

DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494

Е.С. Сухих^{1,2}, Л.Г. Сухих², О.Ю. Аникеева³, П.В. Ижевский⁴, И.Н. Шейно⁴**ДОЗИМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

1. Томский областной онкологический диспансер, Томск. E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com;
2. Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск;
3. Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва;
4. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва

Е.С. Сухих – начальник отдела, к.ф.-м.н.; Л.Г. Сухих – директор, д.ф.-м.н.; О.Ю. Аникеева – зав. отделением, д.м.н., член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), член Европейской ассоциации радиационных онкологов (ESTRO); П.В. Ижевский – в.н.с., к.м.н., доцент; И.Н. Шейно – зав. лаб., к.ф.-м.н.

Реферат

Цель: Провести дозиметрическое исследование возможности замены традиционной методики сочетанной лучевой терапии, используемой для лечения рака шейки матки, на комбинации трех различных методик дистанционного облучения при сохранении величины разовой однократной дозы и количества фракций.

Материал и методы: Проанализированы ретроспективные данные 11 больных раком шейки матки (РШМ) (стадии T_{2b}N_xM₀ и T₃N_xM₀), которые получили курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ). В качестве опорной использовалась известная комбинация методик облучения: 3D конформная ЛТ и внутриволостная ЛТ (3D-CRT+ВЛТ). В качестве альтернатив рассматривались комбинации только дистанционного облучения: конвенционального ⁶⁰Со+VMAT, 3D-CRT+VMAT и VMAT+VMAT. Рассчитывались следующие режимы фракционирования СЛТ: дистанционная ЛТ первого этапа – СОД 50 Гр при РОД 2 Гр (25 фракций), ВЛТ или ДЛТ второго этапа – СОД 28 Гр при РОД 7 Гр (4 фракции). Суммарная доза курса СЛТ составляла 89,7 Гр EQD₂. Дозиметрическое планирование ДЛТ по методике конвенциональной ЛТ и 3D-CRT проводилось в системе дозиметрического планирования ХЮ. Дозиметрическое планирование ДЛТ первого этапа и ДЛТ второго этапа по методике VMAT проводилось в системе дозиметрического планирования Monaco. ВЛТ второго этапа планировалась с использованием системы дозиметрического планирования HDRplus для аппарата Multisource HDR с источником ⁶⁰Со.

Результаты: Покрытие клинического объема опухоли при использовании ВЛТ, в среднем, составляло 95 % предписанной дозы на 91,8 % объема, 110 % дозы – 75,7 % объема. При использовании ⁶⁰Со+VMAT покрытие составляло 95 % дозы на 97,1 % объема и 110 % дозы – на 2,1 % объема. 3D-CRT+VMAT обеспечивает уровень покрытия 95 % дозы на 98 % объема и 110 % дозы – на 2,6 % объема. Использование комбинации VMAT+VMAT позволяет достичь среднего покрытия мишени 98 % дозы на 97 % объема, 110 % дозы – на 8,8 % объема. Максимальная доза, приходящаяся на объем критических органов 2 см³, не превышала толерантных уровней ни для мочевого пузыря, ни для прямой кишки.

Заключение: В настоящее время существует возможность замены второго этапа СЛТ РШМ на ДЛТ по методике VMAT. Применение методики VMAT позволяет повысить равномерность покрытия облучаемого объема по сравнению с традиционной ВЛТ. При использовании VMAT облучение критических органов не превышает толерантных уровней.

Ключевые слова: сочетанная лучевая терапия, внутриволостное облучение, дистанционное облучение, рак шейки матки, дозиметрическая оценка

Поступила: 10.07.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

При лечении рака шейки матки (РШМ) основными методами лечения являются хирургические операции, химиотерапия и лучевая терапия (ЛТ), которые могут применяться как отдельно, так и комбинированно [1]. Если используется только ЛТ в два последовательных этапа облучения с различной техникой доставки дозы, т.е. дистанционным (ДЛТ) и внутриволостным (ВЛТ) способами, то тогда такой метод лечения называют сочетанной лучевой терапией (СЛТ) [1, 2]. На первом этапе при СЛТ облучается клинический объем опухоли и регионарные лимфоузлы в суммарных дозах до 44–50 Гр (СОД) в зависимости от распространенности процесса при разовой однократной дозе 2 Гр (РОД). На втором этапе СЛТ клинический объем опухоли облучается в режиме эскалации дозы за фракцию в диапазоне 6–7,5 Гр с суммарной дозой от 28 Гр до 30 Гр, при стремлении достижения суммарной изоэффективной дозы EQD₂ за курс СЛТ 90 Гр на клинический объем опухоли [2–4].

С точки зрения технологий доставки дозы, первый этап СЛТ осуществляется с помощью дистанционной фотонной ЛТ (ДЛТ) по одной из методик: конвенциональное облучение, 3D конформная ЛТ (3D-CRT),

либо методики с модуляцией интенсивности излучения (IMRT и VMAT) [5]. Источниками фотонного излучения являются дистанционные гамма-аппараты с источниками ⁶⁰Со с энергий 1,25 МэВ и электронные ускорители с разностью потенциалов 6 и 10 МВ. Поскольку при использовании конвенционального облучения с помощью гамма-аппаратов существуют сложности по созданию конформного поля облучения, которое позволяет снизить дозовые нагрузки на критические органы и, следовательно, повысить однородность покрытия дозой объема мишени, данная методика в настоящее время перестает быть востребованной, хотя с точки зрения эксплуатации и технического обслуживания гамма-аппараты более просты и удобны по сравнению с линейными ускорителями электронов.

Второй этап СЛТ в подавляющем большинстве случаев реализуется с использованием внутриволостной лучевой терапии (ВЛТ) на основе гамма-излучающих радионуклидов ⁶⁰Со, ¹⁹²Ir (энергия фотонов 0,41–0,62 МэВ) [2–4]. Выбор ВЛТ обусловлен возможностью доставки высокой РОД в клинической объем опухоли при относительно низкой дозовой нагрузке на критические органы (мочевой пузырь и прямую

кишку). Большинство радиотерапевтических отделений в России оснащено оборудованием, позволяющим проводить СЛТ именно в таком режиме. Однако ВЛТ имеет ряд существенных недостатков по сравнению с ДЛТ, главным из которых является существенная неоднородность дозового покрытия клинического объема мишени, в который доставляется от 90 % до 300 % предписанной дозы. ВЛТ также является менее комфортной процедурой для пациенток, поскольку они испытывают болезненные ощущения при введении имплантатов в полость матки, что требует применения анестезии.

При дозиметрическом планировании ВЛТ необходимо проводить топографическую подготовку на рентгеновском или магнитно-резонансном компьютерном томографе (КТ/МРТ) с введенными имплантатами с последующей тугой тампонадой влагалища, для исключения их возможного смещения внутри тела пациентки при её транспортировке на лечебный стол [6]. Оптимизация дозного распределения при ВЛТ может регулироваться только введением секторальных блоков в аппликатор типа Флетчера (насадка с внутриматочным эндостатом) или дополнительных игл для внутритканевой имплантации, что является еще более сложной и требующей анестезиологического обеспечения процедуры. С другой стороны, при ВЛТ не требуется дополнительный отступ от клинического объема опухоли (CTV) для учета неточности укладки от фракции к фракции, т.е. создания планируемого объема мишени (PTV), что является обязательным при ДЛТ. Это объясняется тем, что облучение происходит изнутри, а не снаружи, и в случае движения органа с введенным имплантатом, имплантат будет двигаться вместе с органом [2–4, 6].

Развитие технологий ДЛТ привело к появлению и широкому внедрению в практику методик доставки дозы с поперечной (IMRT) либо с объемной (VMAT) модуляцией интенсивности излучения, которые позволяют доставлять в мишень разовые дозы до 7 Гр без превышения толерантных уровней для критических органов. Методика VMAT с крупнодозовыми фракциями широко используется, например, при лечении карцином предстательной железы [7–8]. В мировой практике первые работы, посвященные исследованию возможности замены ВЛТ на ДЛТ на втором этапе СЛТ на основе методик IMRT и VMAT в режиме гипофракционирования для пациенток, которым проведение ВЛТ невозможно, были начаты в 2012 г. [9].

Целью работы является проведение дозиметрической оценки возможной замены традиционной сочетанной лучевой терапии (3D-CRT+ВЛТ) на комбинации ^{60}Co +VMAT, 3D-CRT+VMAT и VMAT+VMAT при сохранении величины РОД и количества фракций. Для этого проведено сравнение лучевых нагрузок на объемы опухоли и критических органов при использовании различных комбинаций облучения первого и второго этапов, а именно 3D-CRT+ВЛТ,

конвенциональной ЛТ ^{60}Co +VMAT, 3D-CRT+VMAT и VMAT+VMAT.

Материал и методы

В рамках данного исследования рассмотрены данные ретроспективного дозиметрического планирования 11 пациенток с диагнозом РШМ (стадии $T_{2b}N_xM_0$ и $T_3N_xM_0$), получивших курс СЛТ в режиме 3D-CRT+ВЛТ или конвенциональной ЛТ ^{60}Co +ВЛТ. СЛТ рассчитывалась для следующего режима фракционирования: первый этап – ДЛТ с СОД 50 Гр и РОД 2 Гр (25 фракций), второй этап – ДЛТ или ВЛТ с СОД 28 Гр при РОД 7 Гр (4 фракции), что позволяет получить суммарную биологически эффективную дозу BED = 107,6 Гр и дозу EQD₂ = 89,7 Гр [2–4].

Планирование ДЛТ по методике конвенциональной ЛТ с ^{60}Co и 3D-CRT проводилось в системе дозиметрического планирования ХЮ (версия 5.1), компании Elekta для гамма-аппарата Theratron Equinox 100 (^{60}Co) и для линейного ускорителя Elekta Synergy с тормозным излучением 10 МВ соответственно. Дозиметрическое планирование ДЛТ первого этапа и ДЛТ второго этапа по методике VMAT проводилось в системе дозиметрического планирования Monaco компании Elekta (версия 5.10.04) для линейного ускорителя Elekta Synergy на 10 МВ. ВЛТ второго этапа планировалась с использованием системы дозиметрического планирования HDRplus (версия 3.4) для аппарата Multisource HDR источником ^{60}Co (Bebig, Германия).

Все дозиметрические планы как для ДЛТ, так и для ВЛТ создавались на основе КТ-снимков, полученных при топометрической подготовке пациенток на спиральном рентгеновском компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с шагом сканирования 3 мм в положении лежа на спине. При ВЛТ сканирование на КТ проходило уже с установленными интрастатом типа «Манчестер КТ-совместимый» (жесткий прямой центральный внутриматочный эндостат и два жестких боковых внутриматочных эндостата с овоидами). Подготовка критических органов для ДЛТ и ВЛТ проводилась в соответствии с международными рекомендациями [2–4].

На основе данных КТ-сканирования для каждой из пациенток выделялись следующие контуры:

1. Для ДЛТ: CTV_{tumor} (клинический объем облучения, включающий в себя опухоль с дополнительным отступом, учитывающий субклиническое распространение), CTV_{lymph} (клинический объем облучения, включающий в себя регионарные лимфоузлы), PTV (планируемый объем облучения, объединяющий CTV_{tumor}, CTV_{lymph}, плюс дополнительный отступ 1 см к каждому контуру для учёта возможного смещения внутренних органов) [3–5], bladder (мочевой пузырь) и rectum (прямая кишка).

2. Для ВЛТ: STV_{tumor} (с включением объёма аппликатора) [2–4, 6], bladder (мочевой пузырь), rectum (прямая кишка).

Дозиметрическое планирование конвенциональной ЛТ с ^{60}Co и 3D-CRT проводилось с использованием алгоритма расчёта Superposition на базе модифицированного четырёхпольного облучения. Для конвенциональной ЛТ модификация заключалась в том, что боковые облучения справа и слева дополнялись методикой облучения «поле в поле» и расставлением весовых дозовых нагрузок для улучшения уровня покрытия мишени. Для 3D-CRT модификация заключалась в том, что верхнее и нижнее поля делились на подполя с разворотами на углы гантри на 340° и 20° для того, чтобы снизить лучевую нагрузку на критические органы при сохранении приемлемого уровня покрытия мишени. Дозиметрическое планирование облучения по методике VMAT проводилось на основе алгоритмов Монте-Карло. Как для первого, так и для второго этапа доставка дозы реализовывалась с использованием трёх полных арок. При расчёте шаг сетки составлял 0,3 см, минимальная ширина сегмента составляла 1 см, неопределенность всего расчёта 0,8 %.

Созданные дозиметрические планы оценивались по кумулятивным гистограммам доза–объём (ГДО) на объём STV_{tumor} и критические органы. Все ГДО рассчитывались для дозы EQD_2 в предположении, что $\alpha/\beta = 10$ Гр для опухоли [10], $\alpha/\beta = 8$ Гр для мочевого пузыря и $\alpha/\beta = 3,9$ Гр для прямой кишки [11]. Толерантные уровни для критических органов при ДЛТ были взяты из протоколов QUANTEC [13,14] и RTOG 0415 [15] (доля объёма опухоли, облучаемая указанной дозой EQD_2), а при сочетанной терапии – из [2–4] (суммарная доза EQD_2 , приходящаяся на 2 см^3 критического органа). Толерантные уровни для поздних повреждений второй и третьей степени перечислены в табл. 1.

Данные в табл. 1 представлены в виде $V_x < y$ %, что означает, что объём органа, равный y % полного объёма, не должен получить дозу больше x Гр EQD_2 . При

Таблица 1

Толерантные уровни критических органов по протоколам QUANTEC [12–13] и RTOG 0415 [14] и ряду протоколов GYN GES ESTRO и другим международным данным из известных клиник мира для гинекологического рака [15]

Орган	QUANTEC [12–13]	RTOG 0415 [14]	ДЛТ+ВЛТ
Прямая кишка	$V_{50} < 50$ % $V_{60} < 35$ % $V_{65} < 25$ % $V_{70} < 20$ % $V_{75} < 15$ %	$V_{59} < 50$ % $V_{64} < 35$ % $V_{69} < 25$ % $V_{74} < 15$ %	$D_{2\text{см}^3} < 75$ Гр [3, 15] $D_{2\text{см}^3} < 70$ Гр [2, 4]
Мочевой пузырь	$V_{65} < 50$ % $V_{70} < 35$ % $V_{75} < 25$ % $V_{80} < 15$ %	$V_{64} < 50$ % $V_{69} < 35$ % $V_{74} < 25$ % $V_{79} < 15$ %	$D_{2\text{см}^3} < 90$ Гр [2–4, 15]

превышении каждого из указанных уровней для мочевого пузыря возможны поздние лучевые реакции третьей степени. При превышении уровней для прямой кишки возможны поздние лучевые реакции второй степени с частотой повреждений менее 15 % и третьей степени с частотой менее 10 % [12, 13]. Данные, приведённые в табл. 1 для ДЛТ, взяты из статистики лучевых осложнений, полученных при лечении карцином предстательной железы. Это вызвано тем, что ДЛТ широко применяется для лечения данного заболевания, в то время как данные по ДЛТ при лечении РШМ отсутствуют из-за крайне редкого использования ДЛТ для второго этапа СЛТ.

При планировании сочетанной ЛТ в формате ДЛТ+ВЛТ дополнительно встаёт вопрос о сложении ГДО от первого этапа ДЛТ и ГДО от второго этапа ВЛТ, рассчитанных разными системами планирования, полностью не совместимыми между собой. Поэтому для оценки облучения ДЛТ+ВЛТ предполагалось, что клинический объём опухоли облучается равномерно предписанной дозой ДЛТ 50 Гр, к которой прибавлялась доза ВЛТ [2–4]. Повреждение критических органов оценивалось по критерию суммарной дозы облучения EQD_2 для объёма 2 см^3 от курсов ДЛТ и ВЛТ, так как суммирование ГДО для критических органов неравномерно, в том числе и из-за того, что форма органов изменяется при введении имплантатов [2–4, 15]. Для сочетанной терапии в формате ДЛТ+VMAT проводилось суммирование интегральных ГДО от курса ДЛТ и VMAT, при котором суммировалась доза EQD_2 для одинаковых долей объёма STV_{tumor} или критических органов.

Статистические результаты оценки дозиметрических планов проводились по среднему значению, полученному для выборки данных 11 пациенток, и доверительному интервалу, полученному с надёжностью $\gamma = 95\%$ [16]:

$$P\left(\bar{X} - t_{1-\frac{0.05}{2}, 10} \frac{S}{\sqrt{11}} < a < \bar{X} + t_{1-\frac{0.05}{2}, 10} \frac{S}{\sqrt{11}}\right) = \gamma \quad (1)$$

где P – вероятность, \bar{X} – среднее значение, полученное из выборки, $t_{1-\frac{0.05}{2}, 10}$ – квантиль распределения Стьюдента для заданной надёжности и 10 степеней свободы, S – стандартное отклонение распределения, a – неизвестное истинное математическое ожидание.

Математическая обработка кумулятивных ГДО выполнялась с помощью кода в среде Wolfram Mathematica [17].

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены средние уровни покрытия планируемого объёма облучения (PTV) для всех пациенток при использовании различных методик доставки дозы первого этапа СЛТ.

Из табл. 2 можно видеть, что, как и ожидалось, использование более сложной и высокоградиентной методики доставки дозы (VMAT) приводит к повы-

Таблица 2

Уровни покрытия PTV для первого этапа СЛТ при использовании различных методик доставки дозы

Доза, %	⁶⁰ Co, объём %	3D-CRT, объём %	VMAT, объём %
90	97,9 [96,9–99,0]	99,2 [99,0–99,4]	98,8 [98,4–99,2]
95	89,0 [85,6–92,3]	95,7 [95,2–96,2]	97,0 [96,1–97,9]
98	72,7 [64,0–81,4]	87,2 [85,3–89,0]	93,5 [91,5–95,5]
99	62,1 [50,8–73,4]	81,5 [78,5–84,4]	90,4 [87,0–93,7]
100	47,9 [34,8–60,9]	71,8 [66,5–77,1]	84,5 [78,9–90,1]
110	0 [0–0]	0 [0–0]	1,5 [0–4,4]

шению равномерности облучения опухоли и регионарных подвздошных лимфоузлов. Методика VMAT позволяет выйти на уровень доставки 95 % от предписанной дозы в 97 % объёма облучения, что можно считать очень хорошим показателем равномерности покрытия. Следует, однако, отметить, что даже использование конвенциональной ЛТ ⁶⁰Co на гамма-аппарате позволяет уверенно превзойти уровень доставки 90 % предписанной дозы в 90 % объёма облучения, обеспечивая даже уровень 90 %-й дозы в 97,9 % объёма. При этом для 95 % предписанной дозы средний облучаемый объём составляет 89 %, что также следует признать хорошим результатом для методики конвенциональной ЛТ с ⁶⁰Co.

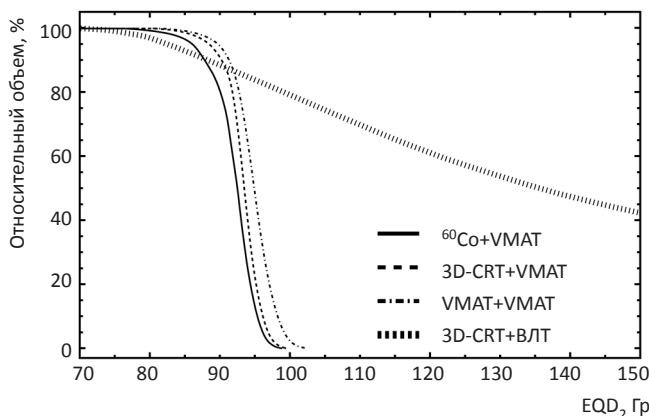


Рис. 1. Кумулятивная ГДО для объёма мишени от разных курсов сочетанной терапии, предписанная доза EQD₂ 89,7 Гр

Рассмотрим далее результаты полного курса СЛТ. На рис. 1, для примера, представлены кумулятивные ГДО для объёма опухоли STV_{tumor} для одной из рассматриваемых пациенток. Показаны все рассматриваемые комбинации облучения (3D-CRT+ВЛТ, ⁶⁰Co+VMAT, 3D-CRT+VMAT, VMAT+VMAT).

Из рис. 1 можно видеть, что при использовании ВЛТ распределение дозы по объёму мишени неоднородно, т.е. имеются доли объёма облучения, получающие дозы существенно больше предписанной. В табл. 3 представлены статистические результаты уровня облучения для всех рассмотренных методик.

Из табл. 3 видно, что использование ВЛТ приводит к облучению дозой 150 и 250 % от предписанной существенных объёмов мишени – 44,6 и 19,7 % соответственно. При этом минимальное значение 90 % предписанной дозы доставляется в 95,9 % объёма мишени. При использовании в качестве второго этапа СЛТ VMAT равномерность облучения значительно улучшается. Независимо от методики доставки дозы первого этапа 110 % предписанной дозы доставляются менее чем в 9 % объёма (комбинация VMAT+VMAT). При этом 90 % предписанной дозы доставляются более чем в 99 % объёма мишени. Для 95 % предписанной дозы покрываемый объём не падает ниже 97 % в среднем (96 % по нижней границе доверительного интервала). Следует отметить, что даже использование на первом этапе конвенциональной ЛТ с ⁶⁰Co в комбинации с VMAT на втором этапе позволяет достичь такого высокого уровня покрытия мишени.

На рис. 2 показаны примеры кумулятивных ГДО, приходящихся на мочевой пузырь и прямую кишку, при использовании в качестве второго этапа СЛТ методики VMAT. Статистические данные по облучению критических органов приведены в табл. 4 для мочевого пузыря и табл. 5 для прямой кишки.

Из табл. 4 видно, что лучевая нагрузка на мочевой пузырь при использовании в качестве второго этапа ДЛТ VMAT при реализации первого этапа по методике VMAT или конвенциональной ЛТ позволяет полностью уложиться в толерантные уровни, избегая лучевых осложнений третьей степени (см. табл. 1). Для комбинации 3D-CRT+VMAT наблюдается небольшое превышение толерантного уровня по объёму облучения (примерно на 2 % (37,0 и 52,3 % при требованиях 35 и 50 %)) для уровня доз 65 и 70 Гр соответственно. Это объясняется тем, что при первом этапе

Таблица 3

Уровни покрытия мишени для различных курсов СЛТ

Доза, %	3D-CRT+ВЛТ, объём %	⁶⁰ Co+VMAT, объём %	3D-CRT+VMAT, объём %	VMAT+VMAT, объём %
90	95,9 [94,8–96,9]	99,3 [98,9–99,6]	99,6 [99,4–99,8]	99,7 [99,6–99,8]
95	91,8 [90,5–93,2]	97,1 [96,1–98,0]	98,0 [97,4–98,5]	98,8 [98,4–99,3]
98	88,8 [87,2–90,3]	92,4 [90,4–94,3]	94,7 [93,3–96,0]	97,0 [96,1–97,9]
99	87,7 [86,1–89,4]	89,4 [86,8–91,9]	92,5 [90,6–94,4]	95,8 [94,6–97,0]
100	86,7 [85,0–88,4]	85,0 [81,4–88,7]	89,2 [86,6–91,8]	93,9 [92,2–95,5]
110	75,7 [73,3–78,2]	2,1 [0,9–3,4]	2,6 [1,2–4,1]	8,8 [5,4–12,1]
150	44,6 [41,8–47,4]	–	–	–
200	27,4 [25,2–29,6]	–	–	–
250	19,7 [17,7–21,6]	–	–	–

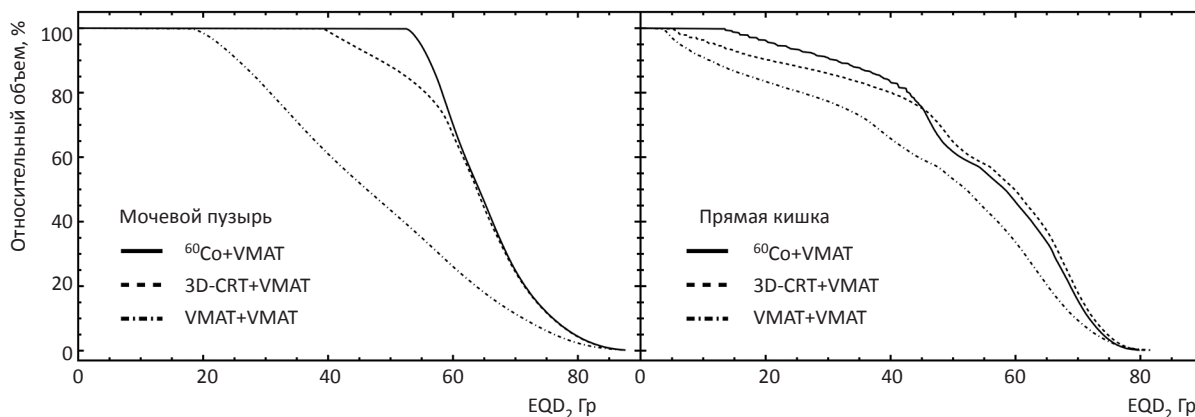


Рис. 2. Кумулятивные ГДО для мочевого пузыря и прямой кишки при проведении СЛТ для пациенток с диагнозом РШМ

СЛТ 3D-CRT достигался уровень покрытия мишени RTV дозой 95 % от предписанной для объема не менее 95 %, в отличие от конвенциональной ЛТ, где выполнялось условие покрытия 90 % от предписанной дозы на объем не менее 90 % объема мишени (см. табл. 2). При использовании методик VMAT лучевые нагрузки снижаются за счёт модуляции интенсивности излучения.

По критерию максимальной дозы, доставляемой на объем 2 см³ мочевого пузыря, все методики доставки дозы удовлетворяют требованиям, хотя при использовании ВЛТ в среднем получается наименьший результат. При использовании технологии VMAT+VMAT имеют место отдельные случаи превышения толерантной дозы 90 Гр на данный объём, что вызвано эскалацией дозы на мишень. В данном случае

Таблица 4

Уровни облучения мочевого пузыря для различных курсов СЛТ

Доза EQD ₂ / % объёма QUANTEC [18]	3D-CRT+ВЛТ, объём %	⁶⁰ Co+VMAT, объём %	3D-CRT+VMAT, объём %	VMAT+VMAT, объём %
80 Гр / 15 %	–	12,1 [7,1–17,0]	12,7 [7,4–18,0]	11,8 [7,0–16,6]
75 Гр / 25 %	–	19,7 [13,6–25,9]	23,3 [15,3–31,4]	18,6 [12,5–24,7]
70 Гр / 35 %	–	29,1 [22,1–36,1]	37,0 [26,5–47,5]	26,0 [19,1–32,8]
65 Гр / 50 %	–	40,4 [31,4–49,5]	52,3 [41,4–63,2]	33,5 [26,2–40,8]
Объём	3D-CRT+ВЛТ Доза EQD ₂ , Гр	⁶⁰ Co + VMAT Доза EQD ₂ , Гр	3D-CRT+VMAT Доза EQD ₂ , Гр	VMAT+VMAT Доза EQD ₂ , Гр
2 см ³ < 90 Гр EQD ₂	82,2 [74,6–89,8]	87,2 [84,4–90,0]	87,7 [85,0–90,4]	88,9 [85,8–92,2]

Таблица 5

Уровни облучения прямой кишки для различных курсов СЛТ

Доза EQD ₂ / % объёма по QUANTEC [18]	3D-CRT+ВЛТ, объём %	⁶⁰ Co+VMAT, объём %	3D-CRT+VMAT, объём %	VMAT+VMAT, объём %
75 / 15 %	–	2,6 [0,9–4,3]	2,5 [0,9–4,0]	2,1 [1,2–3,0]
70 / 20 %	–	9,4 [3,9–15,0]	8,5 [3,3–13,7]	6 [3,4–8,6]
65 / 25 %	–	22,3 [12,4–33,3]	20,3 [9,8–30,7]	13,2 [7,8–18,5]
60 / 35 %	–	42,1 [30,1–54,2]	38,4 [25,5–51,3]	22,6 [15,4–29,9]
50 / 50 %	–	77,3 [67,9–86,8]	73,3 [65,0–81,7]	44,3 [35,4–53,1]
Объём	3D-CRT+ВЛТ Доза EQD ₂ , Гр	⁶⁰ Co + VMAT Доза EQD ₂ , Гр	3D-CRT+VMAT Доза EQD ₂ , Гр	VMAT+VMAT Доза EQD ₂ , Гр
2 см ³ < 75 Гр EQD ₂	70,9 [67,1–74,7]	71,9 [69,5–74,4]	72,4 [69,9–74,9]	71,5 [69,3–73,7]

сложно судить, приведёт ли это к лучевым осложнениям, так как уровни облучения участков мочевого пузыря не превышают толерантных уровней QUANTEC.

Из табл. 5 видно, что лучевая нагрузка на прямую кишку при использовании в качестве первого и второго этапов VMAT не превышает толерантных уровней, установленных протоколом QUANTEC. В случае использования в качестве первого этапа методики конвенциональной ЛТ с ^{60}Co и 3D-CRT, имеется превышение облучения, так как 60 Гр EQD₂ приходится на более чем 35 %, а 50 Гр EQD₂ – на более чем 50 % объема. Это может привести к поздним осложнениям второй и третьей степени. Причины этого кроются в больших отступах при планировании облучения PTV на первом этапе. В этот объём попадает передняя стенка прямой кишки, что приводит к её облучению. Использование методики VMAT позволяет снизить лучевую нагрузку при реализации высокоградиентных планов. Для снижения облучения прямой кишки необходимо снизить отступ от CTV на смещение органов, что требует фиксации положения мишени, прямой кишки и стабильности наполнения мочевого пузыря. При использовании в качестве второго этапа СЛТ как ВЛТ, так и VMAT все планы не превышают критическую дозу 75 Гр EQD₂, приходящуюся на 2 см³ объёма прямой кишки. Следует ещё раз отметить, что критерий 2 см³ имеет точность намного ниже, чем оценка по ГДО.

Таким образом, с точки зрения покрытия мишени при СЛТ комбинации ^{60}Co +VMAT и 3D-CRT+VMAT очень схожи, т.к. при ^{60}Co +VMAT покрытие составляет 95 % предписанной дозы на 97,1 % объёма, а при 3D-CRT+VMAT – 95 % дозы на 98 % объёма. К сожалению, гамма-аппарат на первой стадии СЛТ обеспечивает покрытие объёма PTV для 95 % дозы всего лишь на 89 % объёма, а при 3D-CRT – 95,1 % объёма. Несмотря на это, использование гамма-аппарата для ДЛТ может быть эффективно для сочетанного курса при комбинации с VMAT, обеспечивая хорошее покрытие мишени с 10–15 % вероятностью поздних осложнений второй и третьей степени на прямую кишку и мочевой пузырь. При использовании комбинации VMAT+VMAT достигается уровень покрытия 98–97 % без превышения толерантных уровней для всех критических органов.

Очевидно, что значения лучевых нагрузок будут зависеть от точности создания контуров как для мишени, так и для критических органов, а также используемых отступов на смещение. Поэтому результаты облучения существенно зависят от степени иммобилизации пациента, которая включает сохранение взаимного положения внутренних органов путем введения катетера Фолея, а также минимизации и контроля их смещения в процессе дыхания (например, абдоминальный пресс).

Заключение

На рассмотренных примерах видно, что применение ДЛТ по методике VMAT для второго этапа СЛТ РШМ позволяет значительно повысить равномерность облучения, исключить переоблучение больших областей высокими дозами (115 % от предписанной дозы) и доставить предписанную дозу в мишень с хорошим уровнем покрытия (в среднем 95,8 % объёма мишени может быть облучено дозой выше 99 % от предписанной), не превышая дозу на критические органы.

Основным преимуществом использования методики VMAT для второго этапа СЛТ является упрощение процедуры лечения, снижение болевых ощущений, характерных для ВЛТ, в процессе топометрической подготовки и лечения, а также снижение продолжительности сеанса облучения. При использовании технологии VMAT существенно снижаются трудозатраты врача-радиотерапевта (отсутствие необходимости введения имплантатов), но повышается объём работы врача-топометриста (необходимость в более точном оконтуривании) и медицинского физика (более сложное планирование и необходимость дозиметрической верификации плана облучения в рамках процедуры обеспечения гарантии качества).

Мы считаем, что в настоящее время существует техническая возможность замены второго этапа СЛТ РШМ на ДЛТ по методике VMAT. Применение методики VMAT позволяет повысить равномерность покрытия облучаемого объёма. Возможность замены ВЛТ на ДЛТ по методике VMAT должна рассматриваться врачом индивидуально для каждой пациентки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кравченко Г.Р., Жаров А.В., Важенин А.В. и соавт. Результаты многокомпонентного лечения больных местнораспространенными формами рака шейки матки // Сибирский онкол. журнал. 2009. Т. 33. № 3. С. 20–23.
2. 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.
3. A European study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer EMBRACE Published 2009 [Internet] [cited 2018, April 02]. Available from: <https://www.embraces-tudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EmbraceProtocol.pdf>
4. Hellebust T.A., Kirisits C., Berger D. Recommendations for gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy // Radiother. Oncol. 2010. Vol. 96. № 2. P. 153–160. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.06.004.
5. Bucci M.K., Bevan A., Roach M. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D and beyond // CA Cancer Clin. 2005. Vol. 55. № 2. P. 117–134.
6. 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.
7. Ройтберг Г.Е., Усычкин С.В., Бойко А.В. Крупнофракционная дистанционная лучевая терапия рака предстательной

- железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 1. С. 47–59.
8. Ghandour S., Matzinger O., Pachouda M. Volumetric-modulated arc therapy planning using multicriteria optimization for localized prostate cancer // J. Appl. Clin. Med. Phys. 2015. Vol. 16. № 3. P. 258–269. DOI: 10.1120/jacmp.v16i3.5410.
 9. Mahmoud O., Kilic S., Khan A.J. et al. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option—theories and applications // Ann. Trans. Med. 2017. Vol. 5. № 10. P. 207–210. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102.
 10. Dasu A., Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14168 patients // Acta Oncologica. 2012. Vol. 51. № 8. P. 963–974. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635.
 11. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43. № 5. P. 1095–1101.
 12. Michalski J.M., Gay H., Jackson A. et al. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 76. № 3. P. 123–129. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.078.
 13. Viswanathan A.N., Yorke E.D., Marks L.B. et al. radiation dose–volume effects of the urinary bladder // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 76. № 3. P. 116–122. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.090.
 14. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema [Internet] [cited 2018, March 03] Available from: <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEO RTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>
 15. 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. № 1. P. 47–52. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.07.002.
 16. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. 9-е изд. – М.: Высшая школа. 2003. 479 с.
 17. Wolfram Mathematica [Internet] Wolfram Research [cited 2018, April 02]. Available from: <https://www.wolfram.com/mathematica/>
- Для цитирования:** Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Аникеева О.Ю., Ижевский П.В., Шейно И.Н. Дозиметрическая оценка различных методов сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 45–52. DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 1. P. 45–52

Radiation Therapy

DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494

Dosimetric Evaluation for Various Methods of Combined Radiotherapy of Cervical Cancer

E.S. Sukhikh^{1,2}, L.G. Sukhikh², O.Yu. Anikeeva³, P.V. Izhevsky⁴, I.N. Sheino⁴

1. Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russian Federation. E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com;
2. National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia;
3. Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russia;
4. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

E.S. Sukhikh – Head of Dep., PhD Phys.-Math.; L.G. Sukhikh – Director, PhD Phys.-Math.;
O.U. Anikeeva – Head of Dep., Dr. Sci. Med.; P.V. Izhevsky – Leading Researcher, PhD Med., Assistant Prof.;
I.N. Sheino – Head of the Lab., PhD Phys.-Math.

Abstract

Purpose: Carrying out dosimetric investigation of possibility to replace a traditional combined radiation therapy of cervical cancer by combinations only external irradiation, without change of total course dose and number of fractions.

Material and Methods: Eleven patients with a diagnosis of cervical cancer (stages $T_{2b}N_xM_0$ and $T_3N_xM_0$) who received a course of combined radiotherapy (CRT) have been considered in this study. The combination of dose delivery techniques 3D-CRT + high dose rate brachytherapy (HDR) was used as a basic one. The following fractionation regimes for CRT were simulated: external beam RT (EBRT) of the first stage – total dose 50 Gy and fraction dose 2 Gy (25 fractions), the second stage – total dose 28 Gy and fraction dose 7 Gy (4 fractions). Total CRT course dose was 89.7 Gy EQD₂. Dosimetric planning of EBRT using conventional radiography and 3D-CRT has been carried out using XIO dosimetry planning system. Dosimetric planning of first-stage EBRT and second-stage EBRT using the VMAT technique has been performed in the Monaco dosimetry planning system. HDR of the second stage has been planned using the HDRplus dosimetric planning system for the Multisource HDR unit with a ⁶⁰Co source.

Results: Coverage of the clinical volume of the tumor using HDR, on average, was equal to 95 % of the prescribed dose at 91.8 % of the volume, 110 % of the dose – 75.7 % of the volume. ⁶⁰Co + VMAT results in the coverage level 95 % of the dose at 97.1 % of the volume and 110 % of the dose at 2.1 % of the volume. 3D-CRT + VMAT provide the coverage level of 95 % of the dose at 98 % of the volume and 110 % of the dose at 2.6 % of the volume. Using the combination VMAT + VMAT allows achieving the average coverage of the target at the level of 98 % of the dose at 97 % of the volume, 110 % of the dose at 8.8 % of the volume. The maximum dose per volume of the organs at risk equal to 2 cm³ did not exceed their tolerant levels both for the bladder and for the rectum.

Conclusion: At present, there is a technical possibility to replace the second stage of CRT cervical cancer by EBRT using the VMAT technique. Implementation of the VMAT technique allows to increase the uniformity of irradiated volume coverage comparing with traditional HDR. While using VMAT technique the tolerant levels of organs at risk are not exceeded.

Key words: combined radiotherapy, brachytherapy, external beam radiation therapy, cervical cancer, dosimetric evaluation

REFERENCES

1. Kravchenko GR, Zharov AV, Vazhenin AV, et al. Results of multicomponent treatment of patients with locally advanced forms of cervical cancer. *Siberian Oncological Journal*. 2009;33(3):20-3. (Russian).
 2. Kravets OA, Andreeva YuV, Kozlov OV, Nechushkin MI. Clinical and radiobiological planning of brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Medical Physics*. 2009;33(2):10-7. (Russian).
 3. A European study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer EMBRACE Published 2009 [Internet] [cited 2018, April 02]. Available from: <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EmbraceProtocol.pdf>
 4. Hellebust TA, Kirisits C, Berger D. Recommendations for gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2010;96(2):153-60. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.06.004.
 5. Bucci MK, Bevan A, Roach M. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D and beyond. *C A Cancer Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):117-34. PubMed PMID: 15761080
 6. Kravets OA, Kozlov OV, Fedyanina AA, et al. Methodical aspects of contact radiation therapy of cervical cancer using 3d-planning. *Medical Physics*. 2017;73(1):16-24. (Russian).
 7. Roitberg GE, Usyckin SV, Boyko AV. Large-scale remote radiation therapy for prostate cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2016;61(1):47-59. (Russian).
 8. Ghandour S, Matzinger O, Pachouda M. Volumetric-modulated arc therapy planning using multicriteria optimization for localized prostate cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16(3):258-69. DOI: 10.1120/jacmp.v16i3.5410.
 9. Mahmoud O, Kilic K, Khan AJ, Beriwal S, Small W Jr. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option—theories and applications. *Ann Transl Med*. 2017;5(10):207-10. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102. PubMed Central PMCID: PMC5451624. PubMed PMID: 28603722
 10. Dasu A, Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14168 patients. *Acta Oncologica*. 2012;51(8):963-74. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635
 11. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(5):1095-101. PubMed PMID: 10192361
 12. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3):123-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.078.
 13. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):116-22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.090.
 14. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema [Internet] [cited 2018, March 03] Available from: [https://www.rtog.org/Research Associates/Adverse Event Reporting/RTOGEORTCLateRadiation Morbidity Scoring Schema.aspx](https://www.rtog.org/Research%20Associates/Adverse%20Event%20Reporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx)
 15. Vishwanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, et al. American Brachytherapy Society Consensus Guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-Dose-Rate Brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan-Feb;11(1):47-52. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.07.002.
 16. Gmurman VE. *Theory of Probability and Mathematical Statistics*. 9th ed. Moscow: High School. 2003. 479 p. (Russian).
 17. Wolfram Mathematica [Internet] Wolfram Research [cited 2018, April 02]. Available from: <https://www.wolfram.com/mathematica>
- For citation:** Sukhikh ES, Sukhikh LG, Anikeeva OYu, Izhevsky PV, Sheino IN. Dosimetric Evaluation for Various Methods of Combined Radiotherapy of Cervical Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(1):45-52. (Russian). DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494