, 45(5). – P. 1267 – 1274.

30. Sharma V., Mahantshetty U., Menon V., et al. A modified technique for high-dose-rate intracavitary brachytherapy in advanced cancer of the cervix // *Brachytherapy*. – 2003. – 2(4). – P. 246 – 248.

31. Stewart A.J., Viswanathan A.N. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer // *Cancer*. – 2006. – Sep. 1, 107(5). – P. 908 – 915.

32. Tanaka E., Oh R.J., Yamada Y., et al. Prospective study of HDR ( $Ir^{192}$ ) versus MDR ( $Cs^{137}$ ) intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix // *Brachytherapy*. – 2003. – 2(2). – P. 85 – 90.

33. Tanaka E., Suzuki O., Oh R.J., et al. Intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix--comparison of HDR (Ir-192) and MDR (Cs-137) // *Radiat Med.* – 2006. – Jan, 24(1). – P. 50 – 57.
34. Toita T., Kodaira T., Shinoda A., et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999-2001): patterns of care study in Japan // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Mar 1, 70(3). – P. 788 – 794.
35. Toita T., Nakamura K., Uno T., et al. Radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995-1997 patterns of care process survey in Japan // *Jpn J Clin Oncol.* – 2005. – 35(3). – P. 139 – 148.
36. Viani G.A., Manta G.B., Stefano E.J. et al. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy – a meta-analysis of clinical trials // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2009. – Apr 5. – P. 28 – 47.
37. Wahab S.H., Malyapa R.S., Mutic S., et al. A treatment planning study comparing HDR and AGIMRT for cervical cancer // *Med Phys.* – 2004. – Apr. 31(4). – P. 734 – 743.
38. Wang C.J., Huang E.Y., Sun L.M., et al. Clinical comparison of two linear-quadratic model-based isoeffect fractionation schemes of high-dose -rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2004. – May 1, 59(1). – P. 179 – 189.
39. Wong F.C., Tung S.Y., Leung T.W., et al. Treatment results of high-dose-rate remote afterloading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2003. – Apr 1, 55(5). – P. 1159 – 1161.
40. Вишневская Е.Е., Косенко И.А., Океанова Н.И. Контактная лучевая терапия радионуклидом цезия-137 в сочетанном лучевом лечении рака шейки матки // *Достижение медицинской науки Беларуси.* – 1997. – Вып. II – С. 25.
41. Городецкий Е.А., Косников А.Г., Максимов С.Я. Риск развития урологических осложнений у больных раком шейки матки // *Материалы научн. конф. посв. 85-летию со дня основания ЦНИРРИ МЗ РФ «Современные технологии в клинической медицине», 8-10 октября 2003г.* – С. 193.
42. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2006г. – 226 с.
43. Кравец Ольга Александровна, Марьина Лия Анатольевна, Нечушкин Михаил Иванович Результаты лучевой терапии рака шейки матки // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2010. №1. С.58-64.
44. Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Винокуров В.Л. и др. Эффективность локальной и системной радиомодификации лучевой терапии больных раком шейки матки // *IV съезд онкологов и радиологов СНГ, Избранные лекции и доклады, 28 сент.-1 окт. 2006, Баку* – С. 300 – 303.
45. Океанова Н.И., Вишневская Е.Е., Косенко И.А. Контактная лучевая терапия в импульсном режиме у больных раком шейки матки при расщепленном курсе сочетанной лучевой терапии. // *Достижение медицинской науки Беларуси.* – 2000. – Вып. V. – С. 38 – 39.
46. Переслегин И.А., Макаров О.В., Семко В.Ф., Соков Н.Н. Сравнительная оценка методов брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки с расщеплением дозы во времени // *Радиология-практика.* – 2003. – №2. – С. 20 – 24.