

О.А. Кравец, Е.А. Романова, О.В. Козлов, А.В. Гаврилова, А.А. Белова, М.И. Нечушкин

Трехмерное планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки по КТ/МРТ изображениям

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Представлены собственные результаты трехмерного КТ/МРТ планирования брахитерапии (БТ) у 115 больных местнораспространенным раком шейки матки (РШМ) T2b-3bN0-1M0. Цель исследования - оценка различий визуализации объемов мишени опухоли и органов риска на момент их оконтуривания для дозиметрического планирования и проведения БТ РШМ с использованием КТ и МРТ.

Результаты исследования выявили, что применение МРТ изображений для дозиметрического планирования дозового распределения на заданный объем мишени опухоли шейки матки является наилучшим методом визуализации мягкотканого компонента опухолевого процесса в сравнении с КТ изображениями, позволяет дифференцированно визуализировать шейку и тело матки, непосредственно опухолевый объем. Нами отмечено статистически значимо более четкое оконтуривание объема HR-CTV по МРТ в сравнении с КТ изображениями (32,9 см³ против 45,9 см³, соответственно, $p = 0,0002$), что является важным для локального контроля за опухолевым процессом. Оконтуривание органов риска (мочевой пузырь и прямая кишка) по МРТ изображениям позволяет более четко визуализировать контуры, что статистически значимо снижает дозовую нагрузку при индивидуальном дозиметрическом планировании в контрольном объеме D2cc, т.е. минимальная дозовая нагрузка в 2 см³ органа риска: СД D2cc для мочевого пузыря составила 24,3 иГр по МРТ против 34,8 иГр по КТ ($p = 0,045$); СД D2cc для прямой кишки - 18,7 иГр по МРТ против 26,8 иГр по КТ ($p = 0,046$). Это является прогностически важным этапом, позволяющим предупредить проявление лучевых повреждений.

Ключевые слова: рак шейки матки, внутривидовая лучевая терапия, брахитерапия, 3D планирование КТ/МРТ

В настоящее время стандартом лечения распространенного рака шейки матки (РШМ) является химиолучевая терапия с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² на фоне

конформной дистанционной лучевой терапии с последующей брахитерапией (БТ) - внутривидовое облучение с трехмерным дозиметрическим планированием [1]. Эта методика позволяет подвести дозу на объем-мишень HR-CTV до суммарной дозы СД 85-95 Гр при толерантных уровнях нагрузки на критические органы.

В течение последнего десятилетия в мировой клинической практике принято консенсусное решение о преимущественном использовании данных МРТ (как приемлемая альтернатива КТ) при трехмерном планировании брахитерапии, что позволяет определить расположение эндостатов в полости матки в пространстве по отношению к соседним анатомическим структурам и произвести оконтуривание объема опухоли на момент проведения БТ, предопределяя новый подход к планированию внутривидового облучения РШМ. Поскольку T2-взвешенное МРТ изображение имеет высокое мягкотканное разрешение по сравнению с рентгеновским КТ-исследованием, гинекологическая группа GEC-ESTRO и группа исследователей [4, 6, 7, 14, 16, 20] опубликовали практические рекомендации для планирования БТ HDR в лечении РШМ на основе трехмерной реконструкции изображения с использованием МРТ. Концепция БТ под контролем КТ или МРТ визуализации позволяет проводить прецизионное облучение опухоли шейки матки, тем самым увеличить эффективность лечения и снизить частоту возникновения лучевых осложнений [2, 3, 5, 9-13, 15, 17-19].

Таким образом, на сегодняшний день БТ под контролем МРТ визуализации является наиболее перспективным методом лечения РШМ, а эффективность его применения активно обсуждается в мировой литературе.

Целью данной работы явилась оценка различий визуализации объемов-мишени опухоли и органов риска на момент их оконтуривания для дозиметрического планирования и проведения БТ РШМ с использованием КТ и МРТ.

Материалы и методы

На 1 этапе всем больным РШМ проводилась конформная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования РД 2 Гр до СД 50 Гр на фоне еженедельного введения химиотерапии по схеме цисплатин

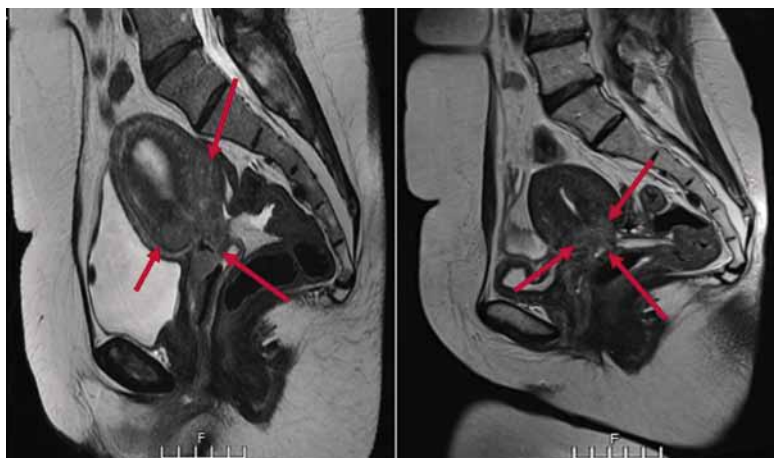


Рис. 1. МРТ опухоли шейки матки до лечения (а) и перед БТ (б) (указан стрелками)

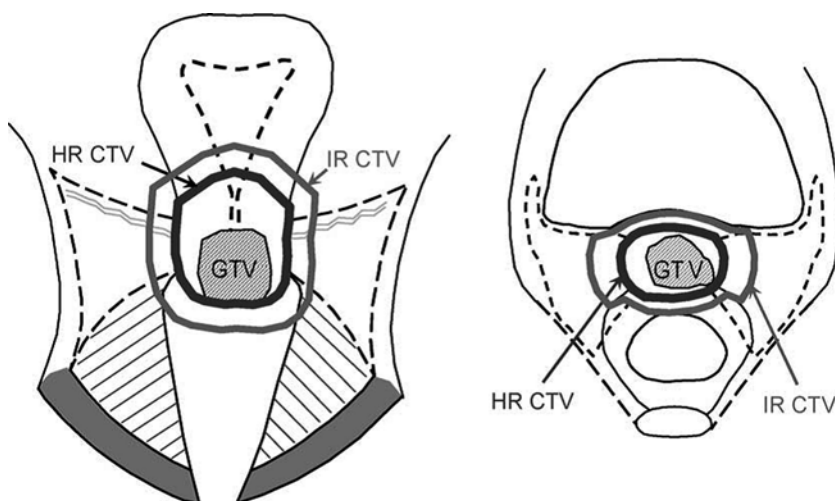


Рис. 2. Определение GTV, HR-CTV и IR-CTV для планирования ВПЛТ при РШМ

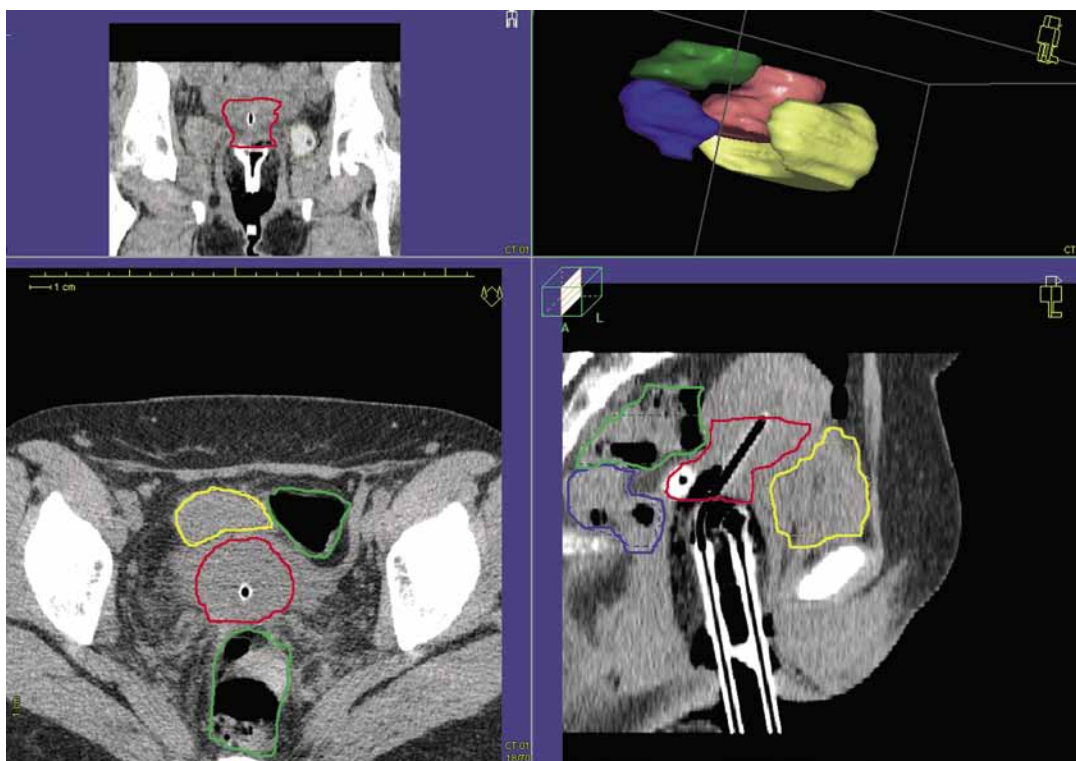


Рис. 3. Контуры объемов опухоли шейки матки при планировании по МРТ изображениям (фиолетовым цветом обозначен GTV, красным - HR-CTV, оранжевым - IR-CTV, желтым - мочевого пузыря, зеленым - сигмовидная кишка, синим - прямая кишка)

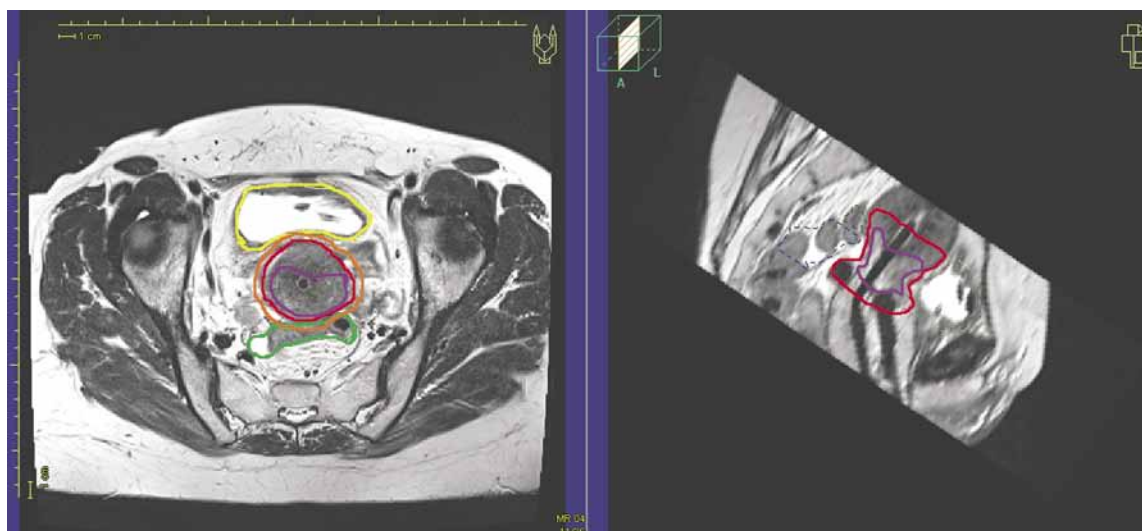


Рис. 4. Пример оконтуривания по КТ изображениям (красный цвет – HR-CTV, желтый – мочевой пузырь, синий – прямая кишка, зеленый – сигмовидная кишка)

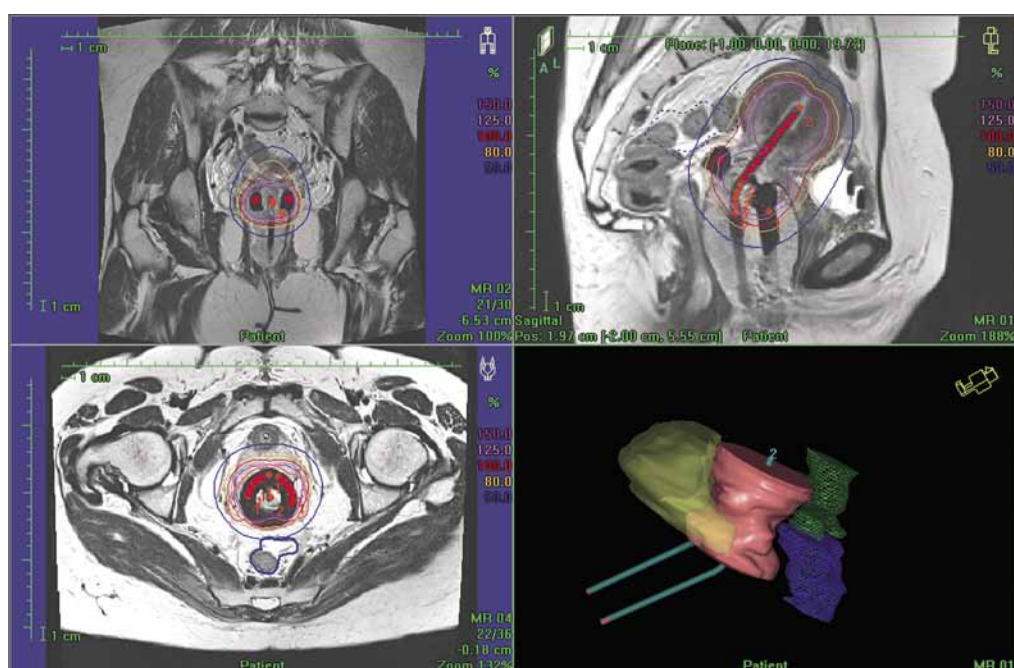


Рис. 5. Изодозное распределение при планировании брахитерапии (примечание: линия красного цвета отображает 100% дозное покрытие мишени, желтого – 80%, синего – 50%) и 3-D реконструкция объема облучения и критических органов

40 мг/м². На 5 неделе проведения дистанционной лучевой терапии с целью оценки остаточного объема опухоли шейки матки всем больным проводилось контрольное МРТ исследование области малого таза, зон регионарного метастазирования (рис.1). На 2 этапе проводилась БТ (внутриполостное облучение) с трехмерным дозиметрическим планированием по КТ или МРТ изображениям на аппарате MicroSelectron HDR (¹⁹²Ir).

Перед выбором определенного типа системы аппликатора для конкретной больной оценивали анатомо-патологическую ситуацию при ректовагинальном осмотре пациентки: определялся остаточный опухолевый объем шейки матки на момент планируемой БТ, выраженность сводов, длина полости матки при предварительном зондировании. Дополнительная информация об остаточном объеме опухоли шейки матки нами анализировалась по предварительно произведенной МРТ органов малого таза на момент окончания курса дистанционного облучения. Оценивалась сте-

пень резорбции опухолевого процесса в первичном очаге по сравнению с МРТ на диагностическом этапе.

В нашем исследовании с учетом имеющихся возможностей у всех больных использовался маточный эндостат с различными углами наклона по центральной оси 30°, 45° и 60° с кольцевым влагалищным аппликатором различного диаметра (26 мм, 30 мм, 34 мм). Представлены как МРТ совместимые варианты из пластика, так и из стали.

Введение эндостатов в полость матки проводилось под общей седацией с целью обеспечения хорошей релаксации тазовой мускулатуры, обеспечения комфортности для больной и облегчения введения эндостата для врача. Перед введением аппликаторов устанавливался катетер Фолея в мочевой пузырь с контрастированием последнего 1,5-2 мл 76% урографина для проведения последующего КТ исследования или 5 мл физиологического раствора в случае МРТ. Под общей анестезией цервикальный канал расширялся расширителями Гегара до № 5-6. В полость матки

вводился маточный эндостат выбранной длины, затем кольцевой аппликатор в своды влагалища, которые фиксировались между собой замком. С целью уменьшения дозовой нагрузки на мочевой пузырь и прямую кишку и для обеспечения жесткой иммобилизации аппликаторов проводилась тампонада влагалища.

Следующий этап - топометрическая подготовка с использованием КТ или МРТ. В случаях проведения КТ органов малого таза – расстояние между срезами составило 2,5 мм, при МРТ – 3 мм. Преимущества для визуализации имели МРТ T2-взвешенные изображения органов малого таза, которые получали как минимум в трех проекциях.

На сериях КТ/МРТ изображений определяли остаточный опухолевый объем шейки матки и органы риска (мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку) в соотношении с установленной системой аппликатора соответственно в трех проекция снимков – аксиальной, сагитальной и коронарной.

Информация передавалась на систему планирования Opcentra Brachy. После чего производилось оконтуривание опухоли шейки матки и критических органов по КТ/МРТ изображениям согласно рекомендациям GEC-ESTRO (рис. 2).

По МРТ изображениям выделяли:

- GTV – макроскопически видимую опухоль шейки матки на сканах.
- HR-CTV (high risk, зона высокого риска) – зона, включающая опухоль шейки матки и возможное распространение опухоли за пределы шейки (остаточная инфильтрация параметральной/паравезикальной/параректальной клетчатки)
- IR-CTV (Intermediate risk, зона промежуточного риска) – микроскопическое распространение опухолевого процесса, охватывающая HR-CTV с запасом.

Критические органы: мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку (рис. 3)

При проведении оконтуривания объема шейки матки по КТ-изображениям GTV не визуализируется, в связи с этим оконтуривать данный объем не представляется возможным. Здесь учитывали только HR-CTV (рис. 4).

Учитывалось распространение опухолевого процесса шейки матки на нижнюю треть тела матки, которое включалось в объем HR-CTV (при планировании по КТ) или GTV + HR-CTV (при планировании по МРТ).

В ходе оценки адекватности дозиметрического планирования дозового распределения в заданном объеме опухоли (рис.5), нами анализировались интегральные гистограммы дозы-объем (ГДО) по величинам D90, характеризующие минимальную дозу в выбранном объеме; V100 для GTV, HR-CTV, IR-CTV; а также для D 1cc, D 2cc мочевого пузыря и прямой кишки:

- D100 – максимальная изодоза, охватывающая всю мишень; величина описывает минимальную дозу в заданной мишени;
- D90 – величина равная значению изодозы, которая охватывает 90% мишени;
- V100 – индекс охвата 100% изодозой объема мишени; отношение объема мишени, охваченной 100% изодозой ко всему объему мишени;
- D1cc – величина, показывающая минимальную дозу в 1 см³ органа риска;
- D2cc – величина, показывающая минимальную дозу в 2 см³ органа риска [4, 6, 7, 12, 16, 20].

Согласно рекомендациям ESTRO [8] при планировании придерживались толерантных доз на критические органы, указанных в табл.1.

В случае, когда не удавалось оптимизировать план дозового распределения, при котором невозможно одновременно получить достаточное дозовое покрытие заданного

Таблица 1. Толерантные дозы на критические органы

Орган	Предел дозы EQD2, Гр
Мочевой пузырь	90
Прямая кишка	75
Сигмовидная кишка	75

Таблица 2. Дозы на мишень при 3-D планировании брахитерапии

Показатели	КТ	МРТ	Достоверность
РД D90, Гр	7,65 (6,1-9,1)	7,63 (5,96-10,4)	P=0,89
СД D90, иГр	44,9 (32,7-56,6)	45 (31,7-71,4)	P=0,94
V100, %	90	91,1	P=0,92

Таблица 3. Дозы на критические органы при 3D планировании ВПЛТ

	Мочевой пузырь	Прямая кишка
	СД D2cc, иГр	СД D2cc, иГр
КТ	34,8	26,8
МРТ	24,3	18,7
Достоверность	P=0,045	P=0,046

объема мишени и отсутствие превышения пределов лучевой нагрузки на критические органы, решение принимали индивидуально для каждой пациентки, а также проводилась коррекция дозиметрического планирования при следующем сеансе облучения с повторной топометрической подготовкой [8]. Для проведения сеанса лечения, параметры плана облучения отправлялись на станцию управления.

Анализ данных дозового распределения для проведения сеансов брахитерапии больным РШМ с использованием трехмерных КТ/МРТ изображений позволило получить более точное дозовое распределение заданной дозы в облучаемом объеме, подвести максимальную терапевтическую дозу ко всему объему опухоли при минимальной нагрузке на критические органы.

Результаты

В исследование включено 115 пациенток РШМ IIb-IIIb стадий, которым проведена конформная лучевая терапия на область малого таза, зоны регионарного метастазирования до СД 50 Гр с последующей БТ под контролем визуализации по КТ (n=41) или МРТ (n=74) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2011 по 2015 гг.

Нами проведен сравнительный анализ дозового распределения на объем мишень и критические органы на этапе БТ под контролем визуализации КТ или МРТ исследований.

Отмечен адекватный дозиметрический охват опухоли на момент проведения БТ при обоих исследованиях. Средний объем HR-CTV при оконтуривании по КТ изображениям оказался достоверно выше, чем по МРТ: 45,9 см³ против 32,9 см³, соответственно (p=0,0002). Средняя разовая и суммарная дозы на мишень HR-CTV

D90 статистически значимо не отличались при планировании дозового распределения и составили по КТ РД 7,65 Гр и СД 44,9 иГр; по МРТ – РД 7,63 Гр и СД 45,0 иГр ($p=0,89$ и $p=0,94$, соответственно). Средний охват V100 статистически значимо не отличался: при КТ 90,0% и МРТ 91,1% ($p=0,92$) (табл. 2).

Получены статистически значимые различия при анализе суммарных доз на критические органы: мочевого пузыря и прямую кишку. Так, среднее значение СД D2cc на мочевой пузырь при оконтуривании по МРТ изображениям составили 24,3 иГр, а по КТ – 34,8 иГр ($p = 0,045$). Аналогичная тенденция наблюдается и при оконтуривании прямой кишки - 26,8 иГр против 18,7 иГр ($p= 0,046$), соответственно (табл. 3).

Выводы

1. Проведение топометрической подготовки больных РШМ для брахитерапии с использованием трехмерных КТ/МРТ изображений позволяет получить точное дозовое распределение заданной дозы в облучаемом объеме. Это предопределяет качество проводимой брахитерапии.

2. Применение МРТ изображений в практической деятельности как топометрический этап для дозиметрического планирования дозового распределения на заданный объем мишени опухоли шейки матки для БТ, является наилучшим методом четкой визуализации контура мягкотканого компонента опухолевого процесса в сравнении с КТ изображениями, позволяет дифференцированно визуализировать шейку и тело матки. Нами отмечено статистически значимо более четкое оконтуривание объема HR-CTV по МРТ изображениям по сравнению с КТ, что является важным для локального контроля за опухолевым процессом.

3. Оконтуривание органов риска (мочевого пузыря и прямая кишка) по МРТ изображениям в сравнении с КТ позволяет более четко визуализировать контуры, что статистически значимо снижает дозовую нагрузку при индивидуальном дозиметрическом планировании в контрольном объеме D2cc, т.е. минимальная дозовая нагрузка в 2 см³ органа риска. Это является прогностически важным этапом, позволяющий предупредить проявление лучевых повреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) // В.М. Моисеенко и соавт. – М.: Общество онкологов-химиотерапевтов. – 2014. – С. 138-146.
2. Chargari C., Magné N., Dumas I. et al. Physics contributions and clinical outcome with 3D-MRI-based pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical

- cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 74(1). – P. 133-139.
3. Charra-Brunaud C., Levitchi M., Delannes M. Clinical results of a french prospective study of 3D brachytherapy for cervix carcinoma. Dosimetric // *Radiother Oncol.* – 2011. – Vol. 99. – P. 57.
4. Dimopoulos J., Petrow P., Tanderup K. et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy // *Radiother Oncol.* – 2012. – Vol. 103(1). – P. 113-122.
5. Gill B.S., Kim H., Houser C.J. et al. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: the University of Pittsburgh experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 91(3). – P. 540-547.
6. Haie-Meder C., Potter 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 // *J. Radiother Oncol.* – 2005. – Vol. 74 (3). – P. 235-245.
7. Hellebust T.P., Kirisits C., Berger D. et al. Recommendations from 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(2). – P. 153-160.
8. ICRU report № 89 Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy For Cancer of the Cervix. Prepared in collaboration with Groupe Europe' en de Curie the' rapie – European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) (Published June 2016) // *Journal of the ICRU.* – 2013. – Vol. 13. – № 1. – 274 p.
9. Ken Yoshida, Hideya Yamazaki, Satoaki Nakamura et al. Role of vaginal pallor reaction in predicting late vaginal stenosis after high-dose-rate brachytherapy in treatment-naive patients with cervical cancer // *Gynecol Oncol.* – 2015. – Vol. 26(3). – P. 179-184.
10. Kirchheiner K., Nout R.A., Tanderup K. et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 89(1). – P. 88-95.
11. Krishnatry R., Patel F.D., Singh P. et al. CT or MRI for image-based brachytherapy in cervical cancer // *Jpn J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 42(4). – P. 309-313.
12. Lee L.J., Das I.J., Higgins S.A. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy // *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11. – P. 53-57.
13. Lindegaard J.C., Fokdal L.U., Nielsen S.K. et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective // *Acta Oncol.* – 2013. – Vol. 52(7). – P. 1510-1519.
14. 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.

15. Nomden C.N., A.A. de Leeuw, Roesink J.M. et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: a single institution experience // *Radiother Oncol.* – 2013. – Vol. 107. – P. 69–74.
16. Potter R., Haie-Meder C., Van Limbergen E. et al. GEC ESTRO Working Group. 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 // *J. Radiother Oncol.* – 2006. – Vol. 78(1). – P. 67-77.
17. Potter R., Georg P., Dimopoulos J.C. et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer // *Radiother Oncol.* – 2011. – Vol. 100(1). – P. 116–123.
18. Rijkmans E.C., Nout R.A.. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 135(2). – P. 231-238.
19. Tharavichitkul E., Chakrabandhu S., Wanwilairat S. et al. Intermediate-term results of image-guided brachytherapy and high-technology external beam radiotherapy in cervical cancer: Chiang Mai University experience // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 130. – P. 81–85.
20. Viswanathan A.N., Thomadsen B. American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles // *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11(1). – P. 3 – 46.

*O.A. Kravets, E.A. Romanova, O.V. Kozlov,
A.V. Gavrilova, A.A. Belova, M.I. Nechushkin*

Three-dimensional planning of brachytherapy for locally advanced cervical cancer by CT/MRI images

N.N. Blokhin National Medical Research Center of
Oncology
Moscow

We present our results of 3D CT/MRI brachytherapy (BT) planning in 115 patients with locally advanced cervical cancer T2b-3bN0-1M0. The aim of this study was to assess the differences in the visualization of tumor target volumes and risk organs during the 3D CT/MRI BT. The results of the study revealed that the use of MRI imaging for dosimetric planning of dose distribution for a given volume of a cervical tumor target was the best method of visualization of the soft tissue component of the tumor process in comparison with CT images, it allowed to differentially visualize the cervix and uterine body, directly the tumor volume. Mean D90 HR-CTV for MRI was 32.9 cm³ versus 45.9 cm³ for CT at the time of first BT, $p = 0.0002$, which is important for local control of the tumor process. The contouring of the organs of risk (bladder and rectum) through MRI images allows for more clearly visualizing the contours, which statistically significantly reduces the dose load for individual dosimetric planning in the D2cc control volume, i.e. the minimum dose of 2 cm³ of the organ of risk: D2cc for the bladder was 24.3 Gy for MRI versus 34.8 Gy on CT ($p = 0.045$); D2cc for the rectum - 18.7 Gy for MRI versus 26.8 Gy for CT ($p = 0.046$). This is a prognostically important stage in promising local control, which allows preventing manifestation of radiation damage.

Key words: cervix cancer, intracavitary radiotherapy, brachytherapy, 3D CT/MRI planning

Поступила в редакцию 30.03.2018 г.