

**РЕКОМЕНДАЦИИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ГИНЕКОЛОГИИ (GYN) GEC ESTRO II: КОНЦЕПЦИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ, ОСНОВАННАЯ НА ПРИМЕНЕНИИ ТРЕХМЕРНОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ – ПАРАМЕТРЫ 3D ГИСТОГРАММ ДОЗА–ОБЪЕМ, И АСПЕКТЫ 3D ВИЗУАЛИЗАЦИИ АНАТОМИЧЕСКИХ ДАННЫХ, РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, РАДИОБИОЛОГИЯ**

**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**

*R. Pötter, C. Haie-Meder, E. Van Limbergen, I. Barillot, M. De Brabandere, J. Dimopoulos, I. Dumas, B. Erickson, S. Lang, A. Nulens, P. Petrow, J. Rownd, C. Kirisits*  
*Radiotherapy and Oncology. 2006. Vol. 78, P. 67–77*  
*www.thegreenjournal.com*

*Перевод А.А. Федяниной под редакцией Т.Г. Ратнер*

**Резюме**

Вторая часть рекомендации GYN GEC ESTRO посвящена описанию параметров трехмерного распределения дозы и облучаемых объемов в брахитерапии рака шейки матки (РШМ). Методы и параметры оценивали на основе клинического опыта разных институтов (Университет Вены, Институт Густава Русси в Париже, Левенский Университет).

Для оценки дозой неоднородности рекомендовано применять интегральную гистограмму доза–объем (ГДО). Параметры ГДО для объемов GTV, HR CTV и IR CTV – это минималь-

ная доза, полученная в 90 и 100 % объема:  $D_{90}$ , и  $D_{100}$ . Объем, заключенный в 150 или 200 % от предписанной дозы ( $V_{150}$ ,  $V_{200}$ ), рекомендован для оценки области высоких доз. Величина  $V_{100}$  рекомендована для оценки качества каждого конкретного плана лечения. Для органов риска (ОР) рекомендовано отмечать минимальные дозы в облученной ткани в объемах: 0, 1, 1, и 2 см<sup>3</sup> или 5 и 10 см<sup>3</sup>. Основные допущения: суммарная доза при дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в интересующем объеме, идентичное расположение аппликаторов при фракционированной брахитерапии (БТ), смежные объемы и

оконтуривание стенок органов объемом больше  $2 \text{ см}^3$ . Значения доз выражены в единицах поглощенных доз с учетом различия в мощности дозы. Линейно-квадратичная радиобиологическая модель (ЛКМ) и биологически эквивалентная доза (EQD2) применяются для расчета доз при БТ и также используются при ДЛТ. Такой формализм позволяет систематически оценивать дозное распределение для GTV, CTV и OR во время лечения каждого пациента, а также позволяет сравнивать результаты лечения как внутри одной клиники, так и между различными центрами.

Сформулированы рекомендации для переходного периода от традиционного метода планирования к планированию по трехмерным изображениям при БТ РШМ.

Дополнительные данные (доступные в электронной версии доклада) посвящены аспектам 3D визуализации, радиационной физики, радиационной биологии, дозам в референсных точках, размерам и объемам GTV и CTV (добавление к работе [16]).

Предполагается, что терапевтический интервал, зависящий от дозового покрытия мишени и защиты ОР, может быть значительно увеличен, если доза облучения предписана для CTV, определенного по 3D-изображению с учетом ограничений для отношения доза–объем для ОР. Проспективное использование этих рекомендаций в клинических условиях является оправданным для дальнейшего изучения и развития возможностей брахитерапии РШМ с применением 3D-изображений.

Ключевые слова: *брахитерапия, рак шейки матки, планирование облучения, 3D-изображения, параметры гистограмм доза–объем, рекомендации*

## Введение

Правильность концепции GTV и CTV [16] нуждается в подтверждении клинической практикой использования трехмерного (3D) изображения для планирования лечения и для отчетов и публикаций.

Методики, основанные на интерпретации 3D-изображения в БТ требуют прохождения нескольких сложных этапов. Это анатомия [9, 51], патология [19, 20, 53], трехмерная визуализация [11, 13, 37, 44], физика [31, 50], биология [1, 4–6, 10, 26, 33, 41, 43, 47, 49], клини-

ческий опыт и систематическое применение параметров ГДО.

Параметры гистограмм доза–объем важно знать для объемов GTV, HR CTV, IR CTV и различных критических органов. Для описания результатов БТ в гинекологии и сравнения их с используемыми ранее методиками необходимо разработать единую терминологию, которая будет основой для четкого определения, понимания и использования контактных методов лучевой терапии в клинической практике. Первые оценки группы GEC ESTRO, основанные на сравнении исследований с использованием 3D-изображений между тремя научными центрами, показали их эффективность [25, 34]. Кроме того, параметры ГДО рекомендованы для оценки планирования по 3D-изображению для больших групп пациентов и проспективных клинических исследований при планировании БТ РШМ по 3D-изображениям.

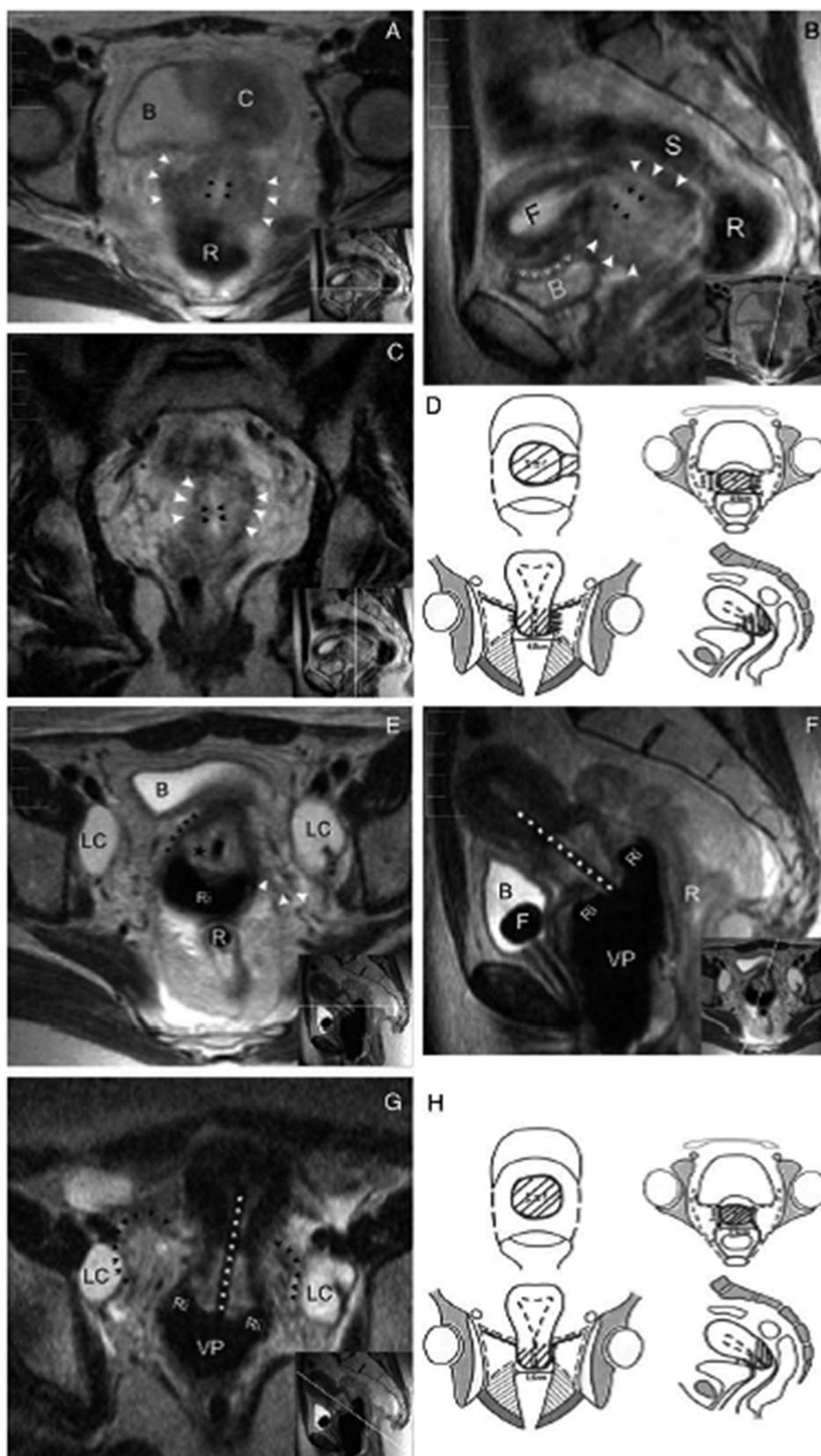
Для обучения и полного понимания различных аспектов этих сложных методик требуется значительное время. Однако в итоге ожидается, что БТ, основанная на 3D-изображениях, станет применяться в клиниках и будет сопоставима по сложности с продвинутыми методами в ДЛТ, такими как ЛТМИ – лучевая терапия с модуляцией интенсивности, стереотаксическое облучение, и 4D-адаптированная лучевая терапия [14, 18, 24, 27, 54].

## Параметры гистограмм доза–объем для GTV и HR CTV и IR CTV

Применение параметров ГДО показано на примере одной пациентки с распространенным РШМ. На серии рисунков показаны: диагностические изображения и изображения с аппликаторами, расположенными в полости матки (рис. 1a–h), определение объемов GTV, HR CTV и IR CTV и параметров доза–объем (рис. 2a–d), планы облучения, основанные на трехмерном МРТ-изображении, с нанесенными контурами GTV, HR CTV и IR CTV и параметрами ГДО (рис. 3a–c) и ГДО для GTV, HR CTV и IR CTV (рис. 4).

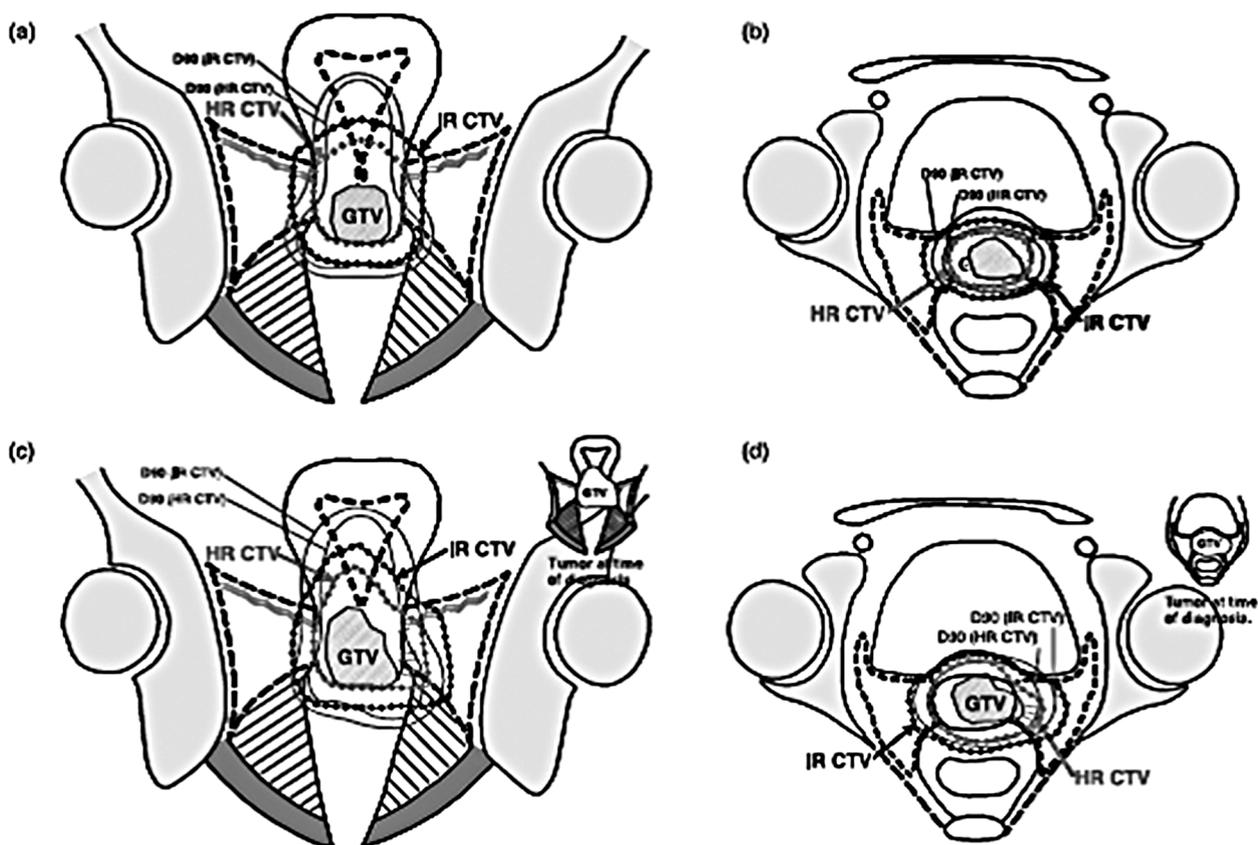
## Предписание доз

Исторически предписание дозы основывалось на некоторых системах с определенными правилами [12]. Последние разработки, такие как компьютерное планирование, привели

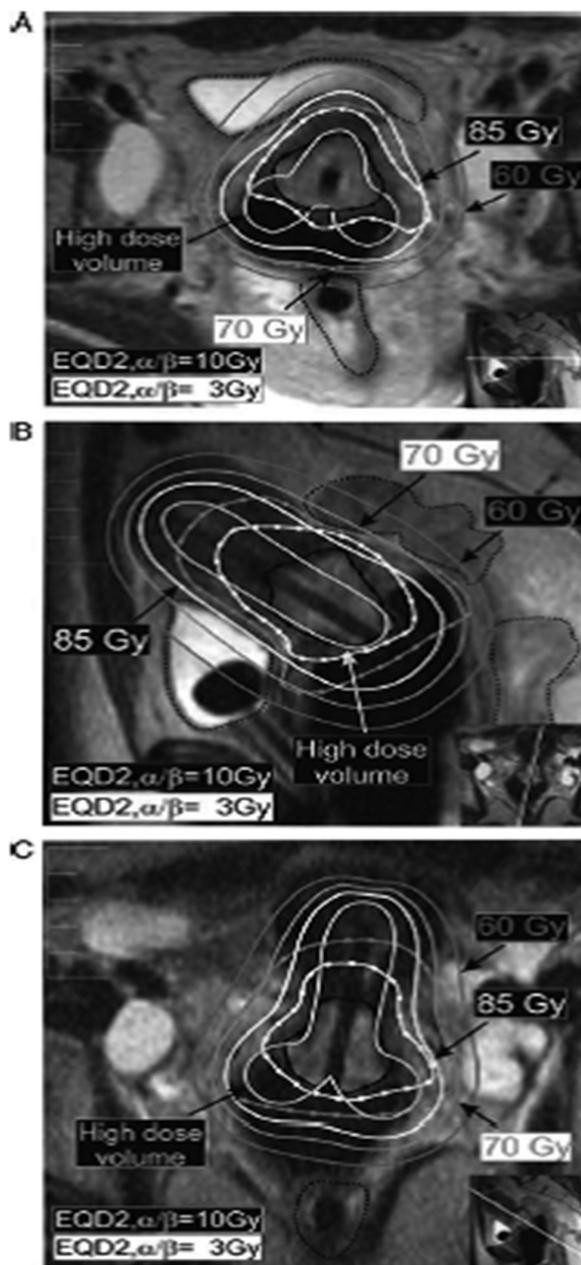


**Рис. 1.** Пациентка (50 лет) с диагнозом РЛШМ стадии IIВ по FIGO. TSE T<sub>2</sub>-взвешенные снимки, сделанные при диагностике (а, б, с) и во время брахитерапии после комбинированной химиолучевой терапии (е, ф, г) (см. далее)

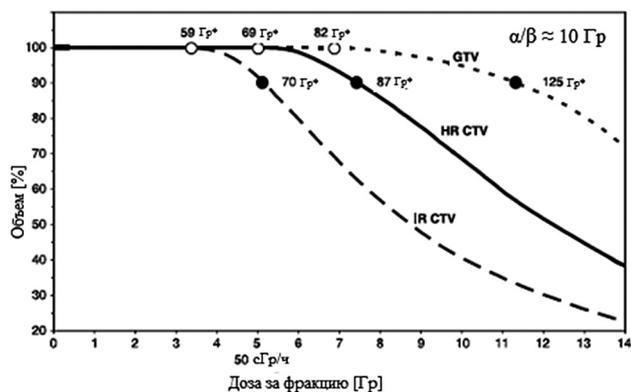
Изображения, расположенные в нижнем правом углу, указывают ориентацию среза. Адаптированные анатомические схемы в трех плоскостях (аксиальная, корональная, сагиттальная) и дополнительные данные, полученные при осмотре в зеркалах, дают полную картину для постановки диагноза (d) и во время облучения (h). А – Опухоль с высокой плотностью с прорастанием в оба параметрия (белые стрелочки). Цервикальное кольцо шейки матки полностью смещено. Жидкость в цервикальном канале контрастна относительно окружающей опухоли. Мочевой пузырь сдавлен вогнутым кпереди телом матки. В – Опухоль (белые стрелки) ограничена шейкой матки без прорастания в тело матки. Мочевой пузырь сдавлен вогнутым телом матки. С – В корональной плоскости видно, что опухоль прорастает в среднюю треть обоих параметрий (белые стрелки). D – Диагностические исследования, предшествующие лечению, показали инвазию в оба параметрия (слева больше чем справа), как это видно на аксиальном и корональном срезах. Исследование в зеркалах показало поражение левого свода. E – Интрацервикальный сигнал высокой интенсивности показал наличие остаточной опухоли (черная звездочка). Шеечное кольцо частично восстановлено (черные стрелки). Остаточная патологическая ткань в проксимальной части левого параметрия (белые стрелки). F – На парасагитальном изображении сигналом низкой интенсивности выделен аппликатор (метростат+кольцо). Основные части видимого высокоинтенсивного сигнала (масса опухоли) окружены восстановленным низкоинтенсивным сигналом (кольцо шейки матки). G – Черные стрелки указывают границы параметриев. H – Во время брахитерапии, при клиническом обследовании определяется только небольшая инвазия в левом параметрии. Обозначения: мочевой пузырь (B), тело матки (C), прямая кишка (R), жидкость в теле матки (F), сигмовидная кишка (S), цервикальный канал (черные стрелки), лимфоцеле после стадирования по узлам (LC), аппликатор: кольцо (Ri), баллон катетера Фолея (F), вагинальный тампон (VP), тандем (белые звезды)



**Рис. 2.** Схема планирования лечения рака шейки матки с корональным (a, c) и поперечным (b, d) срезах для оптимизированного плана лечения для начальной (a, b) и запущенной (c, d) стадий заболевания с частичной ремиссией после ДЛТ (серые зоны в левом параметрии на МРТ) (сравните рис. 5 и 7 в [16]). На рисунках указаны GTV, HR CTV и IR CTV и изодозные кривые D<sub>90</sub> для HR CTV и IR CT. Показан также диагностированный продолженный рост для запущенных стадий заболевания



**Рис. 3.** План лечения на основе МРТ-снимков с соответствующими параметрами ГДО для GTV, HR CTV, IR CTV и ОР во время лечения пациентки, показанной на рис. 1. МРТ малого таза во время БТ и план лечения в (а) поперечной, (b) парасагиттальной и (с) паракорональной плоскостях с установленным МРТ-совместимым аппликатором (влагалищная тампонада с разведенным гадолинием (1:1), ректальная трубка, баллон в мочевом пузыре с разведенным гадолинием (1:10) и специально наполненный мочевой пузырь (50 см<sup>3</sup>). Опухоль и шейка матки значительно уменьшились (сравните с рис. 1) после комбинированного химиолучевого лечения (5 недель) с остаточной массой опухоли (сигнал высокой интенсивности) шириной 2,5 см × высотой 3,5 см × толщиной 3 см (~12 см<sup>3</sup>), а несколько серых зон в левой проксимальной части параметрия соответствуют данным, найденным при клиническом обследовании. После лапароскопического удаления лимфатических узлов в обеих выделенных областях присутствуют лимфоцеле. Оконтурированы GTV, HR CTV, IR CTV и ОР (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка). Изодозами обозначена область, где суммарная доза составляет 84 Гр<sub>EQD2</sub> ( $\alpha/\beta \approx 10$  Гр), предписанная доза (100 %) в HR CTV, для 70 Гр<sub>EQD2</sub> ( $\alpha/\beta \approx 3$  Гр) в качестве значительной дозы в прямой и сигмовидной кишке, для 60 Гр<sub>EQD2</sub> ( $\alpha/\beta \approx 10$  Гр) относится к IR CTV и доза 200 % представляет область высоких доз



**Рис. 4.** Гистограммы доза–объем для GTV, HR CTV, и IR CTV для одной фракции внутриполостного облучения с высокой мощностью дозы (данные для пациентки, показанные на рис. 1, 3, 5 и 6). Предписанная доза для ДЛТ  $1,8 \text{ Гр} \times 25$  в точке дозирования МКРЕ +  $40 \text{ Гр}_{\text{EQD2}}$  ( $7 \text{ Гр} \times 4$ ) при брахитерапии в HR CTV, которые в сумме составляют  $84 \text{ Гр}_{\text{EQD2}}$  ( $\alpha/\beta \approx 10 \text{ Гр}$ ).

\* Суммарные значения EQD2 получены для четырех одинаковых фракций. В общем случае, аналогичные кривые ГДО можно получить для режимов LDR и PDR с разными суммарными EQD2, например, 48 ч лечения при низкой мощности дозы  $50 \text{ cГр/ч}$ . Доза  $D_{90}$  в IR CTV дает  $69 \text{ Гр}_{\text{EQD2}}$ , но  $83 \text{ Гр}_{\text{EQD2}}$  ( $74 \text{ cГр/ч}$ ) при  $D_{90}$  в HR CTV и  $110 \text{ Гр}_{\text{EQD2}}$  ( $113 \text{ cГр/ч}$ ) при  $D_{90}$  в GTV

к использованию таких понятий как “без системы” или “модифицированная система”. Однако рекомендовано строго следовать определенным правилам, принятым в клинической практике. Вначале дозу определяли в единицах миллиграмм-эквивалент радия в час (ТРАК), и в большинстве случаев эту дозу предписывали строго в хорошо определяемых точках (например, точка А) или в определенном объеме мишени. С появлением 3D-визуализации все больше центров предписывают дозу в объеме мишени.

При задании дозы в мишени, предписанная доза – это запланированная доза, которая покрывает мишень в максимально возможной степени.

Точки, в которых доза назначается и в которых дозу нормируют, – это не обязательно одна точка. Можно использовать и другие точки, определенные пользователем для нормировки и оптимизации, в то время как доза в точке А используется для описания предписанной до-

зы. С другой стороны, если поглощенная доза не предписана в точке А (а например, в объеме мишени), все равно можно нормировать дозу в точке А, меняя величину нормировки до тех пор, пока предписанная изодоза не достигнет определенных размеров.

Лучевая терапия с контролем с помощью средств визуализации позволяет быть более последовательными в отношении мишени и ОР. Предписанная доза всегда относится к мишени, при этом реальный охват мишени можно оценить с использованием параметров ГДО. Нормировочные и референсные точки являются инструментом планирования лечения и позволяют добиться воспроизводимости времени стояния источников в определенных позициях и требуемого распределения изодоз.

При назначении предписанной дозы в определенном по изображению объеме CTV, рекомендуется в течение, по крайней мере, переходного периода проводить 3D-исследование, а на полученных снимках оконтуривать CTV, как описано ранее [16]. Применяется также традиционная система предписания дозы. Исследуется взаимосвязь между традиционной предписанной дозой (дозой в точке А или  $60 \text{ Гр}$  в референсном объеме) и охватом объема мишени, определенного по изображению [2, 3, 8, 28, 29]. На следующем этапе, дозовое покрытие мишени можно улучшить, начиная с применения стандартной системы предписания дозы, как и ранее, и тщательной адаптации плана загрузки источников и времен их стояния. В конце дозу можно предписать в объеме, полученном на изображении. Чтобы облегчить сравнение планов, следует выбрать предписанную дозу в мишени, полученную на основе анализа изображения (о параметрах дозового покрытия смотри ниже) и дозу по традиционной системе [23].

## Гетерогенность дозы в объеме мишени

При внутриполостном облучении объемы GTV и CTV расположены очень близко к источникам, обычно это около  $15\text{--}40 \text{ мм}$ , что зависит от расположения аппликатора, размера и расположения опухоли шейки матки, а также от метода определения CTV (HR CTV или IR CTV). Из-за резкого спада дозы вблизи источников существует значительное изменение дозы и мощности дозы внутри объема мишени. Чем ближе к источнику, тем более выражен

этот эффект: доза вдоль оси, перпендикулярной внутриматочному источнику на уровне точки А, падает примерно от 200 % до 100 % по сравнению с дозой в точке А на расстоянии от 10 до 20 мм от источника, в то время как на расстоянии от 20 до 30 мм происходит спад от 100 % до 60 %. Поскольку не только величина дозы, но и значение мощности дозы меняется с большим градиентом, следует иметь в виду, что EQD2 – биологически эффективная доза (Прим. ред.: В отечественной литературе чаще применяется термин “биологически изоэффективная” или “эквивалентная доза”, выраженная в единицах Гр-экв или изоГр) падает еще более круто. Эта дозовая неоднородность, безусловно, имеет важное значение для биологического эффекта при внутриволостном облучении (см. биологическую часть в дополнительных данных).

### Определение параметров гистограммы доза–объем

Параметры ГДО для объема мишени можно получить из анализа интегральной ГДО, которая для GTV и CTV при внутриволостном облучении имеет плато, показывающее покрытие 100 %-дозой интересующего нас объема. Это плато спадает плавно вниз, что указывает на уменьшение процента покрытия изодозой с возрастанием дозы (рис. 4). Для описания специфической формы такой ГДО можно применить и некоторые величины, характеризующие охват мишени изодозой, например, величины  $D_{100}$  и  $D_{90}$  определяют минимальную дозу, полученную в 100 % и 90 % объема. Параметры, характеризующие объем (GTV или CTV), получающий определенную EQD2, можно определить или как абсолютное число (например,  $V(85 \text{ Гр}_{\text{EQD2}})$ ,  $V(60 \text{ Гр}_{\text{EQD2}})$ ), или как процент (напр.,  $V_{100}$ ).

### Возможности и ограничения применения гистограмм доза–объем

Существует несколько конкретных соображений, касающихся анализа параметров ГДО для внутриволостного облучения. Минимальная доза в мишени  $D_{100}$  имеет, по крайней мере, одно практическое ограничение в точности, поскольку она сильно зависит от оконтуривания мишени. Из-за резкого градиента до-

зы небольшие отклонения в контуре вызывают большие отклонения в  $D_{100}$ . Величина  $D_{90}$  менее чувствительна к этим изменениям, и поэтому считается более стабильным параметром [23]. Несмотря на то, что их клиническая значимость еще не доказана, обе величины ( $D_{100}$  и  $D_{90}$ ) настоятельно рекомендуется включать в отчеты: их можно легко рассчитать из ГДО и пересчитать в EQD2 что делает их пригодными для правильного сравнения планов при разных значениях мощности дозы.

Величина  $V_{100}$  показывает, насколько близко можно достичь предписанный охват мишени, представляя косвенно информацию о доле недооблученной области. Однако величина  $V_{100}$  основана на предписанной физической дозе и, следовательно, относится только к определенной мощности дозы и режиму фракционирования. Отсюда следует, что ее невозможно использовать для сравнения. Следовательно,  $V_{100}$  можно применять исключительно для сравнения планов, созданных для одного пациента или нескольких пациентов, которым проводилось лечение с одинаковой мощностью дозы и одинаковым режимом фракционирования.

Проблему сравнения можно решить, используя биологически эквивалентные дозы, например,  $V(60 \text{ Гр}_{\text{EQD2}})$ ,  $V(85 \text{ Гр}_{\text{EQD2}})$ . Однако при фракционированном лечении такие параметры используют для оценки только после проведения последней фракции, т.к. они представляют собой сумму доз от всех фракций. Несмотря на то, что необходимо провести дальнейшее изучение зависимости клинического результата от изменения этих параметров, мы надеемся, что в будущем они будут играть важную роль. Величина  $V(60 \text{ Гр}_{\text{EQD2}})$  может иметь значение для оценки объема IR CTV как эквивалента более привычного референсного объема на 60 Гр, который ранее определяли для LDR. Объем  $V(85 \text{ Гр}_{\text{EQD2}})$  описывает полученную дозу, которая более точно отражает предписанную дозу в HR CTV [25].

### Объемы с высокой дозой

На данный момент не существует единого мнения, как описывать объемы высоких доз при внутриволостном облучении, хотя этот параметр очень важен. Для непосредственного исследования таких областей важным пара-

метром является объем, получающий, по меньшей мере, фиксированный уровень эквивалентной дозы (например, 100 Гр) за время всего лечения ( $V(100 \text{ Gr}_{\text{EQD2}})$ ). Другие интересующие нас параметры – это минимальные значения EQD2 в определенной части объема мишени (например,  $D_{50}$ ,  $D_{30}$  и т.д.).

Поскольку внутриматочный аппликатор (метростат) располагается внутри или вблизи опухоли, доза в GTV всегда будет выше, чем доза в CTV. Следовательно, величины  $D_{100}$  и  $D_{90}$  в GTV дают соответствующую информацию об областях высоких доз внутри HR и IR CTV.

Рекомендованы такие параметры, как отношение  $V_{150}/V_{200}$ , (т.е. объемы, получающие, по меньшей мере, в 1,5–2 раза больше предписанной физической дозы), но их следует использовать с большой осторожностью, поскольку здесь применяется коэффициент для предписанной физической дозы. Следовательно доза и величины EQD2 в областях высоких доз применимы только при сравнении конкретных предписанных доз для конкретной мощности дозы и режима фракционирования. Их нельзя использовать для сравнения различных методик лечения. Тем не менее, эти параметры имеют большое значение, так как они показывают относительную долю CTV в процентах, облученную значительно более высокой дозой (на 50 % или 100 %), что достаточно необычно в лучевой терапии.

### Объем аппликатора

При анализе параметров ГДО некоторая часть объема мишени включает в себя объем аппликатора. Объем аппликатора не очень сильно влияет на оцениваемые параметры, поскольку исследуются большие объемы по сравнению с объемом аппликатора. Параметры доза–объем для небольших объемов, таких как  $D_{30}$  (30 % от объема мишени), могут включать в себя слишком большой объем аппликатора, тогда это становится существенным. В данный момент не совсем ясно, в каком случае и каким образом следует учитывать объем аппликатора. Эта проблема нуждается в дальнейшем исследовании. Тем не менее, при представлении параметров ГДО всегда следует указать, включен ли объем аппликатора в исследуемый объем или нет.

### Референсный объем для систем аппликаторов

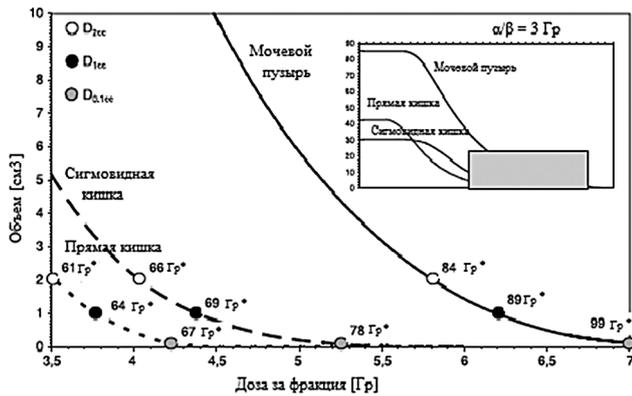
Референсный объем – это объем, охватываемый заданной изодозой, выбранный и определенный в абсолютных единицах размеров и объема для сравнения лечения в разных центрах, использующих различные методики [22]. В докладе МКРЕ-38 рекомендуется уровень референсной дозы 60 Гр при классической низкой мощности дозы (50 сГр/ч). Эта доза, необходимая для излечения микроскопических опухолей шейки матки, соответствует CTV промежуточного риска при определенном методе лечения. В настоящее время для лечения макроскопического заболевания для CTV высокого риска эта доза колеблется между 75 и 90  $\text{Gr}_{\text{EQD2}}$  (и выше). Поэтому помимо 60 Гр в референсном объеме были предложены более высокие уровни референсной дозы (85  $\text{Gr}_{\text{EQD2}}$ ) [38]. Уровни доз для представления референсных объемов следует пересчитать в эквивалентные дозы с учетом различий в мощности дозы и режимах фракционирования, как описано в Приложении, используя ЛКМ (LQ-модель) и значения EQD2.

Следует подчеркнуть, что нет прямой связи между референсным объемом и параметрами ГДО для мишени. Поэтому при БТ РШМ рекомендуется использовать референсный объем, определенный по 3D изображениям, только для описания размеров ширины, толщины и высоты, которые могут быть покрыты определенной дозой (60, 85  $\text{Gr}_{\text{EQD2}}$ ) при применении определенного аппликатора и некоторых типичных положений источников [12].

### Параметры гистограмм доза–объем для органов риска

При РШМ расположение ОР вблизи источников излучения (прямая и сигмовидная кишка, мочевого пузыря) существенно влияет на процесс планирования лечения и выбор предписанной дозы. Влагалище также следует принимать во внимание. Другие части малого таза могут также получить значительную дозу.

Параметры ГДО для ОР были рассчитаны для той же пациентки, чьи данные были представлены на рис. 1, 3 и 4. Кроме того, на схеме рис. 6 показаны параметры ГДО для разных ОР (рис. 5).

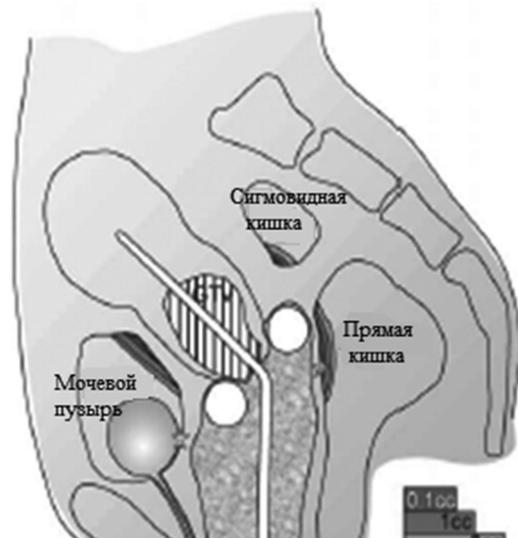


**Рис. 5.** Суммарные гистограммы доза–объем для мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки (для данных пациентки, показанных на рис. 1, 3, 4 и 6), основанные на контуре органа, указывающего минимальную дозу в наиболее облучаемом объеме ткани, прилегающей к аппликатору ( $D_{0,1cc}$ ,  $D_{1cc}$ ,  $D_{2cc}$  для 0,1, 1 и 2 см<sup>3</sup>).

\* Суммарные значения EQD2 для этих органов приведены при предположении, что облучение проводится в четыре одинаковых HDR фракций с  $\alpha/\beta \approx 3$  Гр. План лечения, для этого примера был основан на ограничении дозы  $D_{2cc}$  (для мочевого пузыря 90 Гр<sub>EQD2</sub>, для прямой и сигмовидной кишки – 70 Гр<sub>EQD2</sub>). 90 Гр<sub>EQD2</sub> достигается с помощью четырех HDR фракций по 6,3 Гр (25,2 Гр), которые соответствуют 48 импульсам PDR с мощностью дозы 77 сГр/имп, 1 имп/ч (37 Гр) и при LDR с мощностью дозы 77 сГр/ч за 48 ч (37 Гр). Для 70 Гр<sub>EQD2</sub> доза за HDR фракцию составляет 4,5 Гр (18 Гр). Такая же доза достигается с помощью 48 импульсов PDR с мощностью дозы 54 сГр/имп, 1 имп/ч (26 Гр), и LDR с мощностью дозы 54 сГр/ч за 48 ч (26 Гр)

### Соотношение доз в точках и параметров гистограмм доза–объем

До сих пор в БТ в гинекологии зависимость воздействия на нормальные ткани от дозы облучения оценивалась с применением значений доз в точках. В 1985 г. в докладе МКРЕ-38 [36] эти точки были определены на основе точек со стандартной дозой. Существует соглашение о том, что зависимость эффекта доза–объем от дозы в точках менее достоверна, чем корреляция значений доза–объем и эффектов в каждом конкретном органе. Однако в ги-



**Рис. 6.** Схема анатомии (сагиттальный срез) с указанием наиболее облучаемых объемов прямой и сигмовидной кишки и мочевого пузыря, прилегающих к аппликатору: объемы 0,1, 1 и 2 см<sup>3</sup> (данные для пациентки, показанные на рис. 1 и 2, параметры доза–объем для этой схемы взяты из рис. 5)

некологии эта взаимосвязь вряд ли могла быть исследована, так как традиционное планирование облучения по ортогональным снимкам было основано на дозах в точках, а не на соотношениях доза–объем. Полноценная оценка стала возможной только недавно, благодаря применению поперечных сечений, получаемых с помощью КТ или МРТ [2, 8, 12, 17, 23, 25, 28, 34, 52].

### Гетерогенность дозы в органах риска

При проведении ДЛТ предполагается, что в критических органах создается однородная доза с резким градиентом на краях поля. При внутриполостном облучении имеется неоднородное распределение дозы, особенно в тканях, прилегающих к источникам (рис. 3). Прилегающие органы риска – это обычно полые органы со стенками, состоящими из слоев слизистой, подслизистой и мышечной ткани. Конфигурация и толщина стенок различных органов (от 2–3 до 6–8 мм) зависят от степени наполнения органа, что наиболее выражено для мочевого пузыря, ректосигмоидной кишки и влагалища.

Стенки органов, прилегающих к аппликатору (источникам), такие как передние стенки прямой и сигмовидной кишки, нижняя задняя стенка мочевого пузыря или стенки влагалища, прилегающие к шейке матки, при БТ облучаются высокой неоднородной дозой (>20–40 Гр), в то время как стенки органов, расположенных дальше, таких как задняя ректосигмовидная стенка, верхняя передняя стенка мочевого пузыря или нижняя часть влагалища, облучаются более низкими дозами (<5–10 Гр). На определенном этапе облучения неоднородная доза, полученная в различных частях стенок органов, суммируется с дозой от дистанционного облучения, которую получают большие части органов (например, 45–50 Гр от 75–95 % в прямой и сигмовидной кишке до 60–90 % в мочевом пузыре [15] и в 50–90 % влагалища). При дистанционном облучении также включаются участки стенки, которые облучаются более однородной низкой дозой при брахитерапии (например, задняя ректальная стенка).

### **Предположения, которые делают при сложении ДЛТ и БТ**

Чтобы иметь возможность совместить дозо-объемные характеристики от дистанционного и внутрисполостного облучения, необходимо совместить каждый элемент объема ткани (воксел), облученный дистанционно, с соответствующим вокселем, получившим дозу от БТ. Систематические процедуры совмещения изображений требуют сложных расчетов, основанных на оценках дозо-объемных соотношений, полученных из изображений, и, в принципе, такая же оценка применяется для GTV и STV. Для таких расчетов нужно ввести некоторые предположения, и применять их в большинстве клинических ситуаций. Из клинического опыта можно сделать вывод, что стенки органов, прилежащие к аппликатору, получают высокую неоднородную дозу и всегда получают полную дозу при ДЛТ [35]. Так как эти области расположены рядом с референсной точкой МКРЕ, неточности доз от ДЛТ не должны быть больше  $\pm 5\%$ . Такое предположение не совсем справедливо для стенок органов, расположенных на больших расстояниях от аппликатора, так как эта величина зависит от метода ДЛТ, а также от изменения топографии из-за уменьшения опухоли и при введении аппликатора.

Кроме того, расположение областей, получающих высокую дозу при фракционированной БТ, может быть неодинаковым при каждой фракции. Сокращение размера опухоли за время курса облучения меняет объем и конфигурацию опухоли [16] и, следовательно, изменение расположения нормальных тканей с течением времени (4D) [17, 21, 46]. К тому же, аппликатор при внедрении каждый раз существенно меняет расположение нормальных тканей. Однако, применяя ГДО, считают, что расположение рассматриваемых объемов каждый раз будет идентичным [35]. Особенно в случае, если отношение доза–объем превышает ограничения для этого параметра, то такие “наихудшие предположения” следует тщательно проверять.

Наконец, из-за формы стенки данного органа, область высокой дозы может быть непрерывной или состоять из несмежных участков. Несмежные объемы высоких доз обычно наблюдаются в стенках мочевого пузыря из-за наполнения боковых выемок (“рогов”) [32].

### **Определение параметров гистограмм доза–объем**

Метод анализа 3D распределения дозы в ОР был основан на гипотезе, что клинически полезная информация должна содержать сведения об объемах, полученные путем анализа интегральной ГДО. Для анализа ГДО описаны два основных подхода: в одном из них используются относительные объемы органа (стенки), что широко применяется в ДЛТ, а в другом – абсолютные величины объема органа (стенки). Типичные побочные эффекты от БТ, такие как местное воспаление, фиброзы, телеангиэктозия, изъязвление, некроз и свищи, происходят в основном в ограниченных объемах, прилегающих к аппликатору, получающих высокие дозы (>70–80 Гр), в то время как осложнения во всем органе, такие как воспаление всего органа, фиброз или телеангиэктозия, встречаются главным образом после облучения всего органа средней или высокой дозой (60–70 Гр).

Так как рассматриваемые органы являются полыми, состояние наполненности соответствующего органа должно быть указано четко, особенно при БТ. Для достоверного и полного сбора данных рекомендуется применять постоянное наполнение органа, особенно для мочевого пузыря, так как его состояние может измениться очень быстро [52].

При оценке отдаленных результатов внутривидового облучения большой интерес представляют небольшие объемы органов (стенок), облученных высокими дозами. Из-за быстрого спада дозы вблизи источника, особенно в прилегающих небольших объемах (стенках), оценка дозы должна относиться к одной (или более) определенной точке, лежащей в таком ограниченном объеме. Для отчетности рекомендуется указывать величину минимальной дозы в наиболее облучаемом объеме ткани, прилежащем к аппликатору (0,1, 1, 2 и 5 см<sup>3</sup>) (рис. 5 и 6), как было предложено разными авторами [2, 8, 23, 38, 40, 42, 48, 52]. При предположении, что толщина стенки равна 5 мм, эти объемы соответствуют поверхности стенок с размерами 5×4 мм (0,1 см<sup>3</sup>), 1,4×1,4 см (1 см<sup>3</sup>), 2×2 см (2 см<sup>3</sup>) и 3,3×3,3 см (5 см<sup>3</sup>). Кроме того, предполагается, что эти объемы являются непрерывными. Чтобы указать диапазон доз в таких малоразмерных объемах, рекомендуется сообщать, по крайней мере, два значения, которые должны быть в 1 и 2 см<sup>3</sup>. Эти значения называли, например, “максимальная доза в 2 см<sup>3</sup> ткани” [30], что, очевидно, не является правильным, если анализируется ГДО, как показано на рис. 6 [39].

Указывать в отчетах максимальное значение дозы, как описано некоторыми авторами и получено из опыта планирования по ортогональным снимкам [45], по-видимому, нецелесообразно из-за погрешности расчетов (алгоритм расчета неприменим для вокселей) и из-за меньшей клинической значимости корреляции дозы в таких точках и биологических эффектов (“воксельный некроз” не существует в клинической практике). Вместо этого рекомендуется указывать дозу в очень ограниченном объеме (0,1 см<sup>3</sup>), которая подходит для расчета дозы и до сих пор, вероятно, имеет клиническую значимость (например, микроизъязвление).

### Оконтуривание органа

Если для отчета используют данные по объему стенок органа, то эти стенки должны быть очерчены на каждом КТ-срезах. Однако нужно преодолеть практические трудности, поскольку из-за очень малых размеров на планирующей системе невозможно создать автоматически второй контур на выбранном расстоянии. Эти факторы обуславливают возникнове-

ние основных погрешностей и могут привести к большим неточностям. Поэтому с практической точки зрения, следует принимать во внимание, что для стенок органа объемом до 2–3 см<sup>3</sup> оконтуривание органа и стенки приводит к почти идентичным численным результатам [52], что позволяет оконтуривать только орган. Если рассматривать стенки органа с большим объемом, то стенки органа необходимо оконтуривать отдельно.

Выбор наиболее подходящей системы 3D-визуализации для оконтуривания имеет большое значение, так как различие в оконтуривании в пределах нескольких миллиметров приводят к существенному изменению дозы по закону обратных квадратов. Поскольку нет сомнений, что МРТ превосходит КТ для определения GTV и прилежащих (к матке) нормальных тканей, то для определения мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки, кишечника и влагалища КТ и МРТ в принципе дают одинаковое качество. Тем не менее, на практике оконтуривание представляется более точным при использовании МРТ: в исследовании [7] оконтуривание органов по МРТ-совместимому аппликатору было предпочтительнее более чем в 90 % случаев.

### Радиобиологическое моделирование доз

При использовании оценки объема и дозы необходимо оценить каждую фракцию и рассчитать биологически взвешенную (эквивалентную) дозу (EQD2 или 50 cГр/ч). Затем следует сложить данные для всех фракций для получения суммарной биологически взвешенной дозы. Эту суммарную величину от БТ следует сложить с дозой от ДЛТ, которая также должна быть биологически взвешенной. Тогда эта сумма будет представлять собой общую биологически взвешенную дозу (для мощности дозы или дозы за фракцию), которую получили ткани рассматриваемого объема, например, минимум в 2 см<sup>3</sup> прямой кишки, в GTV или в HR CTV.

### Введение новых параметров

При оценке доз и объемов должны быть проспективно использованы трехмерные инструменты с целью получения ценной клиниче-

Таблица 1

**Рекомендованные величины для описания параметров 3D брахитерапии в гинекологии**

Полное клиническое описание, включая анатомию и патологию, и проверка по изображениям размеров и объемов GTV при диагностике и во время проведения БТ, а также размеры и объемы HR CTV и IR CTV, соответственно
Полное описание метода получения 3D изображений и процедуры оконтуривания
Полное описание методики БТ: радионуклид, тип источника (проволока, „шагающие” источники), сила источника, тип аппликатора, метод введения источников (ручной или дистанционный), описание дополнительных внутритканевых иголок, любые предписания и методы реконструкции аппликаторов при планировании, стандартные схемы загрузки, методы определения и оптимизации дозы.
Предписанная доза
Суммарная референсная воздушная керма (TRAK)
Доза в точке A (правая, левая, в середине)
$D_{100}$ , $D_{90}$ для GTV, HR CTV и IR CTV, соответственно
Доза в мочевом пузыре и прямой кишке для референсных точек МКРЕ
$D_{0,1cc}$ , $D_{1cc}$ , $D_{2cc}$ для органов риска (например, прямая и сигмовидная кишка, мочевой пузырь, влагалище)*
$D_{5cc}$ , $D_{10cc}$ для критических органов, если оконтурены стенки органов
Полное описание режима фракционирования: физические и биологически взвешенные дозы ( $\alpha/\beta=10$ Гр для GTV и CTV; $\alpha/\beta=3$ Гр для OAR; $T_{1/2}=1,5$ ч для GTV, CTV и OP)

\* Для влагалища дозо-объемные параметры еще следует определить дополнительно

ской информации, коррелирующей с ГДО [39]. Для этого должны использоваться соответствующие методы оценки лучевых повреждений и различные системы оценки (Франко-итальянский словарь терминов, LENT SOMA, STCAE 3.0).

Эти средства следует использовать в переходном периоде параллельно с референсными точками на снимках, как предложено в МКРЕ-38, и некоторыми дополнительными точками, как это предложено в литературе (точка максимума в мочевом пузыре, среднее и максимальное значение в точке прямой кишки, и т.д. [23]).

Можно ожидать, что при оценке ГДО, созданных на основании традиционного выполнения БТ, можно получить ограничения, которые будут более достоверными и надежными, и, таким образом, клинически значимыми [39] чем ограничения, основанные только на дозах в точках и референсных объемах. Тем не менее, эти новые ограничения следует обсуждать в рамках традиционного опыта. Ожидается, что будут созданы значимые ограничения для ГДО для сигмовидной кишки, тонкой кишки, яичников.

**Рекомендации для отчетности**

В табл. 1 приведены параметры, рекомендованные для применения в описании БТ РШМ с планированием по снимкам. Необходимо сообщать значения поглощенной дозы за одну фракцию (по желанию, дополнительно в виде биологически взвешенной дозы). Для всего курса лечения значение общей дозы следует сообщать в единицах физической дозы, с указанием схемы фракционирования и мощности дозы, и дополнительно величину EQD2.

Поскольку только в нескольких исследованиях оценивали корреляцию между 3D параметрами ГДО и результатами лечения, значение указанных параметров должно быть проверено клинически. Экспериментальные исследования, проведенные в указанных выше центрах, показали полезность и целесообразность выработки определенной концепции для отчетности [16, 23, 25, 34]. Для отчетности рекомендуется использовать данные, указанные для БТ, основанной на 3D-изображениях РШМ, как минимальное требование, чтобы определить, какие параметры несут клинически полезную информацию. Следуя установленным в каждой клинике традициям, можно представлять и другие дополнительные параметры.

## Дополнительные данные

Дополнительные данные можно получить в версии: doi: 10.1016/j.radonc.2005.11.014.

## Список литературы

1. Bentzen S.M., Thames H.D. Clinical evidence for tumor clonogen regeneration: interpretations of the data // *Radiother. Oncol.* 1991. Vol. 22. P. 161–166.
2. Briot E., de Crevoisier R., Petrow P. et al. Dose–volume histogram analysis for tumor and critical organs in Intracavitary brachytherapy of cervical cancer with the use of MRI // *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 60. S3.
3. Cengiz M., Selek U., Genc M. et al. Comment on Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 75. P. 367–368.
4. Dale R.G. The application of the linear–quadratic dose–effect equation to fractionated and protracted radiotherapy // *Brit. J. Radiol.* 1985. Vol. 58. P. 515–528.
5. Dale R.G., Coles I.P., Deehan C., O'Donoghue J.A. Calculation of integrated biological response in brachytherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 38. P. 633–642.
6. Dale R.G., Coles I.P. Allowance for the radiobiological effects of dose gradients in gynaecological applications. // *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 60. S7.
7. Dimopoulos J., Schard G., Berger D. et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, pathoanatomical structures and organs at risk // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* in press.
8. Fellner C., Pötter R., Knocke T.H., Wambersie A. Comparison of radiography- and computed tomography-based treatment planning in cervix cancer in brachytherapy with specific attention to some quality assurance aspects // *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 58. P. 53–62.
9. Foshager M., Walsh J. CT Anatomy of the female pelvis: a second look // *Radiographics.* 1994. Vol. 14. P. 51–66.
10. Fowler J.F., Van Limbergen E. Biological effect of pulsed dose rate brachytherapy with stepping sources if short half-times of repair are present in tissues // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 37. P. 877–83.
11. Fransson A., Andreo P., Pötter R. Aspects of MR image distortions in radiotherapy treatment planning // *Strahlenther. Onkol.* 2001. Vol. 177. P. 59–73.
12. Gerbaulet A., Pötter R., Haie-Meder C. Cervix cancer. In: Gerbaulet A., Poetter R., Mazeron J.J. et al (ed). *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy.* – Brussels: ESTRO. 2002. P. 301–363.
13. Gerstner N., Wachter S., Knocke T.H. et al. The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer // *Radiother. Oncol.* 1999. Vol. 51. P. 71–78.
14. Gillis S., De Wagter C., Bohsung J. et al. An inter-centre quality assurance network for IMRT verification: results of the ESTRO QUASIMODO project // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 76. P. 340–353.
15. Haie-Meder C., Pötter R. Textbook for teaching course on brachytherapy in gynaecological malignancies. – Brussels: ESTRO. 2004.
16. Haie-Meder C., Pötter R., Van Limbergen E. et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image-based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 74. P. 235–245.
17. Hellebust T.P., Dale E., Skjonsberg A., Olsen D.R. Interfraction variations in rectum and bladder volumes and dose distributions during high dose rate brachytherapy treatment of the uterine cervix investigated by repetitive CT-examinations // *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 60. P. 273–280.
18. Hoogeman M.S., van Herk M., de Bois J., Lebesque J.V. Strategies to reduce the systematic error due to tumor and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer. // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 74. P. 177–185.
19. Hricak H., Lacey C., Sandles L. et al. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings // *Radiology* 1988. Vol. 166. P. 623–631.
20. Hricak H. Cancer of the uterus: the value of MRI pre- and postirradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991. Vol. 21. P. 1089–1094.
21. Huh S.J., Park W., Han Y. Interfractional variation in position of the uterus during radical radiotherapy for cervical cancer // *Radiother. Oncol.* 2004. Vol. 71. P. 73–79.

22. ICRU report 38: dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology. – Bethesda, ICRU. 1985.
23. Kirisits C., Pötter R., Lang S. et al. Dose and volume parameters for MRI based treatment planning in intracavitary brachytherapy of cervix cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62. P. 901–911.
24. Kovacs G., Pötter R., Loch T. et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 74. P. 137–148.
25. Lang S., Nulens A., Briot E. et al. Intercomparison of treatment concepts for 3D image guided brachytherapy of cervical carcinoma based on a GEC-ESTRO study protocol // *Radiother. Oncol.* 2004. Vol. 71 (Suppl 2). S11.
26. Mazon J.J., Scalliet P., Van Limbergen E., Lartigau E. Radiobiology of brachytherapy and the dose-rate effect. // In: Gerbaulet A., Pötter R., Mazon J.J. et al. (ed). *The GEC-ESTRO handbook of brachytherapy.* – Brussels. ESTRO. 2002. P. 95–121.
27. Mazon J.J. Brachytherapy: a new era // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 74. P. 223–225.
28. Muschitz S., Petrow P., Briot E. et al. Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and the histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma // *Radiother. Oncol.* 2004. Vol. 73. P. 187–194.
29. Muschitz S., Haie-Meder C., Cengiz M. et al. Comment by on 'Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma' // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 75. P. 368–369.
30. Nag S., Cardenes H., Chang S. et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from image-guided brachytherapy working group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 60. P. 1160–1172.
31. Nath, Anderson L.L., Luxton G., Weaver K.E. et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43 // *Med. Phys.* 1995. Vol. 22. P. 209–234.
32. Nguyen T.V., Dumas I., Petrow P. et al. MRI based treatment planning in cervical cancer brachytherapy: characteristics of the 2 cm<sup>3</sup> volume receiving the highest dose in bladder and rectum walls, compared with ICRU reference points // *Radiother. Oncol.* 2004. Vol. 71. S71–S72.
33. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose // *Med. Phys.* 1997. Vol. 24. P. 103–110.
34. Nulens A., Lang S., Briot E. et al. Evaluation of contouring concepts and dose volume parameters of MR based brachytherapy treatment plans for cervix cancer: results and conclusions of the GYN GEC ESTRO working group delineation workshops // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 75. S9.
35. Pötter R. Modern imaging methods used for treatment planning and quality assurance for combined irradiation of cervix cancer. // In Kovacs G. (ed). *Integration of external beam therapy and brachytherapy in the treatment of cervix cancer: clinical, physical and biological aspects.* GEC ESTRO workshop. – Stockholm. 1997. P. 23–41.
36. Pötter R., Van Limbergen E., Gerstner N., Wambersie A. Survey of the use of the ICRU 38 in recording and reporting cervical cancer brachytherapy // *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 58. P. 11–18.
37. Pötter R. Modern imaging in brachytherapy. // In: Gerbaulet A., Pötter R., Mazon J.J., Meertens H., Van Limbergen E. (ed). *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy.* – Brussels: ESTRO. 2002. P. 123–151.
38. Pötter R., Van Limbergen E., Wambersie A. Reporting in brachytherapy: dose and volume specification. // In: Gerbaulet A., Pötter R., Mazon J.J. et al. (ed). *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy.* – Brussels. ESTRO. 2002. P. 155–215.
39. Pötter R., Haie-Meder C., Van Limbergen E. et al. Letter to the editor: reply to Nag S et al. Proposed guidelines for imagebased intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from image-guided brachytherapy working group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 60. P. 1160–1172 [IJROBP. 2005. Vol. 62. P. 293–96].
40. Saarnak A.E., Boersma M., van Bunningen B.N. et al. Interobserver variation in delineation of bladder and rectum contours for brachytherapy of cervical cancer // *Radiother. Oncol.* 2000. Vol. 56. P. 37–42.
41. Scalliet P., Cosset J.M., Wambersie A. New considerations on the applications of the LQ model to the interpretation of absorbed dose distributions in the daily practice of brachytherapy

- // Radiother. Oncol. 1991. Vol. 22. P. 180–189.
42. Schoepfel S.L., La Vigne M.L., Martel M.K. et al. Three-dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants: analysis of ten cases and implications for dose specification // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993. Vol. 28. P. 277–283.
43. Steel G.G. (ed). Basic clinical radiobiology. 3rd ed. – London. Arnold. 2002. P. 192–204.
44. Steggerda M., Moonen M.F., Bart N.F. et al. Computed tomography scans for rectum and bladder dose distribution assessment during brachytherapy of cervical carcinoma // J. Brachytherapy Int. 1998. Vol. 14. P. 143–155.
45. Stucklschweiger G.F., Arian-Schad K.S., Poier E. et al. Bladder and rectal dose of gynecologic high-dose-rate implants: comparison of orthogonal radiographic measurements with in vivo and CT-assisted measurements // Radiology 1991. Vol. 181. P. 889–894.
46. Sun L.M., Huang H.Y., Huang E.Y. et al. A prospective study to assess the bladder distension effects on dosimetry in intracavitary brachytherapy of cervical cancer via computed tomography-assisted techniques // Radiother. Oncol. 2005. Vol. 77. P. 77–82.
47. Thames H.D., Bentzen S.M., Tureson I et al. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data // Radiother. Oncol. 1990. Vol. 19. P. 219–236.
48. Van den Berg F., Meertens H., Moonen L. et al. The use of a transverse CT image for the estimation of the dose given to the rectum in intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix // Radiother. Oncol. 1998. Vol. 47. P. 85–90.
49. Van Limbergen E., Chassagne D., Gerbaulet A., Haie C. Different dose rates in preoperative endocurietherapy brachytherapy of cervical carcinoma // J. Eur. Radiother. 1985. Vol. 6. P. 21–27.
50. Venselaar J., Peres-Catalyud J. (ed). European guidelines for quality assurance in Radiotherapy Booklet No. 8: a practical guide to quality control of brachytherapy equipment. – Brussels. ESTRO. 2004.
51. Vick C.W., Walsh J.W., Wheelock J.B., Brewer W.H. CT of the normal and abnormal parametria in cervical cancer // Amer. J. Roentgenol. 1984. Vol. 143: P. 597–603.
52. Wachter-Gerstner N., Wachter S., Reinstadler E., Pötter R. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point // Radiother. Oncol., 2003. Vol. 68. P. 269–276.
53. Walsh J.W., Goplerud D.R. Prospective comparison between clinical and CT staging in primary cervical carcinoma // Amer. J. Roentgenol. 1981. Vol. 137. P. 997–1003.
54. Wulf J., Baier K., Mueller G., Flentje M.P. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. // Radiother. Oncol. 2005. Vol. 77. P. 83–87.