

# ПЛАНИРОВАНИЕ БРАХИТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПО КТ-ИЗОБРАЖЕНИЯМ

**А.В. Дубинина<sup>1</sup>, О.В. Козлов<sup>2</sup>, М.В. Черных<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ПЭТ-Технолоджи, г. Подольск

**Цель исследования.** Провести анализ литературных данных о современных принципах проведения брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки по КТ-изображениям.

**Материалы и методы.** Обзор включает анализ статей, представленных в базе данных PubMed.

**Результаты.** Брахитерапия (БТ) играет ключевую роль в курсе сочетанной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком шейки матки. Брахитерапия, основанная на МРТ-визуализации, развита, популярна и широко распространена в США и странах Европы. Определение объема мишени и критических органов, по данным МРТ, приводит к улучшению клинических результатов лечения и снижению токсичности. Широкое использование данного метода визуализации при брахитерапии в России ограничено в связи со сложной логистикой и недостаточным материально-техническим обеспечением клиник. Поэтому зачастую брахитерапия рака шейки матки проводится по КТ-изображениям. В статье представлены принципы проведения брахитерапии по КТ-изображениям.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, конформная лучевая терапия, внутрисполостная лучевая терапия, внутритканевая лучевая терапия, брахитерапия.

## PLANNING OF BRACHYTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER BASED ON CT SCAN IMAGES

**A.V. Dubinina<sup>1</sup>, O.V. Kozlov<sup>2</sup>, M.V. Chernykh<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> PET-Technology, Podolsk

**Objective of the study** is to carry out an analysis of literature data on the current principles of performing brachytherapy for locally advanced cervical cancer based on CT scan images.

**Materials and Methods.** The review comprises the analysis of the articles submitted in PubMed database.

**Results.** Brachytherapy (BT) plays a key role in a course of combined chemoradiation therapy in patients with locally advanced cervical cancer. Brachytherapy based on MRI visualization is advanced, popular, most common and has gained wide acceptance in the USA and European countries. Determining of target volume and critical organs based on MRI data, leads to improving of clinical outcomes of the treatment and to reduced toxicity. An extensive use of this visualization technique in brachytherapy is limited in Russia due to challenging logistics and insufficient logistical and procurement support of the clinics. Therefore, brachytherapy for cervical cancer is performed generally based on CT scan images. The paper introduces the principles of performing brachytherapy based on CT scan images.

**Keywords:** cervical cancer, conformal radiation therapy, interstitial radiation therapy, brachytherapy.

**Введение.** Брахитерапия (БТ) играет ключевую роль в курсе сочетанной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком шейки матки (РШМ). БТ под контролем

МРТ-визуализации развита, популярна и широко распространена в США и странах Европы. Выбор объема мишени и доз, по данным МРТ, привел к улучшению клинических

результатов лечения и снижению токсичности [1, 2, 3, 4]. Применимость данного метода визуализации в России ограничена в связи с недостаточным материально-техническим обеспечением клиник, поэтому в настоящий момент следует сделать акцент на планировании сеанса брахитерапии по КТ-изображениям. Имеются исследования, которые показывают, что при планировании сеанса БТ по КТ-изображениям идет завышение объема и ширины мишени и недооценка объема HR-CTV по направлению к телу матки [5, 6].

Определение ширины и высоты CTV-HR по КТ изображениям представляет собой сложную задачу, на которую приходится основные неопределенности и индивидуальные вариации в оконтуривании мишени. Таким образом, перед нами стоит задача добиться точного и однородного определения объема мишени, обеспечить воспроизводимость предписанных доз и предоставить структурированный отчет о сеансе лечения.

**Планирование лечения.** При планировании курса БТ по КТ изображениям следует придерживаться определенных понятий, которые утверждены и выделены в ICRU 89, основанные на рекомендациях GEC-ESTRO и прошедшие клиническую проверку в исследованиях retroEMBRACE и EMBRACE.

Для точного планирования сеанса БТ необходимо ведение документации с фиксацией в диаграммах объемов GTV-Tinit, GTV-Tres, CTV-THR, в которых отмечаются высота, ширина и толщина опухолевого образования, а также наличие/отсутствие параметрального распространения:

- GTV-Tinit — первичная опухоль на момент первичной диагностики);
- GTV-Tres — остаточная макроскопическая опухоль на момент проведения БТ;
- CTV-THR, CTV высокого риска, который включает в себя всю шейку матки, а также предполагаемое распространение в параметрий, тело матки и влагалище. Этот объем несет наибольший риск возобновления опухолевой трансформации;
- CTV-IR — область, объединяющая CTV-THR и возможную микроинвазию;

- NMD (Near Maximum Distance) — новый введенный параметр, который показывает ответ опухоли на лечение в области параметриев и позволяет категоризировать пациентов в зависимости от ответа на лечение. NMD на момент первичной диагностики и на момент проведения БТ важны для определения и формирования контура HR-CTV и выбора метода БТ (только внутрисполостная БТ или внутрисполостная БТ с внутритканевым компонентом) [7].

При оконтуривании по КТ изображениям выделение объема GTV не рекомендуется. Однако GTV-Tres может быть определена на КТ при небольших остаточных опухолях, ограниченных шейкой матки.

**Брахитерапия по КТ-изображениям.** Из-за ограниченной визуализации мягких тканей КТ исследование значительно уступает МРТ и, следовательно, не подходит для оценки размеров GTV, исключением является РШМ T1b1 стадии, где оценка по данным КТ дает сопоставимые результаты [8]. КТ органов малого таза используется для определения наружных размеров шейки матки, тела матки, параметриев, границ с прямой кишкой и сигмовидной кишкой, мочевого пузыря и влагалища. В мочевой пузырь устанавливается катетер Фолея, вводится 20–50 мм физиологического раствора с контрастом для достижения адекватного оконтуривания внешней стенки органа. Также разбавленный контраст (10–15 мл) можно вводить в ректо-сигмовидный отдел. КТ изображения должны проходить с толщиной среза менее 3 мм и должны быть выполнены предпочтительно в артериальную фазу.

Для планирования сеанса БТ важно определить ответ опухоли на проведенную дистанционную химиолучевую терапию. Необходимо оценить исходный GTV и остаточный GTV на момент проведения БТ (по данным бимануального осмотра, данным УЗ-исследования и МРТ), выделить пациента в определенную категорию (табл. 1) — БТ I, БТ II, БТ III, БТ IV, в зависимости от ответа опухоли на проведенное лечение и топографии опухоли на момент проведения БТ) [7].

### Категории брахитерапии

#### Определение объемов

**Определение ширины CTV-THR** по данным КТ исследования является наиболее сложным этапом в оконтурировании. Оценка ширины CTV-THR по КТ основана на данных NMD Right и NMD left на момент первичной диагностики и на момент проведения БТ (указывается в мм.).

У пациенток категории БТ без признаков остаточной опухоли или с остаточной опухолью, ограниченной шейкой матки, клинический контур шейки матки в боковом направлении, независимо от отклонений, выявленных при КТ, должен быть оконтурен как ширина.

У пациенток II–IV категории БТ при оконтурировании необходимо включать дополнительные границы в 3–5 мм, в зависимости от первичного распространения опухоли.

**МРТ (на этапе диагностики) — БТ по КТ.** В данной ситуации, когда мы располагаем такими данными, ширина CTV-THR оконтуривается с учетом результатов, полученных в рамках диагностического МРТ. При этом ширина NMD не должна превышать размеры NMD, установленные на момент диагностики. Ширина CTV-THR по КТ должна быть точной и не должна включать дополнительные поля для учета неопределенностей. ТРУЗИ в реальном времени во время проведения БТ приво-

дит к более точному определению ширины CTV-THR.

**МРТ (на этапе диагностики) — МРТ перед БТ — БТ по КТ.** Данная ситуация является наиболее приближенной к «золотому стандарту» проведения БТ. МРТ перед БТ проводится за несколько дней до БТ. МРТ выявляет остаточную опухоль шейки матки, остаточную патологическую ткань, эти данные переносятся в систему планирования, объединяются с КТ исследованием с установленным аппликатором.

**Определение верхней и нижней границы CTV-THR.** Если вовлечения влагалища нет, то ориентиром нижней границы является сам аппликатор. Определение нижней границы должно основываться на точном гинекологическом осмотре и данных дополнительных методов обследования. Поля могут быть расширены на несколько мм вниз и до 2 см по окружности. Однако длина и окружность не должны превышать вагинального распространения на момент первичной диагностики. При КТ планировании точная оценка верхнего края невозможна. Если применяется МРТ перед БТ и остаточная опухоль GTV находится только в пределах шейки матки, то допустим край в 5–10 мм за пределами надвлагалищной части шейки матки в качестве верхнего края для CTV-THR по КТ. Если в арсенале имеется только МРТ на момент первичной диагностики, то верхний

Таблица 1

### Категории брахитерапии

Категория БТ	Шейка матки	Параметрии	Влагалище	Тело матки	Мочевой пузырь/ прямая кишка
I БТ	Нет остаточной опухоли, либо остаточная опухоль ограничена шейкой матки	Нет остаточной опухоли	Нет остаточной опухоли, либо остаточная опухоль менее 2 см в верхней трети влагалища	Нет остаточной опухоли/либо остаточная опухоль в проксимальной трети перешейка	Стенки и слизистые оболочки не поражены
II БТ	Значительная остаточная опухоль	Опухоль не доходит до стенок таза	Остаточная опухоль в пределах верхней трети влагалища	Остаточная опухоль не выше середины тела матки	Слизистые оболочки не поражены
III БТ	Значительная остаточная опухоль	Остаточная опухоль в параметриях	Остаточная опухоль в средней и нижней трети влагалища	Остаточная опухоль достигает дистальной части тела матки	Слизистые оболочки не поражены
IV БТ	Любая остаточная опухоль	Остаточная опухоль доходит до стенок таза	Остаточная опухоль в верхней, средней и нижней трети влагалища	Опухоль достигает дна тела матки	Слизистые оболочки мочевого пузыря и прямой кишки вовлечены

край GTV на момент первичной диагностики является верхней границей CTV-TNR по КТ.

**Органы риска.** Необходимо оконтуривать прямую кишку, сигмовидную кишку, мочевой пузырь, кишечник. Анальный канал, уретра и влагалище оконтуриваются, когда целевой объем и распределение дозы находится в непосредственной близости.

На сегодняшний день выбор режима фракционирования БТ, при котором будет возможным подведение максимальной дозы к объему мишени при минимальном воздействии на окружающие нормальные органы и ткани за максимально короткий период времени, является одной из важных задач для клинициста.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен многолетний опыт фракционирования БТ в режиме гипофракционирования 4 фракции с предписанной дозой 7,5 Гр и интервалом 5–6 дней между фракциями. С мая 2014 года в отделении радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработан и внедрен в лечебную практику ускоренный режим фракционирования БТ: 4 фракции с предписанной дозой 7 Гр на 1, 2 и 8, 9 дни лечения. Ускоренный режим фракционирования БТ позволил улучшить локальный контроль больных распространенным раком шейки матки у молодых женщин без увеличения количества постлучевых осложнений в условиях сокращения продолжительности курса лучевой терапии на 13 дней. В нашем отделении всем больным местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) проводится МРТ органов малого таза, как на этапе диагностики, так и после

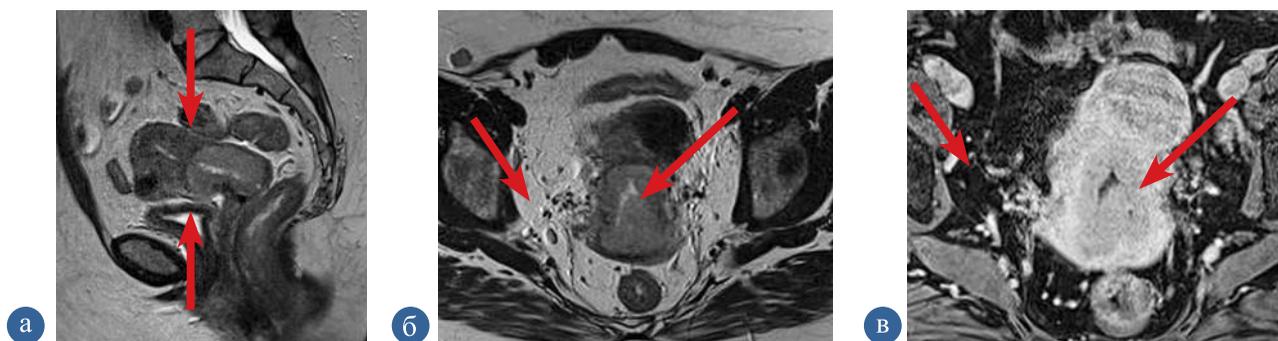
первого этапа лечения — дистанционной конформной лучевой/химиолучевой терапии. Планирование сеанса брахитерапии осуществляется по КТ изображениям, что является наиболее приближенным вариантом к «золотому стандарту» проведения брахитерапии у больных МРРШМ.

Согласно клиническому протоколу EMBRACE II, на первом этапе лечения всем больным МРРШМ проводится дистанционная конформная лучевая терапия на область малого таза и зон регионарного метастазирования РД — 1,8 Гр до СД — 45 Гр с интегрированным бустом на пораженные лимфатические узлы малого таза РД — 2,2 Гр до СД — 55 Гр и пораженные парааортальные лимфатические узлы РД — 2,3 Гр до СД — 57,5 Гр. Лечение осуществляется на фоне еженедельного введения Цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> [9]. С целью создания оптимального плана лечения и выбора режима фракционирования БТ мы оцениваем эффект от ДЛТ, выявляем пациенток с полной ремиссией, частичной ремиссией в виде хорошего и плохого ответа и больных, не ответивших на проведенное лечение. В зависимости от этого пациентки выделяются в группу БТ I–IV.

На трех клинических примерах рассмотрим три варианта ответа опухоли от этапа дистанционной конформной лучевой терапии. В зависимости от полученного ответа выбиралась методика БТ.

#### *Брахитерапия у пациенток I категории*

На МРТ-изображениях (рис. 1а, 1б, 1в) показано первичное распространение опухолевого процесса у больной К., 33 лет, РШМ IIВ



**Рис. 1.** Первичное распространение опухоли шейки матки IIВ стадии на МРТ изображениях а) саггитальный срез б) трансверсальный срез в) режим динамического контрастирования



**Рис. 2.** МРТ исследование после курса дистанционной химиолучевой терапии: а) сагиттальный срез; б) трансверсальный срез

стадии. 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 была проведена ДЛТ на область малого таза и зон регионарного метастазирования РД — 1,8 Гр до СД — 45 Гр, лечение проходило на фоне еженедельного введения Цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> (5 введений). После этапа конформного облучения пациентке было проведено МРТ-исследование органов малого таза (рис. 2а, 2б), по данным которого получен полный ответ опухоли на проводимую терапию, остаточная опухоль не определялась.

Учитывая первичное опухолевое распространение, полный ответ опухоли на проводимую терапию, пациентке была проведена БТ в ускоренном режиме фракционирования дозы с предписанной РД на D90 HR-CTV — 7 Гр, лечение осуществлялось в 1, 2 и 8, 9 дни. СД на CTV-TNR от двух этапов лечения у данной пациентке составила 85 иГр.

### **Брахитерапия у пациенток III категории**

На МРТ-изображениях показано первичное распространение опухоли шейки матки IIIВ стадии (рис. 3а, 3б, 3в) у больной М., 47 лет.

Пациентке была проведена ДЛТ на область малого таза и зоны регионарного метастазирования РД — 1,8 Гр до СД — 45 Гр, лечение проходило на фоне еженедельного введения Цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> (5 введений). После этапа конформного облучения пациентке было проведено МРТ-исследование органов малого таза. Было отмечено отсутствие четкой визуализации опухолевого образования, отсутствие инвазии задней стенки мочевого пузыря, нижней трети левого мочеточника, отсутствие визуализации метастатического узла в параметральной клетчатке. В параметриях определялась инфильтрация, не достигающая костных структур таза.

Учитывая наличие остаточной опухоли в параметриях, пациентке была проведена внутрисполостная брахитерапия с внутритканевым компонентом (рис. 4а, 4б).

СД на CTV-TNR от двух этапов лечения у данной пациентки составила более 85 иГр.



**Рис. 3.** Первичное распространение опухоли шейки матки на МРТ изображениях: а) трансверсальный срез; б) коронарный срез; в) сагиттальный срез

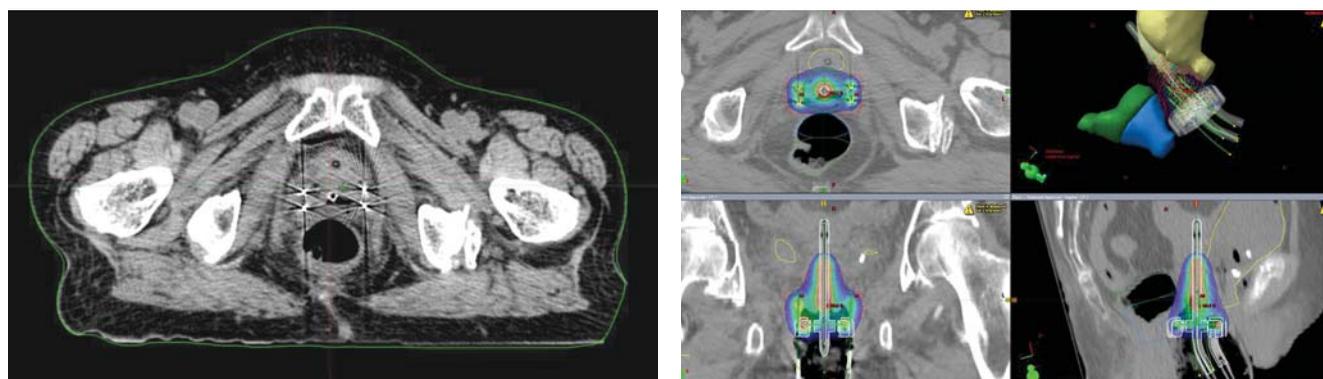


Рис. 4. КТ-топметрия: а) визуализация на КТ изображении установленных игл в области параметриев; б) дозовое покрытие объема мишени с учетом расположения органов риска

**Брахитерапия у пациенток IV категории**

На МРТ-изображениях (рис. 5а, 5б) больной Р, 59 лет, с диагнозом РШМ ПС1 стадии представлены изображения с первичным распространением опухолевого процесса.

Шейка матки деформирована, зональная структура ее нарушена, определяется массивное опухолевое образование общими размерами до 5,8×5,4×4,3 см, с циркулярным вовлечением параметриев, сводов и стенок влагалища на уровне верхней и средней трети. Опухоль распространяется на тело матки до нижней трети миометрия. Серозометра. Опухоль инфильтрирует заднюю стенку мочевого пузыря.

Пациентке был проведен курс ДЛТ на область малого таза и зоны регионарного метастазирования РД — 1,8 Гр, СД 45 Гр на фоне

еженедельного введения Цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup> (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 дальнейшей тактики ведения больной.

По данным МРТ-исследования получено, что вся шейка матки выполнена остаточной опухолью, размерами 3,03×4,54×3,65 см. Остаточная опухоль переходит на внутренний зев тела матки, распространяется в окружающую параметральную клетчатку во все стороны, а также на своды и верхнюю треть стенок влагалища. Опухоль тесно прилежит к задней стенке мочевого пузыря, к передней полуокружности мезоректальной фасции (рис. 6а, 6б).

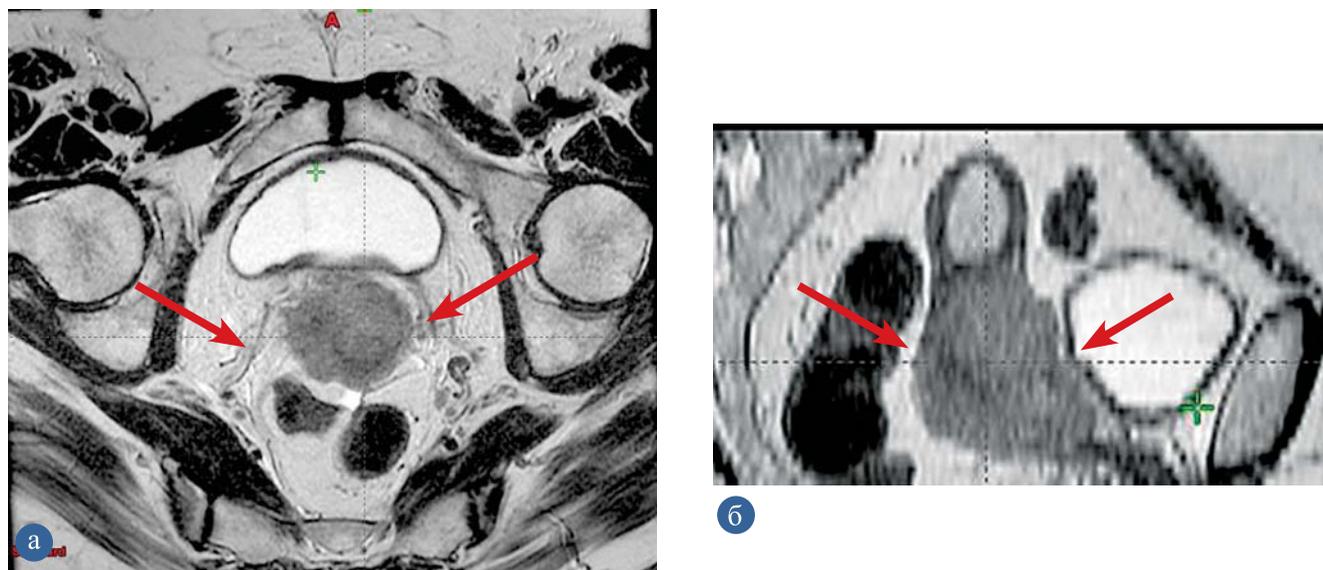
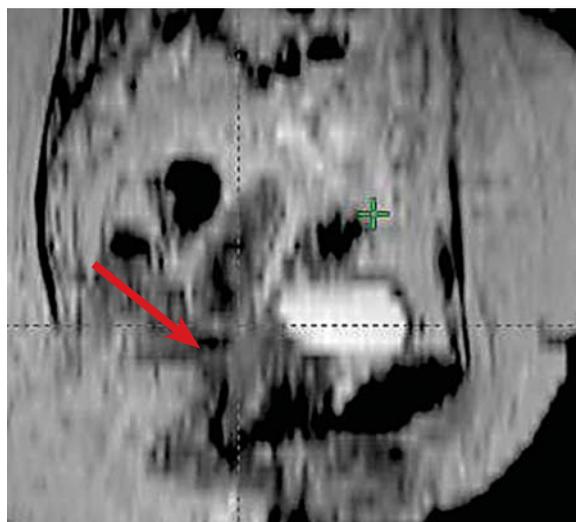
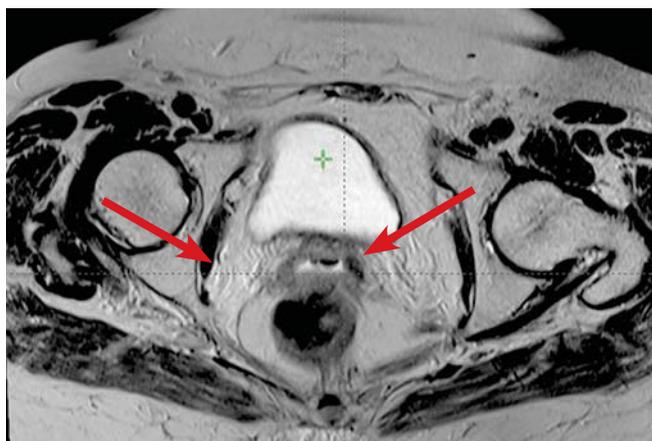


Рис. 5. Первичное распространение опухоли шейки матки на МРТ изображениях: а) трансверсальный срез; б) сагиттальный срез

## Опухоли шейки матки



а

б

Рис. 6. МРТ исследование после курса дистанционной химиолучевой терапии: а) трансверсальный срез; б) сагиттальный срез

Получен плохой ответ на первый этап лечения, пациентка была отнесена в IV группе, учитывая конституциональные особенности, условий для проведения БТ не было, вторым этапом лечения была проведена дистанционная

конформная лучевая терапия на остаточную опухоль в шейки матки в виде последовательного буста РД — 3 Гр, СД — 30 Гр за 10 фракций (рис. 7). СД на СТВ-ТНР от двух этапов лечения у данной пациентки составила 85 иГр.

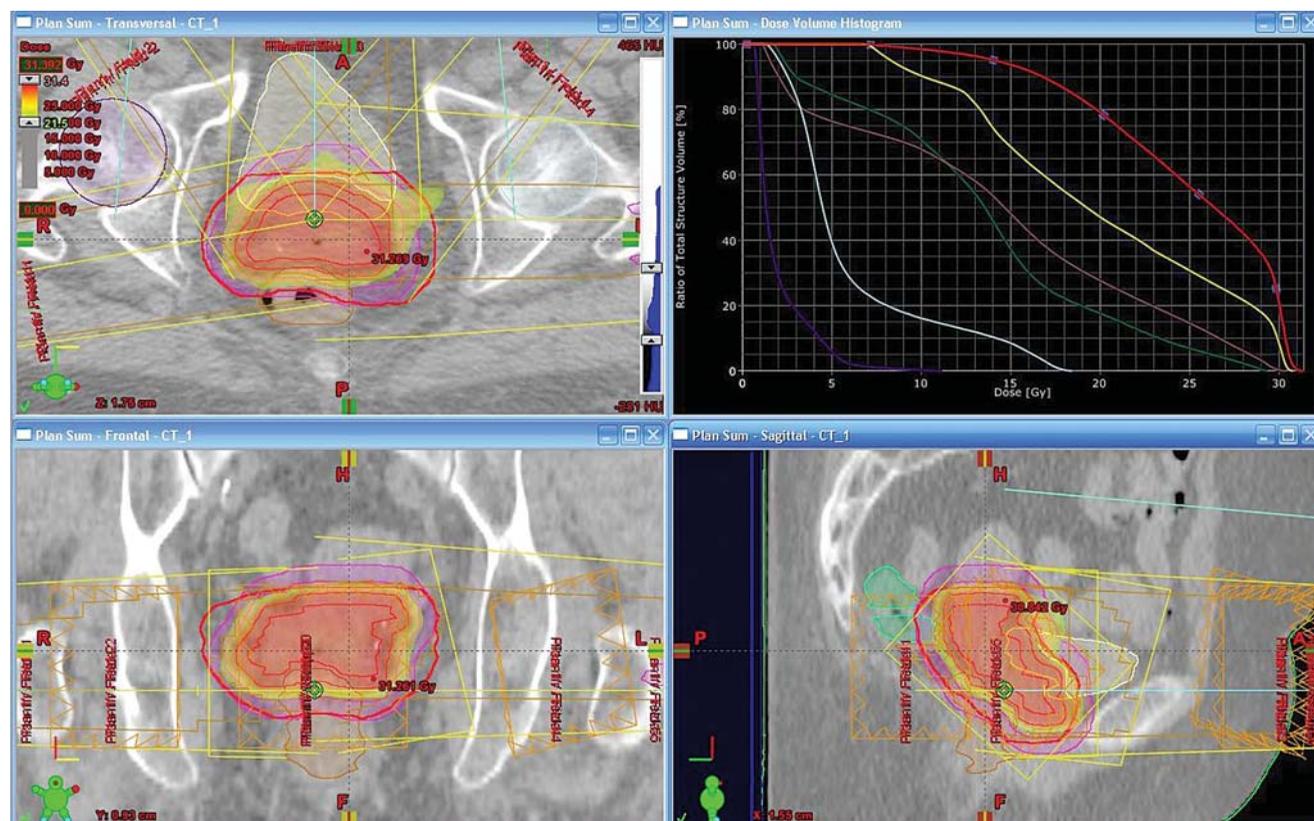


Рис. 7. Дозовое покрытие объема мишени с учетом расположения органов риска

**Заключение**

Таким образом, БТ под контролем визуализации с использованием КТ позволяет оптимизировать покрытие заданного объема мишени и минимизировать дозовую нагрузку на органы риска. Если возможности клиники не позволяют проводить КТ или МРТ визуализацию для каждого сеанса БТ, допустимо проведение КТ или МРТ визуализации только для

первой фракции БТ. При проведении только лишь первого сеанса визуализации сокращение опухолевого объема между последующими сеансами БТ не учитывается, и, следовательно, доза может подвдаться выше, чем предполагалось. Сокращения опухолевого объема между сеансами БТ может привести к тому, что органы риска получают большую дозу, чем предполагалось при первом сеансе облучения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Haie-Meder C., Chargari C., Rey A., Dumas I., Morice P., Magne N. MRI-based low dose-rate brachytherapy experience in locally advanced cervical cancer patients initially treated by concomitant chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;96:161–5.
2. Pötter R., Georg P., Dimopoulos JC., Grimm M., Berger D., Nesvacil N., 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;100:116–23.
3. Mahantshetty U., Krishnatry R., Hande V., Jamema S., Ghadi Y., Engineer R., et al. Magnetic resonance image guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer: an experience from a tertiary cancer center in a low and middle income countries setting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:608–17.
4. Sturdza A., Pötter R., Fokdal L.U., et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE — A Multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;120:428–33.
5. Viswanathan AN., Dimopoulos J., Kirisits C., Berger D., Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:491–8.
6. Hegazy N., Potter R. et al High-risk clinical target volume delineation in CT-guided cervical cancer brachytherapy: impact of information from FIGO stage with or without systematic inclusion of 3D documentation of clinical gynecological examination. *Acta Oncol* 2013;52:1345–52.
7. IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer Umesh Mahantshetty, Richard Poetter, Sushil Beriwal, Surbhi Grover, Gurram Lavanya, Bhavana Rai, Primoz Petric, Kari Tanderup, Heloisa Carvalho, Neamat Hegazy. *Radiotherapy and Oncology* 160 (2021) 273–284
8. Petric P, Hudej R, Rogelj P, Blas M, Tanderup K, Fidarova E, et al. Uncertainties of target volume delineation in MRI guided adaptive brachytherapy of cervix cancer: a multi-institutional study. *Radiother Oncol* 2013;107:6–12.
9. EMBRACE Study Committee. EMBRACE download PDF protocol [Электронный ресурс]. Accessed January 5, 2015. — Режим доступа: <https://www.embracestudy.dk/AboutProtocolDownload.aspx>.

**АВТОРЫ**

Дубинина Анастасия Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, e-mail: Igavrilovan1@gmail.com

Dubinina Anastasiya V., Ph.D., Department of Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: Igavrilovan1@gmail.com

Козлов Олег Владимирович, медицинский физик, ПЭТ-Технолоджи, г. Подольск, улица 50 лет ВЛКСМ, 26, e-mail: jiucucblh@gmail.ru

Kozlov Oleg V., medical physicist, PET-Technology, Podolsk, 26, 50 years VLKSM st., e-mail: jiucucblh@gmail.ru

Черных Марина Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Москва, Каширское ш., д. 23, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Chernykh Marina V., Ph.D., head of Department of Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: dr.chernich@mail.ru