

Radioterapia, stosowana obecnie na ogół w skojarzeniu z cisplatyną, pozostaje obok postępowania chirurgicznego podstawową metodą leczenia większości inwazyjnych postaci raka szyjki macicy. Jej składowymi są napromienianie wiązką zewnętrzną i brachyterapia. W celu optymalizacji leczenia napromienianiem i poprawy współczynnika terapeutycznego stosuje się wiele sposobów, w tym techniki konformalne. Coraz częstsze stosowanie technik planowania trójwymiarowego (3D) z użyciem przekrojów poprzecznych tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, umożliwia wyznaczenie histogramów objętościowego rozkładu dawki w obrębie napromienianego obszaru oraz narządów krytycznych. Są one podstawą dalszych badań zależności pomiędzy dawką objętościową a prawdopodobieństwem wyleczenia miejscowego lub ryzykiem odczynu popromiennego.

W pracy omówiono najnowsze propozycje i zalecenia ekspertów amerykańskich oraz europejskich dotyczące nazewnictwa oraz określania obszarów do napromieniania w brachyterapii 3D raka szyjki macicy.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, brachyterapia.

Brachyterapia raka szyjki macicy: czas na zmiany?

Cervix cancer brachytherapy: time for changes?

Krystyna Serkies, Julianna Wejs-Maternik, Zofia Tarnawska, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Akademia Medyczna w Gdańsku

Wprowadzenie

Rak szyjki macicy jest w Polsce piątym (po raku piersi, jelita grubego, płuca oraz trzonu macicy) co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet [1].

Radioterapia (RT), obecnie stosowana na ogół w skojarzeniu z cisplatyną, pozostaje alternatywą dla leczenia chirurgicznego wczesnego raka szyjki macicy oraz jest metodą z wyboru w radykalnym leczeniu miejscowo zaawansowanych postaci nowotworu. Według raportu FIGO (ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*), obejmującego chore leczone w latach 1996–1998, w ośrodkach na całym świecie wyłączną RT w stopniu I, II oraz III raka szyjki otrzymywało odpowiednio 13, 65 oraz 75 do ponad 90% chorych [2]. Dodatkowo 25% chorych w I stopniu otrzymywało RT w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego.

Brachyterapię (BT) dojamową z użyciem radu (^{226}Ra) zastosowano w raku szyjki macicy po raz pierwszy w 1903 r. W późniejszym okresie BT zaczęto łączyć z napromienianiem wiązką zewnętrzną. Aplikacje dojamowe pozostają głównym rodzajem BT w raku szyjki macicy, znacznie rzadziej stosuje się leczenie śródtkankowe. Obecnie powszechna jest technika BT z użyciem źródeł o niskiej (ang. *low dose rate* – LDR) lub wysokiej (ang. *high dose rate* – HDR) mocy dawki i zdalnym wprowadzaniem źródeł radioaktywnych do przewodnic umieszczonych w narządzie rodym [3–5]. Coraz częstsze stosowanie BT HDR (typowa moc dawki 2–3 Gy/min) związane jest głównie z możliwością prowadzenia leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Ponadto krótki czas leczenia pozwala na utrzymanie stałej pozycji przewodnic w czasie aplikacji. Nową techniką, która łączy korzyści radiobiologiczne LDR (podobny jest czas leczenia) z nowoczesną techniką aparatów HDR, jest BT pulsacyjna [6]. Nowoczesne systemy planowania BT umożliwiają optymalizację rozkładu dawki w obszarze napromienianym i dopasowanie dawki do kształtu i wielkości tego obszaru. Charakterystyczną cechą BT jest wysoki gradient dawki, pozwalający podać wysoką dawkę promieniowania w obszarze guza przy oszczędzeniu sąsiadujących z nim tkanek zdrowych. W przypadku popełnienia błędu *geograficznego* ta cecha BT może być jednak przyczyną miejscowych niepowodzeń leczenia i ciężkich odczynów popromiennych.

Według danych amerykańskich w 1984 r. 6,9%, w 1990 r. 24,8%, a w roku 1999 63% chorych na raka szyjki macicy otrzymywało BT w skojarzeniu z chirurgią i/lub teleterapią [7]. Stosowanie obu elementów RT – teleterapii i BT (pozwalającej podwyższyć dawkę w okolicy guza pierwotnego) istotnie poprawiło udział miejscowych wyleczeń oraz czas przeżycia chorych napromienianych z powodu raka szyjki macicy [8]. Kolejność stosowania oraz wysokość dawek obu składowych RT, a także wysokość dawki teleterapii przed leczeniem śródjamowym pozostają przedmiotem dyskusji i w praktyce na ogół bywają określone indywidualnie.

W celu optymalizacji leczenia wiązką zewnętrzną stosuje się wiele sposobów, w tym planowanie z użyciem tomografii komputerowej (TK) i rezonan-

Radiotherapy, currently administered together with cisplatin, is beside surgery the main method of most invasive cervical cancer treatment. This modality consists of external beam irradiation and brachytherapy. In the aim of treatment optimization several methods including conformal techniques have been attempted. Most frequent application of image-based three-dimensional treatment planning systems (3D) allows for dose-volume histograms, which describe the relationship between volume dose and local control probability or the risk of side effects. Here we present recently reported American and European guidelines and recommendations on the use of 3D brachytherapy in cervical cancer patients.

Key words: cervical cancer, brachytherapy.

su magnetycznego (RM), a także techniki konformalne z wprowadzaniem indywidualnych osłon. Techniki te pozwalają zmniejszyć objętość zdrowych tkanek objętych pełną dawką, a równocześnie zapewniają jej względną jednorodność w całej napromienianej objętości. W efekcie metody te mogą znacząco poprawiać współczynnik terapeutyczny. Oprócz doskonalenia parametrów techniczno-fizycznych oraz dozymetrycznych napromieniania, poprawę wyników RT raka szyjki macicy uzyskano także poprzez jej kojarzenie z chemioterapią i/lub hipertermią. Stosowanie bardziej agresywnego leczenia wiąże się jednak z większym ryzykiem objawów niepożądanych. Spośród wielu czynników warunkujących wystąpienie odczynu popromiennego główne znaczenie mają fizyczne parametry napromieniania: całkowita dawka napromieniania, dawka frakcyjna oraz – w odniesieniu do BT – moc dawki.

Częstość występowania odczynów popromiennych zarówno wczesnych, jak i późnych, waha się u chorych napromienianych na obszar miednicy w szerokich granicach, a dane z piśmiennictwa dotyczące zależności dawka-ryzyko odczynu ze strony narządów krytycznych są niekiedy sprzeczne. Może mieć to związek z nieprecyzyjnie oszacowaną dawką w tych narządach.

W napromienianiu nowotworów ginekologicznych dawka, jaką otrzymuje punkt referencyjny (objętość referencyjna), stanowi sumę dawek fizycznych podanych w wyniku zastosowania BT oraz teleterapii. W przeciwieństwie do tej ostatniej, zapewniającej na ogół jednorodny rozkład dawki w obrębie napromienianej objętości, w przypadku BT wysoki gradient dawki powoduje, że nawet niewielkie różnice miejsca dokonania pomiaru, szczególnie w obszarze wysokiej dawki, mogą być przyczyną poważnych błędów. Zatem dokładne określenie miejsca oraz sposobu wyznaczenia dawki w danym obszarze jest ważne do oceny wyników leczenia i dokonywania analiz zależności dawka-ryzyko odczynu. Zagadnienie to ma również istotne znaczenie kliniczne, bowiem jest podstawą stosowania indywidualnych osłon obszaru objętego BT w polu wiązki zewnętrznej, a w przypadku zbyt wysokiej dawki – odstąpienia od danej aplikacji.

Spośród klasycznych metod aplikacji źródeł promieniowania w BT raka szyjki macicy, najczęściej stosowana, oparta na określaniu dawki w statych punktach, metoda manchesterska, została zaadaptowana przez ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*). W opublikowanym w 1985 r. Raporcie nr 38 ICRU zalecono określanie dawki w obszarze guza szyjki w manchesterskim punkcie A, określanym na podstawie dwóch radiologicznych zdjęć lokalizacyjnych [9]. W metodzie tej dawki w odbytnicy i pęcherzu moczowym określa się w zaproponowanych wcześniej punktach referencyjnych. Zalecenie to miało na celu ujednoczenie sposobu wyznaczania i przedstawiania dawki w obszarze guza szyjki oraz tych narządów krytycznych, a w efekcie – wiarygodne analizy porównawcze. Szacuje się, że w 1998 r. w codziennej praktyce klinicznej dawkę w odbytnicy w punkcie ICRU określano w 55 i 84% ośrodków, stosujących odpowiednio BT LDR i HDR, gdy równocześnie objętość referencyjną 60 Gy – odpowiednio w 18 i 51% [10]. Ponadto w 27% ośrodków dawkę w odbytnicy wyznaczano w innych dodatkowych punktach, natomiast tylko 26% instytucji stosowało dozymetrię *in vivo*. Obowiązujący do dzisiaj Raport 38 budzi wiele kontrowersji; dotyczą one również sposobu wyznaczania dawki w narządach krytycznych, w tym pewnej dowolności sposobu lokalizowania tylnej ściany pochwy. Zawarte w Raporcie definicje odnoszą się ponadto do idealnej anatomii chorej i idealnego implantu.

W wielu pracach wykazano, że pojedynczy punkt ICRU może nie reprezentować maksymalnej dawki w pęcherzu moczowym i odbytnicy [11, 12]. Wyznaczanie dawki przy użyciu doodbytniczego znacznika dodatkowo zwiększa ryzyko niedoszacowania dawki w odbytnicy [13]. Istotnie wyższe maksymalne dawki w ścianie tych narządów wyznaczano przy użyciu planowania TK w porównaniu z dawką wyznaczoną zgodnie z zaleceniami ICRU [14]. Obserwowano ponadto istotne różnice położenia wybranych punktów miednicy, w tym punktu ICRU (i mocy dawki w tym punkcie), wynikające z różnic położenia aplikatorów, w kolejnych aplikacjach BT LDR [15].

Koncepcja określania dawki pochłoniętej w objętości zamiast w punkcie, zawarta również w Raporcie 38 (określenie objętości objętej izodozą referencyjną, powszechnie przyjęto na poziomie 60 Gy) nie znalazła dotychczas szerszego zastosowania w praktyce [10]. W jedynym dotychczas opublikowanym badaniu nie potwierdzono związku pomiędzy objętością otrzymującą referencyjną dawkę 60 Gy a prawdopodobieństwem miejscowego wyleczenia raka szyjki macicy [16]. Coraz szersze stosowanie technik planowania trójwymiarowego z użyciem przekrojów poprzecznych TK lub RM (ang. *image-based three-dimensional treatment planning*; 3D) umożliwia obecnie wyznaczenie histogramów dawka-objętość (ang. *dose volume histogram* – DVH) w obrębie napromienianego obszaru oraz narządów krytycznych w miednicy [17, 18]. Są one podstawą dalszych badań zależności pomiędzy dawką objętościową a prawdopodobieństwem wyleczenia miejscowego lub ryzyka odczynu popromiennego. Dokładność obrysowywania napromienianego obszaru nadal nie jest jednak idealna. Ujawniono (szczególnie w odniesieniu do pęcherza moczowego) znaczne różnice pomiędzy DVH w kolejnych aplikacjach BT HDR [19]. Analiza DVH wykazała istotnie wyższe minimalne dawki w obszarze 2 cm³ wysokiej dawki (ang. *contiguous volume*) w porównaniu z dawką w punkcie ICRU pęcherza moczowego; takiej różnicy nie obserwowano w odniesieniu do odbytnicy [20]. Wykazano ponadto, że u połowy analizowanych przypadków 13,0 cm³ pęcherza moczowego objęte było dawką o wartości co najmniej wyznaczonej w punkcie ICRU, natomiast odpowiedni obszar odbytnicy wynosił jedynie 2,1 cm³.

Obecnie coraz częściej dawki fizyczne w radioterapii zastępowane są biologicznymi, wyliczonymi z zastosowaniem modelu liniowo-kwadratowego (LQ). Znajduje on zastosowanie szczególnie w analizach odczynów tkanek późno reagujących. Obok zdolności i kinetyki naprawy uszkodzeń popromiennych napromienianych tkanek, metoda ta pozwala uwzględnić moc dawki promieniowania stosowanego w BT i wysokość dawki frakcyjnej teleterapii.

Brachyterapia 3D raka szyjki macicy

W ostatnich latach przedstawiono nowe zalecenia dotyczące BT 3D raka szyjki macicy. W 2004 r. ukazały się wytyczne ekspertów amerykańskich towarzystw naukowych, w tym Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii (ang. *American Brachytherapy Society* – ABS), przy czym w publikacji podkreślono, że są one jedynie osobistymi opiniami autorów, a nie rekomendacjami któregośkolwiek z towarzystw [21]. W 2005 i 2006 r. opublikowano raport grupy roboczej powołanej do opracowania i wdrożenia do praktyki klinicznej BT 3D raka szyjki macicy. Grupę tę tworzyli członkowie Grupy Ginekologicznej GEC-ESTRO (*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*), a przygotowana przez nich koncepcja została opracowana na podstawie doświadczeń 3 europejskich Ośrodków: z Paryża, Wiednia i Leuven [22, 23].

Ogólne założenia BT 3D raka szyjki macicy

Planowanie BT 3D raka szyjki macicy odbywa się na podstawie standardowych metod obrazowania, przy czym ze względu na potencjalne zmiany zasięgu nowotworu w czasie leczenia zdjęcia są wykonywane przed rozpoczęciem te-

leterapii oraz każdorazowo przed BT, w pozycji terapeutycznej chorej. Zaleca się wykonywanie badania TK przy wypełnionych środkiem kontrastowym pęcherzu moczowym i odbytnicy [21]. Jakość badania poprawia zastosowanie rozcieńczonego kontrastu, zwiększenie gęstości przekrojów poprzecznych oraz wybór odpowiedniego okna, a także zastosowanie niemetalowych aplikatorów. Ze względu na lepszą rozdzielczość tkanek miękkich i nowotworowych zaleca się stosowanie RM w czasie T2-zależnym. Celem uniknięcia kosztów związanych z wielokrotnym badaniem RM, dopuszcza się wykonanie RM i TK na początku leczenia i fuzję obrazów, a powtarzanie tylko badania TK. U powszechnienie badania pozytronowej emisyjnej tomografii (PET) pozwoli w przyszłości wykorzystywać w BT 3D, scalone obrazy TK i PET (z zastosowaniem standardowych aplikatorów). Istnieje pilna potrzeba opracowania skutecznych sposobów unieruchamiania aplikatorów, bowiem stosowane dotychczas standardowe sposoby – tamponowanie pochwy czy opaska wokół talii są niewystarczające. Nie zaleca się przenoszenia i poruszania chorych z ustabilizowanym aplikatorem HDR od momentu wykonania planującego badania obrazowego do końca leczenia. Łatwe i powtarzalne umocowanie sondy domacicznej zapewnia użycie tzw. rękawa Smita, nie zapobiega on jednak rotacji sondy. Wskazane jest zapewnienie możliwości odczytania pozycji aplikatora w osi strzałkowej, czołowej i jego rotacji. Rotację sondy (która ma wpływ na dawkę w pęcherzu i odbytnicy) należy korygować przy użyciu 2 kątomierzy przymocowanych do aplikatorów. W czasie BT LDR zaleca się okresowe kontrole pozycji aplikatorów, a w przypadku HDR – na początku i pod koniec leczenia. U chorych poddanych wielokrotnym aplikacjom BT konieczne jest przechowywanie danych pozwalających odwrócić położenie aplikatorów.

Narządy krytyczne powinny być wyznaczone z zachowaniem warunków leczenia (wypełnienie, obecność cewnika Foley'a itp.). Należy obrysowywać tylko ścianę pęcherza moczowego i odbytnicy. W systemach planowania uniemożliwiających oddzielenie ściany od światła narządu należy linią ciągłą obrysować wewnętrzne i zewnętrzne granice ściany i połączyć je wąskim *mostem*. Obrysowywać należy odcinek odbytnicy na długości 2 cm powyżej i poniżej źródeł promieniowania. Dawkę na jelito cienkie należy wyznaczyć po obrysowaniu całej objętości jelit, a nie pojedynczych pętli (z wyłączeniem esicy) w promieniu 5 cm od źródła promieniowania.

Łączenie obrazów TK i RM w systemach planowania łączy elementy kostne chorej na zdjęciach oraz znaczniki umieszczone na skórze. Kluczowe znaczenie ma utrzymanie identycznej pozycji chorej w trakcie obu badań. BT HDR należy przeprowadzać przy wypełnionym pęcherzu moczowym (pozwala to zmniejszyć dawkę w znacznej części tego narządu).

Obszary do napromieniania w BT 3D raka szyjki macicy

Proponowane obszary do napromieniania i ich definicje ujęto w tab. 1. Według amerykańskich zaleceń są to: GTV₍₁₎, GTV+cx, rCTV, pCTV. Obszary CTV guza pierwotnego (pCTV) oraz regionalnych węzłów chłonnych (rCTV) powinny zawierać się w obszarze CTV objętym wiązką zewnętrzną. Poza oznaczaniem dawek w punkcie referencyjnym ICRU pęche-

Tabela 1. Proponowane obszary do napromieniania w brachyterapii 3D raka szyjki macicy przedstawione przez amerykańskich (wg Nag i wsp. 2004 [21]) oraz europejskich ekspertów (wg Haie-Meder i wsp. [22], Potter i wsp. [23])

Table 1. Target volumes for 3D image-based cervix cancer brachytherapy proposed by American and European experts

Obszar do napromieniania	Objaśnienie/definicja obszaru
proponycje amerykańskie	
GTV ₀ ang. <i>gross tumor volume</i> _{image}	obszar guza szyjki macicy wyznaczony na podstawie badań obrazowych
GTV	obszar guza szyjki macicy (pierwotny GTV), obejmuje GTV ₀ oraz naciek nowotworowy widoczny lub stwierdzany w badaniu przedmiotowym
GTV +cx	obszar obejmujący GTV oraz całą szyjkę macicy
GTV _{LN}	obszar obejmujący wszystkie węzły chłonne (powiększone i normalnej wielkości) widoczne na przekrojach poprzecznych
CTV ang. <i>clinical target volume</i>	obszar CTV brachyterapii powinien zawierać pCTV + rCTV oraz być objęty przez CTV teleterapii
pCTV ang. <i>primary tumor CTV</i>	CTV dla guza pierwotnego, obejmuje GTV+cx z marginesem 1 cm, całą macicę, tkanki przymaciczy do ściany miednicy oraz co najmniej 2 cm pochwy poniżej nacieku nowotworowego
rCTV ang. <i>regional lymph node sites CTV</i>	rCTV zawiera pCTV i regionalne węzły chłonne (GTV _{LN}); CTV dla regionalnych węzłów chłonnych, obejmuje przynajmniej 1,5 cm margines wokół naczyń biodrowych (jako przestrzeń zawierająca węzły chłonne biodrowe wewnętrzne, zewnętrzne i wspólne)
proponycje europejskie	
GTV _D ang. <i>gross tumor volume</i> _(diagnosis)	masa guza szyjki w momencie rozpoznania choroby; obszar ten obejmuje naciek guza szyjki macicy widoczny lub stwierdzany w badaniu przedmiotowym przed rozpoczęciem leczenia oraz masę o wysokim sygnale w obrębie macicy, przymaciczy, pochwy, pęcherza moczowego i odbytnicy uwidocznioną w obrazach T2-zależnych badania RM
GTV (BT)	GTV wyznaczany podczas kolejnych aplikacji brachyterapii
(GTVB1, GTVB2, GTVB3)	obszar ten obejmuje naciek guza szyjki widoczny lub stwierdzany w badaniu przedmiotowym oraz masę o wysokim sygnale w obrazach T2-zależnych badania RM wykonanego przed kolejną brachyterapią
HR CTVB1, HR CTVB2 (ang. <i>high risk CTV for BT</i>)	obszar CTV wysokiego ryzyka wznowy miejscowej, związany z obecnością przetrwałego, makroskopowego nacieku raka, wyznaczany podczas kolejnych aplikacji brachyterapii
IR CTVB1, IR CTVB2 (ang. <i>intermediate risk CTV for BT</i>)	obszar CTV pośredniego ryzyka wznowy miejscowej, wyznaczany podczas kolejnych aplikacji brachyterapii; obejmuje obszar przetrwałego nacieku mikroskopowego, który otacza HR CTV z marginesem o szerokości 5–15 mm (w zależności od lokalizacji i wielkości guza szyjki macicy, potencjalnego wzrostu lub jego regresji w czasie leczenia oraz stosowanego schematu leczenia)

rza moczowego/odbytnicy oraz wykreślaniami DVH (z wyznaczeniem wartości bezwzględnych lub wartości procentowych objętości obszarów w odniesieniu do dawki) dla ściany tych narządów, grupa zaleca dodatkowo oznaczać dawkę maksymalną (w jakimkolwiek punkcie tych narządów), dawkę maksymalną w objętości 1 cm³, 2 cm³ i 5 cm³ obszaru wysokiej dawki. Zaleca się także sporządzenie DVH dla jelita cienkiego, w tym dawkę maksymalną w 1 cm³, 2 cm³ i 5 cm³ obszaru wysokiej dawki. Według amerykańskich wytycznych, dokumentacja BT 3D powinna obejmować (oprócz innych, stosowanych w danej instytucji wskaźników): zintegrowaną całkowitą referencyjną kermę w powietrzu, dawki w punkcie A (definiowanym wg ABS) oraz w punkcie ściany miednicy (punkt PW wg ABS), w punkcie referencyjnym ICRU pęcherza moczowego i odbytnicy oraz wskaźniki DVH dla GTV, GTV₀, GTV+cx, CTV, rCTV, pCTV oraz ścian pęcherza moczowego, odbytnicy i jelita cienkiego (wykreślane dla każdej aplikacji BT). Grupa zaleca dokonać obliczeń dawek dla 100 i 95 lub 90% objętości tych obszarów (odpowied-

nio D₁₀₀, D₉₅, D₉₀ dla GTV itd.) oraz procentowej objętości tych obszarów, otrzymujących dawkę równoważną referencyjnej dawce w punkcie A (V₁₀₀).

W odróżnieniu do amerykańskiej, europejska koncepcja BT 3D raka szyjki macicy uwzględnia zmiany (na ogół zmniejszanie się) obszarów GTV i CTV w czasie leczenia [22, 23]. Wyodrębnia więc GTV wyznaczany podczas kolejnych aplikacji BT (GTVB1, GTVB2 itd.). Ponadto zaleca 2 obszary CTV dla guza pierwotnego – *wysokiego* (związanego z obecnością przetrwałego, makroskopowego nacieku raka) oraz *pośredniego* ryzyka wznowy (odpowiednio, ang. *high risk* – HR i *intermediate risk* – IR) szyjki macicy; oba wyznaczane dla każdej aplikacji BT. Założeniem tej koncepcji BT 3D jest podanie w obszarze HR CTV najwyższej możliwej dawki całkowitej, a w IR CTV – co najmniej dawki 60 Gy. Całkowite dawki promieniowania w obszarze HR oraz IR CTV ustalane są w zależności od rozległości nacieku raka, stopnia zaawansowania choroby i metody leczenia (wyłączna BT lub w połączeniu z teleterapią).

W ograniczonej postaci raka szyjki macicy GTV_B pokrywa się z GTV_D, natomiast w zaawansowanej zasięg guza szyjki określany jest na podstawie badania przedmiotowego i RM (obszary o szarej barwie w obrębie przymaciczy, trzonu macicy, pochwy, odbytnicy i pęcherza moczowego), z uwzględnieniem rozległości zmian nowotworowych na początku leczenia. Dla wymienionych obszarów europejska grupa nie zaleca marginesów.

W postaci ograniczonej raka szyjki macicy (wielkość guza <4 cm, BT stosowana jako wyłączna metoda leczenia, z teleterapią lub przedoperacyjnie) IR CTV obejmuje HR CTV (czyli GTV_D + szyjkę macicy) oraz marginesy o szerokości uzależnionej od przewidywanego nacieku mikroskopowego. W wymiarze przednio-tylnym grupa zaleca margines 5 mm (ograniczony przez naturalne granice ścian pęcherza i odbytnicy), margines 10 mm dogłównowo w obrębie trzonu macicy oraz pochwy, a także w wymiarze bocznym (margines ten obejmuje zwykle 1/3 przymaciczy). W przypadkach wewnątrzkanalowej postaci oraz naciekania raka bocznie od szyjki macicy zaleca się dodatkowy 5-milimetrový margines od strony zmiany. W przypadkach o miejscowym zaawansowaniu (poddawanych teleterapii i BT), IR CTV_B obejmuje obszar makroskopowego nacieku raka sprzed leczenia, nałożony na obraz anatomiczny uzyskany w momencie planowania BT. Szerokość dodawanych marginesów zależy od rozległości nacieku raka na początku leczenia i stopnia jego regresji do czasu BT. Marginesy nie powinny obejmować ścian odbytnicy i pęcherza moczowego, o ile narządy te nie są naciezione. W przypadkach ich zajęcia margines obejmować powinien tylko ściany narządu (z wyłączeniem światła). U chorych z całkowitą oraz znaczną częściową remisją guza szyjki po dotychczasowym leczeniu, IR CTV obejmuje HR CTV oraz obszar pierwotnie zajmowany przez nacieki nowotworowy, bez marginesów. W przypadkach nieznaczonej regresji guza szyjki, obecności przetrwałych ognisk poza szyjką macicy oraz braku odpowiedzi na dotychczasowe leczenie w HR CTV zaleca się dodatkowy 10-milimetrový margines od strony zmian chorobowych. Europejscy eksperci nie zalecają dodatkowych marginesów w związku z przemieszczaniem się narządów wewnętrznych oraz dozymetrią wiązki promieniowania (stąd obszar PTV pokrywa się z CTV). Nie ustalono natomiast dotychczas, czy i w jaki sposób uwzględniać w analizie wskaźników DVH istnienie aplikatora do BT (stanowi on niewielką, ale istotną część napromienianego obszaru).

Proponowane przez europejskich ekspertów wskaźniki dawki objętościowej w BT 3D raka szyjki macicy obejmują sumaryczne DVH dla GTV, HR CTV i IR CTV (obrazujące stopień jednorodności dawki w czasie całego leczenia), dawkę minimalną w obszarze objętym izodozą 90 i 100% tych obszarów (D₉₀ i D₁₀₀), obszar objęty izodozą 150 i 200% (V₁₅₀ i V₂₀₀; jako wskaźniki ogólnej oceny obszaru wysokiej dawki) oraz izodozą 100% zalecanej dawki (V₁₀₀; jako wskaźnik jakościowy, przydatny w ocenie określonego schematu leczenia), a w odniesieniu do narządów krytycznych – dawki minimalne w obszarze 0,1, 1 i 2 cm³ (ew. również 5 i 10 cm³) obszaru wysokiej dawki. Zaleca się ponadto obliczanie całkowitych dawek pochłoniętych z teleterapii i BT oraz odpowiadających im równoważnych biologicznie dawek obliczo-

nych przy użyciu modelu LQ oraz szczegółowy opis techniki BT (stosowany izotop, moc dawki itd.).

Europejska grupa oczekuje, że algorytm postępowania z wykorzystaniem powyższych wskaźników dawek objętościowych w obszarze GTV, CTV i narządów krytycznych pozwoli oceniać zarówno poszczególne aplikacje BT, jak i dokonywać analizy porównawczej różnych schematów leczenia. W efekcie, także poprzez dodatkowe uwzględnienie granicznych dopuszczalnych dawek objętościowych (ang. *dose volume constraints*) dla narządów krytycznych, powinno się to przyczynić do poprawy indeksu terapeutycznego. Pełne wprowadzenie BT 3D raka szyjki macicy do praktyki klinicznej wymaga dalszego doskonalenia działań obejmujących różne dziedziny medycyny oraz zdobywania klinicznego doświadczenia w stosowaniu wskaźników dawki objętościowej.

Niezależnie od różnic proponowanych obszarów w BT raka szyjki macicy opartej na trójwymiarowym planowaniu, amerykańscy i europejscy eksperci proponują kontynuację obecnie stosowanych metod wyznaczania i przedstawiania dawek. Jednocześnie, w celu oceny przydatności klinicznej proponowanych wskaźników dawek objętościowych i dalszego rozwoju tej złożonej formy BT, proponują perspektywne gromadzenie danych uzyskiwanych z histogramów dawka-objętość podczas BT raka szyjki macicy z użyciem przekrojów poprzecznych RM [21–23].

Praktyczne znaczenie większego obszaru w obszarze mniejszych dawek, jak również objętość krytyczna dla poszczególnych dawek nie są dotychczas znane. Nie podjęto również badań z losowym doбором chorych, oceniających zależność pomiędzy dawką, jej obszarem a wyleczeniem miejscowym lub powikłaniami.

Podsumowując, mimo wielu niedoskonałości, zalecenia Raportu 38 odnoszące się do określania dawki w punkcie stanowią prosty, powszechnie stosowany i nadal zalecany system [21–23].

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2005.
2. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller K, Creasman WT, Hentz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet 2003; 83: 41-78.
3. Marcial VA, Marcial LV. Radiation therapy of cervical cancer. Cancer 1993; 71: 1438-45.
4. Nag S, Chao C, Erickson B, Fowler J, Gupta N, Martinez A, Thomadsen B and American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 33-48.
5. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D for the American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 201-11.
6. Bachtary B, Dewitt A, Pintilie M i wsp. Comparison of late toxicity between continuous low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy in cervical cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 1077-82.
7. Eifel PJ, Moughan J, Erikson B, Iarocci T, Grant D, Owen J. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the cervix: a patterns of care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1144-53.
8. Lanciano R, Thomas G, Eifel P. Over 20 years of prognosis in radiation oncology: cervical cancer. Semin Radiat Oncol 1997; 7: 121-6.

9. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology, Report 38, ICRU, Bethesda, MD, 1985.
10. Potter R, Van Limbergen E, Gerstner N, Wambersie A. Survey of the use of the ICRU 38 in recording and reporting cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2001; 58: 11-8.
11. Barillot I, Horiot JC, Maingon P, Bone-Lepinoy D, Vaillant D, Feutray S. Maximum and mean bladder dose defined from ultrasonography. Comparison with the ICRU reference in gynaecological brachytherapy. *Radiother Oncol* 1994; 30: 231-8.
12. Lathinen T, Tenhunen M, Väyrynen M. ICRU reference points and maximum doses of rectum and bladder in intracavitary radiotherapy. *Radiother Oncol* 1993; 28: 174-6.
13. Serkies K, Badzio A, Jereczek-Fossa B, Tarnawska Z, Nowak R, Szewczyk P, Jassem J. Rectal doses in intracavitary brachytherapy of gynecological malignancies: comparison of two dosimetric methods. *Radiother Oncol* 2001; 58: 37-41.
14. Sun L-M, Huang E-Y, Ko S-F i wsp. Computer tomography-assisted three-dimensional technique to assess rectal and bladder wall dose in intracavitary brachytherapy for uterine rectal and bladder wall dose in intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 333-7.
15. Grigsby PW, Georgiou A, Williamson JF, Perez CA. Anatomic variation of gynecologic brachytherapy prescription points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 725-9.
16. Grigsby PW, Williamson JF, Clifford Chao KS, Perez CA. Cervical tumor control evaluated with ICRU 38 reference volumes and integrated air kerma. *Radiother Oncol* 2001; 58: 19-23.
17. Olszewska AM, Saarnak AE, de Boer RW, van Bunningen BNFM, Stegerda MJ. Comparison of dose-volume histograms and dose-wall histograms of the rectum of patients treated with intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2001; 61: 83-5.
18. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Wambersie A, Potter R. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. *Radiother Oncol* 2003; 68: 269-76.
19. Hellebust TP, Dale E, Skjonsberg A, Olesn DR. Inter fraction variations in rectum and bladder volumes and dose distributions during high dose rate brachytherapy treatment of the uterine cervix investigated by repetitive CT-examinations. *Radiother Oncol* 2001; 60: 273-80.
20. Pelloski CM, Chronowski GM, Jhingran A, Horton J, Eifel PJ. Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 131-7.
21. 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.
22. Haie-Meder Ch, Potter 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: 235-45.
23. Potter R, Haie-Meder Ch, Van Limbergen E i wsp. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (II); concepts and terms in 3D image-based 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-guided anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78: 67-77.

Adres do korespondencji

dr med. **Krystyna Serkies**
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel./faks +48 58 349 22 70
e-mail: onkol@amg.gda.pl