

Непосредственные результаты конформной HDR-брахитерапии опухолей слизистой оболочки полости рта на аппарате Multisource

А.А. Ложков, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура, А.С. Аладин,
А.Г. Жумабаева, А.В. Турбина, Е.Я. Мозерова, О.Н. Давыдова
ГЛПУ Челябинский окружной клинический онкологический диспансер

Контакты: Татьяна Михайловна Шарабура tatyana1612@yandex.ru

В период с февраля по август 2011 г. в ГЛПУ ЧОКОД 10 больным с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта проведено сочетанное лучевое лечение с использованием конформной брахитерапии (БТ) в режиме HDR с дневным дроблением дозы на аппарате Multisource. Разработан алгоритм планирования конформной БТ на основании совмещения данных мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, применения инверсных методик расчета дозы, выбора параметров оценки плана. Осложнений, тяжелых токсических реакций не отмечено. Изучены непосредственные результаты лечения. Полный эффект получен у 4 больных с I–II стадиями. Стабилизация процесса отмечена у 2 больных, продолженный рост опухоли — в 1 случае. Рецидив диагностирован в 2 случаях, через 3 и 9 мес. Повышение эффективности БТ связано с повышением точности визуализации опухоли.

Ключевые слова: брахитерапия, опухоли головы и шеи, HDR, конформная лучевая терапия, инверсное планирование

Immediate results of conformic HDR brachytherapy using the Multisource apparatus for oral mucosal tumors

*A.A. Lozhkov, A.V. Vazhenin, T.M. Sharabura, A.S. Aladin, A.G. Zhumabayeva, A.V. Turbina, E.Ya. Mozerova, O.N. Davydova
Chelyabinsk District Clinical Oncology Dispensary*

In February to August 2011, the Chelyabinsk District Clinical Oncology Dispensary performed combined radiotherapy using conformic HDR brachytherapy (BT) with daily dose fractionation on a Multisource apparatus in 10 patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa. An algorithm for planning conformic BT was developed, by combining the data of multislice spiral computed tomography and magnetic resonance imaging, by using the inverse procedures for dose calculation, and by choosing the parameters of plan assessment. No complications or severe toxic reactions were noted. The immediate results of the treatment were studied. A complete effect was obtained in 4 patients with Stages I–II. There was process stabilization in 2 patients and continued tumor growth in 1 case. Recurrent tumor was diagnosed in 2 cases following 3 and 9 months. The enhanced efficiency of BT was associated with the increased accuracy of tumor imaging.

Key words: brachytherapy, head and neck tumors, HDR, conformic radiotherapy, inverse planning

Хирургическое лечение при локализованных формах рака слизистой оболочки полости рта позволяет радикально удалить опухоль и обеспечить приемлемые показатели выживаемости с онкологической точки зрения. В то же время этот метод лечения имеет существенные недостатки, которые связаны с тем, что для обеспечения чистых краев резекции даже при небольшом поражении слизистой оболочки полости рта в условиях компактной анатомии приходится выполнять удаление большого массива тканей орофарингеальной области. В результате изменения анатомической конгруэнтности нарушается функция, что требует выполнения сложных реконструктивных и пластических операций [1].

Наиболее доступным органосохраняющим и одним из самых распространенных методов лечения рака органов головы и шеи в настоящее время является лучевая терапия (ЛТ). Вместе с тем сравнительно низкие показатели локального контроля и выраженные

лучевые реакции в ходе проведения конвенциональной ЛТ диктуют необходимость поиска новых подходов к этому методу лечения.

При сравнительной оценке различных способов ЛТ злокачественных новообразований необходимо отметить метод контактного облучения, позволяющий создавать оптимальные дозы излучения в очаге опухоли, достаточные для ее разрушения, без тяжелых лучевых реакций в окружающих нормальных тканях. Применение метода брахитерапии (БТ) для лечения опухолей головы и шеи в режиме LDR (англ.: low-dose rate — низкодозная терапия) в течение многих десятилетий доказал свою эффективность и безопасность [2]. В последнее время в клиническую практику входят аппараты, использующие технологию автоматизированного переноса элемента в расчетную точку аппликатора по подводным каналам, а затем возвращения его в хранилище и работающие с источниками высокой мощности дозы HDR (англ.: high-dose rate — вы-

сокодозная терапия). В исследованиях, сравнивавших эти 2 режима для лечения опухолей головы и шеи, не было выявлено достоверных отличий в локальном контроле [3, 4]. БТ в режиме HDR с величиной разовых доз в пределах 3–4 Гр по локальному контролю и лучевым реакциям была сопоставима с режимом LDR [5].

До последнего времени в качестве источника ионизирующего излучения для аппаратов с автоматизированной загрузкой использовался ^{192}Ir , имеющий преимущества ввиду низкой энергии фотонов, что обеспечивает более резкий спад градиента дозы. Его эксплуатация в связи с коротким периодом полураспада требует частой замены источника (раз в 4 мес). Используемый в аппарате Multisource ^{60}Co имеет период полураспада около 5 лет, что делает его применение экономически рентабельным. Исследования показали, что различия параметров изотопов ^{60}Co и ^{192}Ir можно нивелировать за счет оптимизации распределения дозы при трехмерном планировании [6].

В ГЛПУ ЧОКОД с февраля 2011 г. проводится БТ на аппарате Multisource с источником ^{60}Co пациентам с плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки полости рта и нижней губы. На первом этапе освоения методики внутритканевой БТ стояла задача обеспечения условий конформности облучения, апробации схемы БТ в режиме HDR с дневным дроблением дозы, оценки токсичности и непосредственной эффективности.

Материалы и методы

В период с февраля по август 2011 г. проведено сочетанное лучевое лечение с использованием конформной БТ в режиме HDR 10 больным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Среди них было 8 мужчин, 2 женщины, возраст пациентов варьировал от 45 до 67 лет, средний возраст — 59 лет. У 7 пациентов был рак слизистой оболочки дна полости рта (центральный и боковые отделы), у 2 опухоль локализовалась на боковой подвижной части языка, в 1 случае была опухоль слизистой щеки. У 1 пациента злокачественная опухоль слизистой дна полости рта стала второй после карциномы гортани, излеченной 7 лет назад (самостоятельная ЛТ). В зависимости от распространенности опухолевого процесса пациенты распределились следующим образом (табл. 1).

Оценка распространенности опухолевого процесса осуществлялась по данным визуального осмотра, пальпации, ультразвукового исследования лимфатических узлов (ЛУ) шеи, рентгенографии лицевого скелета, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головы и шеи с контрастированием.

Всем пациентам на первом этапе ЛТ проводилась дистанционная ЛТ на первичную опухоль и ЛУ шеи I, II, III и IV уровней до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–50 Гр.

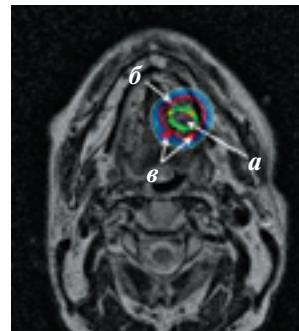


Рис. 1. МРТ-исследование с контрастированием для оценки остаточной опухоли и предварительным планированием количества и расположения интрастатов. Стрелками показаны: а — визуализируемая при исследовании остаточная опухоль, б — целевой объем, в — проекция расположения интрастатов

Показанием для проведения БТ являлась резорбция опухоли более 50 % после этапа дистанционной ЛТ, при наличии визуализируемой остаточной опухоли и при отказе от оперативного лечения. Все больные подписали информированное согласие на проведение процедуры.

Для планирования БТ всем больным выполнялось МРТ-исследование с контрастированием для оценки размеров остаточной опухоли и предварительным выбором количества и расположения интрастатов (рис. 1). Индивидуально изготавливались направляющие трафареты для фиксации интрастатов в заданной позиции.

Установка пластиковых интрастатов диаметром 1,65 мм и длиной 15 см осуществлялась в условиях операционной под наркозом. Согласно правилам Па-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии заболевания

Категория Т				
	T1	T2	T3	T4
n = 10	2	4	2	2
Категория N				
	N0	N1	N2	N3
n = 10	4	6	0	0
Категория M				
	M0	M1		
n = 10	10	0		
Стадия опухолевого процесса				
	I	II	III	IV
	1	4	3	2

рижской системы, интрастаты устанавливались параллельно и на одинаковом расстоянии друг от друга с интервалом 10–12 мм. Проведение интрастатов осуществлялось через кожу подбородочной области с фиксацией языка к дну полости рта или через кожу щечной области с учетом локализации и распространения опухолевого процесса (рис. 2).

В полости рта интрастаты закреплялись фиксирующими колпачками, снаружи — фиксирующими шариками. Количество интрастатов варьировало от 4 до 8 шт. в зависимости от размеров остаточной опухоли.

Каких-либо осложнений в процессе операции не отмечено. При необходимости фиксации языка, для предотвращения асфиксии, накладывалась превентивная нижняя трахеостомия на время лечения; для обеспечения энтерального питания всем больным устанавливался назогастральный зонд, который удаляли на следующий день после завершения ЛТ.

Через 2 ч после установки интрастатов больным проводилась МСКТ. Полученные данные в специальном электронном формате — DICOM переносили в планирующую систему HDRplus 2.6. Для обеспечения адекватного распределения доз важно было установить истинное расположение интрастатов относительно друг друга в трехмерном пространстве, что довольно затруднительно при использовании стандартных ортогональных рентгеновских снимков, выполненных в прямой и боковой проекции. Применение сканов, полученных при выполнении МСКТ, позволило решить эту проблему (рис. 3).

Следующей задачей стало определение целевого объема. Применение аппарата Multisource с комбинацией возможных параметров времени нахождения источника в определенной позиции и в определенном интрастате позволяет формировать оптимальное дозное распределение. При этом с увеличением количества интрастатов возрастают возможности оптимизации. Используя обратный алгоритм, так называемое инверсное планирование, планирующая система позволяет рассчитать вышеописанные параметры в зависимости от выделенного объема.

В связи с вышесказанным, обеспечение качества визуализации и оконтуривания опухоли и критических органов на КТ-сканах является принципиальной задачей и определяет в конечном счете качество и эффективность лечения. Для повышения точности визуализации, с учетом ограничения возможностей МСКТ и МРТ, в планирующей системе была использована функция «слияние» для совмещения МРТ- и МСКТ-изображений.

В планируемый объем облучения РТВ (англ.: planning tumor volume — планируемый объем облучения) включалась остаточная опухоль с краем отступа до 1,0 см в зависимости от анатомического расположения и с учетом размеров опухоли до начала лечения.

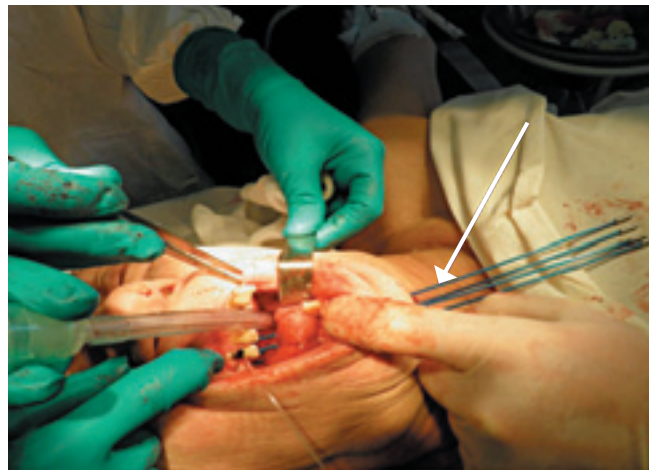


Рис. 2. Этап установки интрастатов. Стрелкой показаны установленные интрастаты

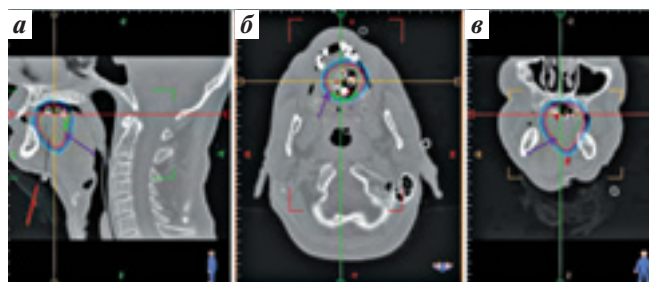


Рис. 3. Дозиметрический план БТ в 3 проекциях: а — сагиттальная, б — фронтальная, в — аксиальная. Стрелки на всех рисунках указывают на 100 % изодозную кривую, покрывающую целевой объем

При дозиметрическом планировании осуществлялся контроль дозы на нижнюю челюсть, которая считалась приоритетным органом риска (рис. 4). Объем облучения составлял от 5 до 29,5 мм³ (в среднем — 17,2 мм³).

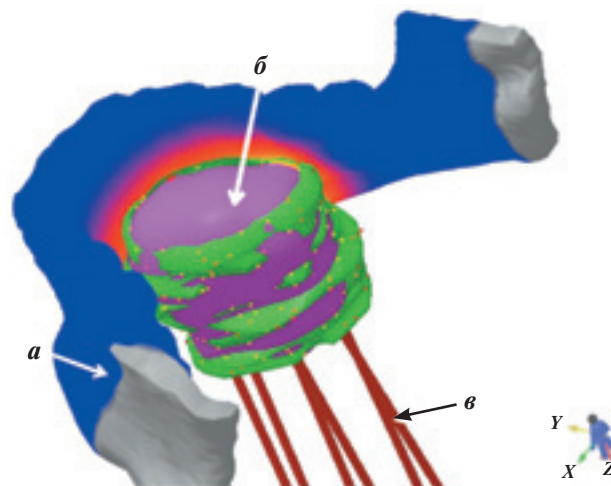


Рис. 4. Виртуальная трехмерная модель изодозного распределения. Стрелками показаны: а — нижняя челюсть; б — 100 % изодозная кривая, покрывающая целевой объем; в — расположение интрастатов

Таблица 2. Результаты применения HDR-брахитерапии в плане сочетанной ЛТ опухолей головы и шеи (сводные данные)

Автор, год	Число больных (n), стадия	Лечение и режимы ЛТ	Локальный контроль (длительность наблюдения)	Выживаемость (длительность наблюдения)
L. Do et al., 2009 [7]	20, все с T3–4N0M0	Химиолучевая терапия. Химиотерапия — цисплатин 100 мг/м ² в 1-й и 22-й дни. ЛТ 46–50 Гр. На втором этапе БТ HDR 24–30 Гр (3–4 Гр за фракцию дважды в день)	61 % (5 лет)	31 % (5 лет)
A.C. Pellizzon et al., 2005 [8]	35	Дистанционная ЛТ 52 Гр. На втором этапе БТ HDR 24 Гр, за 6 фракций	48,5 % (5 лет)	52,5 % (5 лет)
J.L. Guinot et al., 2010 [9]	16, все с III стадией	Дистанционная ЛТ 50 Гр. На втором этапе БТ HDR 18 Гр, 9 фракций за 5 дней. При неизлеченности в области регионарных ЛУ выполняли селективную лимфодиссекцию	43 % (3 года)	—
V. Patton et al., 2010 [10]	89, III стадия — 10 % пациентов, IV стадия — 79 %, с N2–3 — 80 % больных	Химиолучевая терапия. Химиотерапия — цисплатин 100 мг/м ² в 1-й и 22-й дни. Дистанционная ЛТ 60 Гр. На втором этапе БТ HDR 18 Гр, 9 фракций за 5 дней. При неизлеченности в области ЛУ шеи выполняли лимфодиссекцию	97 % (3 года)	90 % (3 года)
N.B. Patra et al., 2009 [11]	15, с I–II стадией — 8 пациентов, с III–IV стадией — 13	Дистанционная ЛТ 50 Гр, на втором этапе БТ HDR 14–21 Гр за 5–7 фракций в течение 3–4 дней. При неизлеченности в области ЛУ шеи выполняли лимфодиссекцию	79 % (3 года)	—

Для оценки приемлемой неоднородности внутри целевого объема были выбраны 2 параметра: «V200 Rx» — объем, получающий двойную предписанную дозу, и «D50 Vol %» — доза, которую получает 50 % объема.

Для обеспечения безопасности лечения выбраны следующие условия:

1. Не более 50 % целевого объема должно покрываться двойной предписанной дозой.

2. Доза на половину целевого объема не должна превышать предписанную дозу в 2 раза.

Облучение проводилось в режиме ускоренного фракционирования с разовой дозой 3 Гр 2 раза в день с интервалом 6 ч до суммарной дозы 24 Гр (в понедельник и пятницу облучение проводилось 1 раз в день). Общая доза за курс сочетанной ЛТ составляла 64–74 Гр. После завершения БТ удаляли интрастаты. После выполнения БТ 5 больным было дополнительно проведено облучение остаточных увеличенных ЛУ электронным пучком с разовой очаговой дозой 3 Гр до СОД 15–18 Гр.

Результаты и обсуждение

В процессе проведения БТ осложнений не было. Явления лучевого эпителиита в области стояния интрастатов развивались через 4–7 дней после их удаления, купировались в течение 3–4 нед. Лучевой эпителиит I степени зафиксирован у 6 пациентов, II степени — у 4.

При контрольном осмотре через 1 мес у 7 больных опухоль не определялась. У 3 больных имелась остаточная опухоль, в том числе у 2 больных с распространенностью опухоли T4 была отмечена положительная динамика за счет уменьшения размеров опухоли и уменьшения болевого синдрома. Одному больному была произведена селективная лимфодиссекция, при патогистологическом исследовании — патоморфоз опухоли IV степени.

Через 3 мес осмотрено 8 больных. У 4 больных с I и II стадиями первичная опухоль не определялась, в том числе у 1 больного результат подтвержден результатами позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой.

В 1 случае диагностирован рецидив в области расположения первичной опухоли. У 2 больных с частичным эффектом отмечена стабилизация с купированием болевого синдрома, эти больные отказались от хирургического лечения. И у 1 больного с частичным эффектом зафиксирован продолженный рост опухоли.

У 1 больного при отсутствии четких клинических признаков через 9 мес после лечения при ПЭТ-КТ диагностирован рецидив в области первичной опухоли и метастаз в ЛУ средостения.

Анализируя причины неудач, мы пришли к выводу о необходимости объемной визуализации опухоли с использованием МСКТ, МРТ и ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фтор-

дезоксиглюкозой до начала лечения для более точного определения распространенности опухолевого процесса. Согласно рекомендациям ESTRO (2009 г.) определение объема облучения для БТ должно основываться на размерах опухоли до начала этапа дистанционной ЛТ и размерах остаточной опухоли [5].

Сведения о применении HDR-брахитерапии в литературе немногочисленны. Опубликованные данные различных авторов сложно сопоставлять из-за различий в методиках (табл. 2). Вместе с тем следует признать, что внутритканевая БТ позволяет достичь такого дозного распределения, которого невозможно добиться при применении современных технологий наружной ЛТ, таких как IMRT (англ.: Intensity Modulated Radiation Therapy — модулированная по интенсивности ЛТ) и IGRT (англ.: Image Guided Radiation Therapy — ЛТ под контролем визуализации) [12]. Повышение эффективности БТ связано с ростом точ-

ности визуализации опухоли и безопасным увеличением дозы за счет оптимизации дозного распределения в опухоли и критических органах.

Выводы

Конформная БТ является перспективным методом органосохраняющего лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Сочетанная ЛТ с HDR-брахитерапией позволяет достичь полного эффекта при локализованном опухолевом процессе с распространенностью T1–2.

У больных с местно-распространенными опухолями при отказе от операции применение БТ обеспечивает паллиативный эффект.

Применение современных способов визуализации опухоли до начала лечения, таких как МРТ и ПЭТ-КТ, является необходимым условием и гарантией качества БТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Медицина, 2000. С. 416.
2. Mazon J.-J., Noel G., Simon J.-M. Head and neck brachytherapy. *Semin Radiat Oncol* 2002 Jan;12(1):95–108.
3. Inoue T., Inoue T., Yoshida K., Yoshioka Y. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Sep;51(1):171–5.
4. Kakimoto N., Inoue T., Inoue T., Murakami S. et al. Results of low- and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. *Radiother Oncol* 2003;68(2):123–8.
5. Mazon J.-J., Ardiet J.-M., Haie-Méder C., Kovács G., Levendag P., Peiffert D., Polo A., Rovirosa A., Strnad V. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009 May;91(2):150–6.
6. Palmer A., Mzenda B. Does the choice of isotope, Co60 or Ir192, affect treatment planning techniques and outcomes for high dose rate (HDR) brachytherapy? Portsmouth Hospitals NHS Trust, Portsmouth, UK. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:3.
7. Do L., Puthawala A., Syed N. et al. Interstitial brachytherapy as boost for locally advanced T4 head and neck cancer. *Brachytherapy* 2009 Oct–Dec;8(4):385–91.
8. Pellizzon A.C., dos Santos Novaes P.E. et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy combined with cervical dissection on head and neck cancer. *Head Neck* 2005 Dec;27(12):1035–41.
9. Guinot J.L., Santos M., Tortajada M.I. et al. Efficacy of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. *Brachytherapy* 2010 Jul–Sep;9(3):227–34.
10. Patton B., Hu K., Perksy M., Urken M. et al. Survival and toxicity outcomes in base of tongue cancer treated with brachytherapy boost combined with 2D or IMRT: a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):S61.
11. Patra N.B., Goswami J., Basu S. et al. Outcomes of high dose rate interstitial boost brachytherapy after external beam radiation therapy in head and neck cancer — an Indian (single institutional) learning experience. *Brachytherapy* 2009 Apr–June;8(2):248–54.
12. Sresty N.V., Ramanjappa T. et al. Acquisition of equal or better planning results with interstitial brachytherapy when compared with intensity-modulated radiotherapy in tongue cancers. *Brachytherapy* July 2010;9(3):235–8.