

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОНТАКТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 3D-ПЛАНИРОВАНИЯ

*О.А. Кравец, О.В. Козлов, А.А. Федянина, М.А. Кузнецов, М.И. Нечушкин
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва*

Контактная лучевая терапия (КЛТ) в лечении больных раком шейки матки является важной составляющей всего курса лечения. Представлены основные понятия, принципы и последовательность проведения одного из видов КЛТ – внутриволокнистого облучения у больных раком шейки матки в РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ.

Ключевые слова: *рак шейки матки, контактная лучевая терапия*

В настоящее время статистические данные показывают неблагоприятную тенденцию увеличения заболеваемости раком шейки матки (РШМ) у женщин, что подтверждается приростом стандартизованного показателя на 100 тыс. населения на 27 % к 2013 г., по сравнению с показателями в 2001–2003 гг. Поздняя обращаемость женщин, отсутствие скрининговых программ в России приводит к выявлению уже запущенных форм этого заболевания, т.е. распространенных форм РШМ у молодых женщин в возрасте от 25 до 40 лет, а средний возраст впервые установленного диагноза в 2013 г. составил 52 года [1]. Такому контингенту пациентов показано проведение радикального курса лучевой терапии (ЛТ), как правило, с химиотерапией. За последнее десятилетие изменился методологический подход в проведении радикальных программ ЛТ РШМ с учетом развития новых компьютерных технологий.

Развитие конформной дистанционной (ДЛТ) и контактной (КЛТ) с контролем визуализации существенно изменили принципы планирования с возможностью создания различных программ облучения заданного объема.

Курс сочетанной ЛТ РШМ состоит из двух этапов – проведение ДЛТ органов малого таза и зон регионарного метастазирования и внутриволокнистой лучевой терапии (ВЛТ) остаточного объема опухоли.

ВЛТ занимает определяющий и обязательный этап лечения, при котором заданный локальный объем облучения получает дозу, сопоставимую с дозой, полученной от этапа ДЛТ. Таким образом, результаты ВЛТ являются основным прогностическим фактором в локальном контроле РШМ. Исторически развитие КЛТ началось с использования радионуклидных источников ^{226}Ra , ^{60}Co и ^{137}Cs . Методика ручного последовательного введения эндостатов и источников (manual afterloading) отличалась диапазоном низкой мощности дозы (LDR) и, соответственно, длительными сеансами лечения продолжительностью в несколько суток. Пациенты находились в изолированных помещениях с ограниченным доступом.

По мере совершенствования техники появилось оборудование с автоматизированной подачей радиоактивных источников (remote afterloading). Это дало возможность применять в клинической практике источники с высокой

активностью (таких как, ^{192}Ir и ^{60}Co) и перейти к КЛТ с высокой мощностью дозы (HDR – high dose rate), что позволило существенно сократить продолжительность сеанса лечения. Оснащение необходимым оборудованием и радиотерапевтической аппаратурой составляет материально-техническую основу проведения КЛТ. Несмотря на то, что в настоящее время в Российской Федерации во многие клиники поставлено оборудование, позволяющее осуществлять планирование и лечение в соответствии с современными международными стандартами, к сожалению, не существует каких-либо российских рекомендаций по проведению данной методики.

Целью данной публикации является представление основных понятий, принципов и последовательности проведения КЛТ у больных РШМ на современном уровне, применяемых в отделении радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Общие принципы

В России чаще всего применяется ВЛТ с высокой мощностью дозы с использованием радионуклидных источников ^{60}Co и ^{192}Ir . В основном, в онкодиспансерах РФ представлено оборудование именно с этими источниками.

Когда проводить ВЛТ? Мы придерживаемся методики проведения на первом этапе дистанционного конформного облучения малого таза и зон регионарного метастазирования до суммарных доз 50 Гр. Далее проводится ВЛТ. В случаях хорошей регрессии опухолевого процесса в малом тазу с формированием шейки матки возможно начинать ВЛТ на 4–5-й неделе облучения в дни, свободные от дистанционного облучения. Общая длительность курса сочетанной ЛТ не должна превышать 8 недель (55 дней).

Для химиолучевой терапии принято использовать цисплатин $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ в еженедельном режиме до 5–6 введений. Обычно на момент окончания дистанционного облучения введение химиопрепарата заканчивается. Проведение ВЛТ и химиотерапии в один день не допускается.

Одним из видов КЛТ является внутритканевая ЛТ. Используется внедрение интрастатов в виде игл в мягкие ткани промежности, влагалища, параметрии при наличии опухолевой распространенности, рецидива заболевания, в

случае тотального поражения шейки матки при полной окклюзии цервикального канала, где невозможно установить метростат в полость матки. Такой вид ЛТ требует клинического опыта и применяется только в высокотехнологичных клиниках.

Виды аппликаторов и их установка в полости

В арсенале оснащения аппаратного комплекса для проведения КЛТ представлено достаточное число различных аппликаторов для индивидуального подбора в каждой конкретной клинической ситуации.

- ✓ Внутриматочный эндостат из нержавеющей стали с максимальным диаметром 3 мм с различными углами наклона по центральной оси 30° , 45° и 60° – предполагает непосредственное внедрение в полость матки с минимальным предварительным расширением цервикального канала. Не предназначен для топометрии с использованием МРТ.
- ✓ Совместимые с КТ/МРТ аппликаторы представляют собой эндостаты диаметром 7 мм, что требует предварительного расширения цервикального канала расширителями Гегара до № 5–6 и применения анестезии или хорошей седации пациенток.
- ✓ В аппликаторах типа Флетчера из нержавеющей стали применяются различного диаметра овоиды или мини-кольпостаты, которые подбираются с учетом индивидуальной анатомии и распространенности опухолевого процесса. Интересны овоиды с мини-блоками для достижения адекватного дозного распределения в органах риска – мочевом пузыре и прямой кишке. Особенно удобен этот вариант для планирования по ортогональным рентгенограммам (рис. 1а, б).
- ✓ Альтернативным является применение маточного эндостата с различными углами наклона по центральной оси 30° , 45° и 60° и кольцевым влагалищным аппликатором различного диаметра (26 мм, 30 мм, 34 мм), подбираемого индивидуально в зависимости от диаметра шейки матки и инфильтративного процесса в сводах влагалища. Представлены как МРТ-совместимый вариант, а также аппликаторы из стали (рис. 1в, е).

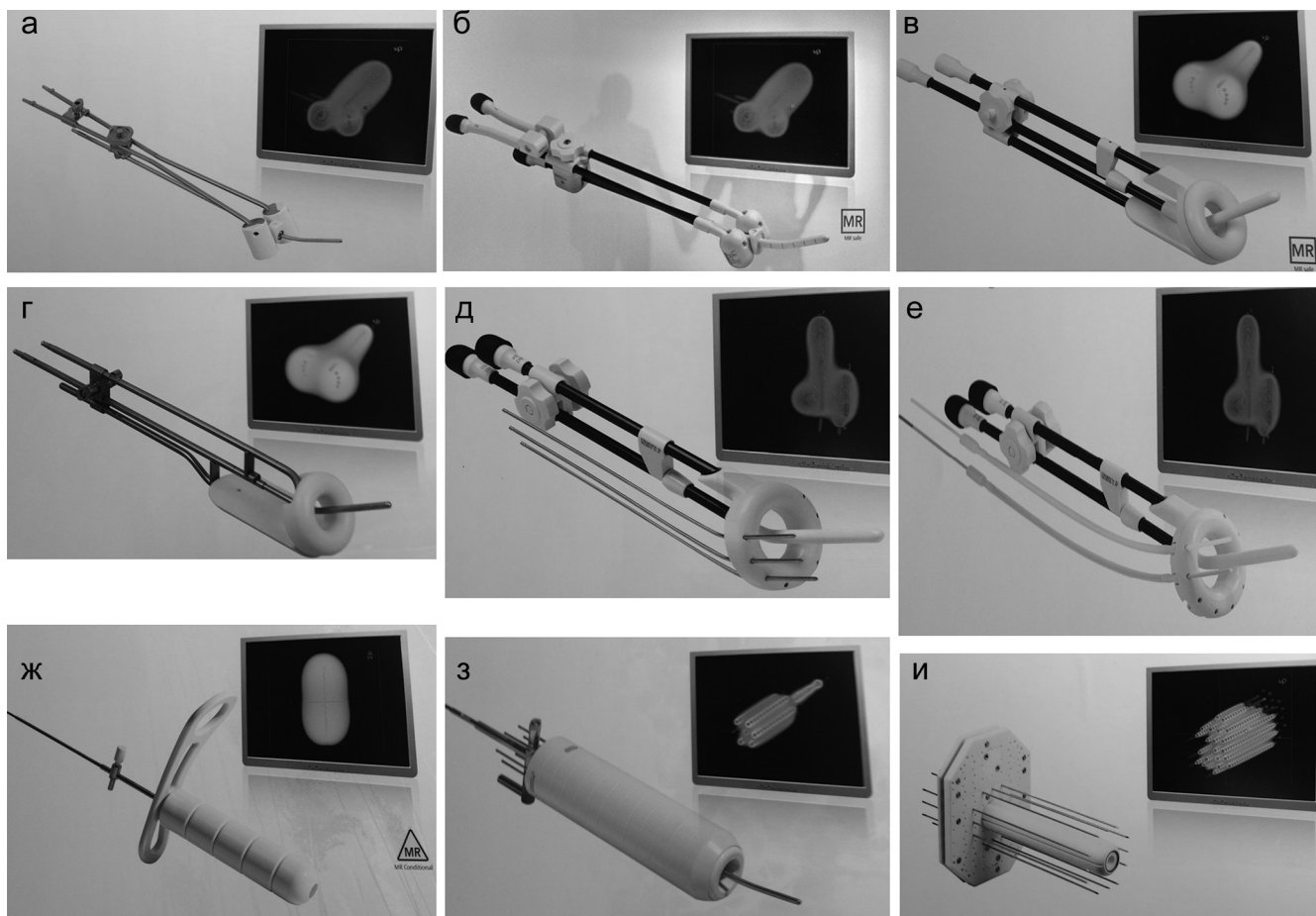


Рис. 1. Различные виды аппликаторов для проведения внутрисполостной и внутритканевой лучевой терапии: а – аппликатор Флетчера-Вильямсона; б – КТ/МРТ-совместимый аппликатор Флетчера; в – кольцевой КТ/МРТ-совместимый аппликатор; г – кольцевой аппликатор; д – венский кольцевой КТ/МРТ-совместимый аппликатор; е – внутритканевой кольцевой КТ/МРТ-совместимый аппликатор; ж – вагинальный цилиндрический аппликатор Типаниум; з – вагинальный аппликатор Майами; и – универсальный промежностный внутритканевой аппликатор Мартинеса (MURIT)

- ✓ Кольпостаты – цилиндры разного диаметра, в том числе и многоканальные (аппликатор Miami и др.) для облучения культи влагалища в послеоперационном периоде или самостоятельной ЛТ влагалища (рис. 1ж, з).
- ✓ Иглы для внутритканевой имплантации в ткани промежности как стальные, так и пластиковые (система MURIT). Используются в особых случаях (рис. 1ж, з, и).

Арсенал аппликаторов основан на большом клиническом опыте различных европейских школ и достаточно вариабелен. Применение каждой системы зависит от личного опыта клинициста, а также от принятой методологии. Соответственно, перед тем как выбрать опреде-

ленный тип системы аппликатора для конкретной больной, необходимо оценить анатомо-патологическую ситуацию при ректовагинальном осмотре пациентки: остаточный опухолевый объем шейки матки на момент планируемой ВЛТ, выраженность сводов, длину полости матки при предварительном зондировании. Исходя из этого, подбирается маточный эндостат необходимой длины, углом наклона, выбираются овоиды или кольцевой влагалищный аппликатор необходимого диаметра. Дополнительную информацию об остаточном объеме опухоли можно получить по предварительно произведенной МРТ органов малого таза, на момент окончания курса ДЛТ (рис. 2).

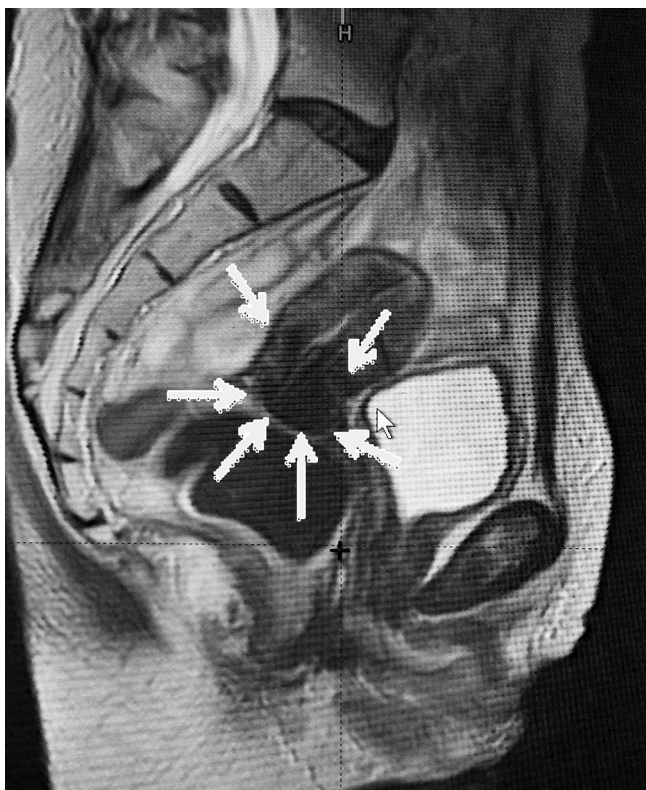


Рис. 2. Визуализация опухоли на МРТ-снимке ЕЩЕ СТРЕЛКИ НА КАРТИНКЕ!!

Внедрение выбранного эндостата в полость матки проводится с применением различного типа седации, анальгезии или анестезии, с целью обеспечения хорошей релаксации тазовой мускулатуры, обеспечения комфортности для больной и облегчения введения эндостата для врача. Наилучшим способом является общая анестезия, что позволяет врачу безболезненно для пациента осуществить все этапы установки системы аппликатора в полость матки с последующей тугой тампонадой влагалища.

Целесообразна предварительная установка катетера Фолея в мочевой пузырь с введением в его баллон 1,5–2 мл 76 % урографина для проведения в последующем КТ-исследования или физиологического раствора 5 мл для проведения МРТ. Использование ультразвукового аппарата во время данной хирургической процедуры является вспомогательным средством для подтверждения адекватности установки эндостата в матке, исключения перфорации, а также в случаях положения матки в ретропозиции.

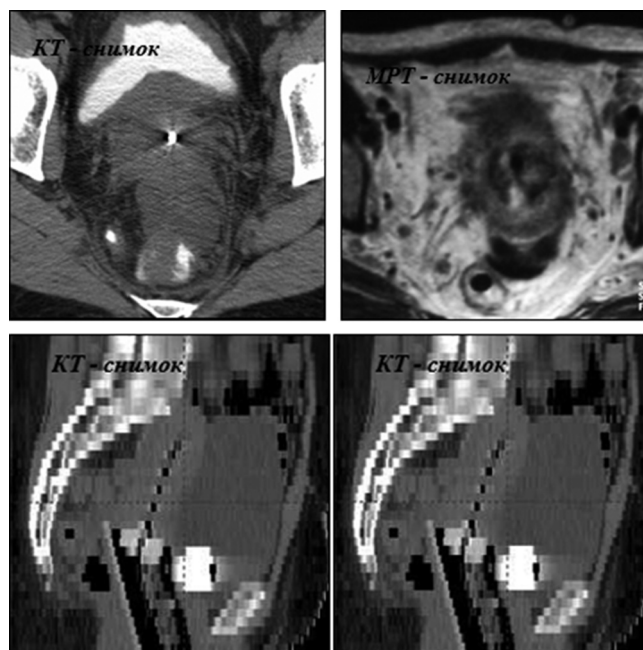


Рис. 3. КТ и МРТ изображение с аппликатором, расположенным в полости матки

Важным моментом для оптимального расположения аппликатора в полости матки и во влагалище, является правильная тампонада влагалищных сводов с целью уменьшения дозовой нагрузки на мочевой пузырь и прямую кишку.

Топометрическая подготовка

Следующий этап – проведение топометрического КТ/МРТ-исследования, которое является неотъемлемой частью всей процедуры. Топометрическое исследование обеспечивает визуализацию расположения аппликаторов в полости матки в трехмерном изображении по отношению к соседним анатомическим структурам (рис. 3).

Одной из важных проблем является перекладывание больной с операционного стола на каталку с целью перемещения на аппарат для КТ/МРТ и в дальнейшем для проведения сеанса облучения. В такой ситуации необходима правильная тампонада влагалища, которая наряду с имеющимися фиксаторами в самой системе аппликатора позволяет жестко фиксировать ее в теле пациента, и, таким образом, исключить смещение. Дополнительно возможно использовать специальные фиксаторы, которые входят в комплект аппаратного комплекса. Хорошая

иммобилизация пациента на столе КТ/МРТ также обеспечивает получение качественных изображений, но и повышение точности топографии.

Известно, что КТ-изображение существенно ограничивает визуализацию мягкотканного опухолевого объема, особенно в области влагалищного аппликатора по сравнению с МРТ. При отсутствии возможности проведения МРТ рекомендуется проведение КТ-топометрии для КЛТ. С этой целью необходимо учитывать ряд моментов для лучшей визуализации органов малого таза. Вспомогательным может быть предварительное опорожнение мочевого пузыря перед внедрением системы аппликатора в полость матки, с последующим введением 50–100 мл физиологического раствора с небольшим количеством (1–2 мл) контраста. С таким объемом жидкости в мочевом пузыре возможна наилучшая визуализация по КТ-изображениям. Полностью заполнять объем мочевого пузыря не рекомендуется, так как при этом возможно перекрытие части шейки матки, что уменьшает возможность создания правильного объема облучения. Расстояние между КТ-сканами не должно превышать 5 мм, оптимальным является 1–3 мм для обеспечения минимального искажения изображения при установленном в матке металлическом аппликаторе.

Основа планирования объема облучения для ВЛТ – это МРТ-исследование. Рекомендуемое расстояние между сканами 3–4 мм. Преимущества имеют T2-взвешенные изображения органов малого таза, которые получают как минимум в трех проекциях, при этом получают хороший относительный контраст мягких тканей в диагностике остаточной опухоли шейки матки и отека тканей. Клиницист имеет достаточно четкую топографо-анатомическую информацию для оконтуривания остаточного опухолевого объема и органов риска относительно установленной системы аппликатора.

Планирование облучения

Основная задача планирования в ЛТ заключается в выборе оптимального распределения дозы и схемы фракционирования, с целью наилучшего воздействия на опухоль и сведение к минимуму возникновения необратимых лучевых повреждений в нормальных органах и тканях. Ранее используемые компьютерные системы планирования позволяли проводить плани-

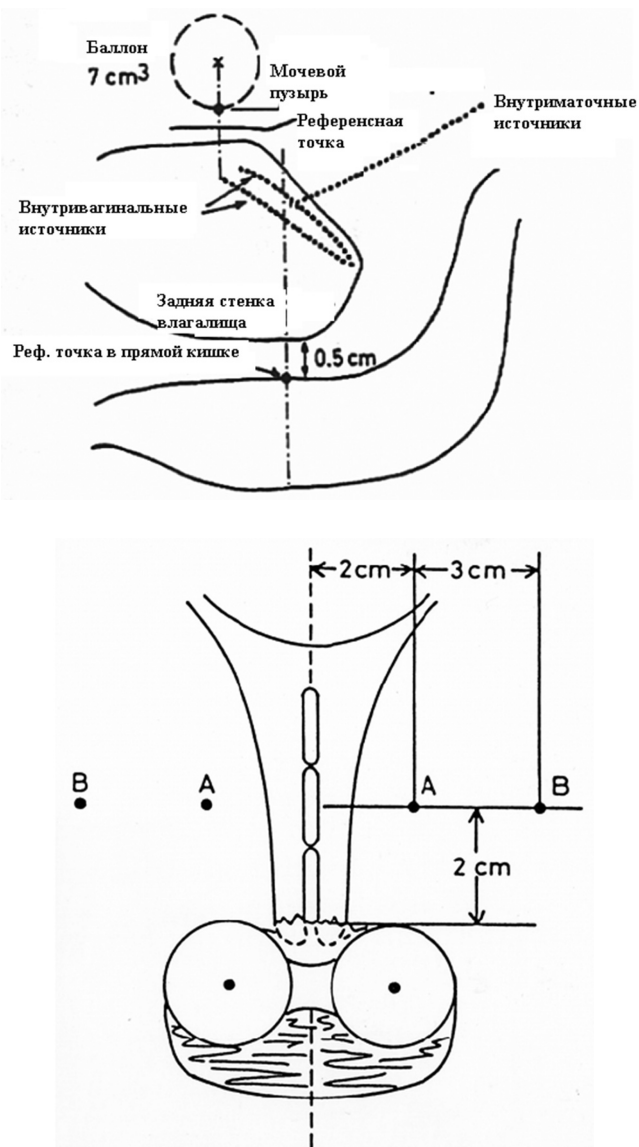


Рис. 4. Расположение точек А и В, согласно рекомендациям МКРЕ № 38 о положении референсных точек [6]

рование на основе двух взаимно ортогональных рентгенограмм после введения в матку системы эндостатов, катетера Фолея в мочевой пузырь и рентгеноконтрастного зонда в прямую кишку. На изображениях отмечали положение эндостатов, положение точек, характеризующих расположение мочевого пузыря и прямой кишки. Задание дозы проводили в системе координат, связанной с источниками облучения (в точках А, определяемых по Манчестерской системе). Также определяли дозовые нагрузки в точках В согласно рекомендациям МКРЕ № 38 о положении референсных точек (рис. 4) [6].

При внутриполостном облучении с планированием по ортогональным рентгенографическим изображениям индивидуальное задание формы дозового поля производили в соответствии с расположением критических органов. Однако в ряде случаев, например, при местнораспространенном опухолевом процессе РШМ, когда опухолевый объем имеет неправильную форму, часть облучаемого объема попадала в периферийную зону облучения [2].

В мировой практике принято согласованное решение о преимущественном использовании данных МРТ (как альтернатива КТ) при планировании ВЛТ, что позволяет определить расположение эндостатов в полости матки в трехмерном изображении по отношению к соседним структурам, предопределяя новый подход к планированию КЛТ РШМ. Поскольку Т2-взвешенное МРТ имеет высокое мягкотканное разрешение по сравнению с КТ-исследованием, некоторые группы международных экспертов опубликовали практические рекомендации для планирования ВЛТ РШМ на основе трехмерной реконструкции изображения с использованием МРТ [3–5].

В настоящее время во многих европейских странах планирование ВЛТ РШМ проводится по МРТ-изображениям. В ряде клиник, где нет возможности использовать МРТ, для планирования применяют КТ-изображения. К сожалению, в России и в странах СНГ, ВЛТ с трехмерным планированием по КТ/МРТ-изображениям представлена слабо, применяется только в некоторых клиниках и зачастую не на всем потоке пациентов, или не существует в принципе. Это связано с плохой технической оснащенностью современным оборудованием и отсутствием обучающих центров для врачей и медицинских физиков.

Оконтуривание объемов и органов риска

Отдельное внимание следует уделить определению объемов мишени, на которые производится предписание дозы. В соответствии с рекомендациями [3–5] следует выделить следующие моменты:

I. Для проведения дозиметрического планирования по КТ-изображениям GTV (макроскопически визуализируемый объем опухоли) оконтуривать не надо. Здесь учитывается только CTV (клинический объем мишени)

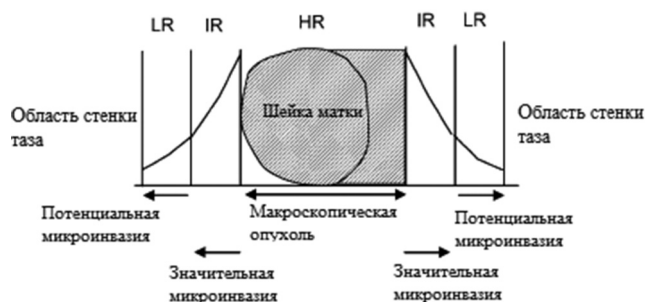


Рис. 5. Клинические объемы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса в соответствии с рекомендациями GYN GEC-ESTRO

или непосредственно мишень. В данном случае этот объем включает в себя шейку матки, тело матки и своды влагалища. Дно тела матки не включается в CTV, поскольку не является региональной зоной риска, исключением является распространение первичного опухолевого процесса на тело матки (чаще это нижняя треть тела матки), подтвержденное данными УЗИ/МРТ. Параметральная инфильтрация по данным КТ-изображений не визуализируется.

II. При проведении планирования по МРТ-изображениям следует придерживаться определенных понятий (рис. 5).

✓ HR CTV (CTV высокого риска) – область, включающая непосредственно опухоль и область возможного распространения процесса за пределы шейки (остаточная инфильтрация параметральной / паравезикулярной / параректальной клетчатки), определяемая при клиническом и бимануальном обследовании на момент проведения ВЛТ.

✓ IR CTV (CTV среднего риска) – включает в себя предполагаемое микроскопическое проявление опухолевого процесса и охватывает область HR CTV с запасом 5–15 мм.

Далее объемы-мишени на момент проведения ВЛТ выбираются следующим образом:

HR CTV включает в себя GTV и всю шейку матки, т.е. непосредственно остаточную опухоль шейки матки, визуализируемую на МРТ-сканах (так называемая серая зона);

IR CTV соответствует области первичного локального поражения, включая в себя объем HR CTV с дополнительными отступами от 5 до 15 мм в зависимости от предполагаемой микроинвазии с учетом первичного опухолевого объема в области влагалища, тела матки, пара-

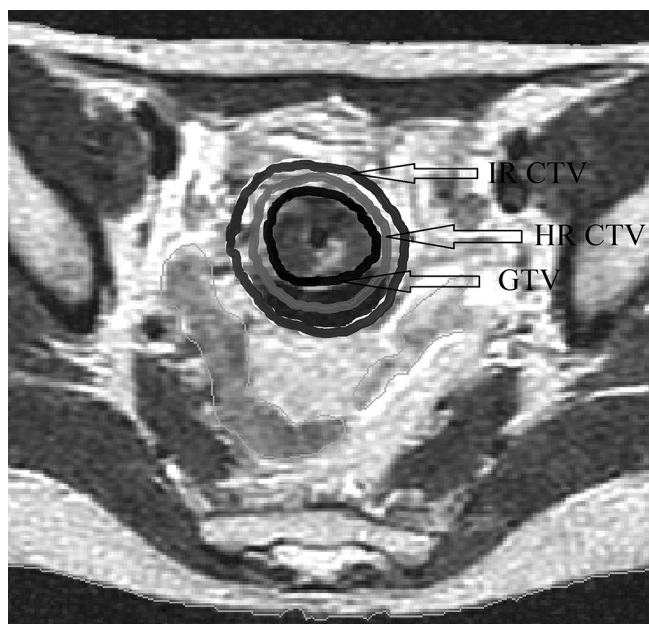


Рис. 6. МРТ-изображение с контурами объемов GTV, HR-CTV и IR-CTV

метрии, в области мочевого пузыря и прямой кишки (рис. 6).

Анализ изодозного распределения в плане облучения включает в себя оценку однородности распределения дозы в облучаемом объеме-мишени, геометрии аппликатора и положения референсной изодозы относительно критических органов. В данном случае по гистограммам доза-объем (ГДО) анализируется величина D_{90} , по изодозе, охватывающей 90 % объема мишени, что характеризует “дозу за фракцию” (рис. 7, 8). Исторически при планировании лечения с использованием рентгеновских 2D-снимков, доза предписывалась на точку нормировки А (Манчестерский формализм). Однако при переходе к ВЛТ с использованием последо-

Таблица 1
Толерантные дозы на объем 2 см³
органов риска
согласно рекомендациям GEC-ESTRO

Орган	Предел дозы EQD ₂ , Гр
Мочевой пузырь	90
Прямая кишка	70
Сигмовидная кишка	70

вательных КТ- или МРТ-изображений, терапевтическая доза предписывается на заданный объем (аналогично планированию при дистанционном облучении).

Дозовые нагрузки на критические органы

При проведении ВЛТ РШМ традиционно выделяют органы риска, в которых следует ограничивать лучевые нагрузки: мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишки. При оценке лучевых реакций со стороны указанных органов следует учитывать суммарную лучевую нагрузку, полученную при сочетанном облучении в единицах EQD₂ [7]. Согласно рекомендациям ESTRO, при планировании следует придерживаться ограничений, указанных в табл. 1 [3].

В том случае, когда невозможно получить план, при котором будут выполняться одновременно оба критерия (достаточное дозовое покрытие мишени при одновременном отсутствии превышения пределов лучевых нагрузок в органах риска) решение надо принимать для каждого пациента индивидуально (рис. 6, 7).

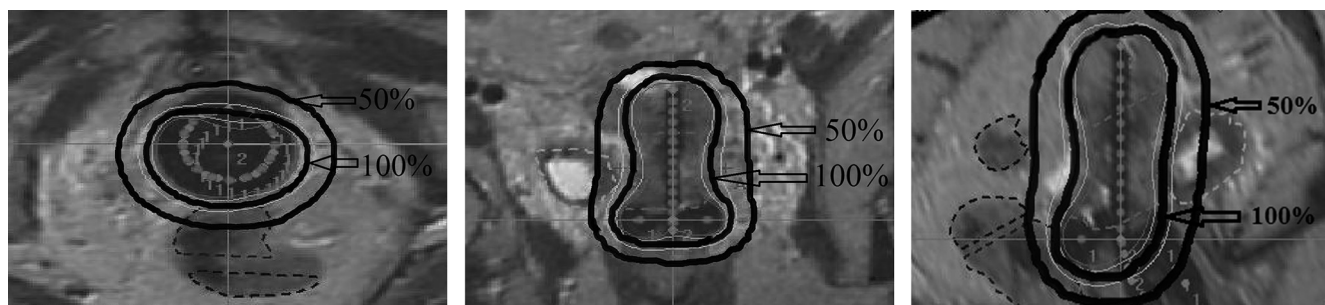


Рис. 7. Дозовое покрытие объема мишени с учетом расположения органов риска

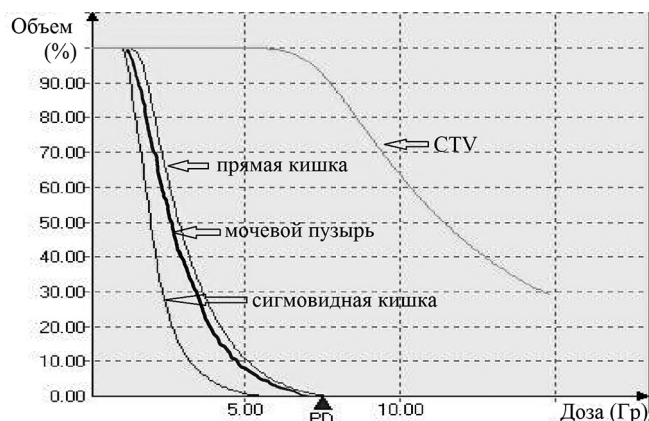


Рис. 8. Гистограмма доза-объем при планировании лечения

Режимы фракционирования и доза за фракцию

Наш многолетний опыт в лечении РШМ основан на режиме $4 \times 7,5$ Гр с интервалом 6 дней между фракциями, $EQD_2 = 43,8$ Гр. Данный режим хорошо себя зарекомендовал удовлетворительной переносимостью пациентами. Частота поздних циститов или ректитов зависела от применяемой методики дистанционного облучения, а также проведения химиотерапии, но в целом не превышала 10 % [7].

В настоящее время нет каких-либо однозначных показаний и нет консенсуса в пользу того или другого режима фракционирования дозы. В литературе содержатся данные о применении следующих режимов: 4 фракций по 7 Гр, 5 фракций по 6 Гр, 6 фракций по 5 Гр и 5 фракций по 5,5 Гр. Следует отметить, что величины доз за фракцию приведены в общем случае для первоначального нормирования по точкам А. При 3D-оптимизации значения доз, предписанных на объем мишени, могут быть больше или меньше в зависимости от дозиметрического планирования с учетом ограничения на дозы в органах риска.

Выводы

Методика трехмерного планирования ВЛТ в определенной последовательности с введением новых понятий и определений у больных РШМ в плане курса сочетанной лучевой терапии внедрена в клинику РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Это позволило получить более точное распределение заданной дозы с адекватным

охватом объема мишени с учетом используемого вида аппликатора, а также хороший локальный контроль при наблюдении за отдаленными результатами лечения больных РШМ без увеличения количества и выраженности лучевых повреждений [8].

Список литературы

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. 2015. № 1. С. 6–15.
2. Hatano K., Sakai M., Araki H. et al. Image-Guided radiation dosimetry for cervical cancer versus classical point A dosimetry // Radiother. Oncol. 2008. Vol. 88. № 2. P. 241.
3. Pruetter R., Haie-Meder C., van Limbergen E. et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology // Radiother. Oncol. 2006. Vol. 78. P. 67–77.
4. Vishwanathan A.N., Beriwal S., De Los Santos J.F. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy // Brachytherapy. 2012. Vol. 11. P. 47–52.
5. Hellebust T.A., Kirisits C., Berger D. Recommendations for gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy // Radiother Oncol. 2010. Vol. 96. P. 153–160.
6. Отчет МКРЕ 38 “Задание дозы и объема для отчета о внутриволостной терапии в гинекологии”. Рус. пер. в кн. “Контактная лучевая терапия”. Изд. АМФР. 2002. С. 55–63.
7. Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушкин М.И. Трехмерное планирование брахиотерапии рака шейки матки // Мед. радиол. и рад. безопасность. 2010. Т. 55. № 1. С. 24–30.
8. Кравец О.А. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза). Дисс. докт. мед. наук, РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2010 г. С. 115–147.

CERVIX CANCER 3D BRACHYTHERAPY METHODIC ASPECTS

*O.A. Kravets, O.V. Kozlov, A.A. Fedyanina, M.A. Kuznetsov, M.I. Nechushkin
N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia*

Brachytherapy is important part of radiotherapy for cervical cancer. The article presents the basic concepts, principles and methodology of brachytherapy cervical cancer.

Key words: *cervix cancer, brachytherapy*

E-mail: Kravetz_olga@mail.ru