

О.А. Кравец, А.В. Дубинина, Е.В. Тарачкова, О.В. Козлов, Е.А. Романова**БРАХИТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ:
МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: igavrilovan1@gmail.com

О.А. Кравец – с.н.с., д.м.н.; А.В. Дубинина – аспирант; Е.В. Тарачкова – к.м.н.;
О.В. Козлов – медицинский физик; Е.А. Романова – аспирант

Реферат

Цель: Повысить локальный контроль опухоли шейки матки за счет разработки и внедрения в практику оптимизации дозового распределения при брахитерапии в первичном опухолевом очаге под контролем трехмерной визуализации с использованием изображений, полученных методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Такой подход обеспечивает подведение максимальной дозы на объем опухоли HR-CTV > 85 Гр за минимально возможный период времени на основе использования оптимального режима фракционирования, не увеличивая при этом допустимые толерантные дозы на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку).

Материал и методы: Использованы данные клинических наблюдений за больными местнораспространенным раком шейки матки IIb–IIIb стадии, которым проводилась сочетанная лучевая терапия по радикальной программе. На первом этапе – конформное дистанционное облучение органов малого таза и зон регионарного метастазирования с/без включения парааортальных лимфатических узлов с РОД – 2 Гр, СОД – 50 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м², на втором этапе – внутрисполостная брахитерапия или в сочетании с внутритканевым компонентом.

Результаты: Нам удалось добиться максимального подведения дозы на объем опухоли HR-CTV, не увеличивая при этом нагрузку на органы риска. Составление карт «Клинический контуринг» на момент первичной диагностики РШМ и перед проведением сеанса брахитерапии на основе клинических и диагностических данных при использовании МРТ помогает клиницисту оптимизировать процесс брахитерапии, выработать тактику ведения пациента и четкую последовательность действий в сложном процессе составления программы лечения.

Заключение: Представленные клинические случаи свидетельствуют о перспективности использования индивидуального подхода в планировании этапа брахитерапии при лечении больных местнораспространенным РШМ.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, брахитерапия, трехмерная визуализация, МРТ, клинический контуринг, внутритканевая лучевая терапия

Поступила: 17.12.2018. Принята к публикации: 19.07.2019

Введение

Учитывая данные статистических показателей заболеваемости раком шейки матки (РШМ), внедрение в клиническую практику современных технологий лечения местнораспространенного РШМ является крайне актуальным направлением. Планирование под контролем трехмерной визуализации на этапе дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и на этапе брахитерапии позволяет подводить максимальную дозу к объему мишени при минимальном воздействии на окружающие нормальные органы и ткани за минимально возможный короткий период времени. Было показано, что локальный контроль опухоли может превосходить 90 %, если доза на объем мишени D₁₀₀ выше 67 Гр и доза на объем мишени D₉₀ составляет, по крайней мере, 86 Гр за полный курс сочетанной лучевой терапии [1].

Цель работы – добиться лучшего локального контроля РШМ за счет разработки и внедрения в практику оптимального режима фракционирования брахитерапии, при котором обеспечивается подведение максимальной дозы на объем опухоли HR-CTV > 85 Гр без увеличения допустимых толерантных доз на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку и сигмовидную кишку).

Материал и методы

Для создания оптимального плана брахитерапии в нашу клиническую практику были внедрены рабочие листы «A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix» («Клинический контуринг») (рис. 1), созданные группой авторов под руководством Shenfield CB et

al. [2], в которых мы фиксировали первичное распространение опухолевого процесса на момент первичной диагностики РШМ и остаточную опухоль на момент проведения брахитерапии. Это дало возможность визуально оценить эффект от проведенной ДЛТ, определить объем остаточной опухоли и выбрать оптимальный вариант проведения брахитерапии, согласно рекомендациям 89 ICRU [2–4].

Всем пациентам, включенным в исследование, брахитерапия осуществлялась с использованием КТ/МРТ-совместимых аппликаторов, состоящими из маточного эндостата с вариабельными углами наклона по центральной оси (30°, 45° и 60°) и кольцевого влагалищного аппликатора (26, 30 и 34 мм), подбираемого в зависимости от диаметра шейки матки и выраженности сводов влагалища.

Оконтуривание объемов и органов риска осуществлялось в системе планирования OncentraBrachy для аппарата МикроСелектрон в соответствии с рекомендациями GECESTRO и ICRU/GECESTRO-89. В случаях оконтуривания по МРТ-изображениям мы придерживались следующих понятий:

GTV_{res} – остаточная макроскопическая опухоль на момент проведения брахитерапии;

Остаточная патологическая ткань – окружает остаточный GTV_{res} и имеет различные клинические и/или визуальные характеристики, такие как отек, фиброз тканей;

Высокий риск CTV-T (CTV-T_{HR}) – включает в себя GTV-T_{res} всю шейку матки и остаточную патологическую ткань. Несет наибольший риск возобновления опухолевой трансформации;

Промежуточный риск CTV-T ($CTV-T_{IR}$) – представляет собой область, объединяющую $CTV-T_{HR}$ и возможную микроинвазию;

Низкий риск CTV-T ($CTV-T_{LR}$) – область предполагаемого микроскопического распространения опухолевого процесса от первичной опухоли;

OAR – органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка).

Была использована компьютерная программа для создания клинической карты, разработанной группой EMBRACE для научных целей [3, 4]. Карта «Клинический контуринг» заполняется дважды на 4 срезах, условно обозначающих гинекологический осмотр в зеркалах, осевой, корональный и сагиттальный срез, согласно данным, полученным при бимануальном осмотре, УЗИ-исследовании и КТ/МРТ-исследовании.

На рис. 1а обозначены условные линии влагилица – виртуальные деления на его верхнюю, среднюю и нижнюю трети. Пунктирные линии в параметрии – граница между проксимальной и дистальной его половиной. Розовые линии обозначают маточные артерии. На карте мы также отмечаем параметры h (высота), w (ширина) и t (толщина) опухоли. Отдельно обозначалось распространение опухоли на влагилицную трубку.

Данные сопоставлялись с клиническим осмотром, результатами дополнительных методов исследований, после чего фиксировали на картах первичный опухолевый объем шейки матки, распространение опухолевого процесса на влагилице, параметрии и/или тело матки на основе трех проекций изображений. Тем самым обеспечивалось четкое представление о характере распространенности опухолевого процесса в малом тазу.

Результаты и обсуждение

На трех клинических примерах продемонстрировано 3 варианта ответа на проведение дистанционной конформной лучевой терапии. В зависимости от этого выбиралась методика брахитерапии.

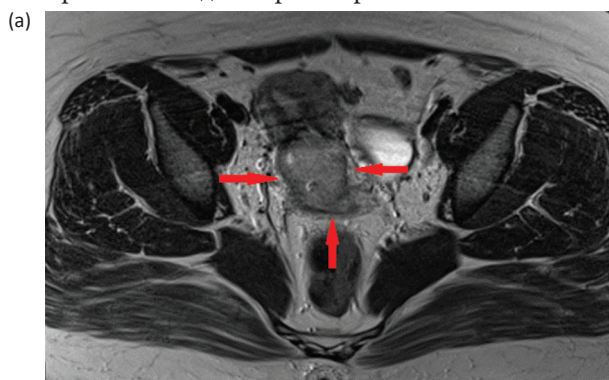


Рис. 1. (а) МРТ-исследование, корональный срез. Стрелками показано первичное распространение опухолевого процесса шейки матки. МРТ-картина эндофитной опухоли шейки матки IIb стадии, распространение на внутренний зев, на передний и латеральные параметрии с двух сторон и на переднюю стенку влагилица. Шейка матки представлена опухолью, общими размерами 4,17×3,61×4,48 см. (б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-изображениям

1 вариант. Частичная регрессия. Хороший ответ на первый этап лечения

На МРТ-изображении (рис. 1а) больной Х, 52 лет, с диагнозом РШМ IIb стадии представлено первичное распространение опухолевого процесса. На рис. 1б полученные данные отмечены на карте «Клинический контуринг».

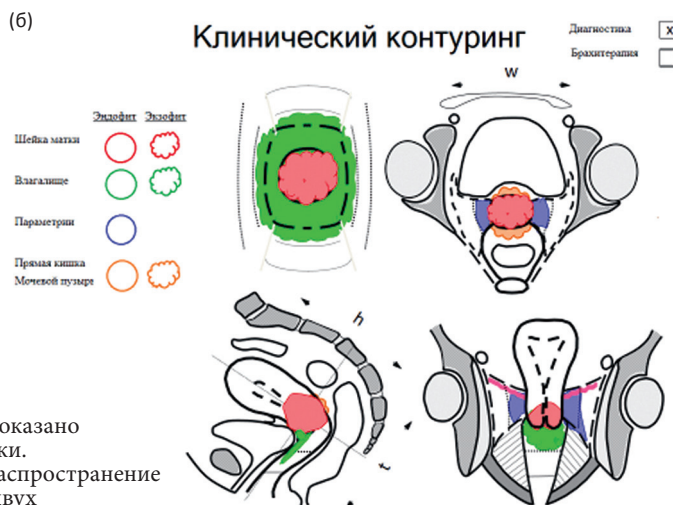
Пациентке был проведен курс ДЛТ на область малого таза и зон регионарного метастазирования с РОД – 2 Гр, СОД на $CTV-T_{HR}$ – 50 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м² (5 введений). После ДЛТ было проведено повторное контрольное МРТ-исследование органов малого таза с целью определения размеров остаточной опухоли, оценки эффекта от проводимого лечения и выбора методики брахитерапии. По данным МРТ-исследования (рис. 2а, б), отмечено уменьшение размеров опухолево-измененной шейки матки до 1,5×2,0×1,7 см, признаки фрагментации опухоли.

Таким образом, имея четкое представление о распространенности опухолевого процесса на момент проведения брахитерапии, получив хороший эффект от ДЛТ, зная объем остаточной опухоли и учитывая первичное распространение опухолевого процесса, нами была выбрана внутриматочная брахитерапия с режимом фракционирования дозы – 4 фракции с предписанной дозой 7 Гр на 1, 2 и 8, 9 дни лечения, с индивидуальным подбором аппликатора.

Разовая доза на D_{90} $CTV-T_{HRadap}$ от курса брахитерапии составила для 1, 2 фракции 7,15 Гр, для 3, 4 фракции – 7,51 Гр; СОД – 42,4 иГр. СОД от курса брахитерапии на мочевой пузырь составила на объем D_{2cc} – 33,9, D_{1cc} – 38,8, $D_{0,1cc}$ – 52,0 иГр; на прямую кишку: D_{2cc} – 25,5, D_{1cc} – 33,5, $D_{0,1cc}$ – 55,0 иГр; на сигмовидную кишку: D_{2cc} – 13,5, D_{1cc} – 16,3, $D_{0,1cc}$ – 23,9 иГр.

2 вариант. Полная регрессия

На МРТ-изображении (рис. 3а) показано первичное распространение опухолевого процесса у больной К, 33 лет, РШМ IIb стадии, полученные данные от-



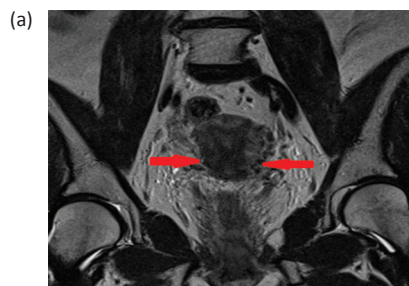


Рис. 2. (а) МРТ-изображение, корональный срез. Стрелками показана остаточная опухоль больной РШМ IIb стадии после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения химиопрепарата. (б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-изображениям

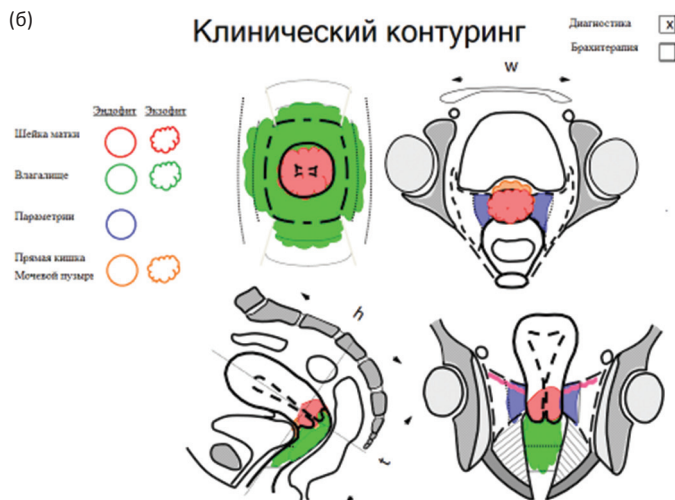


Рис. 3. (а) МРТ-изображение, сагиттальный срез. Стрелками показано первичное распространение опухоли шейки матки IIb стадии. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки нарушена. Вся шейка матки заполнена опухолью солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на тело матки (доходит до внутреннего зева), на передний и латеральные параметрии (не доходит до стенок таза), а также на своды и верхнюю половину влагалища. (б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования

мечены на карте «Клинический контуринг» (рис. 3б). Выявлено опухолевое образование в шейке матки размерами 3,17×3,45×3,0 см, с распространением на передний, боковые и минимально задний своды влагалища, с инфильтрацией стенок влагалища до средней трети, с инфильтрацией параметриев с двух сторон, не достигающей костных структур таза.

Пациентке проведена ДЛТ на область малого таза и зон регионарного метастазирования СОД – 50 Гр на СТВ- T_{HR} на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м² (6 введений). После этапа конформного облучения пациентке было проведено МРТ-исследование органов малого таза (рис. 4), по данным которого констатирован полный ответ опухоли на проводимую терапию, остаточная опухоль не определялась.

Учитывая первичное опухолевое распространение и полный ответ опухоли на проводимую терапию, для данной пациентки был выбран режим фракционирования внутриместной брахитерапии с предписанной дозой 7 Гр на 1, 2 и 8, 9 дни лечения, с индивидуальным



Рис. 4. МРТ-исследование, сагиттальный срез, после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения химиопрепарата. На серии МР-томограмм зональная структура шейки матки восстановилась. В шейке матки отмечается участок фиброзной ткани, данных за наличие остаточной опухоли или прогрессирования заболевания не выявлено

подбором аппликатора. Доза на D_{90} $CTV-T_{HRadap}$ от курса брахитерапии составила для 1, 2 фракции 6,64 Гр, для 3, 4 фракции – 6,64 Гр; СОД – 36,8 иГр. СОД от курса брахитерапии на мочевой пузырь составила на объем D_{2cc} – 29,5, D_{1cc} – 34,9, $D_{0,1cc}$ – 48,8 иГр; на прямую кишку: D_{2cc} – 5,5, D_{1cc} – 6,5, $D_{0,1cc}$ – 8,9 иГр; на сигмовидную кишку: D_{2cc} – 16,4, D_{1cc} – 19,5, $D_{0,1cc}$ – 28,6 иГр.

3 вариант. Частичная регрессия после проведенной конформной лучевой терапии

На момент диагностики у больной М., 47 лет, РШМ IIIb стадии, по данным МРТ-исследования (рис. 5а), общий размер опухолевого образования составлял: 6,38×6,14×6,42 см, опухоль распространялась на передний, задний, боковые своды влагалища, инфильтрируя латеральные и задний парацервикс с инвазией мезоректальной фасции, с инфильтрацией предпузырной

клетчатки, что отражено на карте клинического контуринга (рис. 5б).

Пациентке была проведена дистанционная конформная лучевая терапия на область малого таза и зон регионарного метастазирования с СОД – 50 Гр на $CTV-T_{HR}$ на фоне еженедельного введения цисплатина 40 мг/м² (6 введений). Для оценки эффекта проведено МРТ-исследование органов малого таза после окончания этапа ДЛТ, по результатам которого отмечено лишь частичное сокращение размеров первичной опухоли до 4,0×3,65×2,2 см, (рис. 6а), что соответственно отражено на карте клинического контуринга (рис. 6б).

Учитывая частичный эффект от проведенной химиолучевой терапии и остаточный параметральный опухолевый компонент, данной пациентке была проведена брахитерапия с внутритканевым компонентом – дополнительное внедрение игл-интрастатов в

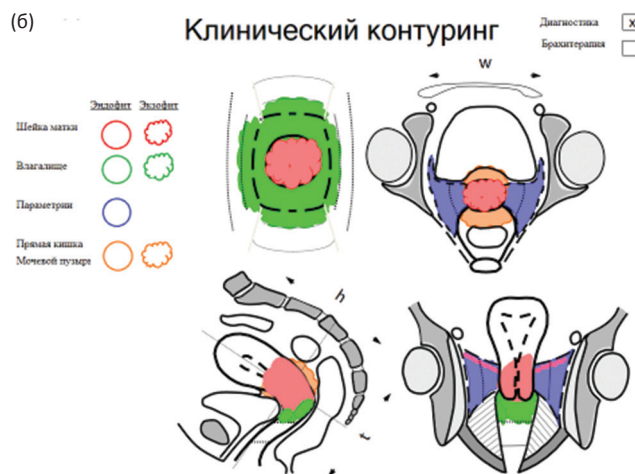
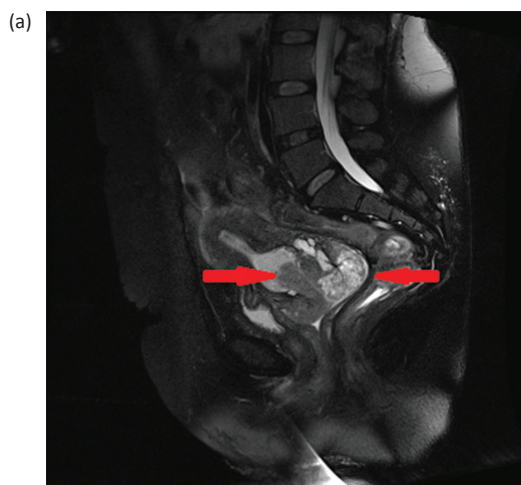


Рис. 5. (а) МРТ-изображение, сагиттальный срез, стрелками показано первичное распространение опухоли шейки матки, зональная структура шейки матки нарушена, вся шейка матки заполнена опухолью кистозно-солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на тело матки, в окружающую параметральную клетчатку во все стороны (доходит до стенок таза), а также на своды и верхнюю треть стенок влагалища.

(б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования

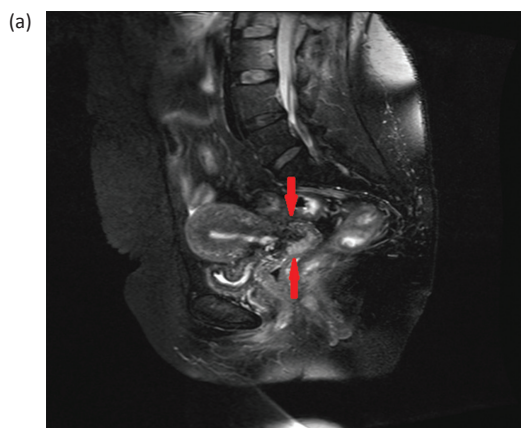


Рис. 6. (а) МРТ-исследование после курса ДЛТ на фоне еженедельного введения химиопрепарата, сагиттальный срез. Зональная структура шейки матки нарушена. В дистальной части шейки матки по правой полуокружности отмечается остаточная опухоль солидной структуры, с неровными нечеткими контурами. Опухоль распространяется на передний параметрий, задний свод и верхнюю треть влагалища. Достоверных данных за вовлечение мочевого пузыря и прямой кишки не выявлено.

(б) Заполнение карты «Клинический контуринг», согласно данным бимануального исследования и МРТ-исследования

область параметриев, на рис. 7 представлено дозовое распределение.

Доза на D_{90} CTV- $T_{HRadapt}$ от курса брахитерапии составила для 1,2 фракции 6,3 Гр, для 3,4 фракции – 6,65 Гр; СОД – 35,6 иГр. СОД от курса брахитерапии на мочевой пузырь составила на объем D_{2cc} – 37,6, D_{1cc} – 41,8, $D_{0,1cc}$ – 52,6 иГр; на прямую кишку: D_{2cc} – 21,1, D_{1cc} – 23,4, $D_{0,1cc}$ – 31,0; на сигмовидную кишку: D_{2cc} – 19,4, D_{1cc} – 11,7, $D_{0,1cc}$ – 17,5 иГр.

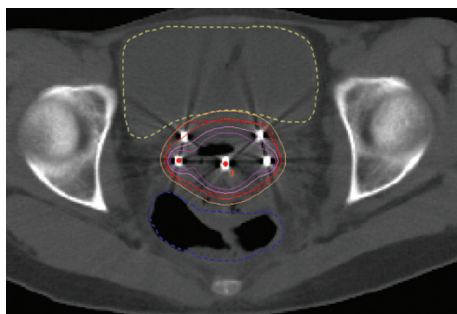


Рис. 7. Дозовое распределение

Заключение

За период наблюдения 6 мес у представленных больных локальный контроль опухоли шейки матки составил 100 %. Лучевые осложнения не выявлены на фоне зафиксированного лучевого кольпита G1.

Таким образом, составление карт «Клинический контуринг» на момент первичной диагностики РШМ и перед проведением сеанса брахитерапии помогает клиницисту оптимизировать процесс брахитерапии, выработать тактику ведения пациента и четкую последовательность действий в сложном процессе составления программы.

Для цитирования: Кравец О.А., Дубинина А.В., Тарачкова Е.В., Козлов О.В., Романова Е.А. Брахитерапия местнораспространенного рака шейки матки: методические аспекты // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 76–80.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-76-80

Brachytherapy for Locally Advanced Cervix Cancer (Methodological Aspects)

O.A. Kravets, A.V. Dubinina, E.V. Tarachkova, O.V. Kozlov, E.A. Romanova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: igavrilovan1@gmail.com

O.A. Kravets – Senior Researcher, Dr. Sci. Med.; A.V. Dubinina – Post-Graduate Student; E.V. Tarachkova – PhD Med.; O.V. Kozlov – Medical Physicist; E.A. Romanova – Post-Graduate Student

Abstract

Purpose: To increase local control of cervical tumors by developing and introducing into practice the optimization of dose distribution in the primary tumor during concomitant chemoradiation (CRT) and image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) i.e. summing up the maximum dose to the tumor volume of HR-CTV > 85 Gy in the shortest possible period of time by the optimal fractionation regime, without increasing the tolerable doses to the organs of risk (bladder, rectum, sigmoid).

Material and methods: Data of the study was the of clinical observations of patients with locally advanced cervical cancer proven stage IIb–IIIb according to FIGO, treated with curative radiation therapy. After pelvic +/- para-aortic external-beam radiation therapy (2 Gy × 50 Gy with Cisplatin 40 mg/m² weekly), they received high-dose rate intracavitary brachytherapy or in combination with interstitial component following GEC-ESTRO recommendations.

Results: We managed to achieve maximum dose to the tumor volume of HR-CTV > 85 Gy without increasing the load on the risk organs. The Clinical Contouring at the time of primary diagnosis of cervical cancer and before brachytherapy session based on clinical and diagnostic data using MRI helps to optimize the brachytherapy process, develop patient management tactics and a clear sequence of actions in a complex program of brachytherapy.

Conclusion: The presented clinical cases indicate the prospects of using an individual approach in planning the brachytherapy of patients with locally advanced cervical cancer.

Key words: locally advanced cervical cancer, image-guided adaptive brachytherapy, MRI, CTV-HR

Article received: 17.12.2018. Accepted for publication: 19.07.2019

REFERENCES

1. Potter R, Knoke TH, Fellner C, Baldass M, Reinthaller A, Kucera H. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium-192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993–1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. *Cancer Radiother.* 2000;4:159–72.
2. Shenfield CB, Dimopolous JCA, De Andrade Carvalho H, Fidarova EF, Pötter R. A Template for Clinical Drawings in Cancer of the Cervix, 2015.
3. EMBRACE Study Committee. EMBRACE download PDF protocol. Available at: <https://www.embracestudy.dk/AboutProtocolDownload.aspx>. Accessed January 5, 2015.
4. EMBRACE Study Committee. EMBRACE: An International Study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Available at: <https://www.embracestudy.dk/About.aspx>. Accessed January 5, 2015.

For citation: Kravets OA, Dubinina AV, Tarachkova EV, Kozlov OV, Romanova EA. Brachytherapy for Locally Advanced Cervix Cancer (Methodological Aspects). *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(5):76–80. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-76-80