

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

УДК 616-073.75:616-006

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА АКТИВНОГО КОНТРОЛЯ
ЭКСКУРСИИ ЛЕГКОГО ПРИ ОБЛУЧЕНИИ СОЛИТАРНЫХ
ОПУХОЛЕЙ**¹М. А. Ефремов, ¹И. В. Бедный, ¹О. Ю. Аникеева, ²Е. В. Кизжаев, ¹О. А. Пашиковская,
¹Е. С. Половников¹Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
им. акад. Е. Н. Мешалкина, г. Новосибирск, Россия²Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия**THE EFFICIENCY OF ACTIVE CONTROL METHOD OF LUNG
RISE BY SOLITARY TUMORS IRRADIATION**¹М. А. Efremov, ¹I. V. Bedny, ¹O. Yu. Anikeeva, ²E. V. Kizhaev, ¹O. A. Pashkovskaya,
¹E. S. Polovnikov¹Novosibirsk research institute of pathology of blood circulation of acad. E. N. Meshalkina, Novosibirsk,
Russia²Russian medical academy of Postgraduate Studies, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

В данной работе проведена оценка эффективности активного контроля дыхания пациента при помощи системы ABC в обеспечении точности и воспроизводимости укладки пациента при проведении гиподифракционного или радиохирургического лечения больных с солитарными опухолями легкого. Сеанс облучения пациентов на медицинском ускорителе Elekta Axesse проводился в положении лежа с заведенными за голову руками и с использованием дополнительных фиксирующих устройств (чаще всего фиксация для ног и головы), как при выполнении референсных КТ-снимков. Положение пациента корректировалось средствами системы трехмерной рентгеновской визуализации XVI (Elekta AB) при помощи роботизированного стола HexaPod для совмещения изоцентра лечебного плана и изоцентра ускорителя. Рассмотрены интерфракционные смещения пациента, вызванные неточной укладкой и респираторными движениями. Разработан протокол выбора отступов CTV-PTV рекомендуемых для использования в клинической практике, которые составляют 5–9 мм, в зависимости от анатомического направления. Они имеют наибольшую величину в вертикальном (SI) и значительно меньшую в поперечном (LR) и продольном направлениях (AP).

Ключевые слова: солитарные опухоли легкого, КТ, трехмерная рентгеновская визуализация, роботизированный стол, радиохирургия.

In this paper, we present the efficiency estimations of active breathing control with usage ABC system to ensure accuracy and reproducibility of patient positioning for hypofractionated or radiosurgery treatment of solitary lung tumors. The treatment procedures were holding on Elekta Axesse linac. Patients were positioning as for CT pretreatment scanning in supine position with hands behind their head and with using additional fixation (usually, knee and head support cushions). Patient's position corrections were done with usage 3D imaging system XVI (Elekta AB) and robotic couch HexaPod to match isocenters the treatment plan and linac. It's considered the interfraction patients' offsets due to inaccurate setup and respiratory movements. It's developed a protocol of choosing CTV-PTV margins for use in clinical practice, which is 5–9 mm, depending on anatomical directions. The margins have the greatest value in vertical (SI) and much lesser in transverse (LR) and longitudinal (AP) directions.

Key words: solitary lung tumors, CT, 3D imaging system, robotic couch, radiosurgery.

Введение. Локальный контроль при лучевой терапии является наиболее актуальной задачей, стоящей сегодня перед современными методиками 3D-конформной дистанционной лучевой терапии (ЛТ). Для решения данной задачи требуется разработка спосо-

бов уменьшения объема здоровой ткани, подвергающейся облучению при лучевой терапии, а также улучшение однородности дозного поля внутри планируемого объема облучения (PTV) за счет контроля и/или подавления движений анатомических структур

пациента. Наибольшее количество смертей регистрируется от следующих типов первичного рака: легких (19,4%), печени (9,1%), желудка (8,8%), толстого кишечника (8,5%), молочной железы (6,3%) и пищевода (4,9%) [1]. Данные анатомические структуры, в особенности легкие, крайне подвижны (амплитуда движения мишени может достигать 3–8 см [2]), что без использования специальных методик неизбежно влечет увеличение объема облучения и, следовательно, переоблучения значительного объема здоровых тканей. В связи с этим проведение гипофракционированной ЛТ и радиохирургии с высокими разовыми очаговыми дозами (РОД) часто невозможно, так как связано с высоким риском послелучевых осложнений [7].

В настоящий момент разработаны и используются различные способы учета и уменьшения влияния респираторных движений анатомических структур. Среди них включение/выключение изучения в определенных фазах дыхания [8], автоматическое отслеживание положения мишени [9–14], проведение облучения на самостоятельной задержке дыхания [15] и использование активной системы контроля дыхания ABC [3–6].

Одним из самых простых и наиболее используемых способов лечения подвижных мишеней является использование таких отступов от клинического объема мишени (CTV), чтобы полученный внутренний объем мишени (ITV) включал все возможные ее положения в течение респираторного цикла. Также к CTV необходимо добавить дополнительные отступы, связанные с ошибками укладки пациента на лечебном столе. Эти отступы определяют планируемый объем мишени (PTV), к которому подводится предписанная доза.

Считается, что дополнительные отступы для учета движения мишени, вызванного дыханием, дают гарантию, что весь объем CTV получает предписанную дозу, объем окружающей здоровой ткани, попадающей в зону облучения, многократно увеличивается. Рост дозой нагрузки на здоровые ткани, в данном случае спинной мозг и органы средостения, влечет за собой серьезные осложнения и, как следствие, ухудшение качества жизни пациента.

Основной тенденцией в дистанционной ЛТ подвижных мишеней на данный момент является отказ от увеличения области облучения (PTV) и поиск решений, позволяющих максимально сократить его вплоть до размеров CTV без потери качества покрытия мишени предписанной дозой. Во-первых, уменьшение объема мишени даст возможность облучать опухоли большими РОД за меньшее количество фракций, что в большинстве случаев увеличит эффективность лечения, а также позволит оптимизировать машинное время и увеличить пропускную способность ускорителя. Во-вторых, за счет уменьшения доли здоровых тканей в объеме облучения снизится нагрузка на окружающие органы риска (OAR).

Методы доставки дозы при задержке дыхания, применяющиеся сегодня в клиниках по всему миру, сравнительно просты, надежны, а также не требуют проведения дополнительных процедур. Одной из наиболее распространенных систем контроля дыхания пациента является Active Breathing Coordinator (ABC, Elekta AB). Она позволяет фиксировать объем легких пациента на предварительно заданное время. Обычно выбирается объем около 80% от жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Перед получением референсного КТ-изображения для пациента подбираются комфортные объем вдоха и время задержки дыхания. С выбранными параметрами изготавливается серия референсных КТ-изображений, по которой рассчитывается план облучения. При проведении облучения доза выдается только во время задержки дыхания. Базовым предположением для данного метода является то, что положение мишени воспроизводится от вдоха к вдоху с хорошей точностью при сохранении объема вдоха. В связи с этим выделяют два типа ошибок положения мишени: интрафракционные (внутри одной фракции) и интерфракционные (между фракциями). Формально они могут быть определены следующим образом: смещения мишени относительно планируемого (референсного) положения, измеряемые в моменты задержки дыхания, между которыми пациент находится на лечебном столе (интрафракционные) или покидает процедурную ускорителя (интерфракционные). На сегодня опубликовано несколько работ, различающихся как выборкой пациентов, так и методикой проведения лечения, выбором объема для совмещения снимков, способом измерения смещений и соответствующих ошибок [16–19]). Хотя только систематические и случайные ошибки положения мишени в радиотерапии являются показателями воспроизводимости укладки [3], большинство исследований ограничено нахождением среднего смещения и его стандартного отклонения.

Цель работы: оценка эффективности метода активного контроля экскурсии легкого в обеспечении точности и воспроизведения укладки, снижения локорегионарного прогрессирования при проведении стереотаксического радиохирургического лечения солитарных опухолей легкого.

Данное исследование посвящено измерению интерфракционной воспроизводимости положения мишени при гипофракционированной дистанционной ЛТ и радиохирургии немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) и разработке на основе этих данных рекомендаций по выбору безопасных отступов CTV и PTV в шести анатомических направлениях: Superior (S), Inferior (I), Left (L), Right (R), Anterior (A), Posterior (P).

Материалы и методы исследования. Система ABC. В данном исследовании для проведения лечения под контролем дыхания применялась система

Active Breathing Coordinator (рис. 1), позволяющая фиксировать объем заполнения легких пациента в заданной фазе респираторного цикла на заданное время. Система состоит из дыхательной трубки, один конец которой выведен в атмосферу, а другой снабжен насадкой, которую пациент зажимает зубами. Внутри трубки расположен турбинный спирометр, сигнал с которого считывается блоком управления и отображается на экране компьютера. При достижении заданного объема вдоха блок управле-

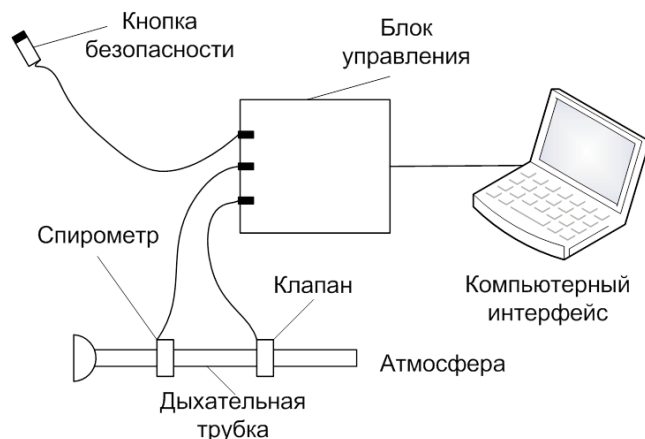


Рис. 1. Принципиальная схема устройства системы контроля задержки дыхания Active Breathing Control (ABC).

ния блокирует клапан дыхательной трубки. Обратная связь с пациентом осуществляется при помощи кнопки безопасности, которую он удерживает зажатой в ходе всех процедур. В противном случае система блокирует любые манипуляции.

Системой ABC контролируются два параметра: объем вдоха и время задержки дыхания (рис. 2). Для различных пациентов объем вдоха варьировался от 1 до 2,2 л со средним значением порядка 1,7 л. Среднее время задержки дыхания составило около 18 с.

Перед проведением КТ-исследования в процессе предлучевой подготовки с пациентом проводился инструктаж (тренировка) по работе с ABC, включавший в себя подробное объяснение предназначения всех элементов системы и способа правильной фиксации насадки дыхательной трубки во рту. Для установления объемных характеристик респираторного цикла пациенту предлагалось сидя дышать через трубку в комфортном для него режиме, при этом «ноль» прибора выставлялся на полном выдохе. По полученным данным персоналом подбирается значение объема вдоха и времени воспроизводимой задержки дыхания. Далее пациент с заведенными за голову руками и всеми дополнительными фиксирующими устройствами (чаще всего фиксацией для ног и головы) укладывался на стол компьютерного томографа, где ему предлагалось воспроизвести несколько задержек дыхания. Получение референсного КТ-изображения, применяемого для следующих этапов предлучевой подготовки — оконтуривания мишени и планирования лечения — занимало

около 15 секунд и выполнялось за один цикл задержки дыхания.

Отбор пациентов. В данное исследование были включены пациенты с верифицированными злокачественными образованиями с линейным размером не более 4 см в наибольшем измерении, локализованными в легких. В зависимости от размера и положения мишени, расположения критических струк-

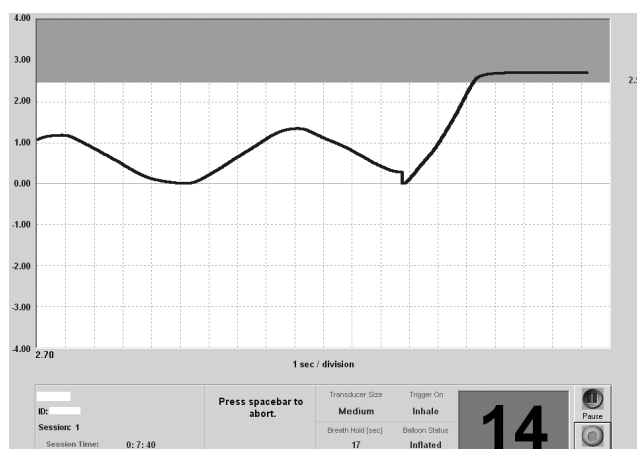


Рис. 2. Интерфейс системы ABC, визуализирующий регистрацию респираторного цикла пациента. Запечатлен момент начала задержки дыхания.

тур и клинического статуса пациентам назначался один из следующих курсов дистанционной ЛТ:

- 1) 3 фракции по 10 Гр по 95% изодозе;
- 2) 3 фракции по 12 Гр по 100% изодозе;
- 3) 1 фракция по 18 Гр по 95% изодозе;
- 4) 1 фракция по 22 Гр по 100% изодозе.

Для участия в исследовании были отобраны 12 пациентов, с общим числом мишеней 15 (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика группы пациентов

Показатель	Значение
Мишени, абс.	15
Пациенты, абс.	12
Возраст, годы	До 80
средний, годы	56
Время задержки дыхания, с	От 13
среднее, с	18
Число фракций	1–3
среднее	2

Критическим условием для лечения на задержке дыхания являлась способность пациента удерживать зубами дыхательную трубку и задерживать дыхание не менее чем на 13 с.

Укладка пациента и доставка дозы. Для проведения сеанса облучения на медицинском ускорителе, пациент укладывался на лечебный стол HexaPod (Elekta AB), обладающий шестью степенями свободы: тремя трансляциями и тремя ротациями. Данный стол позволяет осуществлять высокоточное позиционирование для исправления неточностей укладки

пациента при совмещении с референсным изображением. Точность корректировки положения стола составляет 0,2 мм для трансляций и 0,2° для ротаций.

Укладка пациента осуществлялась по меткам КТ с использованием тех же фиксирующих устройств для ног и головы с поднятыми вверх руками (рис. 3).

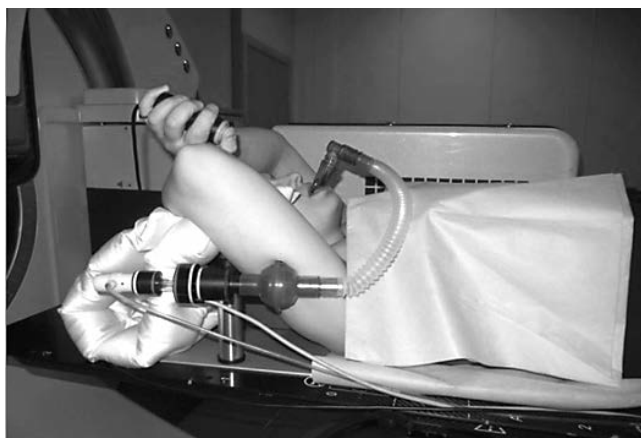


Рис. 3. Расположение пациента на операционном столе.

Положение пациента корректировалось средствами системы трехмерной рентгеновской визуализации XVI (Elekta AB) и смещением лечебного стола для соответствия изоцентра лечебного плана и изоцентра ускорителя.

Методика измерений. Для измерения интерфракционных трансляционных ошибок положения мишени использовались референсные и полученные с помощью системы XVI КТ-изображения анатомических структур пациента. Ввиду того, что положение таких костных структур, как грудина, ребра, лопатки и ключицы, может заметно изменяться от фракции к фракции, в качестве референсных анатомических структур были выбраны позвонки, менее всего подверженные значительным движениям. В качестве области интереса для совмещения



Рис. 4. Совмещенные по позвонкам референсное и предлучевое КТ-изображения. Выделена область локализации мишени.

КТ-изображений использовался объем прямоугольного параллелепипеда, описывающего несколько (2–3) позвонков на уровне мишени. Данная процедура производилась с помощью набора инструмен-

тов Fusion в планирующей системе Monaco (Elekta AB) (рис. 4). Результаты программного совмещения контролировались визуально и при наличии неточностей корректировались вручную.

Для каждого КТ-изображения, выполненного с помощью системы XVI, измерялись смещения мишени относительно ее положения на референсном КТ-изображении в 6 анатомических направлениях (S, I, L, R, A, P), определенные как расстояния между соответствующими плоскостями прямоугольных параллелепипедов, описывающих мишень (см. рис. 5).

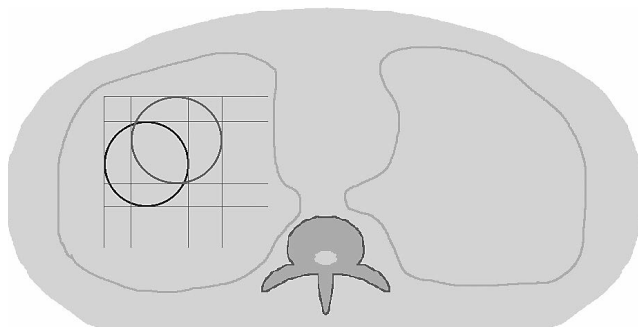


Рис. 5. Схема методики измерения интерфракционных ошибок положения мишени. Изображены положения мишени на референсном и предлучевом КТ-изображениях, совмещенных по позвонкам.

Измерения проводились вручную с помощью инструментов планирующей системы Monaco. Для уменьшения ошибок данной процедуры каждое измерение дублировалось $N=5$ раз, по результатам которых вычислялось среднее (см. рис. 6):

$$\bar{x}_{jk} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{ijk} \quad (1),$$

где x_{ijk} — результат i -го измерения для j -й фракции k -го пациента.

Среднее квадратичное значение (по всем снимкам всех пациентов) стандартного отклонения представляет ошибку измерений:

$$\Delta = \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{k=1}^L \frac{1}{M_k} \sum_{j=1}^{M_k} \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_{ijk} - \bar{x}_{jk})^2} \quad (2),$$

где M_k — число фракций для k -ого пациента, а L — число пациентов. В результате для каждого пациента был получен набор смещений, соответствующих отдельным фракциям. Усредненное по всем фракциям смещение названо средним смещением мишени для пациента:

$$\bar{x}_k = \frac{1}{M_k} \sum_{j=1}^{M_k} \bar{x}_{jk} \quad (3).$$

Стандартное отклонение смещения мишени для пациента представляет собой случайную ошибку положения мишени для пациента, а ее среднее квадратичное значение по всем пациентам является случайной ошибкой положения мишени:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{k=1}^L \frac{1}{M_k - 1} \sum_{i=1}^N (\bar{X}_{jk} - \bar{X}_k)^2} \quad (4),$$

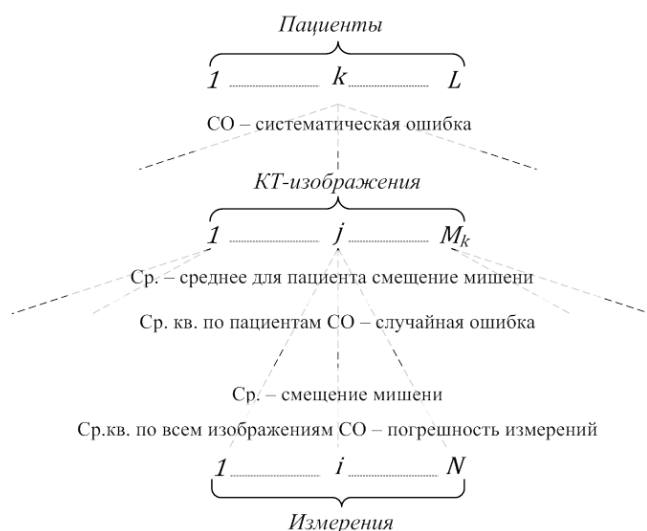


Рис. 6. Схема методики расчета случайных и систематических ошибок положения мишени и погрешности измерений. Ср. — среднее арифметическое, ср. кв. — среднее квадратичное, СО — стандартное отклонение.

Стандартное отклонение значений среднего для пациента смещения является систематической ошибкой положения мишени:

$$\Sigma = \sqrt{\frac{1}{L-1} \sum_{k=1}^L (\bar{X}_k - \bar{X})^2} \quad (5),$$

где

$$\bar{X} = \frac{1}{L} \sum_{k=1}^L \bar{X}_k \quad (6).$$

Результаты и их обсуждение. Из результатов измерений (табл. 2) следует, что систематические ошибки значительно превосходят случайные и должны рассматриваться как определяющие. Также, в согласии с современными представлениями о респираторном движении тканей легких, интерфракционные систематические смещения мишени имеют наибольшую величину в вертикальном (SI) и значительно меньшую в поперечном (LR) и продольном направлениях (AP).

Из полученных данных можно сформулировать критерий выбора безопасных отступов CTV-PTV без учета ошибок позиционирования пациента на лечебном столе ввиду их относительной малости (лучше 1 мм). Рекомендуемые отступы (M), рассчитанные как:

$$M = \sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2} \quad (7),$$

приведены в табл. 3.

Выводы.

1. Измерение интерфракционных ошибок положения мишени при гипофракционированной лучевой терапии и радиохирургии НМРЛ под контролем задержки дыхания с помощью системы ABC для 12 пациентов с общим числом 15 первичных опухолей и метастазов показало, что систематические ошибки значительно превосходят случайные. Интерфракционные систематические смещения мишени имеют наибольшую величину в вертикальном (SI) и значительно меньшую в поперечном (LR) и продольном направлениях (AP).

2. Для дальнейшего уменьшения величин отступов рекомендуется применение дополнительных фиксирующих устройств, улучшающих воспроизводимость укладки пациента в области интереса, например, вакуумных матрасов и устройств фиксации для рук. Их использование позволит уменьшить случайные положения грудной клетки пациента,

Таблица 3

Рекомендуемые для использования в клинической практике отступы CTV-PTV при гипофракционированном или радиохирургическом облучении опухолей легких под контролем задержки дыхания системой ABC

Направление	Рекомендуемый отступ CTV-PTV, мм
S	9
I	9
R	5
L	5
A	7
P	7

сильно влияющие как на расположение внутренних органов, так и на контур поверхности тела пациента, воспроизводимости которого критически необходим для точной доставки.

Положение мишени в легком при каждой процедуре облучения отлично от референсного положения, для которого выполнены КТ и дозное планирование. Это отличие связано как с неточностью укладки пациента (положение рук, ног, плеч и др.), так и разным дыханием во время процедуры. Величина этой неточности зависит от способов фиксации пациента, способов контроля дыхания пациента и использования технологий IGRT. При гипофракционном или радиохирургическом лечении с использованием фиксаций для головы, ног, под контролем системы ABC, а также системы визуализации XVI рекомендуемые для использования в клинической практике отступы CTV-PTV составляют 5–9 мм, в зависимости от анатомического направления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ. — 2014. — № 297.
2. Tumor Motion Ranges Due to Respiration and Respiratory Motion Characteristics / S. Dieterich, Y. Suh // *Treating Tumors that Move with Respiration* / edited by H. C. Urschel, Jr. — Berlin: Springer-Verlag, 2007. — P. 3–13.
3. Determining Parameters for Respiration-gated Radiotherapy / S. S. Vedam, P. J. Keal, V. R. Kini et al. // *Med Phys.* — 2001. — Vol. 28, № 10. — P. 2139–2146.
4. Real-time Intra-fraction-motion Tracking Using the Treatment Couch: a Feasibility Study / W. D. D'Souza, S. A. Naqvi, C. X. Yu // *Phys Med Biol.* — 2005. — Vol. 50, № 17. — P. 4021–4033.
5. Motion-adaptive X-ray Therapy: a Feasibility Study / P. J. Keal, V. R. Kini, S. S. Vedam et al. // *Phys Med Biol.* — 2001. — Vol. 46, № 1. — P. 1–10.
6. Synchronized Moving Aperture Radiation Therapy (SMART): Average Tumor Trajectory for Lung Patients / T. Neicu, H. Shirato, Y. Seppenwoolde et al. // *Phys Med Biol.* — 2003. — Vol. 48, № 5. — P. 587–598.
7. Методика высокодозной гипофракционной стереотаксической лучевой терапии для злокачественных опухолей легкого / О. Ю. Анисеева, Е. А. Самойлова, П. В. Филатов, О. А. Пашковская // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* — 2012. — № 4. — С. 61–66.
8. Papiez L. DMLC Leaf-pair Optimal Control of IMRT Delivery for Moving Rigid Target / L. Papiez // *Med Phys.* — 2004. — Vol. 31, № 10. — P. 2742–2754.
9. Image-guided Robotic Radiosurgery / J. R. Adler Jr, M. J. Murphy, S. D. Chang // *Neurosurgery.* — 1999. — Vol. 44, № 6. — P. 1299–1307.
10. Respiratory motion tracking for robotic radiosurgery / S. Sayeh, J. Wang, W. T. Main, W. Kilby et al. // *Treating Tumors that Move with Respiration* / ed. by H. C. Urschel, Jr. — Berlin: Springer-Verlag, 2007. — P. 15–29.
11. Improvement in Tumor Control Probability with Active Breathing Control and Dose Escalation: a Modeling Study / M. Partridge, A. Tree, J. Brock et al. // *Radiother Oncol.* — 2009. — Vol. 91, № 3. — P. 325–329.
12. Giotein M. Organ and Tumor Motion: an Overview // *Semin Radiat Oncol.* — 2004. — Vol. 14, № 1. — P. 2–9.
13. The Management of Respiratory Motion in Radiation Oncology Report of AAPM Task Group 76a) / P. J. Keall, G. S. Mageras, J. M. Balter et al. // *Med Phys.* — 2006. — Vol. 33, № 10. — P. 3874–3900.
14. Wong J. Methods to Manage Respiratory Motion in Radiation Treatment / J. Wong // *Intensity-Modulated Radiation Therapy* / ed. by J. R. Palta and T. R. Mackie. — Madison: Medical Physics, 2003. — P. 663–702.
15. Murphy M. J. Tracking Moving Organs in Real Time / M. J. Murphy // *Semin Radiat Oncol.* — 2004. — Vol. 14, № 1. — P. 91–100.
16. Defining the Margins in the Radical Radiotherapy of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Active Breathing Control (ABC) and the Effect on Physical Lung Parameters / N. Panakis, H. A. McNair, J.A. Christian et al. // *Radiotherapy and Oncology.* — 2008. — Vol. 87, № 1. — P. 65–73.
17. Lung Tumor Reproducibility with Active Btreath Control (ABC) in Image-guided Radiotherapy Based on Cone-beam Computed Tomography with Two Registration Methods / X. Wang, R. Zhong, S. Bai et al. // *Radiotherapy and Oncology.* — 2011. — Vol. 99, № 2. — P. 148–154.
18. Reproducibility of Lung Tumor Position and Reduction of Lung Mass within the Planning Target Volume Using Active Breathing Control (ABC) / P. C. F. Cheung, K. E. Sixel, R. Tirona et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 57, № 5. — P. 1437–1442.
19. Short-term and Long-term Reproducibility of Lung Tumor Position Using Active Breathing Control (ABC) / R. Koshani, J. M. Balter, J. A. Hayman et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2006. — Vol. 65, № 5. — P. 1553–1559.

Поступила в редакцию: 12.12.2014 г.

Контакт: Ефремов М. А., o_pashkovskaja@meshalkin.ru

Дорогие друзья!

Впервые в Санкт-Петербурге пройдет Школа по нейрорадиологии Европейского общества радиологов:



ESOR Galen Foundation Course 2015
Neuroradiology
 June 25–27, Saint Petersburg, Russia

Среди приглашенных лекторов проф. P. Parizel, P. Sundgren, P. Vilela, M. Thurnher, Y. Özsunar, S. Karampekios, L. Van den Hauwe, R. Gasparotti, M. Argyropoulou.
 Россию представляют проф. И. Пронин, Н. Ананьева, Т. Трофимова.
 Дополнительную информацию можно получить по e-mail: voschieva@gmail.com