

## ДОЗИМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИ СОЧЕТАННОМ КУРСЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В РАЗНЫХ СИСТЕМАХ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

Е.С. Сухих<sup>1,2</sup>, А.В. Вертинский<sup>1</sup>, М.А. Синягина<sup>1</sup>, Г.С. Модебадзе<sup>2</sup>,  
Е.В. Шеффрес<sup>2</sup>, Л.Г. Сухих<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Томский областной онкологический диспансер, Томск

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

Рассмотрена проблема получения трёхмерной дозиметрической оценки при сочетанном курсе лучевой терапии для лечения карциномы шейки матки с использованием двух различных систем планирования – для дистанционной лучевой терапии ХЮ и внутриволостной лучевой терапии HDRplus. Предложен способ переноса дозиметрической информации из системы ХЮ в систему HDRplus. Рассмотрены три подхода к оценке вклада дистанционного облучения в суммарную дозу сочетанного курса лучевой терапии. Выбор подхода для оценки определяется степенью гомогенности покрытия объёма мишени при дистанционной лучевой терапии.

Ключевые слова: брахитерапия, дистанционное облучение, рак шейки матки, трехмерное дозиметрическое планирование

### Введение

Заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в России в последние годы неуклонно растет [1]. РШМ остаётся одной из основных причин женской смертности по всему миру. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируют около 500 тыс. больных РШМ, что составляет ~5 % всех онкологических заболеваний, и приблизительно 200 тыс. женщин погибают с этим диагнозом [2].

Лучевая терапия является ведущим компонентом сочетанной терапии РШМ, которая состоит из сочетания дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и внутриволостной лучевой терапии (ВЛТ) [3–5]. Рекомендуемая суммарная доза сочетанного курса ЛТ составляет порядка 90 Гр (EQD2) [11–12]. Суммарная доза курса ДЛТ в мишени составляет 45–50 Гр при дозе за фракцию 1,8–2,0 Гр [3–7]. Последующий курс

ВЛТ предполагает выполнение 4–5 фракций с разовой дозой порядка 7 Гр.

Планирование курса ДЛТ не представляет особых сложностей и проводится в зависимости от имеющегося оборудования в системах планирования 2–2,5D и 3D. Для планирования курса ВЛТ в основном используются 3D системы, которые могут работать как с 2D подготовкой (ортогональные рентгеновские снимки), так и с 3D подготовкой (КТ, МРТ). При 2D планировании ВЛТ используются контрольные точки для мишени и органов риска по международному протоколу МКРЕ-38 [8], а для 3D планирования дозовые нагрузки задают на определенные объёмы [3–7]. В табл. 1 приведены параметры планирования для ВЛТ и всего курса для мишени и органов риска. Для органов риска при 3D планировании учитывается эквивалентная равномерная доза EQD2, получаемая 2 см<sup>3</sup> объёма органа ( $D_{2\text{ см}^3}$ ).

Трёхмерное планирование сочетанного курса для лечения РШМ достаточно широко

Таблица 1

## Значения параметров для составления предписания сочетанного курса лучевой терапии рака шейки матки на основе 2D и 3D дозиметрического планирования [9]

Параметры для предписания курса ЛТ для РШМ	Допустимые значения доз при 2D планировании (5 фракций ВЛТ)	Допустимые значения доз при 3D планировании (5 фракций ВЛТ)
Точка «А» справа и слева	5–6 Гр за фракцию	Может менять своё положение
HR CTV D <sub>90</sub> (CTV высокого риска)		≥ 80–90 Гр EQD2 (за весь курс)
Контрольная точка для мочевого пузыря по МКРЕ-38	≤ 3,7 Гр за фракцию	–
Контрольная точка для прямой кишки по МКРЕ-38	≤ 3,7 Гр за фракцию	–
D <sub>2см<sup>3</sup></sub> для мочевого пузыря	–	≤ 90 Гр EQD2 (за весь курс)
D <sub>2см<sup>3</sup></sub> для прямой кишки	–	≤ 75 Гр EQD2 (за весь курс)
D <sub>2см<sup>3</sup></sub> для сигмовидной кишки	–	≤ 75 Гр EQD2 (за весь курс)

применяется в зарубежных клиниках и начинает распространяться в России. По программе “Онкология” многие центры РФ были оснащены современным радиологическим оборудованием, включая аппараты и компьютерные системы планирования для ДЛТ и ВЛТ, которые позволяют проводить трехмерную дозиметрическую оценку с помощью гистограмм доза–объем (ГДО). Однако существует проблема трехмерного суммирования распределения доз за весь курс ЛТ от ДЛТ и ВЛТ, так как используются разные системы планирования (СП), которые не связаны между собой протоколами передачи информации.

Учитывая, что главным вопросом планирования любой ЛТ является оценка распределения доз в объемах мишени и критических органов для расчёта ожидаемого терапевтического эффекта, целью настоящего исследования явилась разработка подходов к получению суммарных ГДО для курса сочетанной ЛТ при планировании ДЛТ в системе ХЮ, а курса ВЛТ – в системе HDRplus, которые используются в Томском областном онкологическом диспансере.

СП ХЮ и HDRplus напрямую не совместимы между собой. К счастью, имеется возможность сохранения распределений изодоз, полученных в ХЮ, в виде контуров, которые могут быть импортированы в СП HDRplus. Эти особенности двух СП дают возможность создать ГДО для всего курса сочетанной ЛТ.

## Материал и методы

### Оборудование

План облучения для ДЛТ по методике трёхмерного конформного облучения (3D-CRT) формировали в СП ХЮ (версия 5.1), используя модель фотонного пучка аппарата Elekta Synergy (Elekta AB, Швеция) с номинальной энергией 10 МВ. При планировании для ВЛТ использовали СП HDRplus (версия 3.4). ВЛТ проводили по заданному плану на гамма-аппарате Multisource HDR (Bebig, Германия) и источником <sup>60</sup>Со.

Топометрическая подготовка как для ДЛТ, так и для ВЛТ выполнялась на спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с шагом сканирования 3 мм в положении больной лежа на спине в обоих случаях. Для ДЛТ малый таз и ноги фиксировали с помощью вакуумных матрасов и подколеников и подготавливали критические органы: мочевого пузыря (наполнение жидкостью) и прямая кишка (тампонирование). При ВЛТ сканирование на КТ проводили с установленными имплантатами типа Манчестер КТ-совместимые (жесткий прямой центральный вунтриматочный эндостат и два жестких боковых вунтриматочных эндостатоеа с овоидами), в объеме облучения. Предварительная оценка расположения имплантатов проводилась по МРТ-снимкам, полученным после ДЛТ, но перед ВЛТ без введения имплантатов в полость матки.

### Оконтуривание и предписание к ДЛТ и ВЛТ

При ДЛТ во время процедуры оконтуривания на основе КТ-снимков проводили выделение анатомических структур: GTV (если имеется и визуализируется на КТ-снимках),  $STV_{tumor}$ ,  $STV_{lymph}$ , PTV (объединяющий  $STV_{tumor} + STV_{lymph} + 1$  см отступ к каждому контуру), bladder (мочевой пузырь), rectum (прямая кишка).

При проведении ВЛТ оконтуривание объемов облучения проходило также по КТ-снимкам:  $STV_{ВЛТ}$  (объем аппликатора включен), мочевой пузырь, прямая кишка. В соответствии с рекомендациями протоколов GYN GES ESTRO и ICRU-38, для ВЛТ были также представлены контрольные точки: точка "А" справа и слева (устанавливались на контур  $STV$ ), точки мочевого пузыря и прямой кишки [3–7].

Для курса ДЛТ суммарная физическая доза составляла 50 Гр (25 фракций по 2 Гр), а для ВЛТ-28 Гр (4 фракций по 7 Гр). Таким образом, за курс ЛТ суммарная физическая доза составила 78 Гр при  $BED_{\alpha/\beta=10} = 107,6$  Гр и  $EQD2_{\alpha/\beta=10} = 89,7$  Гр.

### Процедуры оценки дозиметрических планов для ДЛТ, ВЛТ и сочетанного курса ЛТ

Для оценки плана ДЛТ использовались стандартные параметры, которые детально прописаны в международных протоколах [10]:

1. Индексы конформности и гомогенности.
2. ГДО для мишени: "холодные пятна" не менее 95 % от предписанной дозы в объеме не менее 95 % объема мишени, "горячие пятна" не более 107 % в объеме не более 2 % объема мишени.
3. ГДО для органов риска: стремились установить как можно более низкий уровень дозы при условии, чтобы покрытие мишени оставалось без изменений, в соответствии с предписанием для мишени, указанном выше.

Основной задачей является оценка вклада ДЛТ в суммарную дозу, полученную в  $STV$  за весь курс сочетанной ЛТ. Мы рассмотрели три возможных варианта:

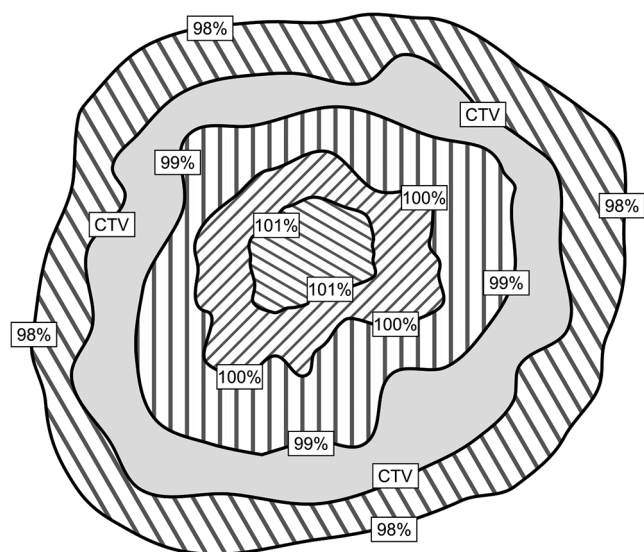
1. "Классический вариант" – предполагается, что объем  $STV$  за курс ДЛТ равномерно облучается 100 % предписанной дозы ДЛТ.
2. "Консервативный вариант" – предполагается, что объем  $STV$  за курс ДЛТ равномерно облучается минимальной дозой ДЛТ, которая попадает в объем  $STV_{ВЛТ}$ .

3. "Неравномерный вариант" – предполагается, что объем  $STV_{ВЛТ}$  за курс ДЛТ облучается различными дозами, что учитывается при построении суммарных ГДО сочетанного курса ЛТ.

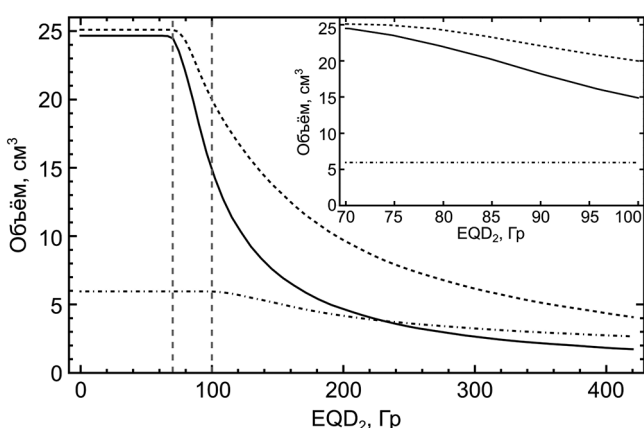
Использование классического варианта не требует никакой связи между СП для ДЛТ и ВЛТ. В случае других вариантов необходимо передать информацию из СП для ДЛТ в СП для ВЛТ. СП для ВЛТ (HDRplus) способна импортировать КТ-снимки и контуры из системы ХЮ, но не способна учитывать информацию о трёхмерном распределении дозы в объеме мишени и в критических органах, полученную при планировании ДЛТ. В то же время система ХЮ позволяет сохранять изодозные распределения от ДЛТ в виде контуров изодозных поверхностей аналогично анатомическим контурам. Таким образом, информация о распределении доз при ДЛТ была импортирована в СП HDRplus в виде контуров. Для представленного ниже примера в СП ХЮ были созданы изодозные поверхности через каждый процент дозы в зависимости от величины предписанной дозы с 106 % (53 Гр) до 88 % (44 Гр). Были учтены все поверхности, который имели объем более 1 см<sup>3</sup> и покрывали более 1 % PTV. Далее из ХЮ КТ-снимки с контурами  $STV$  и критических органов, а также контурами изодозных поверхностей экспортировали в систему HDRplus.

При создании плана облучения для ВЛТ сначала проводили слияние (fusion) КТ-снимков с контурами для ДЛТ с новыми КТ-снимками пациента с введенными имплантатами для ВЛТ. Совмещение снимков проводили по костным структурам. Врач-радиотерапевт проводил оконтуривание на снимках КТ, которые были получены при топометрии для ВЛТ. Таким образом, на КТ-снимках для ВЛТ сравнивали новые контуры критических органов и  $STV_{ВЛТ}$  с введенными имплантатами и наложенные контуры от ДЛТ, так что можно было визуально оценить изменения в положении органов риска и мишени при ВЛТ относительно ДЛТ.

С помощью операций логического суммирования, встроенных в HDRplus (операция "А и В"), создавались новые структуры, которые представляют собой пересечения объема  $STV_{ВЛТ}$  с различными изодозными поверхностями ДЛТ. Например, в рассматриваемом случае пересечение контуров более или равных 102 % ДЛТ с  $STV_{ВЛТ}$  отсутствует, а пересечение контура 101 % ДЛТ с  $STV_{ВЛТ}$  даёт новую



**Рис. 1.** Схематическое изображение пересечения контуров различных изодоз ДЛТ и объема СТВ<sub>ВЛТ</sub>



**Рис. 2.** Интегральные ГДО для курса сочетанной терапии. Сплошная кривая – контур 101 % ДЛТ, штрихованная кривая – контур 100 % ДЛТ, штрихпунктирная кривая – контур 99 % ДЛТ. На вставке показан увеличенный фрагмент в диапазоне EQD2 70–100 Гр

структуру с объемом 24,66 см<sup>3</sup>, что составляет 43,8 % от объема СТВ<sub>ВЛТ</sub>. Окончанием создания новых структур, очевидно, будет тот случай, когда весь объем СТВ<sub>ВЛТ</sub> включен в какую-либо изодозную поверхность, т.е. объем новой структуры будет равен объему СТВ. В рассматриваемом случае весь объем СТВ заключен в контур 99 % ДЛТ, который составляет 56,33 см<sup>3</sup>. Таким

образом, в рассматриваемом случае объем СТВ БТ в разных пропорциях облучается дозами от 99 % до 101 % от предписанной дозы ДЛТ. В результате логического суммирования получают три структуры, включенные друг в друга. Схематическое изображение новых контуров показано на рис. 1.

Консервативная оценка курса сочетанной терапии в данном случае будет основана на факте, что за курс сочетанного облучения СТВ<sub>ВЛТ</sub> получит дозу 99 % от ДЛТ.

Для оценки неравномерности облучения нужно учесть неоднородность поля облучения СТВ<sub>ВЛТ</sub> в курсе ДЛТ. Для этого с помощью операций логического вычитания (операция “А, не В”) СТВ<sub>ВЛТ</sub> разбивается на объемы в соответствии с изодозами ДЛТ. В результате планирования ВЛТ в каждом из объемов получается распределение ГДО ВЛТ, к которому прибавляется доза ДЛТ. Пример такого расчета показан на рис. 2, где доза дана в виде EQD2 ( $\alpha/\beta=10$ ) [11–12]. Суммирование всех объемов позволяет получить интегральную ГДО для СТВ<sub>ВЛТ</sub> с учетом неоднородности ДЛТ.

### Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены относительные величины объемов СТВ<sub>ВЛТ</sub>, которые получили указанную долю от предписанной дозы 89,7 Гр EQD2. Из табл. 2 видно, что по всем трем оценкам 90 % от предписанной дозы EQD2 доставляется на более чем 92 % объема СТВ<sub>ВЛТ</sub>, что является хорошим результатом для курса ВЛТ. Различие между классической оценкой и неравномерной оценкой составляет порядка 0,4 % объема СТВ<sub>ВЛТ</sub>, что достаточно мало. Однако следует отметить, что это вызвано тем, что в рамках курса ДЛТ объем РТВ был облучен с высоким индексом гомогенности. При этом консервативная и классическая оценки также дают малое различие между собой, так как минимальная доза в объеме СТВ<sub>ВЛТ</sub> составляла 99 % от предписанной дозы ДЛТ. В случае более неравномерного распределения дозы разница была бы более существенна.

Мы считаем, что представленный способ оценки курса сочетанной ЛТ необходимо использовать при проведении любого курса сочетанного лечения, как минимум для того, чтобы визуально убедиться, что объем СТВ<sub>ВЛТ</sub> покрывается дозой, близкой к предписанной дозе

Таблица 2

Относительные величины объёмов  $CTV_{ВЛТ}$ , которые получили указанную долю от предписанной дозы 89,7 Гр EQD2

% 89,7 Гр EQD2	Консервативная оценка, % $CTV_{ВЛТ}$	Классическая оценка, % $CTV_{ВЛТ}$	Неравномерная оценка, % $CTV_{ВЛТ}$
80 %	98,6	98,8	99
90 %	92,1	92,6	92,9
95 %	87,5	88,1	88,5
100 %	82,5	83,0	83,4
110 %	73,7	74,2	74,4
150 %	51,9	52,1	52,2
200 %	37,4	37,6	37,6

ДЛТ. В этом случае можно ограничиться классической оценкой. Если же различие велико или имеется неоднородность поля облучения, то можно использовать консервативную оценку или проводить трудоемкую работу по получению оценки неоднородности.

Наложение изодозных распределений ДЛТ на объём  $CTV_{ВЛТ}$  имеет ещё и то преимущество, что возможно скорректировать курс ВЛТ при недостаточном облучении в курсе ДЛТ для эскалации дозы в  $CTV_{ВЛТ}$  при условии соблюдения толерантного уровня облучения критических органов.

### Выводы

В работе рассмотрена проблема трёхмерной дозиметрической оценки сочетанного курса ЛТ для лечения карциномы шейки матки при использовании двух различных систем планирования для дистанционной ХЮ и внутриволостной ЛТ HDRplus.

Для реализации предложенного способа по переносу дозиметрической информации из системы ХЮ в HDRplus рассмотрены три подхода к оценке вклада ДЛТ в суммарную дозу курса сочетанной ЛТ: “классический”, “консервативный” и “неравномерный”. Информация о распределении доз при ДЛТ, импортированная в систему HDRplus в виде контуров, позволяет не только визуально, но численно оценить неравномерность лучевой нагрузки на  $CTV$ .

Степень гомогенности покрытия объёма мишени в курсе ДЛТ является основополагающим фактором при выборе подхода для трёхмерной дозиметрической оценки сочетанного курса ЛТ РШМ в разных системах дозиметрического планирования.

### Список литературы

1. Чимитдоржиева Т.Н., Писарева Л.Ф., Ляхова Н.П. Рак шейки матки: Заболеваемость и смертность (обзор) // Сибирский научн. мед. журнал. 2017. Т. 37. № 4. С. 85–91.
2. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Акперов К.С. и соавт. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки с применением полирадиосенсибилизации цисплатином и гемцитабином – непосредственные результаты исследования Национального центра онкологии Азербайджана // Казанский мед. журнал. 2017. Т. 98. № 6. С. 884–889.
3. A European study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer EM-BRACE, 2009 <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EmbraceProtocol.pdf>
4. Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушкин М.И. Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки // Мед. физика. 2009. № 2(33). С. 10–17.
5. Кравец О.А., Козлов О.В., Федянина А.А. и соавт. Методические аспекты контактной лучевой терапии рака шейки матки с использованием 3D-планирования // Мед. физика. 2017. № 1(73). С. 16–24.
6. Рекомендации рабочей группы по гинекологии (GYN) GEC ESTRO II: Концепция планирования брахитерапии рака шейки матки, основанная на применении трехмерного изображения. Пер. с англ. // Мед. физика. 2017. № 1(73). С. 82–96.
7. Hellebust T.A., Kirisits C., Berger D. Recommendations for gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group: considerations and pit-

- falls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy // *Radiother. Oncol.* 2010. Vol. 96. P. 153–160.
8. Доклад МКРЕ 38. Задание дозы и объема для отчета о внутриволостной терапии в гинекологии. Пер. с англ. // В кн. “Контактная лучевая терапия”. – Изд. АМФР. 2002. С. 55–63.
  9. Vishwanathan A.N., Beriwal S., De Los Santos J.F. et al. American brachytherapy society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-Dose-Rate Brachytherapy // *Brachytherapy.* 2012. Vol. 11. P. 47–52.
  10. Landberg T, Chavaudra J., Dobbs J. et al. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report No.62 // *J. ICRU.* 1999. Vol. 32. № 1. 52 pp.
  11. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. Учебное пособие. – М.: НИЯУ МИФИ. 2011. 604 с.
  12. Джойнер М.С., Ван дер Когель О. Дж. Основы клинической радиобиологии. Пер. с англ. – М. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. 600 с.

#### DOSIMETRIC ASSESSMENT OF THE COMBINED COURSE OF RADIATION THERAPY FOR CERVICAL CANCER WITH DIFFERENT TREATMENT PLANNING SYSTEMS

*E.S. Sukhikh<sup>1,2</sup>, A.V. Vertinsky<sup>1</sup>, M.A. Sinyagina<sup>1</sup>, G.S. Modebadze<sup>2</sup>,  
E.V. Sheffres<sup>2</sup>, L.G. Sukhikh<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia*

<sup>2</sup> *National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia*

This paper discusses the problem of a 3D-dosimetric evaluation of the combined course of radiotherapy for the cervical carcinoma treatment using two different treatment planning systems for external (XIO) and intracavitary radiotherapy (HDRplus). A method for transferring dosimetric information from XIO to the HDRplus system is proposed. Three approaches to the evaluation of the contribution of external radiotherapy to the total dose of the combined course of radiotherapy are considered. The choice of the approach for the assessment is determined by the degree of homogeneity of the target volume coverage in the course of external beam therapy.

Key words: *brachytherapy, external radiotherapy, cancer of cervix, 3D treatment planning*

E-mail: [e.s.sukhikh@tomonco.ru](mailto:e.s.sukhikh@tomonco.ru)