

Brachyterapia o wysokiej mocy dawki u chorych na raka szyjki macicy

High dose rate brachytherapy in cervical cancer: an update

Брахитерапия с высокой мощностью дозы у больных раком шейки матки

¹ Zakład Brachyterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

² Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Kierownik Centrum Onkologii: Prof. dr hab. n. med. Marian Reinfuss

Adres do korespondencji: Agnieszka Żółciak-Siwińska, Zakład Brachyterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: 506 063 633, e-mail: agnieszka.zolciak@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wybór metody leczenia chorych na raka szyjki macicy jest uzależniony od stopnia zaawansowania, ocenionego według klasyfikacji FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Zasadniczą metodą leczenia chorych na raka szyjki macicy w stopniach zaawansowania IB2-IVA jest radiochemioterapia. W pierwszym etapie przeprowadzane jest napromienianie z pól zewnętrznych wraz z chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce 40 mg/m², raz w tygodniu. W kolejnym etapie leczenia stosuje się brachyterapię. Brachyterapia jest istotną częścią leczenia, umożliwiającą podanie wysokiej dawki na narząd rodny wraz z guzem, a jakość tego leczenia ma wpływ na kontrolę miejscową nowotworu (LC), przeżycia odległe (OS), jak również na jakość życia chorych po zakończeniu terapii. W pracy przedstawiono zasady obowiązujące współcześnie podczas leczenia brachyterapią o wysokiej mocy dawki (*high dose rate brachytherapy*, HDR) u chorych na raka szyjki macicy. Opisano zasady planowania w systemie dwuwymiarowym (2D), stosowanym do dzisiaj mniej więcej w połowie ośrodków brachyterapii na świecie, oraz planowania w systemie trójwymiarowym (3D) na podstawie rezonansu magnetycznego (MR). Ponieważ dostępność MR w naszym i wielu ośrodkach onkologicznych jest utrudniona, zaproponowano modyfikację rekomendacji GIN (Gynaecological) GEC ESTRO dla potrzeb planowania, opierając się na tomografii komputerowej. Zdefiniowano obszary terapeutyczne: HR CTV (*high-risk clinical target volume*), IR CTV (*intermediate risk clinical target volume*), jakie można bezpiecznie konturować, opierając się na badaniu klinicznym i TK, przy braku MR. Opisano dopuszczalne dawki dla narządów krytycznych. Na podstawie własnych doświadczeń opracowano wskazania i ograniczenia w zastosowaniu aplikacji śródtkankowych i śródjamowych.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, brachyterapia HDR, zasady leczenia, planowanie trójwymiarowe (3D), tomografia komputerowa

Summary

Selection of optimal treatment modality in a patient with cervical cancer depends on FIGO clinical stage. At stages IB2-IVA, the cornerstone of treatment is radiochemotherapy. As first step, patients undergo irradiation from external fields combined with chemotherapy (cisplatin, 40 mg/m², QW). Brachytherapy is used as second-line treatment – an essential component thereof – enabling delivery of high dose of radiation to both genital organs and tumor. Quality of this treatment directly correlates with local control of the disease, long-term overall survival and quality of life of patients after completion of therapy. The paper presents current principles of high dose rate (HDR) brachytherapy in cervical cancer patients. Discussed are principles of two-dimensional (2D) planning, used to date in about 50% of brachytherapy centers worldwide, as well as three-dimensional (3D) magnetic resonance (MR)-based planning. As availability of MR in ours and many other oncology centers is limited, a computed tomography-based modification of gynecologic recommendations GIN GEC ESTRO has been suggested. Therapeutic areas are defined: high-risk clinical target volume (HR CTV) and

intermediate risk clinical target volume (IR CTV) which may be safely contoured based on clinical exam and CT study, when no MRI is available. Acceptable doses for critical organs are listed. Based on own experience, indications and limitations for use of intraparenchymal (interstitial) and intracavitary applications were developed.

Key words: cervical cancer, HDR brachytherapy, principles of treatment, 3D planning, computed tomography treatment, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, mesenchymal stem cells, extracorporeal photopheresis

Содержание

Выбор методики лечения больных раком шейки матки зависит от степени тяжести болезни, оцениваемой по классификации FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Основным методом лечения больных раком шейки матки со степенью тяжести IB2-IVA является радиохимиотерапия. На первом этапе проводят внешнее облучение совместно с химиотерапией с применением цисплатины в дозе 40 мг/м², один раз в неделю. На очередном этапе лечения применяют брахитерапию. Брахитерапия это существенная часть лечения, позволяющая применить высокую дозу на детородной орган, включая опухоль, причем качество этого лечения влияет на местный контроль опухоли (LC), отдаленную выживаемость (OS), а также на качество жизни больных после завершения терапии. В работе представлены действующие в настоящее время принципы лечения брахитерапией с высокой мощностью дозы (*high dose rate brachytherapy*, HDR) у больных раком шейки матки. Описан порядок планирования в двухмерной системе (2D), применяемой по сегодняшний день примерно в половине центров брахитерапии в мире, а также планирования в трехмерной системе (3D) на основании магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ввиду ограниченной доступности МРТ в нашем и многих других онкологических центрах, предложили модификацию указаний GIN (Gynaecological) GEC ESTRO с учетом потребностей планирования, базируя на компьютерной томографии. Определили терапевтические объемы: HR CTV (*high risk clinical target volume*), IR CTV (*intermediate risk clinical target volume*), какие можно безопасно контурировать, основываясь на клиническом исследовании и компьютерной томографии (КТ), при отсутствии МРТ. Описаны допустимые дозы для критических органов. На основании собственного опыта разработали указания и ограничения в применении внутритканевых и внутритканевых аппликаций.

Ключевые слова: рак шейки матки, брахитерапия HDR, принципы лечения, трехмерное планирование (3D), компьютерная томография

WSTĘP

Rak szyjki macicy stanowi 5,3% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. W 2007 roku zarejestrowano 3431 zachorowań oraz 1907 zgonów na raka szyjki macicy. W Europie Zachodniej w drugiej połowie XX wieku obserwowano stały spadek umieralności z powodu tego nowotworu. Spadkowa tendencja utrzymuje się także w Europie Środkowej, ale tempo spadku jest znacznie słabsze, a współczynniki umieralności ponad 4 razy wyższe. Wartość współczynników umieralności w Polsce (5,9/10⁵) znacznie odbiega od średniej dla „starej” Unii Europejskiej (1,6/10⁵)⁽¹⁾. Analiza trendów wskazuje, że zagrożenie nowotworami będzie nadal rosło, między innymi z powodu starzenia się populacji. W 2009 roku w Zakładzie Brachyterapii Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie leczono 170 chorych z powodu zaawansowanej postaci raka szyjki macicy. Przedmiotem badań wielu ośrodków zajmujących się brachyterapią jest obecnie poprawa skuteczności stosowanych metod leczenia przyczynowego, jak również ograniczanie ryzyka późnych odczynów popromiennych, obniżających jakość życia kobietom wyleczonym.

Zasady przedstawione poniżej dotyczą leczenia radykalnego chorych na raka szyjki macicy z zachowanym narządem rodnym, w stopniach zaawansowania IB2-IVA według FIGO. Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy składa się

INTRODUCTION

Cancer of the uterine cervix accounts for 5.3% of all malignant tumors in Poland. In 2007 alone, 3431 new cases have been reported and 1907 cervical cancer-related deaths. Western Europe has been witnessing a continuous reduction of cervical cancer-associated mortality over the second half of the twentieth century. A similar trend is seen in Central Europe as well, but the rate of this reduction is much lower and mortality indices are over 4-fold higher. Polish mortality index (5.9/100 000) differs considerably from the mean calculated for the “old” European Union (1.6/100 000)⁽¹⁾. Trend analysis indicates that risk of neoplasia will continue to increase due, among other things, to ageing of population. In 2009 at the Brachytherapy Unit of the Center of Oncology – Institute in Warsaw, 170 patients with late-stage cervical cancer were treated. Studies performed in several brachytherapy centers focus on improvement of efficacy of cause-oriented therapies as well as on reduction of risk of delayed radiation-induced reactions, compromising quality of life of patients cured from their cancer.

Principles presented below concern radical treatment of cervical cancer patients with preserved genital organs, at FIGO stages IB2-IVA. Treatment of patients with late-stage cervical cancer is essentially biphasic. In the first place, we perform external beam

z dwóch etapów. W pierwszym etapie przeprowadzane jest napromienianie wiązkami zewnętrznymi na obszar pierwotnego nacieku nowotworowego, narządu rodowego wraz z regionalnymi węzłami chłonnyymi, skojarzonego z niskodawkową chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce tygodniowej 40 mg/m², pełniącej rolę radioczułacza. W drugim etapie przeprowadzana jest brachyterapia.

ZASADY PLANOWANIA W BRACHYTERAPII GINEKOLOGICZNEJ

W leczeniu nowotworów narządu rodowego z zastosowaniem brachyterapii najczęstszym źródłem promieniowania jest iryd 192 (Ir¹⁹²), emiter promieniowania γ , oraz technika napromieniania tzw. *afterloading* (metoda zdalnego ładowania). Metoda zdalnego ładowania źródeł polega na wprowadzaniu aktywnych źródeł promieniowania dopiero po ukończeniu wszystkich operacji związanych z aplikacją prowadnic, w których ma poruszać się źródło. Następnie lokalizuje się źródła i planuje leczenie.

Do lokalizacji źródeł używa się markerów, czyli metalowych znaczników kształtem i wielkością przypominających prawdziwe źródła identyfikowane na zdjęciach lokalizacyjnych lub tomografii komputerowej. Po zakończeniu planowania i umieszczeniu chorej w pokoju przeznaczonym do leczenia źródła są automatycznie wprowadzone na miejsca ich postoju, do aplikatorów umieszczonych w pacjentce. Ładowanie źródeł do aplikatorów rozpoczyna się po opuszczeniu przez personel pomieszczenia, w którym przebywają leczone pacjentki za pomocą sterowania komputerowego.

Moc dawki wpływająca na czas leczenia spowodowała podział technik stosowanych w brachyterapii na:

- LDR (*low dose rate*) – moce dawek do 2 Gy/h, MDR (*medium dose rate*) – od 2 do 12 Gy/h;
- HDR (*high dose rate*) – powyżej 12 Gy/h, PDR (*pulsed dose rate*)⁽²⁾.

Dawka promieniowania od pojedynczego źródła zależy od jego aktywności, typu pierwiastka promieniotwórczego, czasu aplikacji i kwadratu odległości do miejsca, w którym obliczamy dawkę.

PLANOWANIE W SYSTEMIE DWUWYMIAROWYM

W brachyterapii podczas planowania leczenia wykorzystujemy pojęcia *target volume* (objętość targetu) i *treatment volume* (objętość leczona). Przez objętość targetu rozumiemy objętość nacieku nowotworowego wraz z marginesem tkanek klinicznie podejrzanych. Pod pojęciem objętości leczonej rozumiemy obszar objęty planowaną dawką, która zawiera w sobie objętość targetu.

Target volume w przypadku raka szyjki macicy stanowi cała macica wraz z górną 1/3 częścią pochwy. Izodoza obejmująca tę objętość ma kształt gruszki i tak często bywa nazywana (*pear-shaped volume*). Objętość leczona, czyli objętość napromienianych tkanek w klasycznej brachyterapii LDR, jest objęta dawką

irradiation of the primary tumor infiltrate, genital organs with regional lymph nodes, combined with low-dose cisplatin-based chemotherapy (40 mg/m² QW) playing the role of radiosensitizer. Brachytherapy is administered as second-line treatment.

PRINCIPLES OF PLANNING IN GYNECOLOGIC BRACHYTHERAPY

Brachytherapy of female genital tract most often used is iridium 192 (Ir¹⁹²) as radiation source emitting gamma-rays and afterloading as remote-control application technique. The afterloading technique consists in application of active radiation sources only after completion of all procedures associated with placement of guiding catheters, where the source will be moving. Next, sources are localized and treatment planning takes place. Location of sources is done using markers, i.e. metallic indicators, similar in shape and size to actual sources identified on localization X-rays or on CT-scans. After planning and upon placing the patient in the therapy room, sources are automatically moved to their final location in applicators placed inside the patient. Sources are moved by remote control only after all medical personnel has left the treatment room.

Depending on dose rate affecting duration of exposure and treatment time, the following brachytherapy techniques exist:

- LDR (*low dose rate*) – dose rate up to 2 Gy/h, MDR (*medium dose rate*) – dose rate range from 2 to 12 Gy/h;
- HDR (*high dose rate*) – dose rate over 12 Gy/h, PDR (*pulsed dose rate*)⁽²⁾.

Dose of radiation delivered by a single source depends on its activity, type of radioactive isotope used, duration of exposure (application time) and square of distance to the point at which the dose was calculated.

2D PLANNING

Key notions in brachytherapy are “target volume” and “treatment volume”. The former refers to volume of tumor infiltrate with surrounding margin of tissues clinically suspected. The latter refers to volume of tissues encompassed by dose planning, including therein the target volume.

In the case of cervical cancer, target volume includes the entire uterus with upper 1/3 of the vagina. Isodose encompassing this volume is pear-shaped and actually is often referred to as “pear-shaped volume”. Treated volume, i.e. volume of irradiated tissues in classic LDR brachytherapy, receives a total dose of 60 Gy. Reference points are arbitrary points in space where administered dose directly correlates with therapeutic effect. In the setting of cervical cancer brachytherapy, reference points A and B (fig. 1) have been adopted, associated with geometry of vaginal and uterine sources⁽³⁾.

Critical organs adjacent to the uterus and therefore included in the treated volume are rectum and bladder. In order to determine characteristic landmarks localizing critical organs, we pack the vagina with surgical X-ray marked gauze, thus visualizing anterior and posterior vaginal wall. It is assumed that vaginal-rectal septum is 5 mm thick. Reference points for

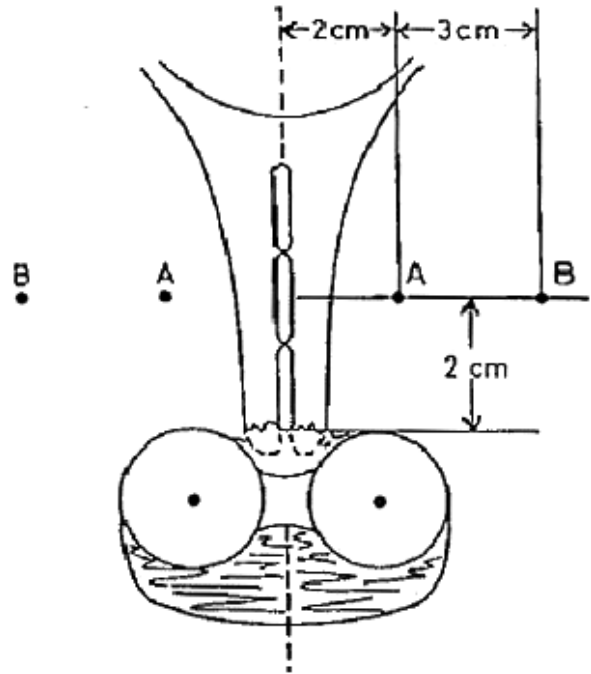
60 Gy (grejów). Punkty referencyjne są to punkty, w których podana dawka ma znaczenie dla efektu leczenia. W brachyterapii raka szyjki macicy za takie przyjęto punkty A i B (rys. 1) związane z geometrią źródeł w pochwie i jamie macicy⁽³⁾.

Do narządów krytycznych, sąsiadujących z macicą i znajdujących się przez to w objętości leczonej, należą pęcherz i odbytnica. W celu wyznaczenia charakterystycznych punktów związanych z położeniem narządów krytycznych tamponuje się pochwę gazą zawierającą nitkę barytową (lub gazą nasączoną roztworem barytu), uwidaczniając przez to tylną i przednią ścianę pochwy. Zakłada się, że grubość przegrody pochwo-wo-odbytniczej wynosi 5 mm. Punkty, w których chcemy liczyć dawkę związaną z odbytnicą wyznaczamy na linii równoległej wzdłuż tylnej ściany, 0,5 cm poniżej tej linii (rys. 2)⁽⁴⁾.

Lokalizację pęcherza wykonujemy przy pomocy cewnika Foleya z 7 cm³ uropoliny w baloniku, ściągniętym do szyi pęcherza. Najniższy punkt balonika na zdjęciu bocznym, któremu odpowiada środkowy punkt balonika na zdjęciu AP (przednio-boczne), lokalizuje punkt obliczania dawki w pęcherzu.

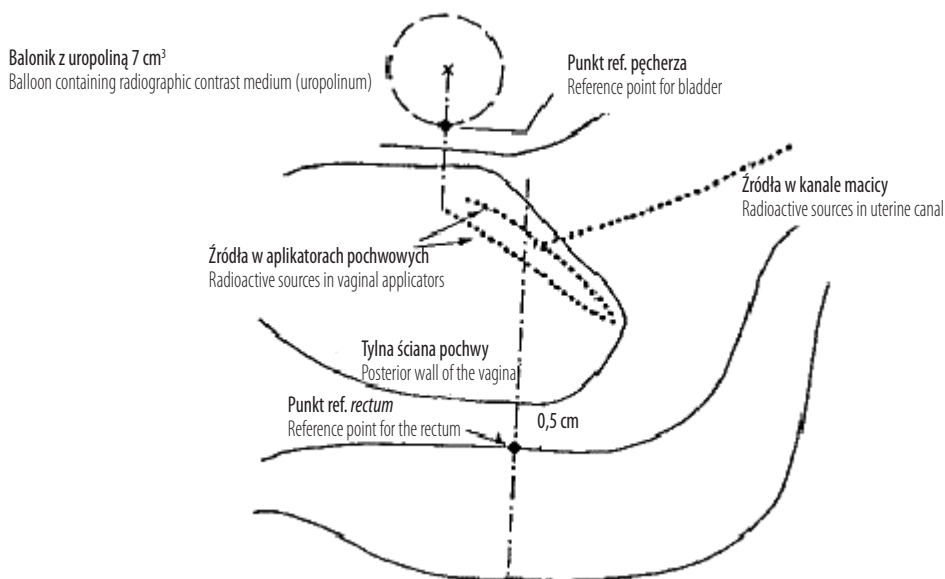
Obliczenia są wykonywane przy pomocy komputerowych systemów planowania leczenia. W ich skład, oprócz komputera, wchodzi skanery lub tablety graficzne pozwalające wprowadzić do komputera zdjęcia lokalizacyjne – podstawy planowania leczenia. Zdjęcia lokalizacyjne (najczęściej zdjęcie AP i boczne) wykonuje się w specjalnie do tego przeznaczonym „pudle lokalizacyjnym”. Zaznaczony na ścianach pudła układ współrzędnych pozwala na przestrzenną wizualizację źródeł, objętości nas interesujących i punktów referencyjnych.

Efekt obliczeń przedstawiany jest w formie izodod w dowolnie wybranej płaszczyźnie oraz jako protokół z określeniem wysokości dawek w punktach referencyjnych i w punktach charakterystycznych dla narządów krytycznych.



Rys. 1. Punkty referencyjne w brachyterapii raka szyjki macicy
Fig. 1. Reference points in brachytherapy of cervical cancer

calculation of rectum-associated dose are situated along the line parallel to posterior vaginal wall, 0.5 cm below it (fig. 2)⁽⁴⁾. Urinary bladder is localized using standard Foley catheter with balloon filled with 7 ml of radiographic contrast medium (uropolinum), pulled down to bladder neck. The lowermost point of balloon on lateral X-ray, corresponding to midpoint of balloon on anteroposterior X-ray defines the reference point for dose calculation for the bladder.



Rys. 2. Punkty referencyjne dla odbytnicy i pęcherza
Fig. 2. Reference points for rectum and bladder

W aparatach do afterloadingu typu LDR, takich jak Selectron, możemy wpływać na rozkład dawki ilością i położeniem aktywnych źródeł. W aparatach typu HDR optymalizujemy dawkę, manipulując długością czasu postoju źródła na jego drodze w aplikatorze. Dawkę przepisana podaje się na punkty A, zaś na punkty referencyjne w narządach krytycznych dopuszcza się podanie poniżej 80% dawki. Powyższy sposób raportowania dawki jest zgodny z protokołem ICRU Report (Raport International Commission on Radiation Units and Measurements) 38⁽³⁾. Przy takim sposobie planowania leczenia izodoza 100% przyjmuje kształt odwróconej gruszki, tak aby w pełnej dawce znalazły się sklepienia pochwy, szyjka macicy i część jamy macicy, zaś dawka obniżała się w kierunku dna macicy, aby nie uszkodzić leżących w jej bezpośrednim sąsiedztwie jelit. Wadą metody jest ryzyko niedodawkowania lub przedawkowania obszaru leczonego przy odchyleniach od standardowych wymiarów szyjki. Gdy średnica części pochwowej przekracza 4 cm, izodoza obejmująca narząd powinna wykazywać poza punkty A, a więc jest niższa niż 100%. W przypadku małej szyjki punkty A wypadają poza obszarem szyjki, najczęściej w obrębie narządów krytycznych, stwarzając ryzyko ich przedawkowania⁽⁵⁻⁷⁾.

PLANOWANIE W SYSTEMIE TRÓJWYMIAROWYM

Planowanie leczenia w systemie trójwymiarowym może opierać się na badaniu rezonansem magnetycznym (MR) lub tomografią komputerową (TK). MR jest badaniem droższym i rzadziej dostępnym do planowania brachyterapii, za to mającym znaczną przewagę w zakresie obrazowania nawet niewielkich nacieków nowotworowych po przeprowadzonym napromienianiu wiązkami zewnętrznymi. Do tego celu nie jest konieczne podawanie kontrastu, a w obrazach T2-zależnych uwidacznia się nie tylko resztkowe zmiany w obrębie szyjki, lecz także przechodzenie nacieku do przymacicz. W 2005 roku opublikowano protokół wyznaczania obszarów terapeutycznych opierający się o MR, autorstwa grupy roboczej GYN GEC ESTRO (Gynaecological GEC ESTRO)⁽⁸⁾. Istotne są trzy następujące obszary:

- GTV (*gross tumor volume*) – nacieki resztkowe nowotworu makroskopowo widoczny w chwili rozpoczęcia brachyterapii.
- HR CTV (*high-risk clinical target volume*) – obszar kliniczny wysokiego ryzyka wznowy miejscowej z powodu resztkowej makroskopowej choroby, obejmuje GTV wraz z szyjką. Wskazane jest leczenie maksymalnie wysoką dawką, do 80-90 Gy dawki biologicznie równoważnej, podanej łącznie w trakcie teleradioterapii i brachyterapii.
- IR CTV (*intermediate risk clinical target volume*) – obszar średniego ryzyka wznowy, który koresponduje z pierwotnie badalnym naciekiem (badanie kliniczne i MR), obejmując obszary wysokiego ryzyka istnienia mikroskopowej choroby w czasie brachyterapii, wymagającej napromienienia w dawce co najmniej 60 Gy. Granicą przednią i tylną są naturalne bariery anatomiczne (pęcherz, odbytnica). W objętości napromienianej powinien znaleźć się pierwotny

Calculations are performed using special planning systems. These include computer, scanners and graphic tablets, enabling registration of localizing radiograms by the computer – the basis of treatment planning. Localizing radiograms (usually anteroposterior and lateral) are obtained in a special “localizing box”. A system of coordinates marked on its walls enables spatial visualization of sources, volumes in question and reference points.

Result of calculations is presented in the form of isodoses in any plane and as a printout record defining doses at reference points and at points characteristic for critical organs. Devices designed for LDR afterloading, e.g. Selectron, dose distribution may be altered by number and location of active sources. In HDR devices, dose optimization is obtained by changing the time spent by the source at particular points of its way through the applicator. Prescribed dose is reported for points A, while reference points in critical organs should receive less than 80% of this dose. This scheme of dose documentation complies with IRCU (International Commission on Radiation Units and Measurements) recommendations⁽³⁾. Using this planning protocol, isodose 100% takes the form of reverse pear, so as to include vaginal fornices, cervix and part of uterine cavity within the full delivered dose, which is decreasing towards uterine fundus so as not to damage directly adjacent bowels. The disadvantage of this method is associated with risk of underdosage or overdosage of treated volume if cervix dimensions diverge from standard. If the diameter of vaginal part exceeds 4 cm, the isodose including the organ should go beyond points A, so it will be under 100%. In the case of small cervix, points A will fall beyond the cervical area, usually within the critical organs, bringing about the risk of their overdosage⁽⁵⁻⁷⁾.

3D PLANNING

3D planning may be based on magnetic resonance (MR) imaging or computed tomography (CT). MR is more expensive and less available for brachytherapy planning, but clearly superior in visualizing even minute infiltrates after previous irradiation from external sources. MR study does not require administration of contrast medium and T2-weighted images visualize not only residual cervical lesions, but also extension of infiltration over the parametrial tissues. In 2005, a GYN GEC ESTRO task force published a protocol for MR-based determination of therapeutic areas⁽⁸⁾. These include the following areas:

- Gross tumor volume (GTV) – macroscopic residual tumor infiltrate at the start of brachytherapy.
- High-risk clinical target volume (HR CTV) – area of clinical high risk for local recurrence due to macroscopic residual disease, includes GTV and uterine cervix. It is recommended to use maximum total dose (up to 80-90 Gy biological equivalent dose), administered throughout teleradio- and brachytherapy is recommended.
- Intermediate risk clinical target volume (IR CTV) – area of intermediate risk of recurrence, corresponding with initial infiltrate detected by clinical examination and MR imaging, encompassing areas of high risk for microscopic disease

naciek, a w przypadku niecałkowitej regresji – pierwotny naciek z marginesem 5-10 mm w stronę przymacicz, pochwy i trzonu macicy. Objęcie dawką 10 mm przymacicz odpowiada napromienianiu około 1/3 proksymalnego odcinka przymacicza. Należy raportować D100 i D90 (dawka podana na 100% i 90% objętości) obszarów zdefiniowanych powyżej. Rekomendowano leczenie wiązkami zewnętrznymi w 25 frakcjach po 1,8 Gy na punkt ICRU plus 40 Gy dawki biologicznie równoważnej dla frakcjonowania konwencjonalnego, 2 Gy (schemat 4×7 Gy) brachyterapii na obszar HR CTV, do dawki łącznej 84 Gy (EQD2, $\alpha/\beta=10$ Gy) (dawka równoważna biologicznie normalizowana do dawki konwencjonalnej teleradioterapii, przy dawce frakcyjnej 2 Gy). Dopuszcza się podanie dawki równoważnej biologicznie dla 2 cc (cm³) pęcherza – 90 Gy EQD2, dla odbytnicy i esicy – 70 Gy EQD2. Podając 4 frakcje HDR po 7 Gy, dla $\alpha/\beta=3$ Gy, na 2 cc pęcherza można podać 4 frakcje po 6,0 Gy (łącznie 24 Gy), zaś na 2 cc odbytnicy i esicy można podać 4 frakcje po 4,5 Gy, łącznie 18 Gy⁽⁹⁾.

Chociaż planowanie leczenia w oparciu o tomografię komputerową w czasie rzeczywistym jest również planowaniem trójwymiarowym, to przyjęcie zaleceń GEC ESTRO napotyka na poważne trudności. Dostępna w naszym ośrodku metoda obrazowania pozwala na precyzyjne wyznaczenie granic narządów krytycznych, ale nie uwidacznia resztkowego nacieku, nie wspominając już o precyzyjnym wyznaczeniu jego granic zarówno w obrębie przymacicz, jak i trzonu macicy, a także ścian pochwy. Stopień regresji nowotworu musi być oceniany na podstawie badania klinicznego. Kolejnym problemem jest przeważnie wysoki, w przeciwieństwie do ogółu chorych leczonych w Europie Zachodniej, stopień zaawansowania chorych leczonych w Polsce.

W związku z powyższym podjęto próbę stworzenia protokołu planowania brachyterapii uwzględniającego doświadczenia metody planowania 2D, stosowanego przez wiele lat oraz tej opartej na nowszych technologiach, z zachowaniem marginesu bezpieczeństwa.

ZMODYFIKOWANY PROTOKÓŁ BRACHYTERAPII HDR U CHORYCH NA NIEOPERACYJNEGO RAKA SZYJKI MACICY

Standardowo chora jest napromieniana do dawki 46 Gy w frakcjonowaniu po 2 Gy, wiązkami zewnętrznymi, w skojarzeniu z cisplatyną w dawce tygodniowej 40 mg/m², co przyjmujemy jako punkt wyjścia dla dalszych wyliczeń. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od teleradioterapii. Po uzyskaniu warunków do brachyterapii, to jest średnicy nacieku do 4 cm i regresji nacieku w przymaciczach, zaleca się możliwie szybkie rozpoczęcie brachyterapii. Jako źródło promieniowania stosowany jest pierwiastek promieniotwórczy iryd 192 (Ir¹⁹²).

Zaleca się przeprowadzenie napromieniania w 4 frakcjach po 7 Gy, stosowanych raz w tygodniu. W znieczuleniu ogólnym zakładany jest cewnik do pęcherza, balonik wypełniamy roztworem uropoliny – 7 cm³. Zakładamy aplikator najbardziej

during brachytherapy and requiring irradiation at a dose of at least 60 Gy. Anterior and posterior limits thereof are natural anatomical barriers (bladder and rectum). Irradiated volume should include primary infiltrate and – in the case of incomplete regression – primary infiltrate with a margin of 5-10 mm towards parametrial tissues, vagina and uterine corpus. Inclusion of 10 mm of parametrial tissues signifies irradiation of about 1/3 of proximal parametrial segments. Documented values must include D100 and D90 (dose administered to 100% and 90% of respective volumes) for areas defined above. Recommendations include the use of external beam irradiation in 25 fractions of 1.8 Gy to the ICRU point plus 40 Gy of biologically equivalent dose for conventional fractionation, 2 Gy (4×7 Gy protocol) brachytherapy to the HR CTV area up to the total dose of 84 Gy (EQD2, $\alpha/\beta=10$ Gy) (biological equivalent dose normalized to conventional teleradiotherapy dose at fraction doses of 2 Gy). Acceptable is application of biological equivalent dose to 2 cm³ of bladder – 90 Gy EQD2, to rectum and sigmoid colon – 70 Gy EQD2. Applying 4 HDR fractions of 7 Gy, for $\alpha/\beta=3$ Gy, 4 fractions of 6.0 Gy may be delivered to 2 cm³ of bladder (24 Gy in total), and 4 fractions of 4.5 Gy may be delivered to 2 cm³ of rectum and sigmoid (18 Gy in total)⁽⁹⁾.

While real-time CT-based treatment planning is also an essentially 3D planning, complying with GEC ESTRO recommendations is fraught with considerable problems. Imaging technique available at our center enables precise definition of critical organs but does not visualize residual infiltrate, not to mention precise determination of its limits, both within the parametria, uterine fundus and vaginal walls. Degree of tumor regression must be assessed based on clinical findings. Further problem relies in clinical stage of tumors treated in Poland, which is usually much higher than the mean stage at presentation in Western Europe.

Therefore, an attempt was made at creating an algorithm for brachytherapy planning, taking into account our several years long experiences with 2D planning and those with more recent technologies, while preserving the safety margins.

MODIFIED PROTOCOL OF HDR BRACHYTHERAPY IN PATIENTS WITH INOPERABLE CERVICAL CANCER PATIENTS

Standard procedure is to administer up to 46 Gy in 2 Gy fractions from external sources, combined with cisplatin (40 mg/m² QW), which is adopted as baseline for further calculations. We recommend starting treatment by teleradiotherapy. When conditions become favorable for brachytherapy, i.e. infiltrate size under 4 cm and regression of infiltrate in the parametria, this should be administered as soon as possible. Radioactive element Iridium 192 (Ir¹⁹²) is used as radiation source.

We recommend performing irradiation in 4 fractions of 7 Gy administered once-a-week. Under general anesthesia, a Foley catheter is placed in the bladder, and the balloon is filled

odpowiadający warunkom anatomicznym chorej oraz rozległości nacieku (sonda wewnątrzmaciczna, ring, aplikator Fletchera, prowadnice giętkie lub sztywne śródtkankowe, walec), a następnie tamponujemy pochwę setonem nasączonym parafiną. Po wybudzeniu chorej wykonywana jest tomografia komputerowa i, w razie potrzeby, dokonuje się korekty zabiegu.

W Zakładzie Brachyterapii w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie używane są aplikatory standardowe, nieinwazyjne, takie jak ring z sondą lub aplikator Fletchera, stosowane do leczenia chorych na raka szyjki macicy o typowej średnicy, do 4 cm, z dobrą regresją nowotworu po napromienianiu.

W przypadkach słabej regresji nacieku nowotworowego po teleradioterapii, szyjce o średnicy ponad 4 cm, zarośniętym kanale szyjki macicy, bardzo zwężonym szczycie pochwy, gdy niemożliwe jest zastosowanie standardowego układu oraz uzyskanie dobrego rozkładu dawki przy zastosowaniu metod nieinwazyjnych, z powodu niekorzystnych warunków anatomicznych chorej, czy leczenia wznowy miejscowej stosowane są aplikatory giętkie lub sztywne śródtkankowe (igły plastikowe lub metalowe) wraz z sondą wewnątrzmaciczną, które pozwalają uzyskać lepszy rozkład dawki, czyli objęcie szyjki macicy izodozą bliską 100%, przy jednoczesnej ochronie narządów sąsiednich. Po usunięciu igieł należy liczyć się z możliwością wystąpienia krwawienia, a w trakcie zabiegu perforacji do tkanki tłuszczowej, podklejonego zrostem jelita lub pęcherza.

W przypadku masywnego zajęcia naciekiem ścian pochwy niekiedy konieczne jest zastosowanie sondy z walcem lub okłucie śródtkankowe ścian pochwy, gdy nacieki przekraczają 0,5 cm grubości.

W systemie planowania Masterplan na podstawie wykonanej po zabiegu tomografii komputerowej wyznaczane są narządy krytyczne: pęcherz, odbytnica, esica, jelita leżące w bezpośrednim sąsiedztwie narządu rodowego oraz obszary terapeutyczne opisane poniżej. Nie wyznaczamy obszaru GTV, ponieważ rutynowo nie mamy możliwości wykonania rezonansu magnetycznego do planowania brachyterapii.

Objętość HR CTV obejmuje szyjkę widoczną w TK po uwzględnieniu danych pochodzących z badania klinicznego chorej. Należy obrysować wraz z szyjką również nacieczone przymacie. Jeżeli są wątpliwości dotyczące granic szyjki w kierunku trzonu, należy wrysować połowę narządu. Sklepienia pochwy włączamy do HR CTV (około 2 cm pochwy). Jeżeli pierwotnie nacieki dotyczyły ścian pochwy, to włączamy je do HR CTV z około 2 cm marginesem. Jeżeli mamy cechy naciekania trzonu macicy w PET (pozytonowa emisyjna tomografia), TK, MR, USG TV (ultrasonografia przezpochwowa), wyskrobinach z jamy macicy lub badaniu klinicznym przed leczeniem, należy wrysować trzon macicy. U chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIIB i tych z pierwotnie masywnie nacieczoną częścią pochwową, szczególnie ze słabą odpowiedzią guza na napromienianie z pól zewnętrznych, należy zawsze rozważyć podanie wysokiej dawki na trzon macicy. Na objętość HR CTV planujemy podanie 4. frakcji po 7 Gy. Dawka biologicznie równoważna, normalizowana dla guza ($\alpha/\beta=10$ Gy), będzie wynosiła: 46 Gy (teleterapia) + 40 Gy (brachyterapia), łącznie na obszar HR CTV – 86 Gy.

with 7 ml of contrast medium (uropolinum). An applicator best corresponding to the patients anatomy and extent of tumor infiltrate is placed (uterine probe, ring, Fletcher applicator, flexible or rigid interstitial guide-tubes, cylinders) and the vagina is packed with paraffin-soaked seton. Upon recovery, a CT scan is obtained and, if needed, any corrections are made.

At the Brachytherapy Unit of the Center of Oncology – Institute in Warsaw, we use standard non-invasive applicators, e.g. ring with probe or Fletcher applicator, used for patients with a typical diameter (up to 4 cm) and favorable tumor regression after irradiation.

In the case of poor regression of tumor infiltrate after teleradiotherapy, cervix diameter under 4 cm, obliterated cervical canal, much narrowed vaginal apex, when the use of standard devices is impractical or acceptable dose distribution using non-invasive techniques is impossible due to unfavorable patient's anatomy, local recurrence may be treated using flexible or rigid intraparenchymal applicators (plastic or metallic needles) with an intrauterine probe, which may provide a better dose distribution, i.e. inclusion of uterine cervix by a near-100% isodose with concomitant sparing of adjacent structures. Upon removal of needles, one should be prepared for bleeding and, during the procedure – by perforation of bowel or bladder affixed by adhesion to the subcutaneous tissue.

Massive invasion of vaginal walls may require the use of a cylindrical probe or interstitial puncture of vaginal walls if the infiltrate is over 0.5 cm thick.

In the Masterplan planning system, based on postoperative CT-scan, critical organs are defined: bladder, rectum, sigmoid colon, bowels directly adjacent to the genital organs and therapeutic areas described below. GTV area is not defined, as MR is not routinely available for brachytherapy planning.

HR CTV volume includes uterine cervix visible on CT scan when data obtained at clinical examination are considered. Cervix AND infiltrated parametrial tissues should be outlined. If doubts arise concerning the cervix-corpora borderline, the entire lower half of the organ should be included. Vaginal fornices are included in the HR CTV (about 2 cm of vaginal wall). If primary infiltrate extended over vaginal walls, these should be included in the HR CTV with a 2 cm margin. If invasion of uterine corpus is visualized by positron emission tomography (PET), CT, MRI, transvaginal sonography (TV USG), scrapings from the uterine cavity or by pretreatment clinical examination, uterine corpus should be included as well. In stage IIIB cervical cancer patients and those with primary massive invasion of vaginal part and particularly those poorly responding to external beam radiotherapy, a boost dose to the uterine corpus should always be considered. Administration of 4 fractions of 7 Gy to the HR CTV volume should be planned. Tumor-normalized equivalent biological dose ($\alpha/\beta=10$ Gy) will be 46 Gy (teloradiotherapy) + 40 Gy (brachytherapy) over the HR CTV area, i.e. 86 Gy in total.

IR CTV volume encompasses the HR CTV volume and the remaining uterine corpus, a 1 cm wide margin in the direction of parametrial tissues if initially invaded, a 1 cm wide segment of the vagina below the preplanned HR CTV; anterior and

Objętość IR CTV obejmuje obszar HR CTV oraz pozostałą część trzonu macicy, około 1 cm margines od strony przymacic, jeżeli były pierwotnie zajęte, około 1 cm odcinek pochwy poniżej wrysowanego HR CTV, granicę przednią i tylną stanowią narządy sąsiadujące, czyli odbytnica i pęcherz. Na ten obszar podajemy 4 frakcje po 3,5 Gy. Łącznie na IR CTV dawka biologicznie równoważna dla guza będzie wynosiła nieco ponad 60 Gy, tj.: 46 Gy (teleradioterapia) + 4×3,5 Gy (brachyterapia) = 61,75 Gy (EQ D2, $\alpha/\beta=10$).

Należy raportować D100 i D90 obszarów zdefiniowanych powyżej, tj. dawkę podaną na 100% i 90% objętości HR CTV i IR CTV.

Dopuszcza się podanie dawki 90 Gy EQD2 dla 2 cc (cm^3) pęcherza oraz 70-75 Gy EQD2 dla 2 cc odbytnicy i esicy. Są to dawki biologicznie równoważne, gdy przyjmujemy wartość dla $\alpha/\beta=3$ Gy, podane łącznie w trakcie teleradioterapii i brachyterapii.

Chore napromieniane do wyższej dawki w Zakładzie Teleradioterapii, np. 60 Gy, w trakcie brachyterapii otrzymują 4 frakcje po 5 Gy na obszar HR CTV, a planowanie musi uwzględniać szczególną ochronę narządów krytycznych.

Odpowiednie przeprowadzenie leczenia z zastosowaniem radioterapii ma bardzo istotne znaczenie zarówno dla kontroli miejscowej choroby, przeżyć odległych, jak i jakości życia chorej po leczeniu. Dlatego dołożenie wszelkich starań w celu opracowania optymalnego protokołu terapeutycznego i poprawnego przeprowadzenia leczenia jest bardzo ważnym elementem postępowania terapeutycznego u tych chorych.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa 2009; 2: 15-21.
2. Skowronek J., Roszak A., Cikowska-Woźniak E.: Pulsed dose rate brachytherapy – a review of clinical applications in the treatment of gynecological malignancies. *Ginekol. Pol.* 2005; 76: 661-670.
3. International Commission of Radiation Units and Measurements: ICRU Report 38: Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology. International Commission of Radiation Units and Measurements, Bethesda, USA 1985.
4. Gerbaulet A., Pötter R., Haie-Meder C.: Cervix cancer. Dose calculation and treatment planning. ICRU 38 Recommendations. W: Gerbaulet A., Pötter R., Haie-Meder C. (red.): The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Brussels, ESTRO 2002; 14: 301-363.
5. Lindegaard J.C., Tanderup K., Nielsen S.K. i wsp.: MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 71: 756-764.
6. Kirisits C., Pötter R., Lang S. i wsp.: Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 901-911.
7. Kirisits C., Lang S., Dimopoulos J. i wsp.: The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning, and dosimetric results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65: 624-630.
8. Haie-Meder C., Pötter R., van Limbergen E. i wsp.: 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; 74: 235-245.
9. Pötter R., Haie-Meder C., Limbergen E. i wsp.: 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; 78: 67-77.