З4 ПУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ВНУТРИТКАНЕВАЯ БРАХИТЕРАПИИ С ВЫСОКОЙ МОЩНОСТЬЮ ДОЗЫ ЛОЖА УДАЛЕННОЙ ОПУХОЛИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, И.А. Акулова, П.И. Крживицкий, П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов, О.И. Пономарева, Н.С. Попова Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

<u>Цель:</u> Проанализировать результаты лечения больных раком молочной железы (РМЖ) с помощью внутритканевой брахитерапии источником 192 Ir высокой мощности дозы (ВДБ).

<u>Материал и методы:</u> У 43 женщин локализованным РМЖ брахитерапия выполнялась для подведения дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы. Клинический объем облучения устанавливался по полжению маркеров, установленных в ложе опухоли во время хирургического лечения. Проанализировано 43 дозиметрических плана.

Результаты: При осуществлении ВДБ в ткань молочной железы устанавливались интрастаты в количестве от 4 до 13 (в среднем (ср.) 8 игл). Клинический объем облучаемого ложа первичной опухоли (СТV) варьировал от 6 до 69,2 см³ (ср. 21,8 см³). Клинический объем, получивший 100 % предписанной дозы (V_{100}), составлял 63,5–95,9 % (ср. 85 %). Индекс однородности варьировал от 0,35 до 0,78 (среднее значение 0,58). Средняя доза, поглощённая в тканях сердца при левосторонней локализации опухоли составила D_{\max} 13,7 % от дозы, подводимой к ложу опухоли (СОД) (от 3 до 38,8 %); D_{med} 2,2 % (от 0,9 до 8,5 %). При облучении правой молочной железы – D_{\max} 3,7 % (от 0 до 6,9 %); D_{med} 1,2 % (от 0 до 1,9 %). Лучевая нагрузка на ипсилатеральное легкое: D_{\max} 27 % (от 4,6 до 52 %); D_{med} 4,6 % (от 0,9 до 13,7 %). Лучевая нагрузка на кожу: D_{\max} 54,9 % (от 13,2 до 107,6 %); D_{med} 10,5 % (от 3,4 до 19,4 %). Средняя величина дозы, поглощенной в ткани молочной железы (D_{med}) составила 16,3 % (от 6,8 до 29,1 %).

Выводы: Проведение ВДБ ложа удаленной опухоли молочной железы сопровождается незначительной радиационной нагрузкой на миокард, ипсилатеральное легкое, кожи и подкожной жировой клетчатки.

Ключевые слова: рак молочной железы, высокодозная брахитерапия, органы риска, лучеавя нагрузка, дозиметрическая оценка

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто выявляемой злокачественной опухолью у женщин в развитых странах, составляя 25–30 % всех случаев злокачественных новообразований у женщин.

Эффективное выявление РМЖ благодаря маммографическому скринингу во многих странах привело к значительному росту числа больных с ранними стадиями заболевания и, как следствие, к увеличению числа органосохраняющих операций [1]. Многоцентровые

рандомизированные исследования указывают на то, что лучевая терапия является неотъемлемым компонентом органосохраняющего лечения, т.к. она позволяет достоверно снизить риск локорегионарного рецидива заболевания [2–4]. Кроме того, метаанализ рандомизированных исследований, проведенный группой экспертов по лечению РМЖ (ЕВСТСС), продемонстрировал необходимость подведения дополнительной дозы облучения (boost) ложа удаленной опухоли, т.к. это приводит к уменьшению 10-летней частоты рецидивирования с 35,0 до 19,3 % и обеспечивает общий прирост выживаемости 3,8 % за 15 лет [5].

Процент местных рецидивов и косметический результат являются важными аргументами при выборе метода лучевой терапии. Результаты исследований по изучению эффективности органосохраняющей операции молочной железы с последующим облучением всей ткани молочной железы показало, что наиболее часто (в 69–90 %) локальные рецидивы возникают в непосредственной близости (в прилежащих 1–2 см тканей) от ложа удаленной опухоли [6, 7].

В настоящее время существует несколько методов подведения дополнительной дозы облучения (boost) на ложе удалённой опухоли молочной железы. Чаще всего часто с этой целью используют дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) с помощью фотонов и электронов, а также внутритканевую лучевую терапию источниками высокой мощности дозы (ВДБ). К примеру, в исследовании Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) подведение дополнительных 16 Гр на ложе опухоли в 63 % проводилось с помощью электронов, в 28 % - фотонов, в 9 % - с помощью внутритканевой брахитерапии [8]. Через 5 наблюдения местные рецидивы наблюдались у 4,8 % пациенток, получавших облучение электронами, в 4 % случаев фотонами, и в 2,5 % – при использовании ВДБ. Авторы не отметили достоверных различий в частоте нежелательных последствий лучевой терапии между группами. Вместе с тем, имеются указания на то, что при использовании ВДБ создаются условия для значительного снижения радиационной нагрузки на окружающие ткани.

В частности, Terheyden М.М. et al. [9] по-казали, что использование ВДБ для облучения ложа удалённой опухоли при сравнении с ДЛТ позволяет достоверно снизить D_{\max} на сердце

при левосторонней локализации: ВДБ 8,83 Гр (5,9–13,3) по сравнению с ДЛТ 14,47 Гр (10,4–21,37) p<0,01; при облучении правой молочной железы $D_{\rm max}$ составил 4,29 Гр (3,85–5,2) против 9,27 Гр (7,64–10,94) соответственно, p<0,01; $D_{\rm max}$ ипсилатерального легкого 12,61 Гр (8,70–17,0) против 32,47 Гр (27,64–34,46), p<0,01.

С 2016 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова внутритканевая ВДБ прочно вошла в арсенал методов для облучения ложа опухоли после органосохраняющего лечения больных РМЖ. В представленной работе будет проведен предварительный дозиметрический анализ полученных нами результатов для лрганов риска.

Материал и методы

Установка пластиковых игл-интрастатов выполнялось через 7-20 нед после оперативного вмешательства. Процедура выполнялась в кабинете компьютерной томографии (КТ), в положении пациентки лежа на столе КТ с отведенной верхней конечностью с ипсилатеральной стороны. Во всех случаях брахитерапия выполнялась под местной анестезией 0.25-0.5%раствором новокаина раствором лидокаина 1 % (рис. 1). Местная анестезия тканей молочной железы проводилась по стандартной методике.



Рис. 1. Проведение местной анестезии молочной железы

36 ПУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ



Puc. 2. Визуализация внутритканевых меток по данным КТ исследования

На кожу молочной железы в области послеоперационного рубца устанавливались накожные метки. Проводилось КТ исследование молочной железы, после чего устанавливалась топометрия внутритканевых и наружных меток и планировалось место ввода игл интрастатов (рис. 2).

Оператором устанавливался первый интрастат и фиксировалась молочная железа между брахитерапевтической решёткой. Данная фиксация органа проводится с целью снижения подвижности мишени и прецизионности введения пластиковых игл в ткань молочной железы (рис. 3).

После этого выполнялось введение запланированных игл интрастатов, проводилась их фиксация с обеих концов и осуществлялось топометрическое КТ исследование (рис. 4).

После этого полученная информация передавалась в систему трехмерного планирования внутритканевой лучевой терапии Oncentra Brachy, которой выполнялось оконтуривание области ложа удаленной опухоли (CTV) в соответствии с топографией меток, установленных



Рис. 3. Фиксирующая игла, введённая в ткань молочной железы через брахитерапевтическую решетку

во время проведения хирургического вмешательства. Кроме того, проводилось оконтуривание критических органов: сердца, ипсилатерального легкого, кожи и подкожной клетчатки всего объема облучаемой молочной железы. На следующем этапе осуществлялся расчет дозиметрического плана с определением следующих параметров (рис. 5):

- ✓ суммарная поглощённая доза (Гр);
- биологическая эквивалентная доза (Гр), рассчитанная согласно линейно-квадратической модели (показатель α/β для опухоли молочной железы 4–6 Гр);



Рис. 4. Интрастаты, установленные в ткань молочной железы

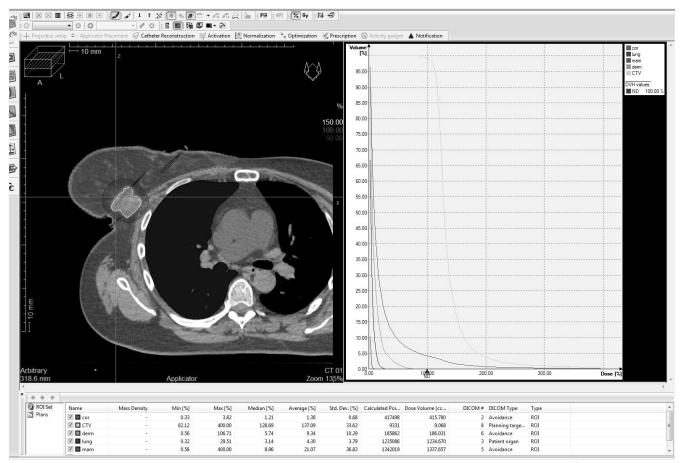


Рис. 5. Дозиметрический план пациентки H. для проведения брахитерапии источниками 192 Ir высокой мощности дозы на ложе удалённой опухоли правой молочной железы

- $\checkmark~V_{_{100}}$ (%) объем молочной железы, получающий не менее 100~% запланированной дозы;
- \checkmark V_{150} (%) объем молочной железы, получающий не менее 150 % запланированной дозы;
- \checkmark индекс однородности, который определяется как отношение $V_{\scriptscriptstyle 150}/V_{\scriptscriptstyle 100}$;
- \checkmark D_{\max} (максимальная доза в вокселе анализируемой области интереса) и D_{med} (медиана поглощённой дозы в анализируемой области интереса) для сердца, ипсилатерального легкого, ткани молочной железы и кожи.

Последним этапом проводилась внутритканевая лучевая терапия: режим и величина разовой и суммарной доз определялся в соответствии со статусом хирургического края, возрастом пациентки и биологическими особенностями опухоли. Основными режимами подведения дозы являлись: 2 фракции по 4 Гр при отрицательном хирургическом крае и расстоянии от опухоли до края резекции более 5 мм и 3

фракции по 4 Гр в тех случаях, когда расстояние от края резекции до опухоли составляет менее 5 мм.

Результаты

В НИИ онкологии с 2016 г. по 2017 г. у 43 женщин локализованным РМЖ р $T_{is}N_0M_0$ –р $T_2N_1M_0$ выполнено органосохраняющее лечение с последующим облучением всей молочной железы в СОД 50 Гр и подведением дополнительной дозы облучения ложа удаленной опухоли в СОД, эквивалентной 10–16 Гр в режиме классического фракционирования (α/β молочной железы 4–6 Гр). Во всех случаях дополнительная доза облучения на ложе опухоли выполнялась с помощью источника ¹⁹²Іг высокой мощности дозы. В указанной группе больных у 14 женщин опухоль локализовалась в правой молочной железе, у 29 – в левой. Возраст

38 ПУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Таблица 1
Относительные показатели радиационной нагрузки на сердце, ипсилатеральное легкое,
молочную железу и кожу

	<i>D</i> max (ср. значение), %	<i>D</i> med (ср. значение), %
Сердце, левая локализация	13,7	2,2
Сердце, правая локализация	3,7	1,2
Ипсилатеральное легкое	27	4,6
Кожа	54,9	10,5
Молочная железа	_	16,3

пациенток варьировал от 38 до 78 лет (средний возраст 56 лет). На первом этапе всем больным проводилось лечение в объеме органосохраняющей операции. Во время радикальной резекции у всех женщин ложе опухоли маркировалось с помощью металлических меток. При осуществлении ВДБ в ткань молочной железы устанавливались пластиковые иглы –интрастаты в количестве от 4 до 13 (в среднем 8 игл).

Клинический объем облучаемого ложа первичной опухоли (CTV) варьировал от 6 до 69,2 см³ (средняя величина 21,8 см³). Объем мишени получивший 100 % предписанной дозы (V_{100}) составлял 63,5–95,9 % (среднее значение 85 %). Клинический объем, получивший 150 % дозы, варьировал от 22,8 до 72,3% (в среднем $V_{\scriptscriptstyle 150}$ – 41,8 %). Индекс однородности (ИО) находился в пределах от 0,35 до 0,78 (среднее значение 0,58). При установке 4–9 интрастатов (31 пациентка) объем облучаемых тканей, в среднем, составлял 16,7 см³ (6–54,2 см³), а среднее значение ИО равнялось 0,51 (от 0,35 до 0,54). У оставшихся 12 женщин было установлено от 10 до 13 интрастатов. В этой группе средняя величина CTV составила 34,9 см³ (от 13,3 до 69,2 см³). При этом, несмотря на более высокие значения CTV, установка большего числа игл приводит к значительному повышению однородности распределения дозы (снижению ОИ): среднее значение ИО составило 0,42(0,35-0,5).

При анализе дозиметрических планов обращает на себя внимание то, что облучение ложа опухоли с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы ассоциируется с незначительной радиационной нагрузкой на окружающие нормальные ткани (табл. 1). В группе больных РМЖ среднее значение максимальной поглощённой дозы (D_{\max}) в тканях сердца при левосторонней локализации составила

13,7~% от СОД (3–38,8 %); $D_{\rm med}$ – 2,2~% (от 0,9 до 8,5~%). При облучении правой молочной железы нагрузка на сердце составила $D_{\rm max}$ 3,7~% (от 0 до 6,9~%); $D_{\rm med}$ 1,2~% (от 0 до 1,9~%). Лучевая нагрузка на ипсилатеральное легкое также была невысокой: $D_{\rm max}$ 27~% (от 4,6 до 52~%); $D_{\rm med}$ 4,6~% от величины СОД (от 0,9 до 13,7~%).

Важным условием при планировании лучевой терапии РМЖ или подведения дополнительной дозы облучения на ложе опухоли является снижение радиационной нагрузки на кожу и подкожную жировую клетчатку, что позволяет существенно улучшить косметический эффект и снизить частоту нежелательных проявлений лучевой терапии, таких как, телеангиэктазии, гиперпигментация кожи, локализованный фиброз. В представленной группе больных лучевая нагрузка на кожу составила D_{\max} 54,9% (от 13,2 до 107,6%); D_{\max} 10,5% (от 3,4 до 19,4%). Среднее значение поглощённой дозы в ткани молочной железы – D_{\max} 16,3% (от 6,8 до 29,1%).

Обсуждение

Внутритканевая лучевая терапия источниками высокой мощности дозы в последние годы играет важную роль в лечении больных РМЖ, поскольку она, с одной стороны, используется для подведения дополнительной дозы облучения на область ложа удалённой опухоли молочной железы, а с другой стороны, рассматривается в качестве эффективного и безопасного метода парциальной (частичной) лучевой терапии у пациенток ранними стадиями РМЖ [10, 11].

Источниками привлекательности ВДБ при ее использовании в качестве метода подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли является возможность облучения до-

статочного объема тканей, которые включают в себя ложе опухоли и окружающие ткани с отступом не менее 1–2 см. С другой стороны, ВДБ позволяет достигнуть достаточно равномерного распределения дозы и обеспечивает надежный локальный контроль без увеличения риска возникновения нежелательных последствий лучевого лечения, что подтверждается результатами многоцентрового проспективного рандомизированного исследования [12].

Заключение

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова активное применение ВДБ начато с 2016 г., в первую очередь, в качестве метода подведения дополнительной дозы облучения ложа удаленной опухоли молочной железы. Кроме того, мы рассматриваем ВДБ как перспективный метод для проведения парциальной лучевой терапии РМЖ. В представленной работе нами был выполнен анализ дозиметрических планов ВДБ, использованной для подведения дополнительной дозы облучения ложа опухоли после органосохраняющего лечения РМЖ.

Полученные результаты показывают, что ВДБ сопровождается незначительной радиационной нагрузкой на миокард, даже при левосторонней локализации РМЖ: D_{\max} 13,7 %, D_{\max} 2,2 %. Снижение лучевой нагрузки на миокард и коронарные сосуды имеет серьезное прогностическое значение, поскольку повышение радиационной нагрузки на 1 Гр увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость на 16 % в течение первых пяти лет после окончания лучевой терапии [13]. С другой стороны, следует отметить, что проведение ВДБ ассоциируется с невысокой радиационной нагрузкой на ипсилатеральное легкое: D_{\max} и D_{\max} оставили 27 % и 4,6 % соответственно. Важной особенностью ВДБ является возможность уменьшить нагрузку на кожу и подкожную жировую клетчатку, у 4 пациенток она была в пределах 100 %, у оставшихся 39 пациенток не превышала 70 % от дозы на мишень, что дает возможность рассчитывать на благоприятный косметический эффект.

Список литературы

1. Чёрная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и соавт. Диагностическая значимость маммо-

- графии и маммосцинтиграфии с ^{99m}Тс-МІВІ при выявлении минимального рака молочной железы // Вопросы онкологии, 2017. Т. 63, \mathbb{N} 2. С. 274–280.
- 2. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // Lancet. 2005. Vol. 17. № 366. P. 2087–2106.
- 3. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer // Radiot. Oncol. 2007. Vol. 84. P. 84–101.
- 4. Rutqvist L.E., Rose C., Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer // Acta Oncol. 2003. Vol. 42. P. 532–545.
- 5. Darby S., McGale P., Correa C. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials // Lancet. 2011. Vol. 378. P. 1707–1716.
- 6. Kuerer H.M., Julian T.B., Strom E.A. et al. Accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast cancer // Ann. Surg. 2004. Vol. 239, № 3. P. 338–351.
- 7. Poortmans P., Bartelink H., Horiot J.C. et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial // Radiother. Oncol. 2004.Vol. 72. № 1. P. 25–33.
- 8. Hill-Kayser C.E., Chacko D., Hwang W.T. et al. Long-term clinical and cosmetic outcomes after breast conservation treatment for women with early-stage breast carcinoma according to the type of breast boost // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 79. P. 1048–1054.
- 9. Terheyden M.M., Melchert C., Kovacs G. External beam boost versus interstitial high-doserate brachytherapy boost in the adjuvant radiotherapy following breast-conserving therapy in early-stage breast cancer: a dosimetric comparison // J. Contemp. Brachytherapy. 2016. Vol. 8. № 4. P. 294–300.
- 10. Polgar C., Fodor J., Major T. et. al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial // Radiother. Oncol. 2013. Vol. 108. № 2. P. 197–202.
- 11. Strnad V., Ott O.J., Hildebrandt G. et. al. 5-year results of accelerated partial breast irra-

40 ПУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

diation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial // Lancet. 2016. Vol. 16. N_2 387. P. 229–238.

- 12. Polgar C., Ott O.J., Hildebrandt G. et. al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk in-
- vasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. \mathbb{N}_2 2. P. 259–268.
- 13. Vaidya J.S., Bulsara M., Wenz F. et. al. Pride, prejudice, or science: attitudes towards the results of the targit-a trial of targeted intraoperative radiation therapy for breast cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2015. Vol. 92. № 3. P. 491–497.

INTERSTITIAL HIGH DOSE RATE BRACHYTHERAPY (HDR) IN PATIENTS WITH BREAST CANCER: DOSIMETRIC RESULTS

Zh.V. Bryantseva, S.N. Novikov, S.V. Kanaev, I.A. Akulova, P.I. Krzhivitsky, P.V. Krivorotko, V.F. Semiglazov, O.I. Ponomareva, N.S. Popova N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St Petersburg, Russia

In 43 consecutive patients with breast cancer we used HDR brachytherapy for delivering the boost to the tumor bed. In all cases clinical target volume (CTV) was determined according to markers which were placed during surgery. Catheter insertion was performed under CT control with subsequent individual planning of dose distribution on Oncentra-brachy treatment station. Average CTV was 21.8 cm³ (6–69.2 cm³) and in average 85 % of CTV receive 100 % of prescribed dose. Dose homogeneity ratio varied from 0.35 to 0.78 (in average 0.58) and its value decrease with increasing the number of inserted catheters. Average values of $D_{\rm max}$ for heart was 13.7 % and 3.7 % from tumor bed dose in women with left and right sided breast cancer. Absorbed doses for ipsilateral lung were moderate: $D_{\rm max}$ 27%, $D_{\rm med}$ – 4.6 %. Skin and subcutaneous tissue received in average $D_{\rm max}$ – 54.9 %, $D_{\rm med}$ – 10.5 %.

Key words: breast cancer, brachytherapy, high-dose brachytherapy, risk bodies, radiation doses E-mail: zhanna-dr@mail.ru