

Obrazowa brachyterapia ginekologiczna: technika zintegrowana

David Bernshaw, Sylvia Van Dyk, Kailash Narayan

Artykuł jest poświęcony opisowi rozwoju zastosowania obrazów rezonansu magnetycznego (MRI) i obrazów ultrasonograficznego badania przez powłoki brzuszne (TAUS), wykorzystanych dla ustalenia i weryfikacji odpowiedniego położenia tandemu aplikatorów (aplikatory pochwowe i sonda w kanale macicy), lokalizacji objętości targetu i położenia zdrowych tkanek. Prócz tego, MRI i TAUS wspomaga konformalne planowanie brachyterapii HDR dla nowotworów szyjki i trzonu macicy.

Imaged gynaecology brachytherapy: an integrated technique

The evolving use is described of magnetic resonance imaging (MRI) and trans-abdominal ultrasound (TAUS) imaging to ensure and verify adequate and consistent tandem applicator placement, target volume localization and normal tissue planes. In addition, MRI and TAUS aid conformal HDR brachytherapy planning for both cervical and uterine corpus cancers.

Słowa kluczowe: brachyterapia ginekologiczna, MRI, obrazowanie przezbrzuszej ultrasonografii

Key words: gynaecology brachytherapy, MRI, trans-abdominal ultrasound imaging

Wprowadzenie

W obrazowaniu nowotworów szyjki macicy ogromne postępy osiągnięto przez zastosowanie MRI (Ryc. 1) i tomografii pozytronowej (PET) (Ryc. 2). Informacje z badań nad zastosowaniem obrazów onkologicznych są teraz częścią postępowania w przypadku raka szyjki lub trzonu macicy. W szczególności mają one wpływ na wybór sposobu leczenia i planowania leczenia w radioterapii onkologicznej, gdzie tomografia komputerowa (CT) ma już udowodnioną rolę.

Wprowadzenie sondy (tandemu) do kanału macicy i aplikatorów pochwowych ma krytyczne znaczenie dla powodzenia wyleczenia miejscowego u chorych na raka szyjki i trzonu macicy, leczonych promieniowaniem. Problemy techniczne w umieszczeniu sondy i owoidów związane są z trudnościami w znalezieniu ujścia zewnętrznego szyjki, są efektem wtórnym zarośnięcia kanału przez nowotwór, zwężenia sklepień, perforacji macicy przez nowotwór, bocznego jej przemieszczenia, lub tyłozgięcia [1]. Zwłóknienia podśluzówkowe powodują zniekształcenia kanału i trudności w aplikacji tandemu przez niedoświadczzonego operatora.

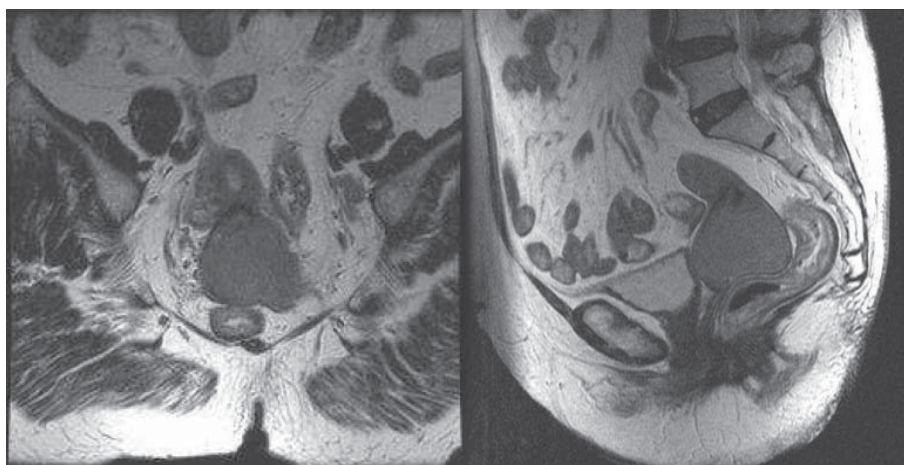
Zastosowanie ultrasonografii przez powłoki brzuszne w czasie rzeczywistym (TAUS – *trans-abdominal*

ultrasound) zwiększa prawdopodobieństwo dokładnego umieszczenia aplikatorów i zapewnia bezpieczeństwo zabiegu [2, 3]. Jest to również wartościowa pomoc w kształceniu stażystów; pozwala także zapisywać statyczne zdjęcia rtg lub obrazy video, potwierdzające położenie aplikatorów. Porównanie z obrazami MRI tej samej aplikacji oraz wykonanie badania TAUS podczas aplikacji sondy i aplikatorów pochwowych pozwala również na dokładne pomiary grubości ścian macicy w trzech wymiarach w obrębie całego narządu. Te informacje mogą być wykorzystane razem z danymi z prostopadłych zdjęć lokalizacyjnych w przypadku obliczeń dawki w podstawie pęcherza, jak również do oceny w czasie rzeczywistym dawek w otaczających narządach wewnętrznych.

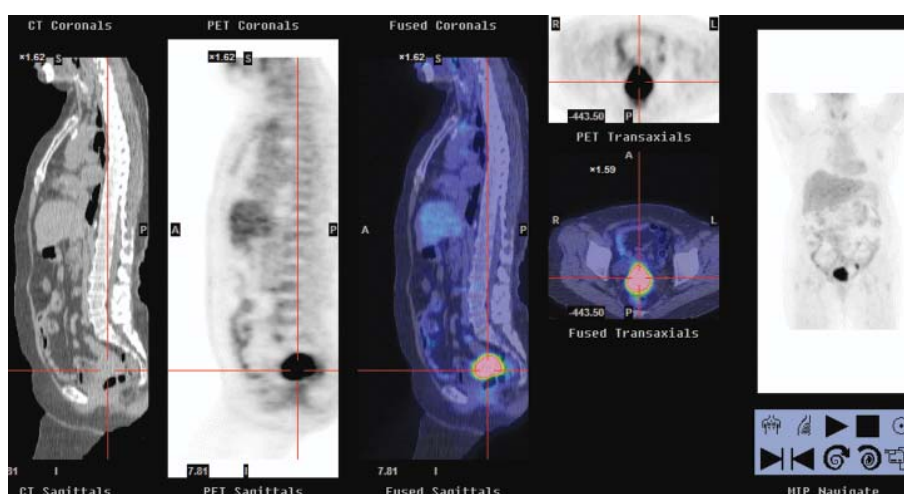
Współczesne techniki w brachyterapii ginekologicznej wykraczają poza doświadczenia z unieruchamianiem aplikatorów, czy przypisywanie źródeł i dawki do punktów geometrycznych, nie związanych bezpośrednio z guzem, czy zdrowymi tkankami [4].

Równoległe do tych osiągnięć, techniki obrazowania w czasie rzeczywistym z aplikatorami nowej konstrukcji, kompatybilnymi dla badań CT /MRI (Ryc. 3), pozwoliły na określenie i obrysowanie resztkowego guza, pozostałego po radioterapii wiązkami zewnętrznymi lub po chemio-radioterapii, jak i dokładne określenie otaczających zdrowych tkanek i organów [5, 6].

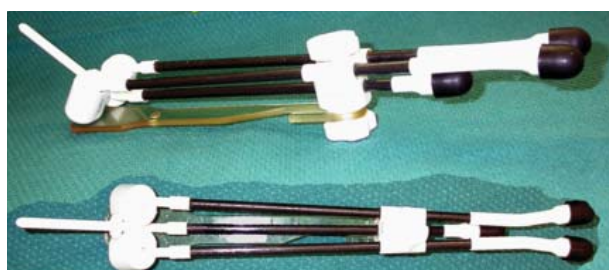
Podczas gdy niektóre uprzywilejowane centra posiadają urządzenia do obrazowania typu CT i /albo MRI w dużych salach operacyjnych, większość ośrodków nie ma takich możliwości. W czasie rozwijania opartego na



Ryc. 1. MRI pacjentki z rakiem szyjki macicy



Ryc. 2. PET obrazy pacjentki z rakiem szyjki macicy



Ryc. 3. Kompatybilne z MRI/CT tandem i aplikatory pochwowe z ovoidami

MRI planowania leczenia w brachyterapii adaptowaliśmy i rozwinęliśmy również zastosowanie TAUS w czasie rzeczywistym podczas aplikacji. Taka technologia ma wiele korzyści wpływających z innych technik obrazowania, brak dodatkowych kosztów i możliwość wykorzystania w niej dostępnych wyników innych technik [7, 8].

Technika

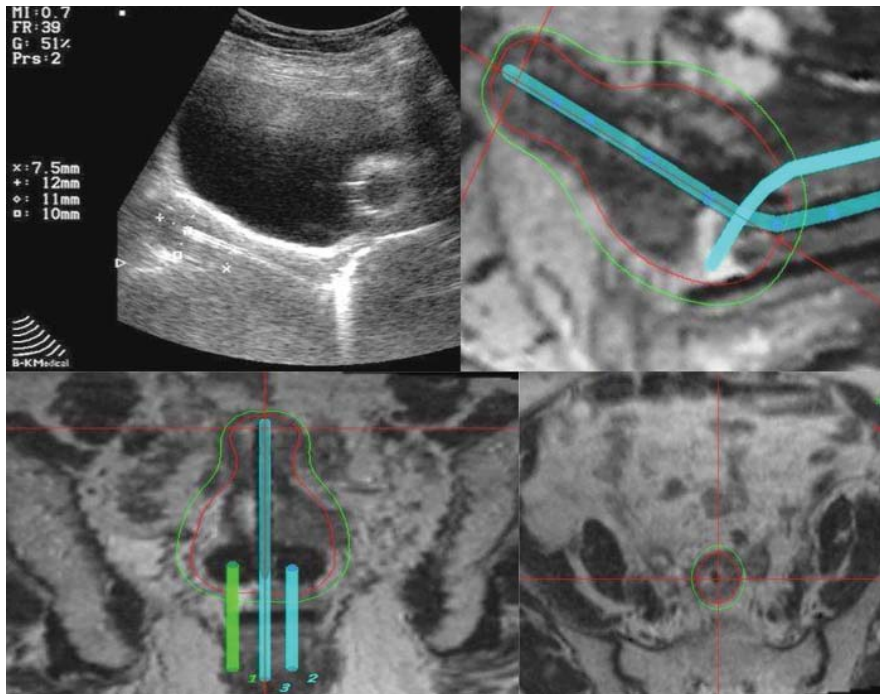
W celu zwiększenia prawdopodobieństwa odpowiedniego objęcia guza planowaną dawką w brachyterapii, aplikacje są opóźniane o czas, w którym pacjentki poddane są ra-

dioterapii wiązkami zewnętrznymi i otrzymują 40 Gy w 20 frakcjach w czasie 4 tygodni (lub 45 Gy w 25 frakcjach w ciągu 5 tygodni, jeśli są zwiększone pola), z równoczesnym podaniem uczulającej cisplatyny, 40 mg/m² tygodniowo. Stwierdzone badaniem PET albo chirurgicznie, zajęte węzły są napromieniane wiązkami zewnętrznymi dodatkową dawką (*boost*) 6–10 Gy w trzech frakcjach między pierwszą a drugą frakcją brachyterapii.

Założenie tandemu jest w pełni kontrolowane na podstawie TAUS. Sprawdzano wewnątrzmaciczne położenie sondy bezpośrednio przed podaniem każdej frakcji. TAUS pozwala na zapewnienie jakości poprzez kontrolę pozycji aplikatorów w stosunku do położenia baloniku umieszczonego w trójkącie pęcherza. Balonik jest podstawowym markerem pozwalającym na odtwarzanie pozycji w następnych frakcjach.

Objętość 300–500 ml 0,9% sterylnego roztworu soli jest wprowadzana poprzez cewnik do pęcherza przed rozpoczęciem badania ultrasonograficznego i aplikacją tandemu.

Przed rozpoczęciem napromieniania roztwór soli jest usuwany w celu zredukowania dawki w pęcherzu. Chociaż pęcherz może pozostać wypełniony, jeśli wymagane jest zlokalizowanie jelita cienkiego i esicy, których

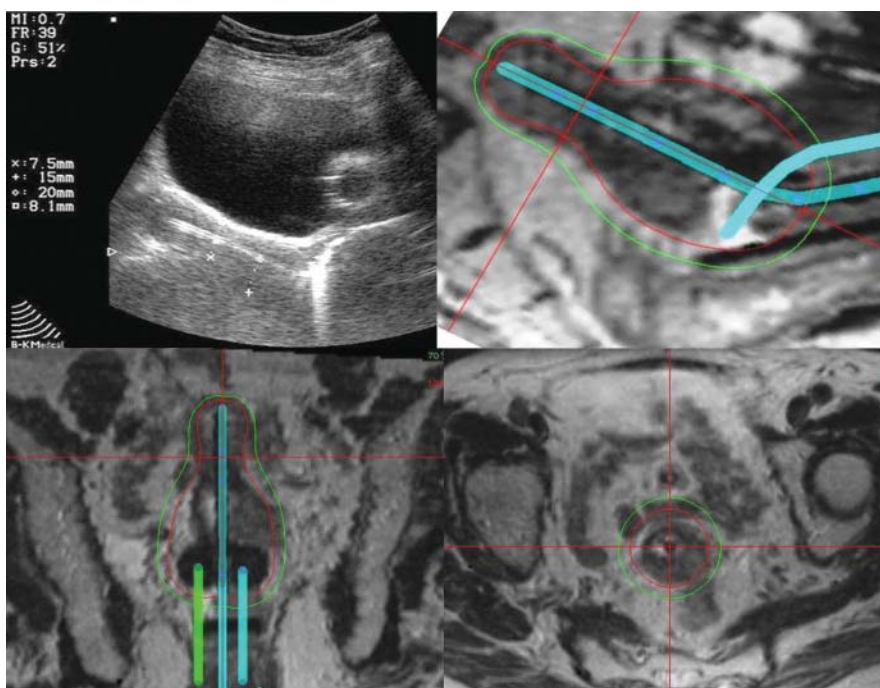


Ryc. 4. Obrazy MRI – płaszczyzna poprzeczna przechodzi przez koniec aplikatora wewnątrz macicy

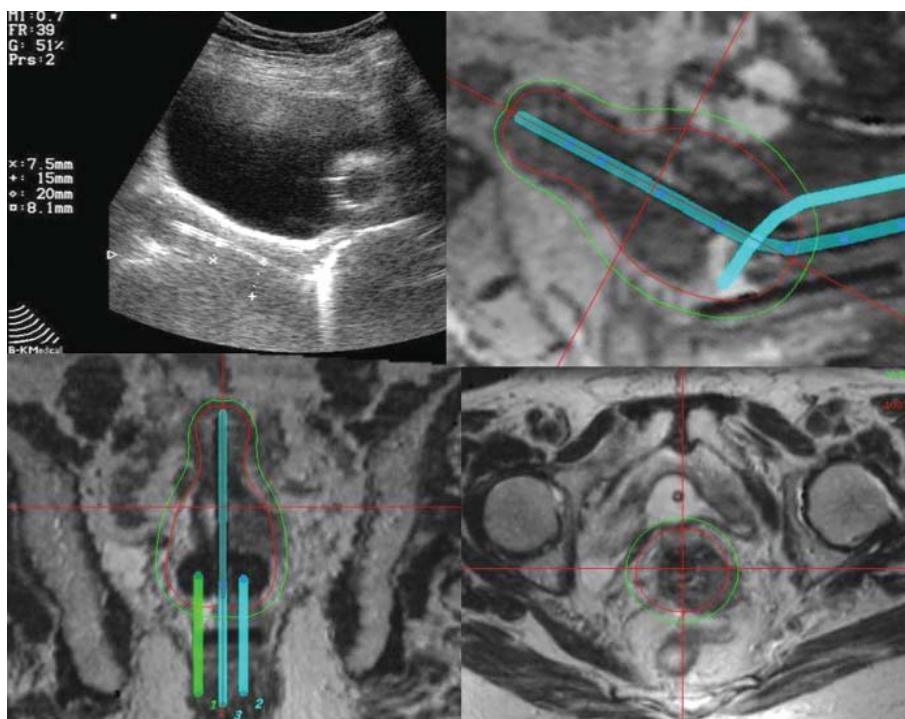
uwidocznienie jest wskazane, po potwierdzeniu w MRI powiązania ich struktur z konturem śluzówki macicy.

W ostatnim czasie zaprzestaliśmy stosowania naszej poprzedniej praktyki używania wzmacniacza obrazu dla otrzymania zdjęć prostopadłych. Do planowania pierwszej frakcji brachyterapii używamy teraz TAUS, aby otrzymać parametry do modyfikacji planu z biblioteki aplikatorów dla potrzebnej kombinacji sondy i aplikatorów pochwowych; wcześniej za pomocą digitajzera wprowadzano aplikatory do systemu planowania leczenia PLATO firmy Nucletron.

Następnie dane te są uzupełniane bezpośrednimi informacjami z osiowych warstw badania MRI wprowadzanych do PLATO [5]; planowanie na podstawie CT było stosowane w przeszłości. Pomiary za pomocą TAUS są robione wzdłuż sondy i od kryzy nakładanej na sondę do podstawy balonika w cewniku (np. trójkąt pęcherza). Mierzona jest długość i odchylenia kątowe. Pomiary są zapamiętywane i drukowane w płaszczyznach prostopadłych do sondy co 2 cm od kryzy na sondzie do końca aplikatora i od szczytu sondy do surowicówki macicy w rogach macicy (Ryc. 4–6).



Ryc. 5. Obrazy MRI – płaszczyzna poprzeczna 4 cm od sklepień

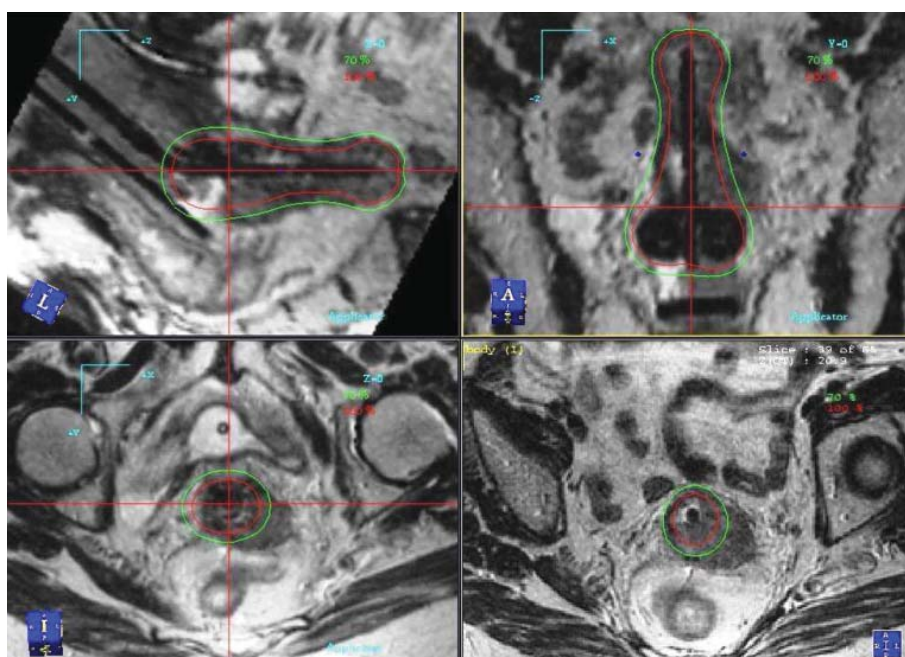


Ryc. 6. Obrazy MRI – płaszczyna poprzeczna 2 cm od szyjki

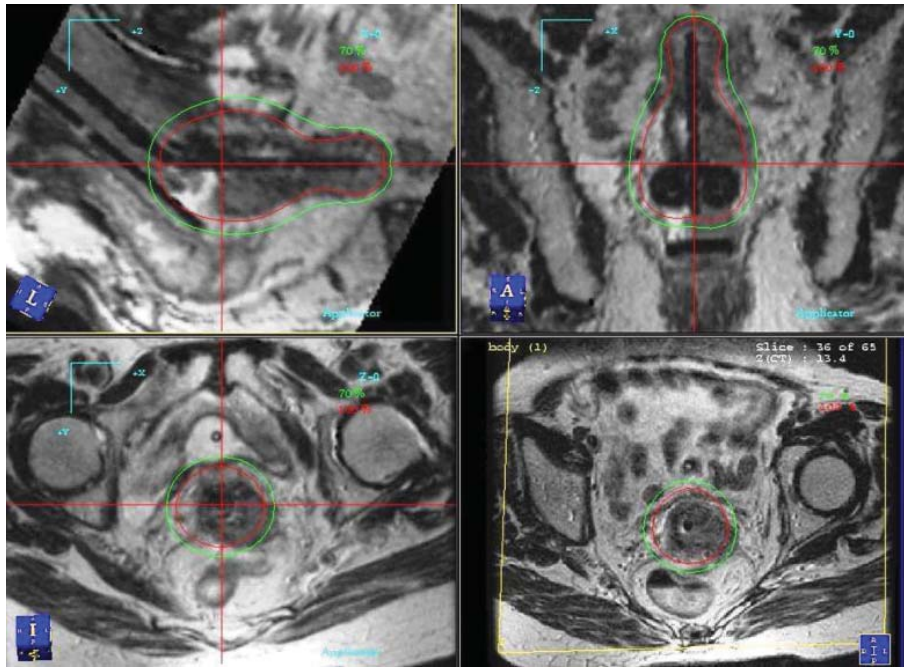
Wykorzystując pomiary „kanał macicy-surowicówka”, otrzymujemy kształt izodoz od brachyterapii HDR, za pomocą systemu planowania leczenia PLATO i rozkłady te drukowane są z powiększeniem odpowiednim do obrazów z TAUS. Aktualne wynikające z planu leczenia rozkłady izodoz są drukowane w skali obrazów ultrasonograficznych i ręcznie nakładane na strzałkowe obrazy z TAUS, aby (a) ocenić dokładność dopasowania izodozy 100% do obrysu surowicówki i (b) ocenić klinicznie grubość guza, pozostałości szyjki macicy, obrys nadpochwowej części szyjki i surowicówki macicy. (c) Dla podstawy

pęcherza i przedniej ściany *rectum* dopuszczalne jest 70% przepisanej dawki, którą to wartość można też ocenić na podstawie TAUS. Dozymetria dla pierwszej frakcji brachyterapii jest oparta na parametrach TAUS przed realizacją leczenia. Najczęściej izodoza 100% odpowiada dawce frakcyjnej 6-7 Gy na target, z planowanej dawki całkowitej 28-30 Gy, która jest podawana w 4-5 frakcjach po dwie frakcje tygodniowo (Ryc. 4-6).

Badanie MRI jest przeprowadzane po pierwszej frakcji brachyterapii. Następnie na obrazy w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej wzdłuż sondy pod kątem jej



Ryc. 7. Dopasowanie izodoz za pomocą TAUS



Ryc. 8. Dopasowanie izodoz do obrazów MRI po pierwszej frakcji brachyterapii

położenia nakładane są wydruki planu leczenia w odpowiedniej skali i płaszczyźnie.

Używając systemu planowania leczenia PLATO, wielopłaszczyznowych osiowych obrazów MRI z zaznaczoną objętością guza i z pozycją wszystkich składowych aplikatora, można zrekonstruować w płaszczyznach poprzecznych strzałkowych i czołowych obrazy dające oszacowanie dokładności dopasowania podanej dawki do obserwowanego w badaniu MRI położenia nowotworu i obszaru zdrowych tkanek (Ryc. 4–6).

Plan jest modyfikowany, jeśli objętość guza nie jest objęta przez izodozę 70-100%, albo leży na zewnątrz obserwowanej resztkowej objętości guza i przechodzi na zdrowe tkanki narządów krytycznych (Ryc. 7–8). Ekwiwalent dawki, 2 Gy, obliczany jest za pomocą arkusza kalkulacyjnego Excel, opartego na modelu równania liniowo-kwadratowego dla zdrowych tkanek i odpowiedzi guza. Dawki dla objętości guza (minimum i maksimum), w Manchesterskim punkcie A, w podstawie pęcherza, w przedniej ścianie *rectum* i w sklepieniach macicy są obliczane i zapisywane.

Przyszłe modyfikacje

Pochodzące ze wzmacniacza obrazu aparatu rtg do lokalizacji aplikatorów parametry aplikatorów są obecnie zastępowane w wielu ośrodkach przez parametry z MRI, które jako dane położenia aplikatorów są wprowadzane do systemu planowania leczenia PLATO. Rozważając kierunki rozwoju tej techniki, przyszłość jej leży w trójwymiarowym zbieraniu obrazów ultrasonograficznych z położeniem tandemu, bezpośrednio wprowadzonym do systemu planowania leczenia w celu natychmiastowego porównania z planowaniem opartym na MRI lub CT.

Nasze trzyletnie doświadczenie potwierdza wysoki poziom dokładności w większości sytuacji, kiedy TAUS

i klinicznie zrealizowany plan jest porównany do złotego standardu planu leczenia, opartego na obrazach MRI.

Z naszego doświadczenia wynika, że wymagane zmiany w dawce na target, w następstwie wykonanego planu leczenia, opartego na obrazach MRI, z badania wykonanego po pierwszej frakcji brachyterapii, są mniejsze niż 10% i rzadko są znaczące klinicznie. Dane te są aktualnie analizowane i przygotowywane do publikacji.

Obrazy z PET jako podstawa do modyfikacji dawki nie dodają nic istotnego do techniki MRI/CT, ponieważ mogą one prowadzić do zaniżenia oceny pozostałego po radio-chemioterapii nowotworu.

Obecnie trwa pierwsza faza badań zgodności brachyterapii ginekologicznej, opartej na obrazach ultrasonograficznych w czasie rzeczywistym z planowaniem leczenia na podstawie MRI. W badaniu używa się współczynnika spodziewanego ryzyka, powiązanego z bazą danych efektów końcowych leczenia, takich jak miejsce wyliczenie nowotworu, przeżycia, toksyczność.

Wnioski

Technika, którą opisywaliśmy ma duży potencjał dla optymalizacji aplikacji, zarówno dla aplikatorów LDR, jak i HDR, kompatybilnych i niekompatybilnych z MRI/CT. Zapewnienie stabilnej pozycji tandemu po zdjęciu pacjentki ze stołu jest prawdopodobnie nierealne dla techniki LDR i PDR. Dlatego w praktyce TAUS jest wartościowym narzędziem w potwierdzaniu w czasie rzeczywistym położenia aplikatorów w powtarzanych frakcjach, kiedy niemożliwe jest wykonanie ponownego badania MRI [10].

U pacjentów leczonych w ośrodkach, gdzie dostęp do MRI lub CT jest ograniczony albo niemożliwy, zastosowanie TAUS pozwala zobrazować założone aplikatory i jeśli trzeba zmodyfikować rozkład izodoz, co najmniej

dla tych struktur, które stykają się z surowicówką macicy. Wszystkie te działania mają na celu minimalizację toksyczności leczenia. Brak dostępu do MRI/CT jest powszechny w wielu słabo rozwiniętych społeczno-ekonomicznie częściach świata, gdzie rak szyjki macicy przoduje wśród przyczyn umieralności kobiet.

MRI jest jedynym dostępnym obecnie narzędziem do wizualizacji istniejącego nowotworu, bezpośrednio dla dozymetrii opartej na znajomości objętości nowotworu. Jeśli wykorzystanie MRI do tego celu jest niemożliwe, objętość nowotworu musi być wyznaczona klinicznie, a TAUS może również pomagać w tym procesie, jeżeli operator TAUS ma odpowiednie doświadczenie.

Przewidujemy, że oparta na obrazowaniu brachyterapia ginekologiczna powinna prowadzić do zmniejszenia powikłań, a być może również do poprawy wyników miejscowego wyleczenia, w przypadkach gdy obie metody – TAUS i MRI są stosowane.

Ponieważ TAUS jest stosowany dla prawie 100% aplikacji w przypadku naszych pacjentek z rakiem szyjki macicy, może on być kojarzony również ze wzrostem miejscowego wyleczenia nowotworu, zgodnie z wiedzą na temat poprawy wyników leczenia, przy zastosowaniu dojamowej brachyterapii w raku szyjki macicy.

Oświadczenie

Ten artykuł był pierwotnie przygotowywany jako plakat na Spotkanie RANZCR w Singapurze w 2006 r. i był również później prezentowany na Międzynarodowym Spotkaniu Brachyterapii, organizowanym przez Nucletron w Rzymie w czerwcu 2007 roku. Opublikowany teraz w *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* [11] opisuje obszernie szczegóły techniczne, na które można powoływać się w kolejnych doniesieniach.

**David Bernshaw, M.B., B.S., B. Med Sci., F.R.A.C.P.,
F.R.A.N.C.R.,**
Gynaecology Stream
Peter MacCallum Cancer Centre
East Melbourne
Australia 3002
e-mail: David.Bernshaw@petermac.org

References

1. Matsuyama T, Tsukamoto N, Matsukuma K i wsp. Uterine perforation at the time of brachytherapy for the carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 205-11.
2. Granai CO, Allee P, Doherty F i wsp. Intraoperative real-time ultrasonography during intrauterine tandem placement. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 112-4.
3. Granai CO, Doherty F, Allee P i wsp. Ultrasound for diagnosing and preventing malplacement of intrauterine tandems. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 110-3.
4. Tod M, Meredith W. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol* 1938; 11:809-24.
5. Krempien RC, Daeuber S, Hensley FW i wsp. Image fusion of CT and MRI data enables improved target volume definition in 3D-brachytherapy treatment planning. *Brachytherapy* 2003; 2: 164-71.

6. Nag S, Cardenes H, Chang S i wsp. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1160-72.
7. Brascho DJ. Diagnostic ultrasound in radiation treatment planning. *J Clin Ultrasound* 1973; 1: 320-9.
8. Wenzel WW. Improved radiotherapy dose calculations using ultrasound uterine localization. *J Clin Ultrasound* 1975; 3: 311-2.
9. Nag S, Gupta N. A simple method of obtaining equivalent doses for use in HDR brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 507-13.
10. Corn BW, Galvin JM, Soffen EM i wsp. Positional stability of sources during low-dose-rate brachytherapy for cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 513-8.
11. Van Dyk S, Bernshaw D. Ultrasound-based conformal planning for gynaecological brachytherapy. *J Med Imaging Rad Oncol* 2008; 52: 77-84.

Otrzymano: 21 kwietnia 2008 r.

Przyjęto do druku: 8 maja 2008 r.