INTRAAUDININĖ BRACHITERAPIJA ONKOGINEKOLOGIJOJE. NACIONALINIO VĖŽIO INSTITUTO PATIRTIS

Violeta Nevulis-Obuchovska, Ernestas Janulionis
Nacionalinio vėžio instituto Brachiterapijos skyrius

Raktažodžiai: intraaudininė brachiterapija, ertminė brachiterapija, gimdos kaklelio vėžys.

Santrauka

Spindulinė terapija yra vienas pagrindinių gydymo metodų pacientėms, sergančioms ginekologinės srities piktybinėmis ligomis. Brachiterapijos principas – jonizuojančios spinduliuotės šaltinio įterpimas į naviką arba šalia jo. Naudojant standartinius aplikatorius nevisada pasiekama radikali gydomoji dozė ir tuomet svarstoma galimybė taikyti intraaudininę brachiterapiją. Klinikinių tyrimų duomenimis, pacientėms, sergančioms gimdos kaklelio vėžiu, chemospindulinis gydymas ir vaizdais valdoma intraaudininė brachiterapija gerina lokalią naviko kontrolę ir bendrą išgyvenamumą. Straipsnyje pateikta klinikinių tyrimų, kuriuose buvo taikyta intraaudininė brachiterapija, apžvalga ir įvardintos svarbiausios indikacijos, apžvelgti brachiterapijos aplikatorių tipai bei planavimo ypatumai. 2017 m. Nacionaliniame vėžio institute pradėta taikyti intraaudininė brachiterapija moterims, sergančioms onkoginekologinės srities navikais. Nedidelė pacienčių imtis, jų klinikinių atvejų įvairovė bei trumpas laikotarpis nuo gydymo pabaigos kol kas leidžia vertinti ankstyvųjų spindulinių reakcijų pasireiškimą. Pateiktas klinikinis atvejis, rodantis intraaudininės brachiterapijos pranašumą, lyginant su brachiterapija naudojant standartinius aplikatorius: vertinant dozės pasiskirstymą navike ir kritinių organų apsaugą. Intraaudininės brachiterapijos gydymo metodas yra įtrauktas į Nacionalinio vėžio instituto onkoginekologinių navikų gydymo gaires.

Įvadas

Sergamumas ginekologinės srities onkologinėmis ligomis, ypač gimdos kaklelio ir gimdos kūno vėžiu, yra vienas dažniausių tarp Lietuvos moterų. Makšties bei vulvos navikai diagnozuojami rečiau, nors pastebėta nežymi susirgimų šiais navikais didėjimo tendencija. Spindulinė terapija yra neat-

siejama ginekologinių piktybinių ligų gydymo dalis. Dažniausiai spindulinės terapijos kursą sudaro išorinė spindulinė terapija skiriama kartu su chemoterapija, arba jos derinys su brachiterapija (BT). Brachiterapijos vaidmuo gydant vietiskai išplitusius ginekologinius piktybinius navikus vis didėja.

Brachiterapija – tai spindulinės terapijos metodas, kuomet jonizuojančios spinduliuotės šaltinis įterpiamas į patį naviką arba arti jo. Pagrindinis brachiterapijos principas yra staigus dozės gradiento kritimas, tai leidžia skirti dideles dozes į reikiamą taikinį (naviką) ir apsaugoti greta jo esančius sveikus audinius ir organus. Brachiterapija gali būti taikoma kaip savarankiškas gydymo metodas arba kaip suderintos spindulinės terapijos dalis, taikoma po išorinės spindulinės terapijos ar chemospindulinio gydymo kurso. Tiek Lietuvoje, tiek daugumoje Europos šalių didesnę dalį pacienčių sudaro gimdos kaklelio vėžiu sergančios moterys. Norint įgyvendinti radikalias spindulinės terapijos dozes dažniausiai taikoma ertminė brachiterapija. Didelei daliai pacienčių, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, įprastinės brachiterapijos technikos (ertminė, vagininė brachiterapija) yra tinkantis gydymo metodas, kuomet ir dozės pasiskirstymas, ir pats procedūros atlikimas yra optimalus ir atitinkantis visus reikalavimus ir lūkesčius. Deja, daliai pacienčių dėl didelio naviko tūrio, jo masyvaus išplitimo į gretimus audinius, anatominių savybių pokyčio techniškai neįmanoma atlikti įprastinės brachiterapijos arba negalima užtikrinti kokybiško dozės pasiskirstymo taikinyje ir/ar sveikų audinių saugojimo. Šiais atvejais didesnę pranašumą turi intraaudininė brachiterapija.

Darbo tikslas: apžvelgti literatūros duomenis, klinikinių tyrimų rezultatus, nurodančius vaizdais valdomos intraaudininės brachiterapijos reikšmę, pranašumą, indikacijas gydant piktybines ginekologinės srities ligas, pristatyti vienerių metų NVI patirtį taikant šį gydymo metodą.

Darbo objektas ir metodas

Atlikta elektroninė duomenų apžvalga, vertinti straipsniai, publikuoti 2005–2018 metais, naujausios specializuotų darbo grupių pateiktos gydymo rekomendacijos. Pagrindiniai raktažodžiai: „intraaudininė brachiterapija“, „gimdos

kaklelio vėžys“. Pateikti NVI Brachiterapijos sk. gydytų 17 pacientų, kurioms taikyta intraaudininė brachiterapija, klinikiniai duomenys, pristatytas vienos pacientės klinikinis atvejis, įrodantis intraaudininės brachiterapijos pranašumą.

Intraaudininė brachiterapija. Aukštos dozės galios AGD (angl. *HDR – high-dose-rate*) intraaudininė brachiterapija – tai brachiterapijos metodas, kai specialios adatos įdriamos į naviką ar jo infiltracijos zonas. Atlikus dozimetrinį planavimą, šaltinis automatinio leistuvo sistemos pagalba automatiškai įvedamas į jo sustojimo vietą aplikatoriuje, kuris yra paciento viduje, ir skiriama paskirtoji dozė. Brachiterapijoje dažniausiai naudojamos jonizuojančios spinduliūtės šaltinis yra iridis¹⁹². Tai gama spinduliūtės šaltinis.

Intraaudininės brachiterapijos tikslas – skirti papildomą dozę į tas naviko (jo plitimo) sritis, kai su įprastiniais brachiterapijos aplikatoriais, naudojamais ertminei ar vagininei brachiterapijai, negalima pasiekti viso naviko tūrio pašvitinimo planuojama gydymą doze.

Brachiterapija yra vienas pagrindinių faktorių, didinančių lokalią kontrolę ir bendrą išgyvenamumą [5]. Per pastaruosius keliolika metų didelis dėmesys sutelktas saugiam radikalaus gydymo įgyvendinimui taikant brachiterapiją. Vaizdinimo metodai, atliekant kompiuterinę tomografiją (KT) ar magnetinio rezonanso tyrimą (MRT), naudojami brachiterapijos planavimui, ženkliai pagerina gydymo kokybę, sumažina spindulinių reakcijų laipsnį ir dažnį [2,3].

Šiuo metu intraaudininės brachiterapijos vaizdinimui dažniausiai naudojamas magnetinio rezonanso tyrimas, kuris laikomas auksiniu standartu. Tyrimais įrodyta, kad planuojant brachiterapiją remiantis magnetinio rezonanso vaizdais gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms, 95 % pagerėja 3 metų lokali kontrolė ir net iki 30 % padidėja bendras išgyvenamumas. Pagrindinis magnetinio rezonanso pranašumas: jo vaizduose aiškiau matomas pats navikas ir jo infiltracijos

zonos (pilkosios zonos), naviko ryšys su gretimais organais. Nesant galimybių atlikti magnetinio rezonanso tyrimo, rekomenduojamas vaizdinimas naudojant kompiuterinę tomografiją. Vaizdinimas kompiuterinės tomografijos pagalba ženkliai neatsilieka nuo brachiterapijos planavimo standartų ir reikalavimų [4,5].

2008 metais inicijuotas tyrimas EMBRACE (*International MRI-guided brachytherapy in cervical cancer*), į kurį įtrauktos pacientės, sergančios gimdos kaklelio vėžiu, ir tirtas atsakas į gydymą, taikant vaizdais valdomą brachiterapiją, naudojant MRT vaizdus. Jo pagrindu sukurtas vienas di-

1 pav. Venecijos aplikatorius [15].

2 pav. Plastikinės adatos [16].

3 pav. Metalinės adatos [17].

1 lentelė. Ertminės ir intraaudininės brachiterapijos gydymo atsako rodikliai.

G y d y m o r ū š i s	P a c i e n t ū s k a i č i u s	R e c i d y v ū s k a i č i u s %	3 m e t ū l o k a l i k o n - t r o l ė %	5 m e t ū l o k a l i k o n t r o l ė %
Ertminė BT	310	38	89	86
Intraaudi- ninė BT	300	21	94	91

2 lentelė. Taikinio tūrio ir gydymo atsakas, kai skiriama suminė dozė 85 Gy per 7 sav.

Taikinio tūris	3 metų lokali kontrolė %
20 cm ³	>94%
30 cm ³	>93%
70 cm ³	>86%

4 pav. MUPIT sistema.

džiausių multicentrinių tyrimų Europoje RetroEMRACE tyrimas, vertintas klinikinis atsakas pacientėms, kurioms taikoma BT MRT pagrindu. RetroEMRACE tyrime dalyvavo 12 įstaigų (731 pacientė). Įrodyta, kad vaizdais valdoma brachiterapija derinyje su chemospinduliniu gydymu gerina 3 metų pacienčių vietinę kontrolę 91%, dubens kontrolę 87%, 3 metų bendrą išgyvenamumą 74%, vėžio specifinį išgyvenamumą 79% [5].

Tas pats tyrimas parodė intraaudininės brachiterapijos pranašumą gydant vietiškai išplitusį gimdos kaklelio vėžį. Įrodyta, kad tiek lokali kontrolė, tiek bendras išgyvenamumas buvo didesni intraaudininės brachiterapijos grupėje lyginant su grupe pacienčių, kurioms taikyta ertminė brachiterapija. Vertinant ūmių spindulinių reakcijų išsivystymo riziką, pastebėta, kad taikant intraaudininę brachiterapiją nepadaugėjo urogenitalinių ir tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų. Nustatytas kiek didesnis spindulinių reakcijų dažnis, susijęs su makšties gleivinės pažeidimais (1 lent.) [6].

Intraaudininės brachiterapijos procedūra ir aplikatoriai. Prieš pradėdamas planuoti intraaudininę BT, gydytojas turi įvertinti 3 kriterijus:

1) magnetinio rezonanso vaizdus diagnozės nustatymo metu ir prieš planuojant brachiterapiją (po chemospindulinio ar tik spindulinio gydymo kurso, jei toks taikytas) – vertinamas pirminis navikas ir jo dydžio pokyčiai po pirmo gydymo etapo, invazija į gretimus audinius, santykis su aplinkiniais organais;

2) klinikinį ginekologinį pacientės ištyrimą;

3) įvertinti bendrą pacientės būklę, galimas kontraindikacijas intraaudininei brachiterapijai.

Atrinkus pacientę, tinkančią intraaudininei brachiterapijai, ji paruošiama procedūrai. Intraaudininei brachiterapijai gali būti naudojami įvairūs aplikatoriai. Jeigu planuojama atlikti magnetinio rezonanso tyrimą, tuomet naudojami jam pritaikyti aplikatoriai: Venecijos, Utrechto aplikatoriai, lanks-

čios adatos, plastikinės adatos (1, 2 pav.). Jei brachiterapija planuojama atliekant kompiuterinę tomografiją, dažniausiai naudojamos metalinės adatos (3 pav.). Bendrinėje nejautoje į naviką, jo infiltracijos vietas įkišami aplikatoriai.

Intraaudininė brachiterapija gali būti atliekama laisvų rankų pagalba arba naudojant specialius aplikatorius, su kuriais įduriamos metalinės arba plastikinės adatos.

Transperinealinė brachiterapija. Tai intraaudininės brachiterapijos metodika, kuomet naudojamos specialios plokštelės, per kurias ultragarso arba MRT kontrolėje įduriamos adatos. Dažniausiai ši metodika taikoma pacientėms, sergančioms vulvos vėžiu, gimdos kaklelio vėžiu, kai negalima atlikti ertminės brachiterapijos arba nustačius ligos recidyvą. Atlikta 25 klinikinių tyrimų apžvalga, kur transperinealinė brachiterapija taikyta moterims, sergančioms gimdos kaklelio, makšties, endometriumo, vulvos vėžiu. Įrodyta, kad transperinealinė intraaudininė brachiterapija yra efektyvus ir saugus gydymo metodas. Tik 3 studijos parodė 3 laipsnio ūmias reakcijas, kurios labiau susiję su aplikatorių implantavimu (kraujavimas, obstrukcija) [1].

Šiai procedūrai naudojama MUPIT (*Martinez Universal Perineal Interstitial Template*) sistema (4 pav.) [9].

Atliekant intraaudininės brachiterapijos procedūrą nuolat kyla rizika komplikacijų, susijusių su pačių aplikatorių įterpimu. Dažniausiai pasitaikančios komplikacijos tai kraujavimas, gimdos, šlapimo pūslės, šlaplės, tiesiosios žarnos, plonųjų žarnų kilpų perforacija. Jei aplikatoriai laikomi audiniuose kelias dienas, didėja infekcijos rizika, gali pasireikšti skausminis sindromas.

Švitinimo tūriai ir dozės. Švitinimo tūriai ir kritiniai organai apibrėžiami magnetinio rezonanso tyrimo arba kompiuterinės tomografijos vaizduose remiantis 2005 ir 2006 m. išleistomis ir patvirtintomis GYN GEC ESTRO (*Gynaecological GEC ESTRO*) darbo grupės rekomendacijomis [8]. Gydomoji dozė svyruoja, priklausomai nuo to, ar intraaudininė brachiterapija skiriama kaip savarankiškas gydymo metodas, ar kaip suderinto spindulinio gydymo dalis. Dažniausiai brachiterapija taikoma kaip antras spindulinio gydymo etapas, kuomet siekiama realizuoti dideles dozes į naviką, negalint jų įvykdyti išorinės spindulinės terapijos pagalba.

Jei gydymui naudojamos adatos, paprastai skiriama vienkartinė dozė nuo 5 iki 7 Gy per frakciją, taikant gydymą 1 kartą per savaitę atliekant 3–4 frakcijas. Jei pacientei taikoma pakartotinė spindulinė terapija dėl ligos recidyvo ir implantuojami lankstūs kateteriai, brachiterapijos procedūros atliekamos 2 kartus per dieną, skiriant dozę 3–3,7 Gy per frakciją. Siekiama, kad suminė ekvivalentinė 2 Gy dozė (EQD2) navikui kartu su taikytu išoriniu spinduliniu gydymu būtų apie 85 – 90 Gy gimdos kaklelio navikui, 70–75 Gy vulvos, makšties navikams.

GEC ESTRO rekomendacijose nurodyti parametrai, kuriais reikia vadovautis vertinant gydymo planą. Vertinamos dozės tūrio histogramos (*DVH*), vadovaujantis ICRU 58 protokolu.

Atliekant brachiterapijos planavimą vertinama:

- dozė, kurią gauna 90 % taikinio tūrio (D90). Siekiama, kad ji būtų lygi 100 % paskirtos dozės.

- V100 (tūris, gaunantis 100 % paskirtos dozės)

Švitinamo taikinio tūris ir gydymo realizavimo laikas reikšmingai susijęs su gydymo atsaku. Įrodyta, kad švitinimo tūrio didėjimas ir gydymo trukmės pailgėjimas lemia blogesnę vietinę kontrolę. Rekomendacijose nurodyta, kad visas spindulinio gydymo etapas turi būti įgyvendintas per 56 dienas. Jei spindulinės terapijos laikas prailgėja bent 1 savaitę, rekomenduojama padidinti suminę dozę 5 Gy [8] (2 lent.).

Kritiniai organai ir spindulinių reakcijų rizika. Tyrimas, kuriame dalyvavo 960 pacienčių, sergančių gimdos kaklelio vėžiu ir gydytų brachiterapija, įrodė didelę 2 laipsnio tiesiosios žarnos spindulinių reakcijų priklausomybę nuo organo tūrio. 10% tikimybė pasireikšti 2 laipsnio tiesiosios žarnos reakcijoms atsiranda, jei 2 cm³ tiesiosios žarnos tūrio gauna suminę dozę 69.5 Gy. Dažniausiai pasireiškiančios komplikacijos: kraujavimas iš tiesiosios žarnos, proktitas, fistulės. Jei tiesiosios žarnos D2cc tūrio gauna 75 Gy ir didesnę dozę, tikimybė, kad 3 metų laikotarpiu išsivystys fistulė tiesiojoje žarnoje, padidėja apie 12.5% [7].

Kritiniams organams (šlapimo pūslei, tiesiajai žarnai, riestinei žarnai) vertinama dozė, tenkanti 0.1 cc, 1.0 cc, and 2.0 cc (D0.1cc, D1cc, and D2cc) šių organų tūrio (3 lent.).

Šiuo metu vykdomi klinikiniai tyrimai, kuriuose norima nustatyti makšties gleivinės tolerancijos dozę atskaitos taške, kadangi pastebėtas ženklus spindulinių reakcijų dažnis susijęs su makšties gleivinės pakitimais, ypač jos susiaurėjimu. Yra nustatytos maksimalios suminės dozės makšties gleivinei, kurių viršijimas susijęs su makšties susiaurėjimo, kraujavimų, fistulių rizika.

Siekiama, kad dozė į viršutinę makšties dalį neviršytų 140 Gy EQD2, į apatinę makšties dalį neviršytų 90 Gy EQD2 [6,7,12].

Intraudininės brachiterapijos indikacijos. Gimdos kaklelio vėžys:

- anatomiciniai pokyčiai ar nepalanki organų, kaulinio dubens geometrija,
- užakusi makštis, ar seklūs makšties skliautai, kai negalima panaudoti įprastinių aplikatorių,
- gimdos kaklelio kanalo obstrukcija ar nepraeinamumas dėl naviko ar pospindulinių pakitimų,
- masyvus navikas,
- infiltracija į priegimdžių sritį,

- naviko išplitimas į apatinę makšties dalį arba už jos ribų link kaulinio dubens,

- persistuojantis ar recidyvuojantis navikas, kai po taikytos spindulinės terapijos ir brachiterapijos praėję 2 ir daugiau metų,

- navikas makšties bigėje,

- navikas su šalia esančia fistule ar gretutinio organo invazija [9].

Gimdos kūno vėžys:

- vietinis recidyvas makšties bigėje po taikytos operacijos ar spindulinės terapijos (kai nėra invazijos į mažąjį dubenį ir navikas > 5 mm dydžio).

Makšties ir vulvos vėžys:

- ankstyvų stadijų lokaliai išplitęs vėžys (T1N0) – kaip savarankiškas gydymo metodas,

- suderintos spindulinės terapijos dalis pažengusiai ligai,

- vietinis recidyvas [5].

Deja, planuojant intraudininės brachiterapijos procedūras, susiduriama su problemomis, susijusiomis su pačių pacienčių atranka. Kadangi tai invazyvus, skausmingas gydymo metodas, moterims atliekama bendrinė narkozė. Dažnai moters bendra somatinė būklė, šalutinės ligos, neleidžia vykdyti brachiterapijos procedūros.

Pagrindinės kontraindikacijos BT procedūrai tai:

- bloga pacientės bendra būklė,
- sunkios šalutinės ligos, dėl kurių negalima bendrinė anestezija,
- epilepsija ir/ar psichikos liga, kai dėl to reikia stacionarinio gydymo,
- ūmi pūlinga infekcija dubenyje,
- didelė kraujavimo rizika dėl hematologinės sistemos ligų,
- neseniai taikyta išorinė ST su brachiterapija.

Reiradiacija. Pakartotinės išorinės spindulinės terapijos galimybės dažniausiai ribotos dėl ankščiau taikyto radikalaus spindulinio gydymo. Kritinių organų (šlapimo pūslės, tiesiosios žarnos, žarnyno) audinių tolerancijos ribos neleidžia pakartotinai taikyti išorinės ST. Brachiterapija dažniausiai yra pirmo pasirinkimo gydymas, jeigu nustatomas recidyvas arba svarstoma apie pakartotinį tos pačios lokalizacijos švitinimą.

Intraudininė brachiterapija skiriama kai:

- yra metastazė makšties bigėje,
- yra metastazė apatiniame makšties trečdalyje - sritis, nepatekusi į ankščiau taikyto švitinimo tūrį,
- maži navikai (< 15 cm³),
- skirtos neradikalios ST dozės gydant pirminį naviką,
- praėję > 2 metai nuo radikalaus gydymo pabaigos [11].

Gelbstinėjoji intersticinė brachiterapija taip pat yra vienas iš svarbiausių rekomenduojamų spindulinės terapijos metodų pacientėms, sergančioms gimdos kaklelio vėžiu, kurioms

5 pav. Centrinio ir šoninių aplikatorių padėtis švitinimo taikinyje atliekant ertminę brachiterapiją.

7 pav. Centrinio zondo ir adatų padėtis švitinimo taikinyje atliekant intraaudinę brachiterapiją.

nustatytas neoperabilus recidyvas po ankščiau atliktos histerektomijos ir jau taikytos spindulinės terapijos.

Taikant intersticinę brachiterapiją pakartotinam švitinimui 5 metų bendras išgyvenamumas siekia 43 %, išgyvenamumas be ligos 45 %.

6 pav. Dozės pasiskirstymas taikinyje taikant ertminę brachiterapiją.

8 pav. Dozės pasiskirstymas taikinyje taikant intraaudinę brachiterapiją.

17 % ligonių nustatyta 3 ir 4 laipsnio vėlyvos reakcijos. Gelbstinčioji ST po taikyto operacinio gydymo gali pagerinti ilgalaikį laisvą be ligos išgyvenamumą iki 40 % ir gydymo komplikacijos yra toleruotinos, net jei recidyvas siekė dubens sieną [13].

Svarstant pakartotinio švitinimo klausimą būtina tiksliai apskaičiuoti suminę dozę, tenkančią tūriui ir kritiniams organams. Varšuvos onkologijos centras atliko tyrimą, kur intraaudinė brachiterapija taikyta reiradiacijai gimdos kaklelio ir makšties vėžiu sergančioms moterims. Gimdos kakleliui ir makščiai buvo pasiekta suminė kumu-

liacinė dozė apie 133,5 Gy. Stebėta, kad 3 metų laikotarpio bendras išgyvenamumas siekia 68 % pacienčių, laikas be ligos 42 % pacienčių. Vėlyvos 3 laipsnio spindulinės reakcijos stebėtos tik 15 % pacienčių. Apie 100 Gy sukaupioji dozė yra saugiai įgyvendinama vertinant šlapimo pūslės ir tiesiosios žarnos toksiškumą [14].

Diskusija

Pastaruoju dešimtmėčiu sparčiai daugėjo įrangos, skirtos gerinti išorinės spindulinės terapijos kokybę. Vaizdinimo galimybės leidžia kontroliuoti procedūrą jos vykdymo metu, organų judesių kontrolė užtikrina kokybišką taikinio apšvitinimą, sveikų audinių ir organų apsaugą. Tai leidžia eskaluoti dozę į naviką, radikalias gydomasias dozes įgyvendinant per trumpą laiką, didinant dozę per frakciją ir mažinant frakcijų skaičių. Moduluoto intensyvumo išorinė spindulinė terapija, volumetrinių moduluotų arkų terapija ar stereotaksinė radioterapija tapo onkologų radioterapeutų kasdienine praktika.

Natūralu, kad brachiterapijos skeptikams kilo klausimas, ar negalima pakeisti brachiterapijos išorine spinduline terapija gydant onkoginekologinius navikus, arba skirti ją tuomet, kai intervencinės procedūros negalima atlikti dėl pacientės blogos funkcinės būklės ar anatominė-fiziologinių savybių. Tokioms pacientėms galėtų būti taikoma stereotaksinė spindulinė terapija, kaip gydymo alternatyva, skiriant radikalias dozes į naviką.

Literatūroje randame pavienių tyrimų su nedideliu skaičiumi pacienčių, kurioms buvo taikyta stereotaksinė radiote-

rapija vietoje brachiterapijos. Viename iš tyrimų gydyta 11 pacienčių. Vidutinė skirtoji dozė buvo 25 Gy, skirta per 5 frakcijas. 3 mėnesių laikotarpiu 2 pacientėms nustatyta II laipsnio urogenitalinė reakcija ir II laipsnio tiesiosios žarnos reakcija. Tik 1 pacientė patyrė III laipsnio tiesiosios žarnos reakciją (pasireiškė kraujavimas iš tiesiosios žarnos). Tyrimo duomenys rodo, kad stereotaksinė spindulinė terapija yra pakankamai saugus ir veiksmingas gydymo metodas pacientėms, kurioms negalima taikyti brachiterapijos [10]. Dėl mažo tyrimų skaičiaus, lyginančio intraudininę brachiterapiją su stereotaksine spinduline terapija, ir nedidelės pacientų imties juose, reikia daugiau klinikinių tyrimų, vertinančių atsaką į gydymą ir toksiškumą.

NVI patirtis. 2017 metais Nacionaliniame vėžio institute buvo pradėta taikyti intraudininė brachiterapija pacientėms, sergančioms onkoginekologinės srities navikais. Per 1 metus gydyta 17 pacienčių, atlikta daugiau nei 60 procedūrų.

Intraudininė brachiterapija taikyta 13 moterų, sergančių lokaliai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, 1 makšties vėžiu, 3 vulvos vėžiu, iš jų 5 moterims nustatyti ligos recidyvai, 3 ligonėms taikyta reiradiacija. Kadangi nuo gydymo pabaigos praėjo dar nedaug laiko, galima kalbėti tik apie pastebėjimus, susijusius su spindulinėmis reakcijomis ir apie labai ankstyvą atsaką į gydymą, kuomet praėjus 3-4 mėn. atliekama biopsija iš naviko ir dubens srities magnetinio rezonanso tyrimas.

Pagrindinės indikacijos taikyti intraudininę brachiterapiją buvo gimdos kaklelio vėžys su išliekančia po chemospindulinio gydymo kurso parametru infiltracija, neoperabilūs gimdos kaklelio, vulvos vėžio recidyvai makšties bigėje, makšties sienelėje, recidyvai po jau taikyto spindulinio gydymo kurso, neoperabilūs vulvos vėžio atvejai. Prieš brachiterapijos procedūrą beveik visoms pacientėms atliktas dubens srities magnetinis rezonansas. Remiantis jo duomenimis, pacientės buvo atrenkamos intraudininės brachiterapijos procedūrai ir iš anksto numatomas švitinimo tūris.

Klinikinis atvejis. Nacionaliniame vėžio institute 2017 m. buvo gydoma 52 metų pacientė, kuriai diagnozuotas IIIB (cT3bN1M0) stadijos gimdos kaklelio vėžys. Multidisciplininio aptarimo metu rekomenduota taikyti chemospindulinį gydymą ir brachiterapiją. Pacientei taikyta moduluoto intensyvumo išorinė spindulinė terapija, skiriant simultaniškai 45 Gy į paraaortinį tarpą, 50,4 Gy į mažojo dubens sritį, 60 Gy į padidėjusius dubens limfmazgius. Gydymas realizuotas per 28 frakcijas. Spindulinės terapijos metu kassavaityniu režimu skirti 5 chemoterapijos Cisplatina ciklai, iš viso 350 mg. Po chemospindulinio gydymo kurso ligonei atlikta pirma ertminės brachiterapijos procedūra, naudojant Fletcher tipo aplikatorių (5 pav.)

Paskirtoji dozė į gimdos kaklelį buvo 7 Gy, tačiau dėl arti taikinio esančių kritinių organų (šlapimo pūslės, tiesio-

3 lentelė. Maksimalios toleruojamos dozės vertinant 2cc kritinių organų tūrio.

Organas	D2cc	Suminė dozė EQD2
Šlapimo pūslė	≤ 5,5 Gy	≤ 90 Gy
Tiesioji žarna	≤ 4,5 Gy	≤ 70 – 75 Gy
Riestinė žarna	≤ 4,5 Gy	≤ 70 – 75 Gy

4 lentelė. Dozės pasiskirstymas taikinyje.

	Ertminė	Intraudininė
D90 (Gy)	6	7.3
V100 (%)	90	92.5
V150 (%)	52.5	52.8
V200 (%)	34	37.3

5 lentelė. Dozė 2cc kritinių organų tūrio.

	Ertminė	Intraudininė
Šlapimo pūslė 2cc	5.3Gy	5.3Gy
Tiesioji žarna 2cc	5Gy	4.3Gy
Žarnynas 2cc	2.2Gy	4Gy
Riestinė žarna 2cc	5Gy	5.2Gy

sios žarnos) ir dėl sudėtingo taikinio kontūro, dozę reikėjo mažinti iki 6 Gy (5,6 pav.)

Kadangi stebėtas nepakankamas dozės pasiskirstymas švitinimo taikinyje, išryškėjo naviko zonos, negaunančios siektinos dozės, nuspręsta taikyti intraaudininę brachiterapiją. Pacientei prieš procedūrą atliktas magnetinio rezonanso tyrimas likutinėms naviko zonoms nustatyti. Intraaudininei brachiterapijai naudotos metalinės adatos. Bendrinėje neįtautoje į gimdą įkištas centrinis zondas, o papildomai į naviką ir priegimdžių sritis implantuotos 5 adatos (7 pav.). Metalinės adatos netinkamos planavimui magnetinio rezonanso pagalba, todėl pacientei atlikta kompiuterinė tomografija. Švitinimo tūris ir kritiniai organai apibrėžti remiantis GYN GEC ESTRO darbo grupės rekomendacijomis.

Taikant intraaudininę brachiterapiją saugiai įgyvendinta gydymo 7 Gy vienkartinė dozė, nedidinant toksiškumo kritiniams organams (7,8 pav.).

Pateikiama palyginamoji lentelė, kurioje nurodomas dozės pasiskirstymas taikinyje atliekant ertminės ir intraaudininės brachiterapijos procedūras (4 lent.).

Dozė tenkanti 2cc kritinių organų tūrio taikant ertminę ir intraaudininę brachiterapiją 5 lent.).

Kiekvienos procedūros metu dozė kritiniams organams skyrėsi dėl jų fiziologinio judėjimo, tačiau niekada neviršijo leistinų rekomenduojamų normų, nurodytų ICRU 58.

Intraaudininės brachiterapijos procedūrų įgyvendinimas leido šios pacientės gimdos kaklelio navikui ir jo infiltruotoms sritims saugiai realizuoti radikalią gydymą dozė, nedidinant spindulinių reakcijų išsivystymo rizikos.

Išvados

1. Intraaudininė brachiterapija yra spindulinės terapijos metodas, kuris ženkliai pagerina pacienčių, sergančių lokaliai išplitusiomis piktybinėmis onkoginekologinės srities ligomis, gydymo kokybę, gerindamas vietinę kontrolę, ilginamas bendrą išgyvenamumą [6]. Neretai tai vienintelis gydymas neoperabilių recidyvų atveju ar jei buvo anksčiau taikyta spindulinė terapija. Šiuo metu NVI intraaudininės brachiterapijos procedūra įtraukta į ginekologinės srities vėžių gydymo standartus. Reikia labai aktyvaus multidisciplininės komandos darbo atrenkant ligones intraaudininei brachiterapijai.

2. Naujos brachiterapijos įrangos ir planavimo sistemos įdiegimas bei galimybė planuoti gydymą atliekant magnetinio rezonanso tyrimą leistų vykdyti procedūras pagal naujausias pasaulines gydymo rekomendacijas.

Literatūra

1. Weiss Y, Mendez L, D'Souza D, Ravi A, Barbera L, Leung E. Interstitial brachytherapy for gynaecological malignancies: a systematic review of treatment, technique and toxicities in the

era of three – dimensional. *Brachytherapy* 2016; 15:21-204.

<https://doi.org/10.1016/j.brachy.2016.04.174>

2. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:111–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033>
3. 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. *Radiother Oncol* 2005;74:235–45. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.015>
4. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E. et al. Recommendations from gynaecological GYN GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67–77. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.11.014>
5. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT. et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016 Sep;120(3):428-433. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.011>
6. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, Haie-Meder C, Tan LT, Gillham C et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016 Sep;120(3):434-440. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.020>
7. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Šegedin. et al. Dose volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016 Sep;120(3):412-419. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.06.006>
8. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder Ch, Mazon R. et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology* 120 (2016) 441–446 <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.014>
9. John G, Hasib AG, Sridhar CH, Athiyamaan MS, Rao S, Sharaschandra Shankar. et al. Indications and rationale for high-dose-rate interstitial brachytherapy in the management of carcinoma cervix and other gynaecologic malignancies. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 2017;

- 16(11):23-28.
10. Kubicek GJ, Xue J, Xu Q, Asbell SO, Hughes L, Kramer N. et al. Stereotactic body radiotherapy as an alternative to brachytherapy in gynecologic cancer. *Biomed Res Int* 2013;2013:898953 <https://doi.org/10.1155/2013/898953>
 11. Mark J. Amsbaugh, Bhatt N, Parker L, Metzinger D, Gaskins J, Moataz El-Ghamry. Reirradiation using interstitial brachytherapy for recurrent gynecologic cancer. *May–June 2015*;14(1):S17–S18.
 12. Ken Yoshida, Hideya Yamazaki, Satoaki Nakamura, Koji Masui, Tadayuki Kotsuma, Hironari Akiyama, Eiichi Tanaka, Yasuo Yoshioka. Reirradiation using interstitial brachytherapy increases vaginal mucosal reaction compared to initial brachytherapy in patients with gynecological cancer. *Anticancer Research* December 2013; 33(12):5687-5692.
 13. Haasbeek CJ, Uitterhoeve AL, van der Velden J, González DG, Stalpers LJ. Long term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiother Oncol* 2008 Nov;89(2):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.01.004>
 14. Zolciak-Siwinska A, Bijok M, Jonska-Gmyrek J, Kawczynska M, Kepka L, Bujko K, Michalski W. HDR brachytherapy for the reirradiation of cervical and vaginal cancer: analysis of efficacy and dosage delivered to organs at risk. *Gynecol Oncol* 2014 Jan;132(1):93-7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.10.018>
 15. <https://wavelength.elekta.com/2016/04/new-brachytherapy-applicator-expands-reach-of-gyn-cancer-treatment/>
 16. www.micknuclear.com
 17. www.varian.com

INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY IN GYNAECOLOGICAL CANCER. EXPERIENCE OF NCI

V.Nevulis-Obuchovska, E.Janulionis

Key words: interstitial brachytherapy, intracavitary brachytherapy, cervical cancer.

Summary

Radiation therapy is one of the most important treatment method for patients with gynaecological cancers.

The main principle of brachytherapy is radioactive source implantation directly into the tumor or next to it. In case of large tumour volume or anatomical disproportion it is impossible to realize radical radiation therapy doses with standart applicators. Interstitial brachytherapy is treatment of choice in that cases.

Clinical trial data for interstitial brachytherapy of cervical cancer demonstrates that chemoradiation with image guided interstitial brachytherapy increase local control and overall survival. Magnetic resonance image guided interstitial brachytherapy is a gold standart.

This article contains review of clinical trials, where patients with cervical, endometrial, vulvar and vaginal cancer were treated using interstitial brachytherapy. The most important indications of interstitial brachytherapy, type of applicators and treatment planning features is presented here.

Interstitial brachytherapy for oncogynaecology patients was introduced into clinical practice in NCI in 2017th. A small number of patients, the diversity of clinical cases and the short observation period let us estimate only the early side effects of treatment.

The clinical case shows the advantage of interstitial brachytherapy regarding to better dose distribution in tumour and organs at risk. Interstitial brachytherapy is introduced into NCI oncogynaecological treatment guidelines. It is a treatment alternative for reirradiation and inoperable cases.

Correspondence to: ejanulionis91@gmail.com

Gauta 2018-09-20