DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-4-146-157

УДК 618.19-006.6-085.849.1

Высокодозная брахитерапия рака молочной железы: индивидуальный подход – первые результаты

Демьянович А.В.¹, Санин Д.Б.¹, Мартынова В.В.¹, Борышева Н.Б.¹, Аминов Г.Г.¹,
Обухов А.А.¹, Гулидов И.А.¹, Мардынский Ю.С.¹, Киселёва М.В.¹, Иванов С.А.¹, Каприн А.Д.²

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Целью данной работы является оценка дозиметрических параметров и особенностей процедуры при проведении брахитерапии молочной железы с использованием источника высокой мощности дозы ^{192}Ir . В исследование включены 30 пациенток с диагнозом «рак молочной железы I стадии», получавшие лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с августа 2017 г. по июнь 2019 г. Каждой из них была проведена лампэктомия и послеоперационное лечение методом ускоренной частичной брахитерапии с разовой очаговой дозой (РОД) 3,4 Гр и суммарной очаговой дозой (СОД) 34 Гр. Терапия проходила в течение 5 дней непрерывно по 2 фракции в день с перерывом не менее 6 ч. За время проведения исследования была сформулирована схема проведения брахитерапии молочной железы, требования по лучевым нагрузкам на очаг опухоли, нормальные ткани и критические органы. В данной статье представлены первые дозиметрические параметры облучения 30 пациенток и их анализ. Показано, что представленные данные соответствуют разработанным нормам и не противоречат международным рекомендациям, а также показывают, что каждый случай дозиметрического планирования и проведения лечения должен рассматриваться индивидуально. Так как сроки наблюдения малы, то необходимо проводить дальнейший анализ данных по выявлению токсических эффектов и выживаемости при представленном режиме брахитерапии.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, внутритканевая лучевая терапия, радиотерапия, высокоэнергетическая брахитерапия, ^{192}Ir , дозиметрические параметры, рак молочной железы, лампэктомия, критические органы, гистограмма доза-объем.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием и основной причиной смертности от рака среди женщин во всем мире [1-3]. На сегодняшний день достоверно не известны все причины развития РМЖ, но, вероятно, образ жизни и репродуктивные факторы играют в этом большую роль. Низкие показатели скрининга и неполная отчетность могут сделать показатели РМЖ в развивающихся странах ниже, чем они есть на самом деле, и могут также объяснить некоторые различия.

В настоящее время существует множество различных вариантов лечения больных РМЖ. Все лечебные мероприятия при этом разделяются на местнорегионарные (операция, лучевая терапия) и системные (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия) воздействия. Поскольку использование операции как единственного метода лечения пациентов с регионарными метастазами приводит к частому рецидивированию и возникновению отдаленных метастазов, нужно выработать план послеоперационного лечения, который может в себя включать химио-, гормоно- или лучевую терапию.

Демьянович А.В.* – н.с.; Санин Д.Б. – с.н.с., к.б.н.; Мартынова В.В. – инженер; Борышева Н.Б. – зав. отд., к.ф.-м.н.; Аминов Г.Г. – врач, к.м.н.; Обухов А.А. – с.н.с., к.м.н.; Гулидов И.А. – зав. отд., д.м.н., проф.; Мардынский Ю.С. – гл.н.с., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.; Киселёва М.В. – зав. отд., д.м.н.; Иванов С.А. – директор, д.м.н., проф. РАН. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Каприн А.Д. – ген. директор, акад. РАН, д.м.н., проф. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: +7 (484) 399-13-48; e-mail: alyonadem1993@yandex.ru.

Основные виды постоперационного облучения:

- дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) при суммарной очаговой дозе (СОД) 45-50 Гр и разовой очаговой дозе (РОД) 1,8-2 Гр;
- “boost”-доза, которая используется вместе с ДЛТ (СОД колеблется от 8 до 20 Гр);
- брахитерапия молочной железы, которая может проводиться с использованием источника высокой или низкой мощности дозы, пульсовой мощности дозы, а также однокатетерной или мультикатетерной [4-6].

Последние наблюдения показывают тенденцию к значительному омоложению злокачественных образований данной локализации, поэтому органосохраняющие методы лечения становятся более актуальными, что говорит о важности их развития [3]. Также в лучевой терапии наблюдается стремление к сокращению времени лечения и снижению травматичности и токсичности. Поэтому в настоящее время брахитерапия является наиболее перспективным методом лечения РМЖ на ранних стадиях.

Основная цель такого облучения – сокращение риска локального рецидива при снижении лучевой нагрузки на окружающие нормальные ткани и критические органы. Ускоренная частичная брахитерапия молочной железы обладает рядом потенциальных преимуществ перед облучением всей молочной железы при ДЛТ:

- можно начинать терапию уже через несколько дней после лампэктомии;
- облучение большей дозой за более короткий срок проведения постоперационной терапии;
- происходит облучение небольшого объема молочной железы вокруг ложа опухоли;
- лучевые нагрузки на критические органы и нормальные ткани существенно ниже;
- погрешности за счёт небольшого шага источника и анатомо-физиологических изменений (например, дыхание пациента) меньше [7].

В МРНЦ им А.Ф. Цыба в 2017 г. был принят протокол лечения РМЖ методом брахитерапии с использованием источника высокой мощности дозы. В данном протоколе установлен режим фракционирования 3,4 Гр в течение 5 дней подряд, 2 фракции в день с перерывом между ними не менее 6 ч.

В этом исследовании представлены результаты анализа дозиметрических параметров, полученных при планировании брахитерапии РМЖ.

Материалы и методы

На данный момент в исследование включены 30 пациенток с диагнозом «рак молочной железы стадии T1N0M0». Медиана возраста пациенток составила 63 года (55-78 лет). За время исследования было 11 пациенток с раком левой молочной железы и 19 правой.

Анализ ситуации и определение тактики лечебных мероприятий происходит посредством мультидисциплинарного собрания, в котором принимают участие оперирующий хирург, врач-маммолог и радиационный онколог. Радиационный онколог должен осмотреть пациента за несколько дней до операции, в течение нескольких дней после неё, а также при выписке пациента. Распространённость опухолевого процесса оценивали по данным осмотра, пальпации, маммографии, ультразвукового исследования. Во всех случаях диагноз подтверждён морфологически, проведено иммуногистохимическое исследование и определён молекулярный подтип опухоли. Подобный анамнез необходим, чтобы исключить относительные и абсолютные противопоказания для ускоренного частичного облучения молочной железы методом брахитерапии с источни-

ком высокой мощности дозы. Такими противопоказаниями являются: острое инфекционное заболевание, наличие ВИЧ, RW, HbsAg, HCV в стадии обострения, беременность или период лактации, тяжёлые конкурирующие (соматические) заболевания, несовместимые с проведением брахитерапии, психические заболевания и невозможность соблюдения предельных лучевых нагрузок на критические структуры. Также критериями исключения стали такие параметры как возраст пациентов до 50 лет и размер опухоли больше 2 см.

Критерии отбора пациентов были выбраны после тщательного исследования рекомендаций GEC-ESTRO и Американского общества брахитерапевтов (ABS), а также исследований зарубежных коллег. Итоговые критерии включены в протокол исследования [6-9].

За один день до операции проводится ультразвуковое исследование и исследование на спиральном компьютерном томографе (СКТ). В предоперационном исследовании на КТ, где согласовывается местоположение, размеры и обсуждается предварительное количество интродьюсеров и их конфигурация, принимают участие непосредственно лечащий врач-онколог, врач-рентгенолог и медицинский физик.

Во время лампэктомии происходит удаление опухоли с захватом здоровой ткани не менее одного сантиметра и сторожевого лимфатического узла. Также для более точного позиционирования опухоли на постоперационном исследовании во время операции обязательно устанавливается рентгеноконтрастная метка на ложе опухоли.

Через несколько дней проводится послеоперационное СКТ-исследование, к этому моменту должны быть готовы результаты полного гистологического анализа опухолевой ткани и лимфатического узла. На данном этапе медицинским физиком и врачом-онкологом оценивается положение интродьюсеров и начинается создание плана для лечения.

Способ фракционирования и выбор по пределу толерантных доз на критические органы был тщательно продуман и разработан после изучения международных рекомендаций и обсуждения на мультидисциплинарном собрании.

Нормировка лучевой нагрузки на мишень и критические органы происходит при помощи пересчёта в эквивалентную дозу (EQD_2) стандартного фракционирования 2 Гр за фракцию по формуле:

$$EQD_2 = n \cdot d \cdot \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)}, \quad (1)$$

где n – количество фракций; d – доза за фракцию (Гр). Так, имеются разные данные по разным значениям коэффициента α/β для РМЖ, но считается, что этот параметр достаточно низкий для использования более высоких значений доз для облучения за более сжатые сроки облучения (гипофракционирование). Однако необходимо соблюдать осторожность, чтобы не допустить превышение толерантных доз на нормальные ткани и критические органы. То есть, главной задачей для медицинских физиков является точное радиобиологическое моделирование, которое основывается на принятых в протоколе дозиметрических параметрах [6-11].

В зарубежных центрах давно идут исследования по ускоренной частичной брахитерапии РМЖ. Были проведены оценки целесообразности и эффективности, а также представлены преимущества для использования такого метода терапии у больных РМЖ на ранней стадии. Интерес исследователей направлен на различные виды фракционирования. Так, основными из них являются 8 фракций по 4 Гр, 7 фракций по 4,3 Гр (рекомендации GEC-ESTRO) и 10 по 3,4 Гр (рекомендации ABS) за фракцию 2 раза в день, с перерывом не менее 6 ч. В том числе проводились исследования методов, которые включали в себя облучения по 7 фракций 5,2 Гр в каж-

дой и 6 фракций по 6 Гр. А одним из основных направлений в последние годы является изучение варианта облучения при помощи единственной фракции в 16-20 Гр [6-9, 12, 13].

В данном исследовании было выбрано значение параметра $\alpha/\beta=4$ для молочной железы и $\alpha/\beta=3$ для критических органов, как наиболее подходящее из соображений суммарной очаговой дозы и попадающее под рекомендации GEC-ESTRO [6, 7, 10]. А модель фракционирования совпала с рекомендациями ABS: 3,4 Гр за фракцию, облучение проводилось 2 раза в день в течение 5 дней, с перерывом не менее 6 ч [9].

Для моделирования распределения дозы, прежде всего, оконтуривается GTV – “gross target volume”, так называемый непосредственный объём опухоли, в котором находится максимальная концентрация опухолевых клеток. В нашем случае это номинальный объём и расположение опухоли до операции. Для точности его определения во время лампэктомии на ложе опухоли устанавливается металлическая клипса, используется функция fusion (совмещение исследований на КТ до и после операции) на планирующей системе, а также идёт ориентирование по послеоперационной сероме. Затем идёт оконтуривание CTV – “clinical target volume” клинический объём мишени и PTV – “planning treatment volume” планируемый объём облучения, который берётся с запасом за счёт здоровых тканей. Для CTV делается отступ от GTV на 1 см, а для PTV отступ от CTV составляет 0,5 см. В качестве критических органов берутся, прежде всего, рёбра, кожа и лёгкие, а в зависимости от расположения опухоли могут оконтуриваться сердце и печень.

Для контроля качества брахитерапии были установлены следующие дозовые ограничения. Объём, получающий $\geq 100\%$ предписанной дозы, был принципиально ограничен 150 см³. V₉₀ – объём PTV, который получает 90% от предписанной дозы, должен составлять не менее 90% от всего планируемого объёма. Пределы по толерантным дозам, приходящимся на критические органы, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Пределы по толерантным дозам, приходящимся на критические органы

Критический орган	Предел лучевой нагрузки, Гр
Кожа	$D_{\max} \leq 100\%$ от предписанной дозы
Рёбра	$D_{\max} \leq 145\%$ от предписанной дозы
Лёгкое	$D_{\max} \leq 60\%$ от предписанной дозы $D_{\text{mean}} \leq 8\%$ от предписанной дозы
Сердце	$D_{\max} \leq 50\%$ от предписанной дозы $D_{\text{mean}} \leq 8\%$ от предписанной дозы
Печень	$D_{\max} \leq 60\%$ от предписанной дозы

Результаты и обсуждение

Так как одной из главных задач такого лечения является соблюдение баланса между покрытием мишени, предписанной терапевтической дозой, и лучевой нагрузкой, приходящейся на органы риска, иногда приходится жертвовать лучшими значениями V₁₀₀ и V₉₀ (табл. 2), в пользу снижения нагрузки на нормальные ткани и критические органы (табл. 3).

Как видно из представленных данных, в большинстве случаев в проведённых курсах брахитерапии были соблюдены контрольные дозиметрические параметры. Более подробный анализ по каждому критическому органу описан далее в статье. В редких случаях видно превышение толерантной дозы, приходящейся на орган риска, что связано с необходимостью достиже-

ния оптимального терапевтического эффекта (по каждому случаю проходила оценка объёма критического органа, на который приходится превышение дозы, с врачом-радиологом и лечащим врачом-онкологом, после чего было принято решение о проведении курса брахитерапии). Близкое расположение интродьюсеров к критическому органу приводит к затруднению планирования, что обязывает уделять особое внимание отбору пациентов, рассмотрению анатомического расположения опухоли и установке интродьюсеров во время операции.

Таблица 2

Средние значения лучевых нагрузок на мишень облучения

Мишень облучения	Среднее значение объёма, см ³	Среднее значение V ₉₀ по всем пациентам, %	Среднее значение V ₁₀₀ по всем пациентам, %
PTV	47,9 ± 9,7	94,3 ± 2,7	90,2 ± 3,3

Таблица 3

Максимальные и средние значения лучевых нагрузок на критические органы

Критический орган	Среднее значение дозы по всем пациентам, Гр
Кожа	D _{max} = 30,6 ± 2,1
Рёбра	D _{max} = 20,2 ± 3,4
Лёгкое	D _{max} = 15,3 ± 2,7 D _{mean} = 1,2 ± 0,2
Сердце	D _{max} = 5,1 ± 1,8 D _{mean} = 1,2 ± 0,4
Печень	D _{max} = 11,3 ± 5,6

Исходя из критерия, принятого в протоколе, D_{max}, приходящаяся на кожу, должна быть не более 100% от предписанной дозы (34 Гр за весь курс). На рис. 1 видно, что у 3 пациенток наблюдается небольшое превышение максимально допустимой дозы в точке на кожу (пациентка 2, 10 и 24). У 9 пациенток (5-7, 9, 12, 21, 27, 29 и 30) была отмечена пигментация в зоне прохождения интродьюсеров, которая прошла с истечением времени. Стоит отметить, что только у одной из них значение D_{max} выше предельно допустимого по протоколу, в то время как у остальных колеблется от 33,3 до 34 Гр.

Рис. 1. Результаты значений D_{max}, приходящихся на кожу.

Среднее значение параметра $D_{\max}$ для кожи в исследовании Ahmad et al. составило 30,9 Гр [13]. Согласно же Sinnatamby et al. этот же параметр составил 92,93% от предписанной дозы [14]. Эти значения сопоставимы с нашими результатами. Oshagi et al. провели оценку радиационного воздействия на кожу при помощи различных техник брахитерапии: мультикатетерной (23 Гр) и MammoSite (25 Гр) [15]. Ещё одно интересное исследование описано Lasota et al. Ими была проведена оценка поглощённых доз, приходящихся на кожу, при её оконтуривании разными методами. Так, при визуализации 2 мм внутри и 2 мм снаружи ($Skin_{4mm}$) доза составила 81,02% от предписанной дозы. Другой способ состоял в прорисовке отступа в 4 мм от поверхности тела ($Skin_{EXT}$), он дал среднее значение в 62,59% от терапевтической лучевой нагрузки [16]. На наш взгляд, правильнее брать отступ в 2-5 мм (в нашем случае 3 мм) внутрь от поверхности кожи.

Для рёбер так же рассчитывается максимальная доза (рис. 2), приходящаяся на точку. Для данного критического органа она составляет 49,3 Гр. У 24 пациенток данный параметр значительно ниже предела лучевой нагрузки, а единственное отклонение (пациентка 16) не превышает 1 Гр. После лечения пациентки номер 16 прошло 3 месяца, лучевых повреждений и осложнений отмечено не было.

Рис. 2. Результаты значений $D_{\max}$, приходящихся на рёбра.

В сообщении Sinnatamby et al. говорится о том, что на рёбра приходилось всего лишь 20,05% от назначенной дозы [14]. По сравнению с нашими результатами заметна значительная разница, которая, скорее всего, связана с различными методами оценки радиационного воздействия на данный критический орган. По результатам Oshagi et al. при использовании мультикатетерной брахитерапии и приспособления MammoSite видна значительная разница в максимальных значениях доз, приходящихся на грудную клетку. В первом случае оно составило 25 Гр при том, что с использованием второго метода достигло 35 Гр [15]. Эти данные показывают преимущество мультикатетерной брахитерапии перед однокатетерной. Yoshida et al. проанализировали случай перелома ребра у одного пациента из 46 [17]. Они использовали модель фракционирования 6x6 Гр. В результате токсический эффект был выявлен, когда доза на ребро составила 54,6 Гр. В нашем исследовании максимальное значение параметра $D_{\max}$ составило 50,1 Гр и на данный момент никаких повреждений не наблюдается. Также были проведены оценки сравнения между ДЛТ всей грудной клетки (WBRT) и брахитерапией молочной железы. Например, Smith et al. сообщают, что переломы рёбер составляют 3,6% для WBRT и 4,5% для брахитерапии [18]. Аналогичные данные были представлены Huo et al.: 1,3% при WBRT против

1,6% при брахитерапии. Однако они отметили, что риск токсических эффектов при мультикатетерной брахитерапии (1,3%) ниже, чем при однокатетерной (1,8%) [19].

Лучевая нагрузка на лёгкие оценивается по 2 параметрам: максимальная доза (20,4 Гр) и средняя доза на весь орган (2,7 Гр) (рис. 3а и 3б). D_{mean} во всех случаях ниже нормы, в то время как D_{max} у 6 пациенток (11, 15-19) выше нормы на 0,7-7,4 Гр. После оценки объёма, получающего дозу выше предписанной толерантной дозы, местоположения данного объёма и средней дозы были приняты решения о проведении курса брахитерапии. Медиана наблюдения этих пациенток составляет 5 месяцев (2-9 месяцев), ни у одной из них не выявлены токсические эффекты.

Рис. 3. а) Результаты значений D_{max} , приходящихся на лёгкие.

б) Результаты значений средних доз, приходящихся на лёгкие.

Как описывалось выше, в зависимости от местоположения ложа опухоли иногда нужно учитывать пределы допустимых доз для сердца или печени. Ниже представлены D_{max} и D_{mean} для сердца (рис. 4а и 4б), а также D_{max} (рис. 5) на печень для тех пациентов, которым требовалась оценка лучевых нагрузок на эти органы риска. Во всех случаях были соблюдены требования протокола. Данные критические органы, в особенности сердце, зачастую являются сложными объектами для прохождения рекомендаций по лучевым нагрузкам при ДЛТ. Метод брахитерапии имеет огромное преимущество перед ДЛТ по этому показателю. По представленным результатам видно, что за счёт прецизионности облучения ложа опухоли данные критические органы почти не страдают.

Рис. 4. а) Результаты значений D_{max} , приходящихся на сердце.

б) Результаты значений D_{mean} , приходящихся на сердце.

Рис. 5. Результаты значений $D_{\max}$, приходящихся на печень.

Анализ гистограмм доза-объем (ГДО) содержит важную информацию, которую в дальнейшем можно будет использовать для оценки риска радиационно-индуцированных токсических эффектов. Так как наиболее тесная связь между радиотоксическими повреждениями и параметрами ГДО находится в области высоких доз, то наиболее важными аспектами являются максимальные дозы, приходящиеся на небольшие объемы критических органов.

Заключение

Лечение РМЖ на ранней стадии при помощи ускоренной частичной брахитерапии является стандартным послеоперационным видом лечения во всём мире и имеет хорошие результаты, в то время как в России этот подход лишь набирает обороты. Преимущество мультикатетерной брахитерапии состоит в том, что это единственный радиоонкологический метод терапии после органосохраняющей операции длительностью менее недели. Важными моментами в разработке методологии являются критерии отбора пациента, введение катетера, оптимизация дозы и обеспечение качества проведения лучевой терапии.

В исследовании приведены дозиметрические результаты брахитерапии молочной железы 30 пациенток. Следует отметить, что они подходят под разработанные нормы в нашем Центре и не противоречат международным рекомендациям, а также показывают, что каждый случай должен рассматриваться индивидуально. В связи с этим необходимо проведение индивидуальной инструментальной «ин виво» дозиметрии при брахитерапии молочной железы. Сравнение расчётных и реально измеренных доз поможет вносить корректировки при проведении планирования и прогнозирования лучевых реакций [20].

Так как статья представляет собой обзор по первым результатам, а объём исследования относительно небольшой, необходимы дальнейшие исследования для оценки токсических эффектов, локорегионального контроля и выживаемости после комплексного лечения РМЖ с применением ускоренной брахитерапии.

Литература

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2018: Breast. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> (дата обращения 15.11.2018).
2. **Forouzanfar M.H., Foreman K.J., Delossantos A.M., Lozano R., Lopez A.D., Murray C.J.L., Naghavi M.** Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis //Lancet. 2011. V. 378, N 980. P. 1461-1484.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.
4. **Уйманов В.А., Нечушкин М.И., Гладилина И.А., Пароконная А.А.** Внутритканевая лучевая терапия рака молочной железы в составе органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы //Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2007. Т. 18, № 4. С. 19-27.
5. **Harat A., Harat M., Makarewicz R.** Whole breast irradiation vs. APBI using multicatheter brachytherapy in early breast cancer – simulation of treatment costs based on phase 3 trial data //J. Contemp. Brachytherapy. 2016. V. 8, N 6. P. 505-511.
6. **Strnad V., Major T., Polgár C., Lotter M., Guinot J-L., Gutierrez-Miguel C., Galalae R., Van Limbergen E., Guix B., Neihoff P., Lossi K., Hannoun-Levi J.-M.** ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations //Radiother. Oncol. 2018. V. 128, N 3. P. 411-420.
7. **Mayadev J., Benedict S., Kamrava M.** Handbook of Image-Guided Brachytherapy. Springer International Publishing, 2017. 622 p.
8. **Kinj R., Chand M-E., Gal J., Gautier M., Montagne L., Lam Cham Kee D., Hannoun-Levi JM.** Single fraction of accelerated partial breast irradiation in the elderly: early clinical outcome //Radiat. Oncol. 2018. V. 13, N 174. DOI: 10.1186/s13014-018-1119-6.
9. **Shah C., Vicini F., Shaitelman S.F., Hepel J., Keisch M., Arthur D., Khan A.J., Kuske R., Patel R., Wazer D.E.** The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation //Brachytherapy. 2018. V. 17, N 1. P. 154-170.
10. **Khan A.J., Vicini F.A., Brown S., Haffty B.G., Kearney T., Dale R., Lyden M., Arthur D.** Dosimetric feasibility and acute toxicity in a prospective trial of ultrashort-course accelerated partial breast irradiation (APBI) using a multi-lumen balloon brachytherapy device //Ann. Surg. Oncol. 2013. V. 20, N 4. P. 1295-1301.
11. **Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S.M., Yarnold J.R.** Effect of radiotherapy fraction size on tumor control in patients with early-stage breast cancer after local tumor excision: long-term results of a randomised trial //Lancet Oncol. 2006. V. 7, N 6. P. 467-471.
12. **Nose T., Otani Y., Asahi S., Tsukiyama I., Dokiya T., Saeki T., Fukuda I., Sekine H., Shikama N., Kumazaki Y., Takahashi T., Yoshida K., Kotsuma T., Masuda N., Yoden E., Nakashima K., Matsumura T., Nakagawa S., Tachiiri S., Moriguchi Y., Itami J., Oguchi M.** A Japanese prospective multi-institutional feasibility study on accelerated partial breast irradiation using interstitial brachytherapy: clinical results with a median follow-up of 26 months //Breast Cancer. 2016. V. 23, N 6. P. 861-868.
13. **Ahmad S., Johnson D., Hiatt J.R., Still D.T., Furhang E.E., Marsden D., Kearly F., Bernard D.A., Holt R.W.** Comparison of tumor and normal tissue dose for accelerated partial breast irradiation using an electronic brachytherapy eBx source and an Iridium-192 source //J. Appl. Clin. Med. Phys. 2010. V. 11, N 4. P. 155-161.
14. **Sinnatamby M., Nagarajan V., Sathyanarayana R.K., Karunanidhi G., Singhavajala V.** Study of the dosimetric differences between ¹⁹²Ir and ⁶⁰Co sources of high dose rate brachytherapy for breast interstitial implant //Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2016. V. 21, N 5. P. 453-459.
15. **Oshaghi M., Sadeghi M., Mahdavi S.R.** A comparison of skin dose delivered with MammoSite and multi-catheter breast brachytherapy //J. Biomed. Phys. Eng. 2013. V. 6, N 2. P. 200-207.

16. **Lasota J., Kabacińska R., Makarewicz R.** Dose estimation for different skin models in interstitial breast brachytherapy //J. Contemp. Brachytherapy. 2014. V. 6, N 2. P. 200-207.
17. **Yoshida K., Otani Y., Nose T., Yoden E., Asahi S., Tsukiyama I., Dokiya T., Saeki T., Fukuda I., Sekine H., Kumazaki Y., Takahashi T., Kotsuma T., Masuda N., Nakashima K., Matsumura T., Nakagawa S., Tachiiri S., Moriguchi Y., Itami J., Oguchi M.** Case report of a dose-volume histogram analysis of rib fracture after accelerated partial breast irradiation: interim analysis of a Japanese prospective multi-institutional feasibility study //J. Contemp. Brachytherapy. 2018. V. 10, N 3. P. 274-278.
18. **Smith G.L., Xu Y., Buchholz T.A., Giordano S.H., Jiang J., Shih Y.C., Smith B.D.** Association between treatment with brachytherapy vs whole-breast irradiation and subsequent mastectomy, complications, and survival among older women with invasive breast cancer //JAMA Oncol. 2012. V. 307, N 17. P. 1827-1837.
19. **Huo J., Giordano S.H., Smith B.D., Shaitelman S.F., Smith G.L.** Contemporary toxicity profile of breast brachytherapy versus external beam radiation after lumpectomy for breast cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016. V. 94, N 4. P. 709-718.
20. **Жарова Е.П., Степаненко В.Ф., Киселёва М.В., Богачёва В.В., Аминов Г.Г., Колыженков Т.В., Петухов А.Д., Жарикова И.А., Демьянович А.В., Бorysheva Н.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д.** *Ин vivo* дозиметрия люминесцентными микродозиметрами при брахитерапии рака молочной железы источником ¹⁹²Ir: разработка технологии и клиническая апробация //Радиация и риск. 2020. Т. 29, № 2. С. 67-77.

High-dose-rate brachytherapy for breast cancer: a patient-specific approach – first results

**Demianovich A.V.¹, Sanin D.B.¹, Martynova V.V.¹, Borysheva N.B.¹, Aminov G.G.¹,
Obukhov A.A.¹, Gulidov I.A.¹, Mardynsky Yu.S.¹, Kiselyova M.V.¹, Ivanov S.A.¹, Kaprin A.D.²**

¹ A. Tsyb MRRC, Obninsk;

² NMRRС, Moscow

The study purpose was to demonstrate developed treatment scheme for breast cancer high-dose-rate brachytherapy with ¹⁹²Ir and evaluate received radiation exposure. The results of research are discussed in the paper. Thirty patients of median age of 63 years with diagnosed T1N0M0 breast cancer received treatment between August, 2017 and June, 2019 in A. Tsyb MRRC. All patients underwent lumpectomy followed by accelerated partial breast irradiation (APBI) with single radiation dose of 3.4 Gy and total dose of 34 Gy. A patient received two fractions of irradiation daily, the interval between them was no less than 6 hours. The treatment duration was 5 days. The treatment outcomes were assessed in terms of the treatment planning including radiation exposure to the target, healthy tissues and organs-at-risk. The study highlighted that determined dosimetric parameters correspond to those given in the approved treatment protocol and meet the international recommendations. As the result of this research it is shown that treatment plan for each patient should be developed individually. Since the follow-up period is small, further studies will be conducted. This will allow early detection of toxic effects of brachytherapy and the analysis of living status.

Key words: *ionising radiation, interstitial radiation therapy, radiotherapy, high-dose-rate brachytherapy, ¹⁹²Ir, dosimetric parameters, breast cancer, lumpectomy, organs-at-risk, dose-volume histogram.*

Demianovich A.V.* – Researcher; **Sanin D.B.** – Sen. Researcher, C. Sc., Biol.; **Martynova V.V.** – Engineer; **Borysheva N.B.** – Head of Dep., C. Sc., Phys.-Math.; **Aminov G.G.** – Physician, C. Sc., Med.; **Obukhov A.A.** – Sen. Researcher, C. Sc., Med.; **Gulidov I.A.** – Head of Dep., MD, Prof.; **Mardynsky Yu.S.** – Chief Researcher, Corresponding Member of RAS, MD, Prof.; **Kiselyova M.V.** – Head of Dep., MD, Prof.; **Ivanov S.A.** – Director, MD, Prof. of RAS. A. Tsyb MRRC. **Kaprin A.D.** – Director General, Academician of RAS, MD, Prof. NMRRС.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249035. Tel.: +7 (484) 399-13-48; e-mail: alyonadem1993@yandex.ru.

References

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO). *GLOBOCAN 2018: Breast*. 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> (Accessed 15.11.2018).
2. **Forouzanfar M.H., Foreman K.J., Delossantos A.M., Lozano R., Lopez A.D., Murray C.J.L., Naghavi M.** Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*, 2011, vol. 378, no. 9801, pp. 1461-1484.
3. *The status of cancer care for the population in Russia in 2016*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, NMRRС, 2017. 236 p. (In Russian).
4. **Ujmanov V.A., Nechushkin M.I., Gladilina I.A., Parokonnaya A.A.** Interstitial radiation therapy for breast cancer as part of the organ-preserving treatment of early stages breast cancer. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina – Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center*, 2007, vol. 18, no. 4, pp. 19-27. (In Russian).
5. **Harat A., Harat M., Makarewicz R.** Whole breast irradiation vs. APBI using multicatheter brachytherapy in early breast cancer - simulation of treatment costs based on phase 3 trial data. *J. Contemp. Brachytherapy*, 2016, vol. 8, no. 6, pp. 505-511.
6. **Strnad V., Major T., Polgár C., Lotter M., Guinot J-L., Gutierrez-Miguel C., Galalae R., Van Limbergen E., Guix B., Neihoff P., Lossi K., Hannoun-Levi J.-M.** ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother. Oncol.*, 2018, vol. 128, no. 3, pp. 411-420.
7. **Mayadev J., Benedict S., Kamrava M.** *Handbook of Image-Guided Brachytherapy*. Springer International Publishing, 2017. 622 p.
8. **Kinj R., Chand M-E., Gal J., Gautier M., Montagne L., Lam Cham Kee D., Hannoun-Levi J.M.** Single fraction of accelerated partial breast irradiation in the elderly: early clinical outcome. *Radiat. Oncol.*, 2018, vol. 13, no. 174. DOI: 10.1186/s13014-018-1119-6.
9. **Shah C., Vicini F., Shaitelman S.F., Hepel J., Keisch M., Arthur D., Khan A.J., Kuske R., Patel R., Wazer D.E.** The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 154-170.
10. **Khan A.J., Vicini F.A., Brown S., Haffty B.G., Kearney T., Dale R., Lyden M., Arthur D.** Dosimetric feasibility and acute toxicity in a prospective trial of ultrashort-course accelerated partial breast irradiation (APBI) using a multi-lumen balloon brachytherapy device. *Ann. Surg. Oncol.*, 2013, vol. 20, no. 4, pp. 1295-1301.
11. **Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M., Homewood J., Harper C., Hanson J., Haviland J., Bentzen S.M., Yarnold J.R.** Effect of radiotherapy fraction size on tumor control in patients with early-stage breast cancer after local tumor excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol.*, 2006, vol. 7, no. 6, pp. 467-471.
12. **Nose T., Otani Y., Asahi S., Tsukiyama I., Dokiya T., Saeki T., Fukuda I., Sekine H., Shikama N., Kumazaki Y., Takahashi T., Yoshida K., Kotsuma T., Masuda N., Yoden E., Nakashima K., Matsumura T., Nakagawa S., Tachiiri S., Moriguchi Y., Itami J., Oguchi M.A.** Japanese prospective multi-institutional feasibility study on accelerated partial breast irradiation using interstitial brachytherapy: clinical results with a median follow-up of 26 months. *Breast Cancer*, 2016, vol. 23, no. 6, pp. 861-868.
13. **Ahmad S., Johnson D., Hiatt J.R., Still D.T., Furhang E.E., Marsden D., Kearly F., Bernard D.A., Holt R.W.** Comparison of tumor and normal tissue dose for accelerated partial breast irradiation using an electronic brachytherapy eBx source and an Iridium-192 source. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 2010, vol. 11, no. 4, pp. 155-161.
14. **Sinnatamby M., Nagarajan V., Sathyanarayana R.K., Karunanidhi G., Singhavajala V.** Study of the dosimetric differences between ^{192}Ir and ^{60}Co sources of high dose rate brachytherapy for breast interstitial implant. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.*, 2016, vol. 21, no. 5, pp. 453-459.

15. **Oshaghi M., Sadeghi M., Mahdavi S.R.** A comparison of skin dose delivered with MammoSite and multi-catheter breast brachytherapy. *J. Biomed. Phys. Eng.*, 2013, vol. 6, no. 2, pp. 200-207.
16. **Lasota J., Kabacińska R., Makarewicz R.** Dose estimation for different skin models in interstitial breast brachytherapy. *J. Contemp. Brachytherapy.*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 200-207.
17. **Yoshida K., Otani Y., Nose T., Yoden E., Asahi S., Tsukiyama I., Dokiya T., Saeki T., Fukuda I., Sekine H., Kumazaki Y., Takahashi T., Kotsuma T., Masuda N., Nakashima K., Matsumura T., Nakagawa S., Tachiiri S., Moriguchi Y., Itami J., Oguchi M.** Case report of a dose-volume histogram analysis of rib fracture after accelerated partial breast irradiation: interim analysis of a Japanese prospective multi-institutional feasibility study. *J. Contemp. Brachytherapy*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 274-278.
18. **Smith G.L., Xu Y., Buchholz T.A., Giordano S.H., Jiang J., Shih Y.C., Smith B.D.** Association between treatment with brachytherapy vs whole-breast irradiation and subsequent mastectomy, complications, and survival among older women with invasive breast cancer. *JAMA Oncol.*, 2012, vol. 307, no. 17, pp. 1827-1837.
19. **Huo J., Giordano S.H., Smith B.D., Shaitelman S.F., Smith G.L.** Contemporary toxicity profile of breast brachytherapy versus external beam radiation after lumpectomy for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2016, vol. 94, no. 2, pp. 709-718.
20. **Zharova E.P., Stepanenko V.F., Kiseleva M.V., Bogacheva V.V., Aminov G.G., Kolyzhenkov T.V., Petukhov A.D., Zharikova I.A., Demyanovich A.V., Borysheva N.B., Ivanov S.A., Kaprin A.D.** In vivo dosimetry with luminescent microdosimeters in ^{192}Ir brachytherapy of breast cancer: development of technology and clinical testing. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2020, vol. 29, no. 2, pp. 67-77. (In Russian).