

Проанализировав послеоперационные осложнения и побочные реакции, мы можем констатировать высокий профиль безопасности методики ВИФУ-лечения больных местным рецидивом РПЖ. В рамках нашей клинической практики не было зафиксировано ни одного случая ректоуретральной фистулы или ожога стенки прямой кишки.

Появление методики ВИФУ расширило арсенал практикующих урологов в лечении пациентов с местным рецидивом РПЖ.

Литература

1. Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Кешишев Н.Г. и др. HIFU-терапия местного рецидива рака предстательной железы после простатэктомии [Электронный ресурс] // Экспериментальная и клиническая урология. №2. 2010. URL: <https://ecuro.ru/article/hifu-terapiya-mestnogo-retsitiva-raka-predstatelnoi-zhelezy-posle-prostatektomii> (дата обращения: 26.07.2018). [Sivkov A.V., Kudryavcev Ju.V., Keshishev N.G. i dr. HIFU-terapija mestnogo recidiva raka predstatel'noj zhelezy posle prostatjektomii [Jelektronnyj resurs] // Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija. №2. 2010. URL: <https://ecuro.ru/article/hifu-terapiya-mestnogo-retsitiva-raka-predstatelnoi-zhelezy-posle-prostatektomii> (data obrashhenija: 26.07.2018) (in Russian)].
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью гистосканирования // Андрология и генитальная хирургия. 2014. №2. С.37–43 [Glybochko P.V., Aljaev Ju.G., Amosov A.V. i dr. Rannaja diagnostika raka predstatel'noj zhelezy s pomoshh'ju gistoskanirovanija // Andrologija i genital'naja hirurgija. 2014. №2. S.37–43 (in Russian)].
3. Крупинов Г.Е. Лечение больных раком предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.23 // Урология. М., 2010. 246 с. [Krupinov G.E., Lechenie bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy vysokointensivnym fokusirovannym ul'trazvukom: dis. ... d-ra med. nauk: 14.01.23 // Urologija. M., 2010 g. 246 s. (in Russian)].

4. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е. и др. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного ультразвука у пациентов после радикальной простатэктомии // Урология. 2014. №5. С.72–76 [Glybochko P.V., Aljaev Ju.G., Krupinov G.E. i dr. Diagnostika i lechenie lokal'nogo recidiva raka predstatel'noj zhelezy s ispol'zovaniem gistoskanirovanija i vysokointensivnogo ul'trazvuka u pacientov posle radikal'noj prostatjektomii // Urologija. 2014. №5. S.72–76 (in Russian)].
5. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. и др. Рак предстательной железы [CD-ROM] / НИИ Урологии Минздрава РФ. 2002. 32 Mb. [Lopatkin N.A., Sivkov A.V., Apolihin O.I. i dr. Rak predstatel'noj zhelezy [CD-ROM] / NII Urologii Minzdrava RF. 2002. 32 Mb (in Russian)].
6. Братчиков О.И., Ильченко В.А., Шумакова Е.А. и др. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака предстательной железы: матер. I конгресса РООУ, 4–5 октября 2006 г. М. [Bratchikov O.I., Il'chenko V.A., Shumakova E.A. i dr. Nekotorye aspekty diagnostiki i lechenija raka predstatel'noj zhelezy: mater. I kongressa ROOU, 4–5 oktjabrja 2006 g. M. (in Russian)].
7. Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Новичков Н.Д. и др. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного фокусированного ультразвука // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. №4S. С.39–40 [Amosov A.V., Krupinov G.E., Novichkov N.D. i dr. Diagnostika i lechenie lokal'nogo recidiva raka predstatel'noj zhelezy u pacientov posle radikal'noj prostatjektomii s ispol'zovaniem gistoskanirovanija i vysokointensivnogo fokusirovannogo ul'trazvuka // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. 2015. №4S. S.39–40 (in Russian)].
8. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е. и др. Локальный рецидив рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии. Современные методы диагностики и лечения. (Эндоректальная магнитно-резонансная компьютерная томография с контрастным усилением, гистосканирование, ВИФУ) // Клиническая Нейрология. 2014. №4. С.43–50 [Glybochko P.V., Aljaev Ju.G., Krupinov G.E. i dr. Lokal'nyj recidiv raka predstatel'noj zhelezy u pacientov posle radikal'noj prostatjektomii. Sovremennye metody diagnostiki i lechenija. (Jendorektal'naja magnitno-rezonansnaja komp'juternaja tomografija s kontrastnym usileniem, gistoskanirovanie, VIFU) // Klinicheskaja Nefrologija. 2014. №4. S.43–50 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Оценка вероятности локального контроля в зависимости от фракционирования для рака корня языка

К.ф.-м.н. Е.С. Сухих^{1,2}, Д.М. Подоплекин¹, к.ф.-м.н. Л.Г. Сухих², к.ф.-м.н. И.Н. Шейно³, доцент, к.м.н. П.В. Ижевский³

¹ ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»

² ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Томск

³ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: исследовать зависимость вероятности локального контроля (Tumor Control Probability — TCP) опухолей головы и шеи от величины суммарной очаговой дозы (СОД) и разовой очаговой дозы (РОД), а также оценить с радиобиологической точки зрения дозиметрические планы с использованием методик лучевой терапии с модуляцией интенсивности для гипофракционированного облучения на примере пациентов с раком корня языка.

Материал и методы: в рамках исследования использовались данные четырех пациентов с диагнозом: рак корня языка II–III стадии ($T_2N_0M_0$ – $T_3N_2M_0$) с плоскоклеточной карциномой высокой, средней и низкой степени дифференцировки. Топометрическая подготовка проводилась в лечебном положении (лежа на спине) на спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с толщиной среза 2 мм. Оценка дозиметрических планов облучения проводилась на основе международного протокола ICRU 83 по критериям конформности, гомогенности и по распределению дозы по объему с помощью гистограмм доза-объем для мишени и критических органов. В среде Wolfram Mathematica нами был написан код по расчету параметров TCP.

Результаты исследования: отмечалось резкое снижение величины TCP при переходе от 35-й к 36-й стадии, вызванное тем, что 35 стадий укладываются в 47 полных дней лечения, а 36-я стадия начинается после выходных на 50-й день. В целом дозы, доставляемые в опухоль, превышают предписанную СОД=70 Гр, однако данное превышение не выходит за пределы 120%, что можно признать удовлетворительным.

Выводы: применение облучения при одновременно интегрированной эскалации дозы за фракцию на область головы и шеи с использованием современных методик доставки дозы, таких как объемно модулируемая лучевая терапия (ЛТ), полностью реализуема и удовлетворяет всем международным дозиметрическим критериям (максимальный уровень покрытия мишени (98%) и лучевые нагрузки на критические органы, не превышающие толерантных уровней). Это открывает перспективу повышения эффективности ЛТ за счет увеличения дозы за фракцию при относительно однородном распределении дозы по объему мишени и снижении общего времени облучения (ОВО), что позволяет компенсировать пролиферацию. Использование протокола стандартного фракционирования (РОД=2 Гр) для случаев II и III стадии развития опухоли требует повышения СОД с 70 Гр до 78 Гр и более, чтобы довести уровень TCP до 95%. Следовательно, при ЛТ опухолей головы и шеи оптимальной стратегией является максимальное снижение ОВО.

Ключевые слова: лучевая терапия, плоскоклеточная карцинома, опухоли головы и шеи, рак языка, гипофракционирование, вероятность локального контроля над опухолью.

Для цитирования: Сухих Е.С., Подоплекин Д.М., Сухих Л.Г. и др. Оценка вероятности локального контроля в зависимости от фракционирования для рака корня языка // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 13–18.

ABSTRACT

Assessment of the probability of local control of the tongue root cancer depending on fractionation

E.S. Sukhikh^{1,2}, D.M. Podoplekin¹, L.G. Sukhikh², I.N. Sheino³, P.V. Izhevsky³

¹ Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

³ State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow

Aim: to study the dependence of local tumor control probability (TCP) on the total radiation dose (TRD) and fraction dose (FD) values for the head and neck tumors, and to radiobiologically estimate irradiation plans using intensity-modulated radiotherapy for hypofractionated irradiation in patients with cancer of the root of the tongue.

Patients and Methods: this study is based on the data of four patients diagnosed with "Second to third stage of the tongue cancer ($T_2N_0M_0-T_3N_2M_0$)" with squamous cell carcinoma of high, medium and low degree of differentiation. Topometric preparation was performed in a supine position on a spiral computer tomograph Toshiba Aquilion (Toshiba, Japan) with a cut thickness of 2 mm. The assessment of irradiation plans was carried out on the basis of the ICRU 83 international protocol on the criteria of conformance, homogeneity and dose distribution in the volume using dose-volume histograms for the target and critical organs. In the Wolfram Mathematica environment, we wrote a code for calculating TCP parameters.

Results and Discussion: There was a sharp decrease in the TCP value during the transition from 35 to 36 stages, which is caused by the fact that 35 stages equal to 47 full days of treatment, and the 36th stage begins after the weekend on the 50th day. In general, the doses delivered to the tumor, exceed the prescribed TRD=70 Gy, but it is not over limits of 120% that can be considered satisfactory.

Conclusions: The use of irradiation with simultaneous integrated fraction dose escalation for the head and neck region using such modern dose delivery techniques, as volumetric modulated arc therapy, is fully feasible and satisfies all international radiation criteria (maximum target coverage (98%) and radiation loads on critical organs that do not exceed tolerant levels). This opens the prospect of increasing the effectiveness of radiation therapy (RT) by increasing the dose per fraction with a relative homogeneity of dose distribution in the target volume and reducing the total irradiation time (TIT), thereby compensating for proliferation. The use of the standard fractionation protocol (FD=2Gy) for the second and third stages of tumor development requires an increase in TRD from 70G to 78Gy or more in order to bring the TCP level to 95%. Therefore, with the RT of head and neck tumors, the optimal strategy is to maximize the TIT reduction.

Key words: Radiation therapy, squamous cell carcinoma, head and neck tumors, tongue cancer, hypofractionation, TCP (tumor control probability).

For citation: Sukhikh E.S., Podoplekin D.M., Sukhikh L.G. et al. Assessment of the probability of local control of the tongue root cancer depending on fractionation // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 13–18.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным, абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов «опухоль головы и шеи (рак полости рта, C01–09)» в России в период 2006–2016 гг. среди мужчин возросло на 25% (до 6427 в 2016 г.), среди женщин — на 41% (до 2826 в 2016 г.). Среднегодовой темп прироста составил 3,04% [1].

Для ранних стадий опухолей головы и шеи предпочтительно проводить хирургическую резекцию опухоли. При невозможности проведения хирургического вмешательства

лечение проводится посредством лучевой терапии (ЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 66–74 Гр и разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр (5 дней в неделю). На более поздних стадиях развития опухоли используют комбинацию химиотерапии и ЛТ при том же режиме фракционирования, как и при лечении на ранних стадиях [2–3].

«Основная задача лучевой терапии заключается в том, чтобы вызвать повреждения каждой малигнизированной клетки с тем, чтобы она оказалась неспособной к дальнейшей пролиферации» [4]. Известно, что степень повреждения

Таблица 1. Данные о стадиях развития опухоли и клинических объемах облучения для рассматриваемых пациентов с диагнозом «рак корня языка»

Пациент	Возраст, лет	Стадия	$V_{PTV1/CTV1}$, см ³	$V_{PTV2/CTV2}$, см ³	Предписанная доза, Гр, на область PTV1/PTV2
1	72	T ₃ N ₂ M ₀	134,28/63,95	627,83/231,58	70/66
2	69	T ₂ N ₀ M ₀	82,76/50,12	302,174/96,89	70/50
3	71	T ₃ N ₀ M ₀	157,31/82,84	543,97/173,5	70/54
4	73	T ₂ N ₀ M ₀	171,42/118,04	527,69/210,23	70/50

опухолевых клеток зависит от величины поглощенной дозы. Вероятность локального контроля над опухолью (Tumor Control Probability — TCP) в зависимости от поглощенной дозы может быть с хорошей точностью описана логистической функцией. К настоящему времени в мире накоплен достаточно большой экспериментальный материал по оценке зависимости TCP от величины поглощенной опухолью дозы с учетом локализации и стадийности заболевания. Анализ и использование этих данных позволяют переходить к оптимизации планов ЛТ в части СОД и РОД для достижения максимального значения величины TCP и максимального безрецидивного периода в случае дальнейшего развития опухоли.

Для получения наилучшего терапевтического эффекта необходимо максимально увеличить дозу в опухоли при минимальной дозовой нагрузке на окружающие здоровые ткани. В настоящее время в мире активно внедряются методики ЛТ с модуляцией интенсивности (ЛТМИ, IMRT). Согласно последним исследованиям [5], показано, что при лечении рака головы и шеи использование ЛТМИ приводит к значительному улучшению в распределении дозы для мишени и критических органов по сравнению с традиционной трехмерной конформной ЛТ (3DCRT).

Повышение эффективности лечения при ЛТМИ возможно двумя путями. Первый путь основан на традиционном подходе к фракционированию, а повышение эффективности связано с заметным уменьшением поздней токсичности из-за меньшего облучения критических органов, расположенных за пределами объемов облучения. При этом подходе величина TCP не меняется относительно конформных методик облучения. Второй подход состоит в том, что применение ЛТМИ позволяет планировать эскалацию дозы (СОД и/или РОД) в опухоли, без превышения толерантных уровней критических органов. В этом случае повышается значение TCP.

Цель работы: исследовать зависимость величины TCP для опухолей головы и шеи от величины СОД и РОД, а также оценить с радиобиологической точки зрения дозиметрические планы с использованием методик ЛТМИ для гипофракционированного облучения на примере пациентов с раком корня языка.

В исследовании рассматриваются четыре случая проведения ЛТ без одновременного проведения химиотерапии и соответственно без учета эффектов химиотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования использовались данные четырех пациентов с диагнозом: рак корня языка II–III стадии (T₂N₀M₀–T₃N₂M₀) с плоскоклеточной карциномой высокой, средней и низкой степени дифференцировки. Топометрическая подготовка проводилась в лечебном положении (лежа на спине) на спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с толщиной среза 2 мм. Имобилизация пациента выполнялась с помощью термопластических масок и подголовников (CIVCO Medical Solution, Нидерланды).

Оконтурирование выполнялось согласно международным протоколам [6–7] с выделением клинических объемов облучения (Clinical Tumor Volume) и планируемых объемов облучения (Planning Tumor Volume) с соответствующими отступами: CTV1 и PTV1 для первичной опухоли, CTV2 и PTV2 — для шейных лимфоузлов. Данные о стадиях развития опухоли и клинических объемах облучения по каждому из пациентов приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, для выполнения требований по облучению областей PTV1 и PTV2 можно использовать две стратегии фракционирования. В рамках первой стратегии предполагается облучение сначала обеих областей до дозы, предписанной для PTV2, а затем дооблучение области PTV1. В рамках второй стратегии — одновременной интегрированной эскалации дозы (Simultaneously integrated boost — SIB) возможно одновременное облучение областей PTV1 и PTV2 разными РОД так, чтобы требуемые СОД были достигнуты за одинаковое количество фракций. Использование технологии SIB позволяет сократить общее время облучения (ОВО), что особенно важно для опухолей головы и шеи, которые отличаются высокой скоростью пролиферации [5].

Принято решение действовать в рамках второй стратегии. Для всех пациентов были составлены предписания к проведению ЛТ в режиме одновременно интегрированной эскалации дозы. Данные по курсу ЛТ представлены в таблице 2. Толерантные уровни для курса SIB-VMAT (SIB выполнен с помощью техники доставки дозы методом объемно модулируемой ЛТ (VMAT)) для головного и спинного мозга (как наиболее значимых критических органов для оценки поздних осложнений) пересчитаны относитель-

Таблица 2. Данные по величине предписанной дозы для SIB-VMAT, а также ограничения по толерантным уровням доз для критических органов

Пациент	Доза, Гр, на область PTV ₁ /PTV ₂	Количество фракций	Допустимая лучевая нагрузка на ствол головного мозга, Гр	Допустимая лучевая нагрузка на спинной мозг, Гр
1	70/66	33	D _{макс} ≤52,4 Гр	D _{макс} ≤43,7 Гр
2	70/50	30	D _{макс} ≤49,8 Гр	D _{макс} ≤41,5 Гр
3	70/54	27	D _{макс} ≤46,95 Гр	D _{макс} ≤39,13 Гр
4	70/50	25	D _{макс} ≤45 Гр	D _{макс} ≤37,5 Гр

но допустимых уровней лучевой нагрузки при стандартном курсе ЛТ на основе линейно-квадратичной модели. При этом считали, что $\alpha/\beta=2$ как для головного, так и для спинного мозга [4–5, 8].

Дозиметрическое планирование осуществлялось в среде Monaco (версия 5.1) с использованием модели пучка для линейного ускорителя Elekta Synergy [9]. Для каждого дозиметрического плана облучения использовался одинаковый набор технических параметров (табл. 3), а также одинаковый набор физических и биологических функций ограничения (IMRT Constraint), которые позволяют адекватно распределить дозовую нагрузку на каждую анатомическую структуру для получения хорошего статического распределения для дозиметрического плана облучения [10–12].

ФИЗИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА ОБЛУЧЕНИЯ

Оценка дозиметрических планов облучения проводилась на основе международного протокола ICRU 83 [13] по критериям конформности (CI, Conformal Index), гомогенности (HI, Homogeneity Index) и по распределению дозы в объеме с помощью гистограмм доза-объем (ГДО, DVH) для мишени и критических органов. На рисунке 1 приведен пример рассчитанного распределения доз для плана SIB-VMAT на область головы и шеи. Все дозиметрические планы проходили верификацию до начала лечения на линейном ускорителе с помощью дозиметрического фантома ArcCheck и программного обеспечения 3DVH [14]. Верификация разработанных планов лечения проходила на основе критерия гамма-индекса γ (2%, 2 мм) с локальной нормализацией [15].

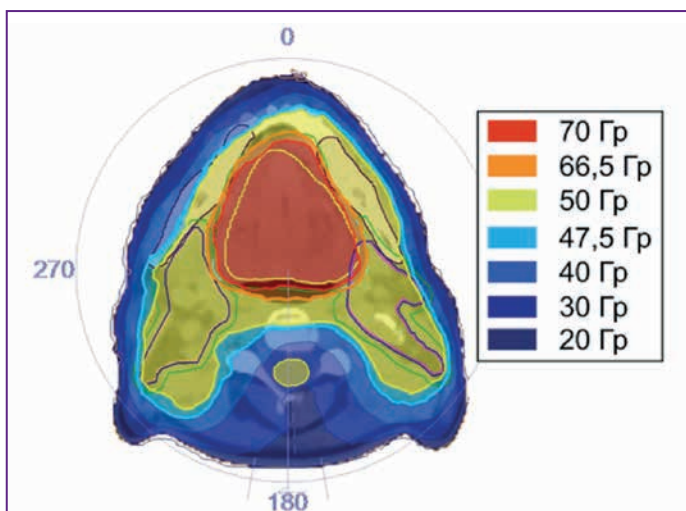


Рис. 1. Пример распределения поглощенной дозы для рассчитанного плана облучения по методике SIB-VMAT на область головы и шеи

ОЦЕНКА ПЛАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ (РАДИОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЛАНА)

В среде Wolfram Mathematica [16] нами был написан код по расчету параметров TCP — вероятности контроля опухоли (Tumor Control Probability).

Для расчета величины параметров TCP использовался подход A. Niemierko, основанный на концепции равномерной однородной дозы (equivalent uniform dose — EUD), которая для фракционированного облучения определяется по формуле [17–18]:

$$EUD = \left(\sum_i V_i \left(D_i \frac{\alpha + d_i}{\alpha + \text{РОД}} \right)^a \right)^{\frac{1}{a}}, \quad (1)$$

где $a = -10$ — параметр модели, специфичный для опухоли, V_i — доля объема, облучаемого дозой D_i ($\sum_i V_i = V$), $\alpha/\beta=15$ — параметры линейно-квадратичной модели для опухолей головы и шеи, d_i — доза за фракцию, РОД — разовая очаговая доза, относительно которой рассчитан режим фракционирования.

В рамках представленной концепции значения TCP могут быть рассчитаны следующим образом:

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (2)$$

где TCD_{50} — доза 50% контроля опухоли при заданном РОД, γ_{50} — параметр модели, специфичный для опухоли и характеризующий наклон кривой контроля опухоли.

Для расчета вероятности локального контроля необходимо знать величины TCD_{50} и γ_{50} для опухолей головы и шеи. В работе Maciejewski et al. [19] величины параметров TCD_{50} и TCD_{90} определены на основе анализа данных 175 пациентов с раком языка. Так как для опухолей головы и шеи характерна быстрая пролиферация со временем удвоения 3 дня, начинающаяся, по разным оценкам, после 14–30 дней лечения [5], то в работе [19] TCD_{50} приведены для различных продолжительностей лечения (5, 6, 7 нед.). Полученные в работе Maciejewski et al. TCD_{50} и TCD_{90} даны в таблице 4.

Основываясь на данных из таблицы 4, можно определить параметр γ_{50} для каждой из трех групп стадий заболевания исходя из того, что $TCP(TCD_x) = x\%$, и аппроксимируя функцию (3), где вместо EUD подставляется TCD_x . Используя дополнительные предположения, что $TCP(30 \text{ Гр}) = 0$, а $TCP(120 \text{ Гр}) = 1$, при аппроксимации методом наименьших квадратов нами получены значения параметров γ_{50} , указанные в таблице 4.

Также на основе данных в таблице 4 можно сделать вывод, что с увеличением продолжительности лечения TCD_{50} и TCD_{90} растут линейно в диапазоне от 35 до 49 дней. При курсе ЛТ ежедневно в течение 5 рабочих дней в неделю указанные продолжительности ле-

Таблица 3. Технические параметры дозиметрических планов облучения для SIB-VMAT

№ п/п	Параметр	Значение параметра	№ п/п	Параметр	Значение параметра
1	Энергия фотонного излучения	6 МВ	5	Статистическая неопределенность расчета	0,8%
2	Методика доставки дозы	VMAT	6	Минимальная ширина сегмента	1 см
3	Количество полных арок	2	7	Число Мониторных Единиц (МЕ) за сеанс	820±100
4	Размер расчетной сетки	2 мм	8	Алгоритм расчета	Монте-Карло

Таблица 4. TCD₅₀ и TCD₉₀* для различных продолжительностей лечения рака языка в зависимости от стадии** [по 19]

Стадия Время лечения, дней	TCD ₅₀ , Гр			TCD ₉₀ , Гр	γ ₅₀ ***
	35	42	49 (S.E.)	49	
T ₁₋₂ N ₀ M ₀	53,3	57,3	61,3 (1,4)	65,3	8,7
T ₂ N ₁₋₃ M ₀ -T ₃ N ₁₋₂ M ₀	59,0	63,0	67,0 (1,1)	71,0	9,5
T ₃ N ₃ M ₀	59,8	63,8	67,8 (1,3)	71,8	9,6

* Для РОД=2,5 Гр.

** Стадии T₂N₁₋₃M₀-T₃N₁₋₂M₀ и T₃N₁₋₂M₀ в исходной таблице в работе [19] разделены. Мы их объединили, т. к. в работе [19] дозы для стадий T₃N₁₋₂M₀ на 0,4 Гр ниже, чем для T₂N₁₋₃M₀-T₃N₁₋₂M₀, что можно считать одинаковым с учетом заявленного в работе [19] стандартного отклонения S.E.=±1 Гр для этих стадий.

*** Определены на основе аппроксимации параметров TCD₅₀ и TCD₉₀ (см. далее)

чения будут соответствовать количеству фракций от 25 до 35. Для того чтобы учесть пролиферацию, при расчете TCP мы полагали, что TCD₅₀ есть линейная функция от продолжительности лечения (количества фракций n_f при указанном режиме облучения). Таким образом, формулу (3) можно записать как:

$$TCP(n_f) = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}(n_f)}{EUD(n_f)}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (3)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 5 представлены результаты статистического распределения дозы для каждого плана облучения (пациента), а также результаты верификации для допуска дозиметрического плана к лечению.

Рассмотрим гипотетический случай облучения всей опухоли (PTV1) в одинаковой дозе СОД=70 Гр за разное число фракций n_f. В этом случае эквивалентная равномерная доза запишется как:

$$EUD(n_f) = 70 \frac{\frac{\alpha}{\beta} + 70/n_f}{\frac{\alpha}{\beta} + 2,5} \quad (4)$$

На рисунке 2 приведены зависимости величины TCP (%) от количества фракций облучения равномерной дозой СОД=70 Гр для различных стадий рака языка с параметрами TCD₅₀ и γ₅₀, взятыми из таблицы 4.

Как можно видеть из рисунка 2, с ростом продолжительности лечения, из-за пролиферации опухоли, для стадий T₂N₁₋₃M₀-T₃N₃M₀ вероятность контроля TCP существенно снижается. Так, при ЛТ стандартного фракционирования из 35 фракций по 2 Гр за фракцию величины TCP для стадий T₂N₁₋₃M₀-T₃N₁₋₂M₀ TCP=77%, а для стадии T₃N₃M₀ TCP=68%. Также отмечается резкое снижение

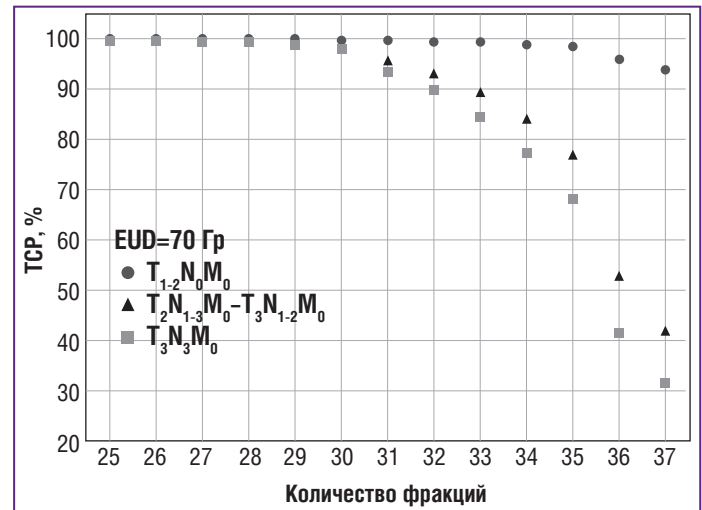


Рис. 2. Зависимость значения TCP от количества фракций курса лечения при облучении опухоли равномерной дозой СОД=70 Гр

Таблица 5. Результаты статистического распределения дозы и верификации для каждого плана облучения

Пациент	Структура	Объем, %	Доля от предписанной дозы, %	СИ	НИ	Локальная нормализация γ (2%, 2 мм)
1	PTV1	95	98,2	0,98	1,03	96,8%
	PTV2	95	98,3	0,95	1,02	
	Спинальный мозг	-	D _{макс} ≤42,04Гр	-	-	
	Ствол гол. мозга	-	D _{макс} ≤18,4Гр	-	-	
2	PTV1	95	99	0,98	1,03	95,1%
	PTV2	95	100	0,93	1,05	
	Спинальный мозг	-	D _{макс} ≤41,24Гр	-	-	
	Ствол гол. мозга	-	D _{макс} ≤35,7Гр	-	-	
3	PTV1	95	98	0,96	1,04	96,5%
	PTV2	95	95,3	0,97	1,07	
	Спинальный мозг	-	D _{макс} ≤41,39Гр	-	-	
	Ствол гол. мозга	-	D _{макс} ≤31,6Гр	-	-	
4	PTV1	95	98,3	0,98	1,09	95,6%
	PTV2	95	98,7	0,95	1,10	
	Спинальный мозг	-	D _{макс} ≤39,74Гр	-	-	
	Ствол гол. мозга	-	D _{макс} ≤26,66Гр	-	-	

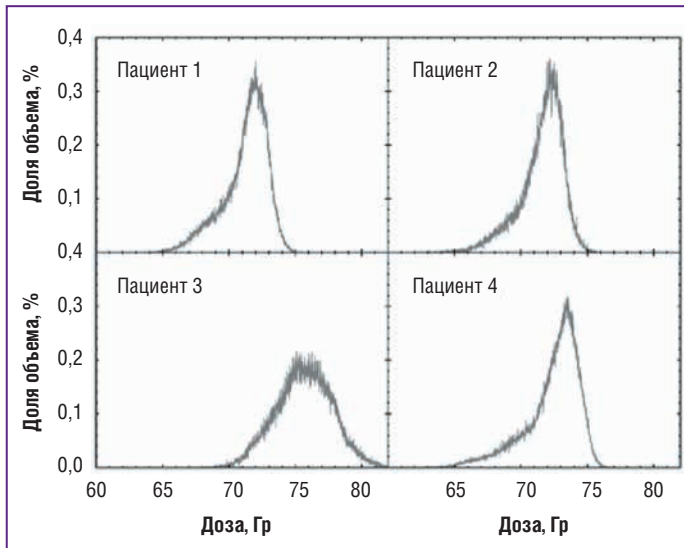


Рис. 3. Дифференциальные ГДО для планов облучения реальных пациентов

величины ТСР при переходе от 35-й к 36-й стадии, что вызвано тем, что 35 стадий укладываются в 47 полных дней лечения, а 36-я стадия начинается после выходных на 50-й день.

Исходя из данных рисунка 2 и полученных значений ТСР для 35 фракций (2 Гр за фракцию), можно отметить, что получаемые величины ТСР для более высоких стадий заболевания нельзя признать удовлетворительными. Для того чтобы получить ТСР=95% для второй и третьей групп стадий при сохранении стандартного фракционирования 2 Гр за фракцию, необходимо использовать СОД=78 Гр, подводимых за 39 фракций, что позволит получить для стадий $T_2N_{1-3}M_0$ – $T_3N_{1-2}M_0$ ТСР=96,8%, а для стадии $T_3N_3M_0$ – ТСР=95,2%. Более рациональной альтернативой является использование гипофракционирования, т. е. повышения фракционной дозы. Действительно, доза 70 Гр, доставляемая за 30 фракций, позволяет получить для стадий $T_2N_{1-3}M_0$ – $T_3N_{1-2}M_0$ ТСР = 98,7%, а для стадии $T_3N_3M_0$ – ТСР=98,0%. Снижение продолжительности лечения до 25 фракций позволит получить значения ТСР>99,8%.

На рисунке 3 приведены дифференциальные ГДО для всех четырех пациентов, рассматриваемых в данном исследовании.

Из рисунка 3 можно видеть, что в целом дозы, доставляемые в опухоль, превышают предписанную СОД=70 Гр, однако данное превышение не выходит за пределы 120%, что можно признать удовлетворительным.

В таблице 6 приведены данные по величине ТСР для четырех рассматриваемых пациентов для случаев облучения за предписанное число фракций и за 35 фракций, полученные на основе спланированных ГДО.

Таблица 6. Значения ТСР для четырех рассматриваемых пациентов для случаев облучения за предписанное число фракций и за 35 фракций

Пациент	ТСР (количество фракций), %	ТСР (35 фракций), %
1	(33) 94,1	(35) 86,3
2	(30) 99,5	(35) 88,8
3	(27) 99,9	(35) 98,8
4	(25) 99,9	(35) 92,2

Из таблицы 6 следует, что рассчитанные величины ТСР для гипофракционированного облучения выше, чем при использовании стандартного фракционирования. При этом уровень ТСР даже для стандартного фракционирования выше, чем представленный на рисунке 2 для ЕUD=70 Гр. Это объясняется тем, что средняя СОД, рассчитанная для описанных случаев нами выше, положительно сказывается на прогнозе эффективности лечения.

Выводы

Согласно результатам проведенного исследования, применение облучения при одновременно интегрированной эскалации дозы за фракцию на область головы и шеи с использованием современных методик доставки дозы, таких как VMAT, полностью реализуема и удовлетворяет всем международным дозиметрическим критериям (максимальный уровень покрытия мишени (98%) и лучевые нагрузки на критические органы, не превышающие толерантных уровней).

Использование методик SIB-VMAT на область головы и шеи, с хорошими дозиметрическими выходными данными, открывает перспективу на повышение эффективности ЛТ при значениях ТСР, стремящихся к 100%, на первичную опухоль как при ранних, так и при запущенных стадиях заболевания за счет увеличения дозы за фракцию при относительно однородном распределении дозы по объему мишени и снижении ОВО, что позволяет компенсировать пролиферацию.

Использование протокола стандартного фракционирования (РОД=2 Гр) для случаев II и III стадии развития опухоли требует повышения СОД с 70 Гр до 78 Гр и более, чтобы довести уровень ТСР до 95%. Следовательно, при ЛТ опухолей головы и шеи оптимальной стратегией является максимальное снижение ОВО.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году. Заболеваемость и смертность / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu. Zabolevaemost' i Smertnost' / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNIIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2018. 250 s. (in Russian)].
2. Злокачественные опухоли. RUSSCO. 2017. Т.7. С.32–60. [Zlokachestvennyye opuholi. RUSSCO. 2017. T.7. S.32–60 (in Russian)].
3. Онкология. Клинические рекомендации / под ред. М.И. Давыдова. М.: РОНЦ. 2015. 680 с. [Onkologija. Klinicheskie rekomendacii / pod red. M.I. Davydova. M.: RONC. 2015. 680 s. (in Russian)].
4. Джойнер М.С., Ван дер Когель О. Дж. Основы клинической радиобиологии. Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. 600 с. [Dzhojner M.S., van der Kogel O. Dzh. Osnovy klinicheskoj radiobiologii. Per. s angl. M. BINOM. Laboratorija znanij, 2015. 600 s. (in Russian)].
5. Orlandi E., Palazzi M., Pignoli E. et al. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review // Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2010. Vol. 73. P.111–125. doi:10.1016/j.critrevonc.2009.03.003
6. Хансен Э.К. Лучевая терапия в онкологии. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 992 с. [Hansen Je. K. Luchevaja terapija v onkologii. Per. s angl. M.: GJEOTAR-Media. 2014. 992 s. (in Russian)].
7. eContour [Электронный ресурс] // URL: <http://econtour.org/cases/3> (дата обращения 31.07.2018).
8. Brenner D.J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction // Semin. Radiat. Oncol. 2008. Vol. 18. P.234–239. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004
9. Elekta Synergy* [Электронный ресурс] // Stockholm (Sweden), Elekta AB (Publ). URL: <http://www.elekta.com/radiotherapy/treatment-delivery-systems/elekta-synergy/> (дата обращения 3.03.2018).
10. Chatterjee S., Willis N., Locks S. M. et al. Dosimetric and radiobiological comparison of helical tomotherapy, forward-planned intensity modulated radiotherapy and two-phase conformal plans for radical radiotherapy treatment of head and neck squamous cell carcinomas // Br. J. Radiol. 2011. Vol. 84. P.1083–1090. doi: 10.1259/bjr/53812025.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>