

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ НА ИПСИЛАТЕРАЛЬНОЕ ЛЕГКОЕ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ КОНФОРМНОГО ОБЛУЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Маслюкова Е.А., КORYTOVA Л.И., Бондаренко А.В., КORYTOV О.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, e-mail: zaharikispb@mail.ru

Цель. Определение наименьших доз на ипсилатеральное легкое при сравнении разных дозиметрических планов облучения левой молочной железы. Материалы и методы: в исследование были включены дозиметрические планы лучевой терапии (ЛТ) 20 пациенток РМЖ с левосторонней локализацией. Предлучевая подготовка включала три серии КТ-сканирования: в стандартной позиции пациентки на спине на свободном дыхании (ССД), в положении на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и в положении на животе на свободном дыхании (ЖСД). Для трех КТ-серий были выполнены дозиметрические расчеты 3D-планов. Для каждого варианта облучения оценивали дозо-объемные параметры для органов риска (ОР). Результаты: оконтуренный объем левого легкого при всех исследуемых вариантах варьировал в пределах 757,1-2923,8 см³, средний объем 1751,6 см³. Наилучшие показатели, такие как V25легкое (при α/β 3.1) и V28легкое (при α/β 9), средние дозы на ипсилатеральное легкое были получены при применении методики ЖСД (V25легкое (α/β 3.1) - 10,19%, V28легкое (α/β 9) - 9,19%; Dmean легкое 7,42 Гр) по сравнению с методикой ССД (V25легкое (α/β 3.1) - 20,72%, V28легкое (α/β 9) - 19,6%; Dmean 10,42 Гр) и СЗД-позицией (V25легкое (α/β 3.1) - 20,17%, V28легкое (α/β 9) - 19,01%; Dmean легкое 10,11 Гр) при включении в объем МЖ и аксиллярных ЛУ. V25легкое (α/β 3.1) - $P=0,00000^{**}$, V28легкое (α/β 9) - $P=0,00000^{**}$; Dmean - $p=0,00002^{**}$. Не было выявлено каких-либо преимуществ дозиметрических показателей при добавлении в объем облучения над- и подключичных лимфатических узлов (ЛУ) при использовании методик ССД и СЗД. СЗД (V25легкое (α/β 3.1) - 21,49%, V28легкое (α/β 9) - 20,17%; Dmean легкое 10,85 Гр) по сравнению с методикой ССД (V25легкое (α/β 3.1) - 23,07%, V28легкое (α/β 9) - 21,64%; Dmean легкое 11,72 Гр). V25легкое (α/β 3.1) - $p=0,438$, V28легкое (α/β 9) - $p=0,461$; Dmean легкое $p=0,2964$. Выводы: это первое в России исследование, сравнивающее между собой дозиметрические показатели дозо-объемного распределения на ОР при трех методиках. В нашем исследовании наименьшие дозы на ипсилатеральное легкое получены в положении лежа на животе на свободном дыхании при включении в объем МЖ и аксиллярных лимфатических узлов (ЛУ). Эти результаты сопоставимы с результатами немногочисленных зарубежных исследований. При сравнении методик ССД и СЗД в тех случаях, когда дополнительно облучались над- и подключичные ЛУ, не было выявлено статистически значимых различий в лучевой нагрузке на левое легкое.

Ключевые слова: рак молочной железы, 3D конформная лучевая терапия, ипсилатеральное легкое, управляемая задержка дыхания, лучевая терапия в положении на животе.

THE COMPARISON OF THE RADIATION DOSE TO THE IPSILATERAL LUNG FOR VARIOUS MODES OF 3-D RADIATION TREATMENT OF THE BREAST CANCER PATIENTS

Maslyukova E.A., Korytova L.I., Bondarenko A.V., Korytov O.V.

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia, Saint-Petersburg, e-mail: zaharikispb@mail.ru

The comparison of the radiation dose to the ipsilateral lung for three modes of radiation treatment of the breast cancer patients. Methods and materials. The research includes the dosimetric radiation treatment plans for the 20 breast cancer patients with the left-side localization. They all underwent a computed tomography (CT) scan in standard supine position in free-breathing (FB), supine position with Active Breathing Control (ABC) device in deep inspiratory breath hold, and prone position in free-breathing (PP). Three-dimensional treatment plans were made for all 3 CTs. The dose valuations for 3D-planning were carried out for three CT- series. For each mode of radiation, the doze-volume parameters of organs at risk were estimated. The Results. For all cases the contoured volume of the left lung varied from 757.1cm³ -2923.8 cm³, with medium volume 1751.6 cm³. The best marks such as V25pulm (with α/β 3.1) и V28pulm (with α/β 9), mean doses to the ipsilateral lung were achieved with the PP (V25pulm (α/β 3.1) - 10,19%, V28pulm (α/β 9) - 9,19%; Dmean pulm 7,42Gy) in comparison with the FB (V25pulm (α/β 3.1) - 20,72%, V28pulm (α/β 9) - 19,6%; Dmean pulm 10,42Gy) and ABC-method (V25pulm (α/β 3.1) - 20,17%, V28pulm (α/β 9) - 19,01%, Dmean pulm 10,11Gy) and when the breast and the

axillary nodes were included in the volume. V25pulm (α/β 3.1) - $P=0,00000^{**}$, V28pulm (α/β 9) – $P=0,00000^{**}$; Dmean pulm - $p=0,00002^{**}$. There were no revealed advantages of the dosimetric indexes for FB and ABC methods while subclavian and supraclavicular lymph nodes were added to the radiation volume. ABC (V25pulm (α/β 3.1) - 21,49%, V28pulm (α/β 9) – 20,17%; Dmean pulm 10,85Gy) in comparison with the FB (V25pulm (α/β 3.1) - 23,07%, V28pulm (α/β 9) – 21,64%; Dmean pulm 11,72 Gy). V25pulm (α/β 3.1) - $p=0,438$, V28pulm (α/β 9) – $p=0,461$; Dmean pulm $p=0,2964$. Conclusions: The present research is the first in Russia to compare the dosimetric indexes of dose-volume distribution to the organs at risk for three modes of radiation. The study revealed that the least doses to the ipsilateral lung are achieved for the position lying on the stomach breathing freely while the breast and the axillary lymph nodes are included in the radiation volume. These results are comparable with the results of few foreign studies. Unlike the published works of the foreign authors the comparison of the FB and ABC methods in our research did not reveal the statistically significant differences of the radiation dose to the left lung in cases when the subclavian and supraclavicular lymph nodes were additionally irradiated.

Keywords: Breast cancer, 3D conformal radiation treatment, ipsilateral lung, controlled breath delay, radiation treatment in prone position

В связи с ростом осведомленности населения, увеличением числа скрининговых программ, развитием технологий получения изображений и более эффективной терапией наблюдается более раннее выявление РМЖ и большая продолжительность жизни; все это объясняет возрастающий интерес к снижению токсичности ЛТ.

Лучевые повреждения нормальных тканей являются неизбежным следствием воздействия ионизирующего излучения (ИИ). Частота и степень тяжести лучевых повреждений зависят от совокупности многих факторов: методики облучения, значения разовых и суммарных поглощенных доз, индивидуальной радиочувствительности, сопутствующей патологии и т.д. Развитие острых и хронических постлучевых осложнений коррелирует с суммарной очаговой дозой (СОД), дозой за фракцию и объемом легочной ткани, подвергшейся облучению [4; 8; 10].

Лучевой пульмонит включает в себя целый ряд клинических признаков и симптомов. Проявления варьируют от случайных рентгенологических находок до обширных поражений легочной ткани у пациентов с выраженными клиническими проявлениями. Симптомы острого лучевого пульмонита обычно появляются через 2-3 месяца после лучевой терапии, но могут начинаться и через месяц, и через 6 месяцев после окончания лечения [4-6].

Лучевой пульмонит – это воспалительный процесс, который может полностью разрешиться (самостоятельно или под воздействием антибактериальной и гормональной терапии) или прогрессировать до необратимого фиброза. В случае прогрессирования легочного фиброза могут ухудшаться показатели легочных функциональных тестов. При поражении небольшого участка легочной ткани смежные участки легкого могут компенсировать дыхательную функцию и предупредить развитие серьезных клинических изменений [9].

Процесс фиброзирование легочной ткани протекает в сроки 6-24 месяца и обычно стабилизируется к двум годам. Легочный фиброз может протекать бессимптомно или с признаками нарушения дыхательной функции в зависимости от объема легочной ткани,

вовлеченной в процесс фиброобразования, и компенсаторных возможностей легочной ткани, не подвергавшейся облучению. Легочная ткань становится функционально неполноценной и может стать потенциальной причиной развития легочной гипертензии, ведущей к развитию сердечной недостаточности [2; 3].

Клинические наблюдения показывают необходимость избегать дозы на весь объем легкого более чем 20 Гр если нет уверенности, что необлученное легкое компенсирует дыхательную функцию. Goldman U. et al. сообщают в своей работе о 3D конформной лучевой терапии, проведенной с ограничением по левому легкому $V_{20} \leq 30\%$ 88 пациенткам с ранними стадиями левостороннего РМЖ, только об одном случае умеренного острого пульмонита, потребовавшего лечения кортикостероидами и антибиотиками. Кроме того, в некоторых работах есть указания на связь развития постлучевых осложнений со стороны легких и возрастом пациентов [7].

Таким образом, снижение лучевой нагрузки на легкое при проведении лучевой терапии у больных РМЖ является актуальной задачей практикующих врачей-радиотерапевтов.

Цель настоящего исследования – проспективное сравнение трех различных вариантов полного облучения МЖ с/без включения надключичных и подключичных ЛУ: стандартное положение на спине на свободном дыхании (ССД), положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и положение на животе (ЖСД). Оценить влияние различных методик на дозиметрические показатели лучевой нагрузки на левое легкое.

Материалы и методы

В ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России для анализа были подготовлены планы ЛТ 20 пациенток с РМЖ с левосторонней локализацией. Для каждого исследуемого случая были рассчитаны 8 дозиметрических планов на основе трех серий КТ-сканов:

1. В положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного breast-board на свободном дыхании, с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (план 1/2), рис. 1А.
2. В положении лежа на животе с использованием prone-board с/без включения подмышечных ЛУ (план 3/4), рис. 1Б.
3. В положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного breast-board с задержкой дыхания, с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (ptv 1.0 cm, план 5/6 и ptv 0,5 cm, план 7/8), рис. 1В.



А



Б



В

Рис. 1. Укладка пациента в процессе предлучевой подготовки: А – положение на спине, на свободном дыхании; Б – положение на животе; В – положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха

Для активного управления задержкой дыхания на высоте вдоха применялось устройство ABC (Elekta, Sweden), конструктивно состоящее из персонального компьютера с установленным на нем специальным программным обеспечением, спирометра, дыхательной трубки (для дыхания пациента на протяжении всей процедуры ЛТ). Встроенный в дыхательную трубку клапан после прохождения через спирометр порогового объема воздуха (установленного индивидуально в ходе тренировки) прерывает дыхательный цикл на заданной величине. Использовалось среднее фракционирование. Доза за фракцию 3 Гр, физическая суммарная очаговая доза (СОДфиз) на молочную железу – 42 Гр, в случае включения над- и подключичных лимфатических узлов ЛУ СОДфиз – 39 Гр. При этом, учитывая использование среднего фракционирования, произведен перерасчет биологически эффективных доз проявления лучевых реакций и осложнений со стороны легких с учетом α/β , по формуле:

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{d_2 + \frac{\alpha}{\beta}}{d_1 + \frac{\alpha}{\beta}},$$

где D_1 - суммарная доза в режиме стандартного фракционирования, D_2 – изоэффективная доза в режиме среднего фракционирования, d_1 – доза фракция в режиме стандартного фракционирования, d_1 - доза фракция в режиме среднего фракционирования.

V30 стандартного фракционирования соответствовало для ранних лучевых реакций (пневмониты, $\alpha/\beta=9$) - V_{28pulm} , для осложнений (пневмофиброз, $\alpha/\beta=3,1$) - V_{25pulm} .

КТ-данные передавались на станцию дозиметрического планирования (Хю, Elekta). Легкие оконтуривались с помощью функции автоматического оконтуривания программы Мопасо (Elekta). Все этапы предлучевой подготовки проводились одной и той же командой, включавшей врача-топометриста, радиотерапевта и медицинского физика (рис. 2).

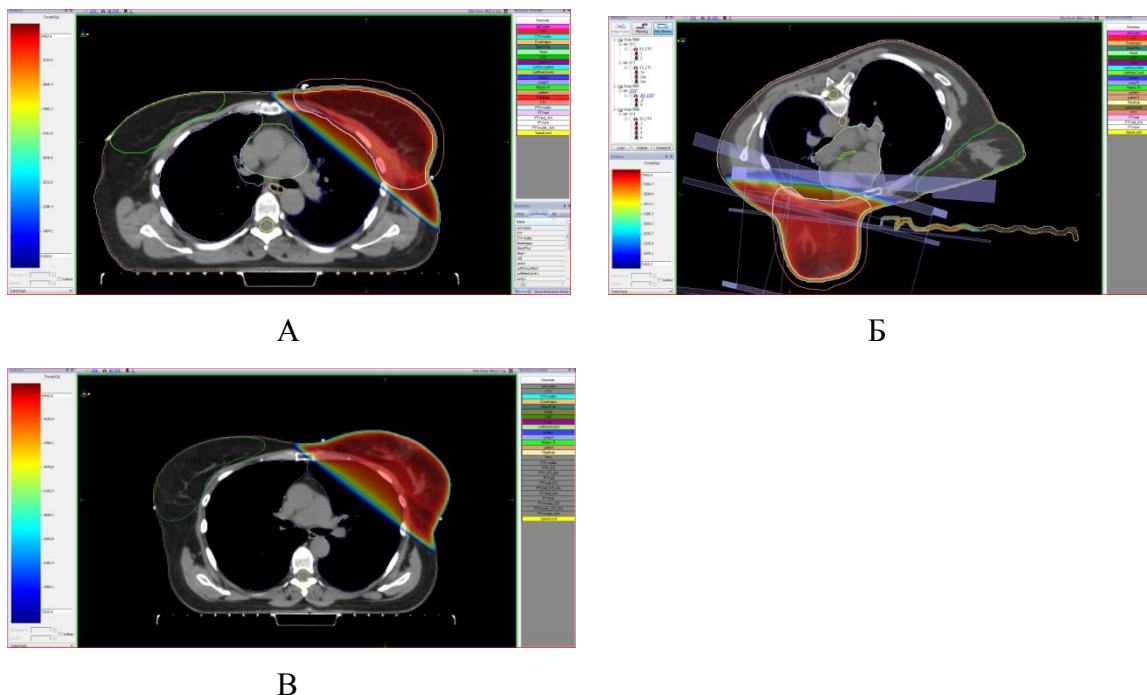


Рис. 2. Дозиметрическое распределение при различных методиках: А – положение на спине, на свободном дыхании; Б – положение на животе; В – положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха

Использовалось среднее фракционирование. Доза за фракцию 3 Гр, СОД на молочную железу 42 Гр DVH (дозо-объемные гистограммы) были сгенерированы для всех оконтуренных структур во всех планах для каждого пациента. Для ипсилатерального легкого были рассчитаны: процент от объемов, получивших дозы ≥ 28 Гр ($V_{28легкое}$ при $\alpha/\beta 9$) для ранних пневмонитов. А также процент от объемов, получивших дозы ≥ 25 Гр ($V_{25легкое}$ $\alpha/\beta 3,1$) для поздних осложнений – пневмофиброз.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 12.

Для сравнения дозо-объемных параметров использовали описательную статистику, дисперсионный анализ (ANOVA), направленный на поиск зависимостей в экспериментальных данных путём исследования значимости различий в средних значениях, который позволял сравнивать средние значения трёх и более групп. Для всех статистических тестов $P < 0,05$ было статистически значимым.

Результаты

При сравнении D_{mean} легкое наилучшие результаты достигнуты в группе ЖСД, наихудшие в позиции на ССД (табл. 1, рис. 3).

Таблица 1

D_{mean} легкое при различных вариантах облучения

Группы	Кол-во	Средняя доза, сГр	Медиана, сГр	Мин. доза, сГр	Макс. доза, сГр	Std. Dev.	Standard
Все серии КТ-сканирования	160	906,94	892,8	122,4	1674,3	290,76	25,9
ССД + ВФ	20	1172,07	1163,6	793,5	1615,0	218,97	54,74
ССД - ВФ	20	1040,42	1023,7	707,9	1394,8	173,89	43,47
ЖСД - AxNod	20	412,11	419,8	122,4	603,5	144,41	37,28
ЖСД + AxNod	20	742,0	713,9	535,4	901,9	119,65	30,89
СЗД + ВФ ptv 1.0 cm	20	1085,53	1008,5	792,5	1674,3	241,17	60,29
СЗД - ВФ ptv 1.0 cm	20	1011,33	921,8	795,1	1523,3	202,97	50,74
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	905,86	845,4	696,4	1409,0	208,97	52,24
АВС-ЛЮ ptv 0,5 cm	20	844,96	770,95	648,4	1309,6	186,26	46,56

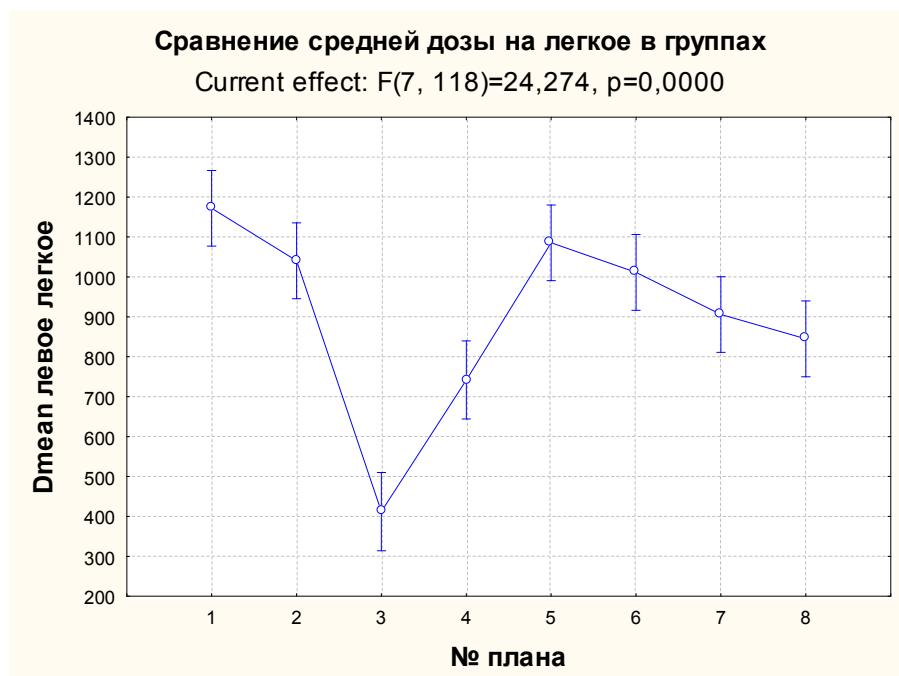


Рис. 3. Сравнение средней дозы на легкое в группах

Средний объем легкого в позиции на спине на свободном дыхании составил $1236,6 \text{ см}^3$, на животе - $1233,6 \text{ см}^3$, на задержке дыхания в положении на спине - $2251,8 \text{ см}^3$ (рис. 4).

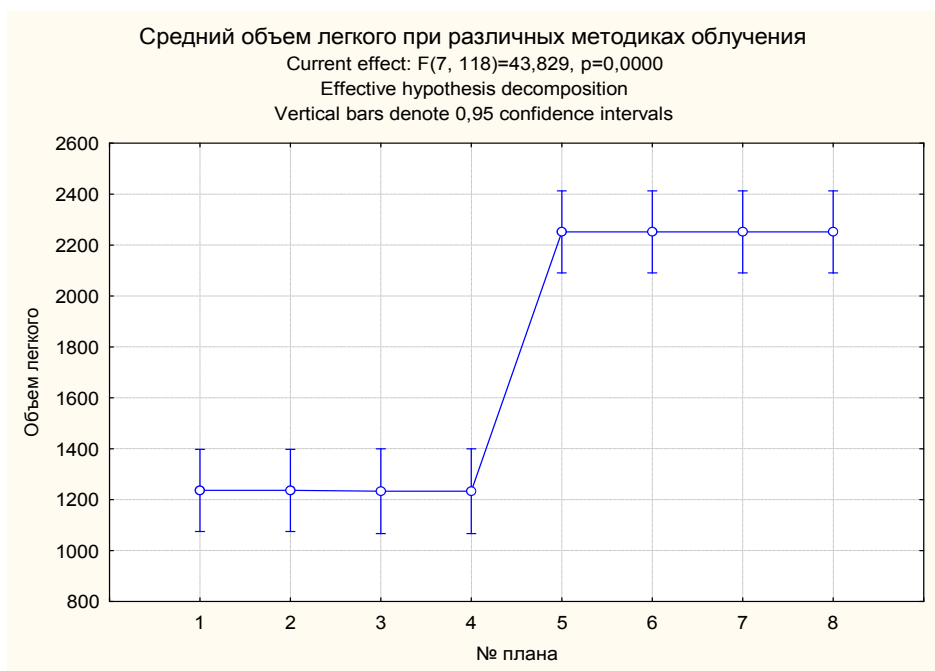


Рис. 4. Средний объем левого легкого при различных методиках облучения

При сравнении планов ССД, СЗД и ЖСД, когда в зону облучения входили только МЖ и аксиллярные ЛУ, наименьшие значения D_{mean} легкое зафиксированы в положении на животе ($p=0,00002^{**}$) (рис. 5, табл. 2).

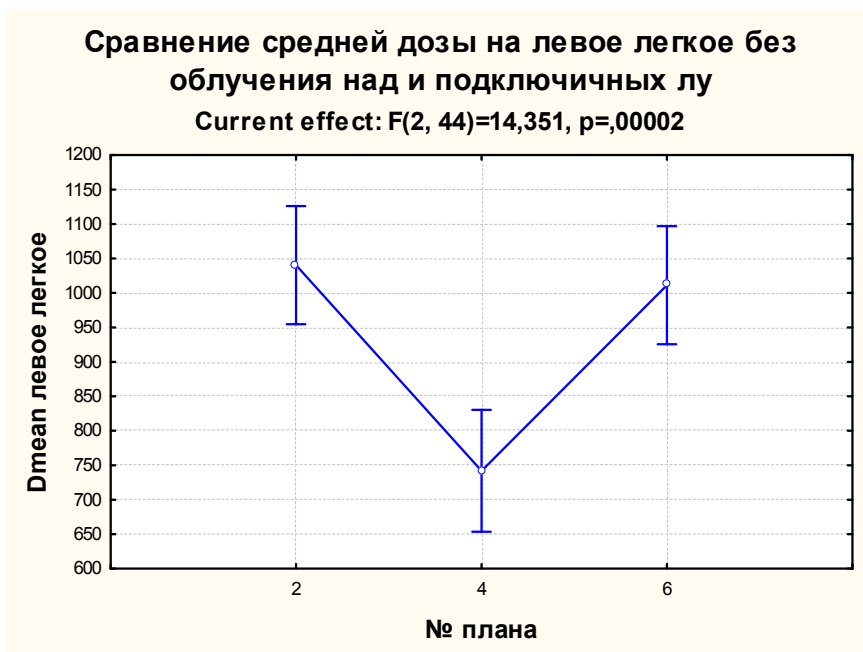


Рис. 5. Сравнение средней дозы на левое легкое без облучения над- и подключичных лимфоузлов

Анализ доз на легкое в планах ССД, СЗД и ЖСД, когда в зону облучения входили над- и подключичные ЛУ (сравнивали ССД и СЗД методики), не показал значимых различий

($p=0,296$) (рис. 6, табл. 3).

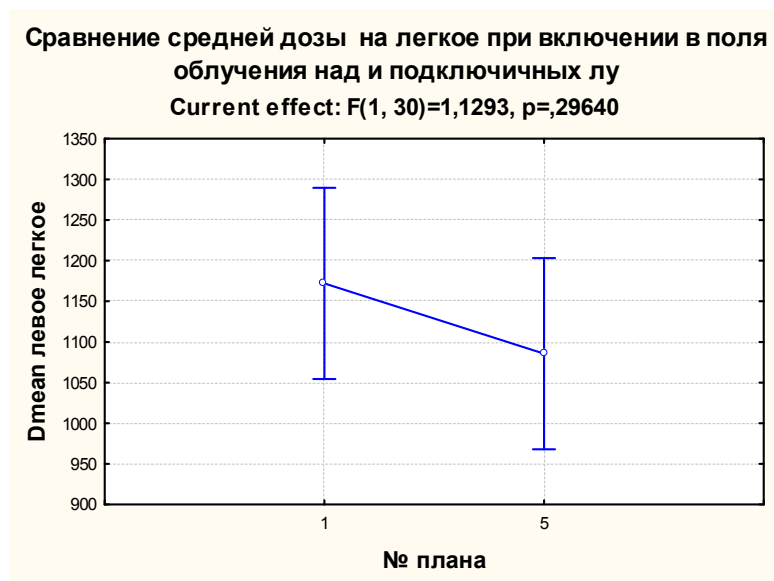


Рис. 6. Сравнение средней дозы на левое легкое при включении в поля облучения над- и подключичных лимфоузлов

Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке значений V_{25} (α/β 3,1) и V_{28} (α/β 9). Наибольшие дозы, приходящиеся на $V_{25\text{легкое}}$ (α/β 3,1) и $V_{28\text{легкое}}$ (α/β 9) левого легкого, получены в положении на ССД, наименьшие в положении на ЖСД в случае, если не облучаются над- и подключичные ЛУ ($p<0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение $D_{\text{mean}} \text{ легкое}$ и $V_{28\text{легкое}}$ левого легкого без облучения над- и подключичных лимфоузлов при ССД, ЖСД, СЗД

Показатель	ССД	ЖСД	СЗД	P value
$D_{\text{mean}} \text{ легкое, Гр}$	10,42	7,42	10,11	$P=0,00002^{**}$
$V_{28\text{легкое}} (\alpha/\beta=9 \text{ пневмонит})$	19,60	9,19	19,01	$P=0,00000^{**}$
$V_{25\text{легкое}} (\alpha/\beta=3 \text{ пневмофиброз})$	20,72	10,19	20,17	$P=0,00000^{**}$

Анализ доз на левое легкое в планах ССД, СЗД и ЖСД, когда в зону облучения входили над- и подключичные ЛУ (сравнивали ССД и СЗД методики), не выявил достоверных различий ($p>0,05$), (табл. 3). Осуществление облучения над- и подключичных ЛУ в положении на животе технически не представляется возможным.

Таблица 3

Сравнение $D_{\text{mean}} \text{ легкое}$ и $V_{28\text{легкое}}$ левого легкого с включением в поля облучения над- и

подключичных лимфоузлов при ССД, СЗД

Показатель	ССД	СЗД	P value
D_{mean} легкое, Гр	11,72	10,85	P=0,2964
$V_{28\text{легкое}}$ ($\alpha/\beta=9$ пульмонит)	21,64	20,17	P=0,461
$V_{25\text{легкое}}$ ($\alpha/\beta=3$ пневмофиброз)	23,07	21,49	P=0,438

Сравнение всех выбранных нами показателей: D_{mean} легкое, $V_{28\text{легкое}}$ (α/β 9) и $V_{25\text{легкое}}$ (α/β 3,1) левого легкого показало наличие следующих закономерностей: при включении в зону облучения МЖ и только аксиллярных ЛУ методика в позиции на животе на свободном дыхании является наиболее оптимальной с точки зрения снижения лучевой нагрузки на легкое; анализ значений D_{mean} легкое, $V_{28\text{легкое}}$ (α/β 9) и $V_{25\text{легкое}}$ (α/β 3,1) при использовании ССД и СЗД методик, с включением в поля облучения над- и подключичных ЛУ, не выявил каких-либо преимуществ между методиками по всем показателям.

Обсуждение

Раннее выявление заболевания, молодой возраст пациентов РМЖ, определенные успехи в фармакологическом лечении привели к увеличению продолжительности жизни. Освоение и внедрение в практическое здравоохранение новых современных методик в снижении лучевых нагрузок на ОР в настоящее время является актуальной задачей. Целью нашего исследования являлось изучение влияния различных методик проведения ЛТ при РМЖ на параметры дозо-объемного распределения критических структур. Мы выявили статистически значимые снижения доз на ипсилатеральное легкое при использовании укладки на животе. Однако эти преимущества могут быть использованы только при облучении молочной железы на ранних стадиях, когда не проводится облучение над- и подключичных лимфоузлов. Соответственно, это очень ограниченный контингент больных. В случае включения над и подключичных лимфоузлов методики на свободном дыхании и с задержкой дыхания в положении на спине имели приблизительно одинаковые дозные нагрузки на легкое. Кроме того, в нашей работе, опубликованной ранее, мы оценили лучевую нагрузку на сердце и получили наихудшие результаты в положении лежа на животе [1]. Т.о., укладка пациента на животе, скорее всего, подходит для пациентов с поражением правой МЖ, так как в поля облучения не будет попадать сердце, а выигрыш в снижении нагрузки на легкое очевиден.

К недостаткам методики проведения ЛТ в положении на животе можно отнести более длительную предлучевую подготовку пациента, проблемы, возникающие при подведении полей через контралатеральную молочную железу, подведение многочисленных сегментов

во избежание больших максимумов ионизации (что в свою очередь приводит к значительному увеличению продолжительности сеанса ЛТ и, соответственно, снижению пропускной способности линейного ускорителя), техническую невозможность облучения над- и подключичных ЛУ, а также трудности воспроизводимости укладки от сеанса к сеансу, о которых упоминают многие авторы.

Выводы

Позиция на животе может улучшить дозо-объемное распределение в отношении ипсилатерального легкого и, соответственно, уменьшить риск развития ранних реакций и поздних осложнений со стороны легких.

Идеальными кандидатами для проведения ЛТ при РМЖ в положении на животе являются пациенты с поражением правой молочной железы, при отсутствии показаний к облучению над- и подключичных лимфоузлов.

Список литературы

1. Маслюкова Е.А., Бондаренко А.В., Корытова Л.И. и др. Роль активного управления дыханием (abc-mdibh), позиции на животе и стандартного планирования на спине, используемого в ходе лучевой терапии у пациентов с сохраненной молочной железой при левосторонней локализации РМЖ: дозиметрическая оценка нагрузки на сердце // II Петербургский онкологический форум «Белые Ночи – 2016» : сборник тезисов. - М., 2016. – С. 393.
2. Bissoli L., Di F.V., Valbusa F. et al. A case of bronchiolitis obliterans organising pneumoniae (BOOP) after nine months post-operative irradiation for breast cancer // Age Ageing. – 2008. – Vol. 37 (2). – P. 235.
3. Chie E.K., Shin K.H., Kim D.Y. et al. Radiation Pneumonitis after Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer: A Volumetric Analysis Using CT Simulator // J. Breast Cancer. – 2009. – Vol. 12 (2). – P. 73-78.
4. Epler G.R. Post-breast cancer radiotherapy bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // Expert. Rev. Respir. Med. – 2013. – Vol. 7 (2). – P. 109–112.
5. Goldman U.B., Wennberg B., Svane G. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer // Radiation Oncology. – 2010. – Vol. 5:99. – doi:10.1186/1748-717X-5-99.
6. Lind P.A., Svane G., Gagliardi G. et al. Abnormalities by pulmonary regions studied with computer tomography following local or local-regional radiotherapy for breast cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 43. – P. 489-496.

7. Penney D.P., Rubin P. Specific early fine structural changes in the lung irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1977. – Vol. 2. – P. 1123-32.
8. Pierce L., Lewin A., Abdel-Wahab M. et al. Early radiation-induced lung injury in a patient with prior diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonitis // *J. Natl Med. Assoc.* – 2008. – Vol. 100 (12). – P. 1474–1476.
9. Stover D.E., Milite F., Zakowski M. A newly recognized syndrome – radiation-related bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia. A case report and literature review // *Respiration.* – 2001. – Vol. 68 (5). – P. 540–544.
10. Vikström J., Hjelstuen M.H., Mjaaland I. et al. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage // *Acta Oncol.* – 2011. – Vol. 50. – P. 42-50.