

ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАНОВ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ НА АППАРАТАХ КИБЕРНОЖ И ГАММАНОЖ

Н.А. Антипина, К.А. Уразова, М.В. Яхина, А.В. Голанов, Е.Р. Ветлова
НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Москва

Целью исследования являлась оценка качества планов и сравнение дозиметрических параметров дозовых распределений радиохирургического облучения множественных метастазов в головной мозг (МГМ) на аппаратах КиберНож (КН) и ГаммаНож (ГН). Для исследования были отобраны 13 пациентов с МГМ ($N \geq 4$), прошедших радиохирургию на установке КиберНож. Данные топометрической КТ и МРТ пациентов вместе с контурами мишеней и критических структур передавались из системы планирования MultiPlan в GammaPlan. Величина дозы, охватывающей 100 % объема мишеней, задавалась равной для обоих аппаратов. Из полученных гистограмм доза-объем (ГДО) рассчитывались значения следующих дозиметрических характеристик облучения мишеней и нормальных тканей: индекс гомогенности (НГ), покрытие (СО), индексы конформности ($CI_{\text{РТОГ}}$, nCI) градиентные индексы (GI_{50} , GI_{25}) и нагрузка на нормальные ткани (V_{10} , V_{12} , $V_{10\text{net}}$, $V_{12\text{net}}$). Для автоматической обработки ГДО было разработано и использовано оригинальное программное обеспечение. При сравнении рассчитанных показателей для двух установок были получены следующие результаты: 1. В зависимости от объема очагов: для $CI_{\text{РТОГ}}$, nCI при объемах $[0,01; 0,1] \text{ см}^3$ не получено статистически достоверных различий; при объемах $[0,1; 6] \text{ см}^3$ дозовые распределения на ГН более конформны. Для всех объемов очагов на КН более гомогенные дозовые распределения в мишени; на ГН гетерогенность дозы в мишени сопровождается резким градиентом дозы за ее пределами и более низкими значениями V_{10} и $V_{10\text{net}}$. 2. Вне зависимости от суммарного количества очагов (N): значения nCI для аппаратов ГН и КН не различаются, однако по $CI_{\text{РТОГ}}$ конформность на ГН лучше. При всех N дозовое распределение в мишени более гомогенное на КН, а градиент дозы выше на ГН, что позволяет эффективнее снижать дозовую нагрузку на нормальные ткани головного мозга.

Ключевые слова: радиохирургия, КиберНож, ГаммаНож, ГДО, индекс конформности, градиентный индекс, МГМ

Введение

Метастазы злокачественных опухолей в головной мозг встречаются в 10 раз чаще, чем первичные опухоли головного мозга. Различные данные показывают, что у 8–10 % от всех онкологических больных выявляются симптоматические МГМ, а по данным аутопсии, они имеются у 24–45 % больных злокачественными опухолями [1–4]. Частота встречаемости мета-

статического поражения головного мозга растет, что является результатом улучшения онкологического лечения, и как следствие, увеличение продолжительности жизни пациентов; а также диагностики, то есть, улучшением выявляемости поражения. В виде солитарного очага МГМ встречаются приблизительно в 37–50 % всех случаев, в 50–63 % случаев метастазы имеют множественный характер [5].

В течение длительного времени варианты терапии МГМ ограничивались назначением стероидов, облучением всего головного мозга и, в некоторых случаях, хирургическим лечением. В течение последних нескольких лет стереотаксическую радиохирургию стали рассматривать в качестве первой линии терапии церебральных метастазов. Научные данные укрепили стереотаксическое лучевое лечение в качестве важного инструмента в локальном контроле метастазов в головной мозг [2]. В целом, полагают, что применение радиохирургии способно обеспечить локальный контроль опухоли приблизительно в 85–97 % случаев мозговых поражений без масс-эффекта и размерами до 2 см в диаметре [2–5]. Увеличение суммарной дозы и размеров опухоли коррелирует с большим риском клинически значимых перифокальных отеков. Это было показано в рандомизированном исследовании RTOG 90-05, где была изучена эскалация дозы при СТРХ для МГМ, и максимально переносимой предельной дозой были зарегистрированы 24 Гр для поражений <2,0 см, 18 Гр для поражения 2,1–3,0 см, 15 Гр – поражения 3,1–4,0 см [2]. В исследовании Shehata М. и др., предписанная доза по краю <20 Гр по сравнению с >20 Гр, приводит к ухудшению локального контроля опухоли, в то время как дозы >20 Гр по сравнению с дозами равными 20 Гр связаны с большим риском (5,9 % против 1,9 %, $p = 0,078$) 3–4 степени неврологической токсичности.

Несколько исследований выявили корреляцию между риском осложнений в головном мозге (в основном радиационный некроз) с объемом облучаемой нормальной ткани мозга дозами свыше 10–12 Гр (V_{10-12}), а также, между уровнем осложнений при СТРХ и объемом облучаемой мишени [2].

Подведение к мишени высоких разовых доз приводит к уменьшению терапевтического интервала между опухолевыми и нормальными тканями и, в связи с этим, требует особое внимание к конформности дозовых распределений, градиенту дозы за пределами мишени, интегральным нагрузкам на головной мозг и другим дозиметрическим характеристикам плана облучения [6]. В тоже время, повышение селективности облучения в большинстве случаев ведет к увеличению продолжительности лечения, возрастанию фоновых дозовых нагрузок на тело пациента и амортизации аппарата.

В современных аппаратах для стереотаксического облучения используются различные способы подведения дозы, обеспечивающие прецизионность и селективность облучения. Разработано большое количество методик формирования дозовых распределений, позволяющих добиться максимального совпадения объема тканей, получающего предписанную изодозу, с объемом мишени. Особую проблему представляет планирование и облучение множественных очагов. При лечении такой патологии на классических изоцентрических установках, необходимо, смещая пациента, последовательно помещать в изоцентр все мишени. При этом вся процедура позиционирования и навигации проводится заново для каждого изоцентра. В последние годы производителями техники для стереотаксической лучевой терапии разработаны специальные программные приложения, позволяющие на установках с многолепестковым коллиматором и возможностью обратного планирования облучать несколько мишеней с одним изоцентром. Аппарат КН не является изоцентрическим, поэтому на нем возможно подведение дозы ко всем очагам без изменения положения пациента. При любой методике формирования дозовых распределений для множественных мишеней, нагрузка на нормальные ткани является интегральной величиной от нагрузок, возникающих при облучении каждого из очагов, и, в большинстве случаев, достаточно высока.

При принятии решения о выборе аппарата и технологии облучения, необходимо иметь представление о преимуществах и недостатках той или иной установки для данного пациента, учитывая особенности его патологии (объема, количества и формы очагов, их расположения относительно критических структур, общего состояния пациента и др.).

В данной работе оцениваются дозиметрические показатели качества дозовых распределений, полученных на аппаратах КиберНож и ГаммаНож, при облучении множественных очагов (метастазов). Особое внимание уделяется распределению дозы за пределами мишеней и дозовым нагрузкам на нормальные ткани мозга.

Материал и методы

Установки для стереотаксического облучения

Аппарат КиберНож (Assura, США) – это роботизированная система для проведения стереотаксического облучения доброкачественных и злокачественных новообразований, сосудистых и функциональных патологий. КН состоит из компактного линейного ускорителя электронов с номинальной энергией тормозного излучения 6 МэВ, установленного на роботизированном манипуляторе с 6 степенями свободы. Формирование дозовых распределений осуществляется суперпозицией большого количества круглых пучков тормозного излучения. В отделении радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии для формирования полей используется набор, состоящий из 12 круглых коллиматоров с диаметром от 5 до 60 мм. При облучении интракраниальных патологий, голова пациента во время лечения располагается на индивидуально подобранном подголовнике и закреплена термопластической маской. Отсутствие жесткой фиксации даже при радиохирургическом облучении компенсируется отслеживанием положения мишени в течение всего сеанса облучения с помощью системы рентгеновской навигации. План облучения в системе MultiPlan создается в результате решения обратной задачи оптимизации интенсивности пучков для заданного набора направлений облучения. Отсутствие понятия изоцентра, по сравнению с конвенциональными установками, позволяет облучать одновременно большое количество мишеней без значительного усложнения планирования и последующего процесса облучения.

Аппарат ГаммаНож (модель Perfexion, Elekta) представляет собой установку с 192 постоянными источниками фотонного излучения, фиксировано расположенных в защитном кожухе. Пучки, создаваемые источниками, пересекаются в геометрическом изоцентре аппарата, создавая дозовое распределение с формой, близкой к сферической, с радиусами 4, 8, 16 мм по 50 % изодозе. Источники расположены на расстоянии 400 см от геометрического изоцентра по полусфере, за исключением полюса, что позволяет избежать пучков, направленных вдоль тела пациента, в том числе вдоль позвоночника. Материалом источников излучения является радионуклид ^{60}Co с периодом

полураспада $T_{1/2}=5,271$ года, излучающий по 2 гамма-кванта на распад со средней энергией 1,25 МэВ каждый. Суммарная активность источников в момент установки в аппарат порядка 5,2 Ки, что даёт дозу около 3,3 Гр/мин. Перед началом лечения к голове пациента крепится стереотаксическая рама, задающая систему координат для определения положения мишени в пространстве. Кроме того, рама обеспечивает жесткую фиксацию головы, исключая малейшую возможность изменения ее положения в процессе лечения. Система планирования Leksell GammaPlan (LGP) позволяет с помощью подбора диаметров коллиматоров, расположений изоцентров и их весов (иными словами, относительного времени облучения каждого изоцентра) получать дозовые распределения сложной формы, соответствующей 3D-форме мишени, заданной контурами на цифровых снимках МРТ, КТ и/или ангиографии.

Отбор пациентов и методы исследования

В современной клинической практике принято считать, что при радиохирургии множественных новообразований в головном мозге ГН имеет существенные преимущества по сравнению с другими аппаратами благодаря более низким нагрузкам на нормальные ткани головного мозга. КН в соответствии со своими техническими особенностями тоже позволяет эффективно облучать множественные мишени, добиваясь при этом высокой селективности и прецизионности подведения дозы. Для объективной оценки преимуществ и недостатков двух различных стереотаксических систем при лечении множественных очагов было решено провести сравнение качества дозовых распределений, полученных при планировании одних и тех же пациентов на системах планирования MultiPlan и LGP.

Для данного исследования были отобраны 13 пациентов с множественными метастазами (≥ 4) в головной мозг, которые получили радиохирургическое лечение в отделении радиологии НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко на установке КиберНож в период с 23.05.2014 г. по 26.11.2014 г. В табл. 1 приводится статистика по количеству метастазов на одного больного.

Для проведения достоверного сравнительного анализа, контуры мишеней и критических структур вместе с КТ- и МРТ-исследованиями пациентов были переданы из системы планирования MultiPlan в LGP. После этого со-

Таблица 1

Статистические данные по метастазам

Суммарное количество очагов	Степень встречаемости среди выборки пациентов, %
4	5 (38,5)
5	5 (38,5)
6	1 (7,7)
8	1 (7,7)
9	1 (7,7)
Σочагов = 68	

ставлялся план облучения тех же очагов, но на аппарате ГН. Доза предписывалась таким образом, чтобы 100 % объема мишени охватывалось одинаковой дозой на обоих аппаратах. Планы облучения оптимизировались с учётом нагрузок на критические структуры, такие как зрительные нервы, хиазма, ствол мозга и т.д.

У некоторых из исследуемых пациентов несколько очагов были расположены настолько близко, что при планировании в LGP их объединяли в один объём (совокупность). В результате этого расчет показателей качества облучения мишеней проводился для 62 очагов.

Дозиметрические характеристики облучения мишени и здоровых тканей

В данной статье приводится только краткие определения и основные формулы для расчета дозиметрических характеристик планов облучения, применявшихся в исследовании. Более подробно этот материал изложен в работе [7].

Индекс гомогенности (HI) характеризует перепад дозы в мишени:

$$HI = ((D_{5\%} - D_{95\%}) / D_{pr}) \times 100 \%. \quad (1)$$

В мировом клиническом сообществе не существует однозначного мнения по рекомендованному уровню индекса гомогенности [8–9].

Покрытие (CO) – это отношение объёма мишени, охватываемого предписанной изодозой (TV_{pr}) ко всему объёму мишени TV [8–9]:

$$CO = (TV_{pr} / TV) \times 100 \%. \quad (2)$$

Индекс конформности RTOG (CI_{RTOG}) равен отношению объёма тканей, получающих $D \geq D_{pr}$ (V_{pr}), к объёму мишени TV [1, 2]:

$$CI_{RTOG} = V_{pr} / TV \quad (3)$$

В соответствии со стандартами RTOG план лечения является приемлемым, если $1 \leq CI_{RTOG} \leq 2$.

Модифицированный индекс конформности (mCI), определяющийся отношением объёма тканей, получающих $D \geq D_{pr}$, к объёму мишени, вписанному в D_{pr} [2]:

$$mCI = V_{pr} / TV_{pr}. \quad (4)$$

Новый индекс конформности (nCI), автоматически рассчитывается для всех мишеней в системе MultiPlan [2, 11]:

$$nCI = CI_{RTOG} / CO^2 = (V_{pr} \cdot TV) / TV_{pr}^2 = 1 / PCI. \quad (5)$$

Для идеального плана необходимо выполнение условия $1 < nCI < 1,18$ [11].

Градиентный индекс (GI) характеризует расстоянием, на котором происходит уменьшение дозы от D_{pr} , до уровня, при котором не ожидаются неблагоприятные эффекты для здоровья пациентов – $D_{pr}/2$:

$$GI_{50} = V_{pr/2} / V_{pr}, \quad (6)$$

где V_{pr} – объём тканей с $D \geq D_{pr}$, $V_{pr/2}$ – объём тканей с $D \geq D_{pr/2}$.

Рекомендуемое значение $GI_{50} \leq 3$ [10–11]. Существует также индекс GI_{25} – отношение $V_{pr/4}$ к V_{pr} [2].

Наиболее распространенными и широко используемыми показателями уровня дозовых нагрузок на нормальные ткани головного мозга являются объёмы тканей, получающих 10 и 12 Гр (V_{10} , V_{12}). Также используются показатели V_{10net} и V_{12net} – это объём нормальных тканей (исключая объём мишеней), получающий 10 и 12 Гр соответственно [6].

Основным источником информации для определения всех дозиметрических характеристик планов является гистограмма доза–объём (ГДО). В процессе расчета возникает необходимость обработки большого массива данных. Для этого было создано собственное программное обеспечение для автоматического расчета необходимых показателей. Это позволило при необходимости корректировать систему запросов и проанализировать большее количество параметров.

Таблица 2

Результаты сравнительной оценки конформности для различных объёмов очага, $\bar{X} \pm m$

Параметр			CI_{RTOG}	mCI	PCI
Объём	[0,01; 0,1) см ³	ГН	1,523 ± 0,094	1,529 ± 0,093	1,535 ± 0,092
		КН	1,623 ± 0,166 $p=0,35$	1,623 ± 0,166 $p=0,35$	1,623 ± 0,166 $p=0,35$
	[0,1; 0,2) см ³	ГН	1,430 ± 0,063	1,440 ± 0,064	1,451 ± 0,064
		КН	1,504 ± 0,072 $p<0,05$	1,504 ± 0,072 $p<0,05$	1,504 ± 0,072 $p<0,05$
	[0,2; 1,0) см ³	ГН	1,328 ± 0,091	1,396 ± 0,058	1,364 ± 0,045
		КН	1,443 ± 0,095 $p<0,01$	1,443 ± 0,095 $p<0,01$	1,443 ± 0,095 $p<0,01$
	[1,0; 6,0) см ³	ГН	1,198 ± 0,082	1,228 ± 0,078	1,262 ± 0,075
		КН	1,313 ± 0,079 $p<0,01$	1,313 ± 0,079 $p<0,05$	1,313 ± 0,079 $p<0,05$

Здесь и далее p – уровень статистической значимости различий между значениями параметров, полученными с использованием аппаратов ГН и КН

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ дозиметрических параметров в зависимости от объёма очага

В ходе исследования было проанализировано 68 очагов различного объёма. С целью выявления преимуществ и недостатков аппаратов при планировании определённого размера мишени вся выборка была разделена на 4 группы:

1. [0,01; 0,1) см³;
2. [0,1; 0,2) см³;
3. [0,2; 1,0) см³;
4. [1,0; 6,0) см³.

Конформность

Согласно полученным данным для группы 1 статистических различий в индексах конформности не выявлено (табл. 2). Следует подчеркнуть, что по критериям RTOG все планы соответствуют рекомендациям [11] (CI_{RTOG} не выходит из диапазона (0,9;2,5)), однако для mCI и pCI имеет место расхождение с требуемыми значениями для обеих модальностей.

Данный результат может быть объясним неоптимальным соотношением размера мишени и коллиматора. В группе 1 объём очага, фиксируемый в LGP, равнялся $0,060 \pm 0,006$ см³, в MultiPlan – $0,061 \pm 0,012$ см³. Таким образом, если рассматривать очаг в приближении сферы, то его диаметр составит ~4,85 мм при условии, что минимальный диаметр коллиматора для ГН и КН – 4 и 5 мм соответственно. В таком слу-

чае мы имеем завышенный $V_{\text{пр}}$ а именно равный $0,092 \pm 0,012$ см³ (ГН) и $0,100 \pm 0,011$ см³ (КН), который в свою очередь, поднимает значение индексов конформности (согласно формулам 4 и 5).

Для всех остальных групп ГН демонстрирует более конформное дозовое распределение по сравнению с КН. Результат может быть связан с числом направлений облучения. В нашей работе для КН максимальное число пучков не превысило 262 на план. В расчете на одну мишень это число будет значительно меньше, в то время как при облучении на ГН одним шотом мишени малого размера мы сразу имеем порядка 200 направлений подведения дозы. Чем больше объём мишени, тем большим количеством пучков/"шотов" (рис. 1) она облучается. Для крупных очагов на LGP планирование ведётся с использованием нескольких шотов, что уже близко к 1000 направлений на мишень.

Гомогенность

КН демонстрирует более низкий уровень гомогенности (НГ не превышает 20 %) (табл. 3), что объяснимо неизоцентрической геометрией облучения и гибкой системой планирования подведения дозы. В мировом клиническом сообществе не существует однозначного мнения по поводу уровня гомогенности. Некоторые считают, что гетерогенность дозы приводит к повышенному риску осложнений, другие же поясняют, что подобная корреляция может быть только при условии неконформного дозового распределения. Иными словами, если распределение обладает достаточно высокой отно-

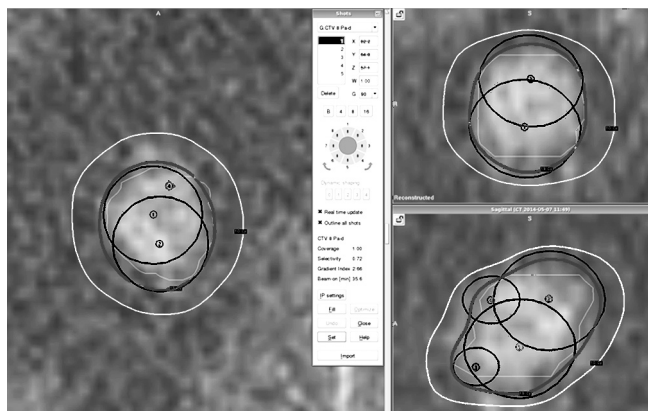


Рис. 1. Планирование на LGP. Черными кругами изображены «шоты»; серый контур – линия предписанной изодозы; белый контур – 10 Гр

сительно мишени конформностью, то горячее пятно (вследствие разнородности дозы) является приемлемым, так как находится внутри объема мишени. Так в отчете RTOG 9005 сообщается, что у пациентов, пролеченных с использованием линейных ускорителей электронов (ЛУЭ), риск локального роста опухоли в 2,84 раза выше, чем у пациентов, пролеченных на ГН. Данное наблюдение позволило авторам прийти к следующему предположению, что “GammaKnife may have effectively boosted the central, hypoxic, more radioresistant portion of the tumor, accounting for the better local control ... one possible explanation lies in the inherent inhomogeneity that exists in the dosimetry of GK radiosurgery” [11].

Покрывание

При сравнении планов для двух аппаратов покрытие не являлось самым информативным показателем, так как при планировании физик в первую очередь старается получить его высокое значение (табл. 3).

Градиент дозы

Градиентный индекс в дозовых распределениях на ГН для всех объемов, в отличие от КН, согласуется с рекомендациями [11]. Вместе с тем при переходе от группы 1 к группе 4 его значение снижается (табл. 4). Такая динамика является положительной, так как градиент дозы есть не что иное, как расстояние, на котором доза уменьшается от предписываемого значения до такого её уровня, при котором не прогнозируется неблагоприятных эффектов для здоровья человека. Градиент дозы за пределами мишени напрямую зависит от градиента внутри ее. Так как гомогенность снижается (табл. 3), это приводит к увеличению градиента при росте объема очага как для КН, так и ГН (табл. 4).

Сравнительный анализ дозиметрических параметров в зависимости от количества очагов

Так как в работе анализируются дозовые распределения при стереотаксическом облучении пациентов с разным количеством очагов ($N \geq 4$), то интересно исследовать влияние N на характеристики качества планов для аппаратов ГН и КН, а также проследить динамику изменения дозиметрических показателей с увеличением N .

Таблица 3

Результаты сравнительной оценки гомогенности и покрытия для различных объемов очага, Ме (Q1–Q3)

Параметр		НН, %		СО, %	
Объём	[0,01; 0,1] см ³	ГН	60,44 (7,561 – 90,96)	ГН	99,74 (99,41 – 100,0)
		КН	13,84 (9,786 – 19,18) $p < 0,05$	КН	100,0 (100,0 – 100,0) $p = 0,59$
	[0,1; 0,2] см ³	ГН	61,29 (11,32 – 88,00)	ГН	99,43 (99,23 – 99,67)
		КН	15,24 (11,62 – 22,56) $p < 0,01$	КН	100,0 (100,0 – 100,0) $p = 0,40$
	[0,2; 1,0] см ³	ГН	62,43 (35,18 – 81,48)	ГН	99,48 (98,90 – 99,61)
		КН	18,25 (13,82 – 24,30) $p < 0,001$	КН	100,0 (100,0 – 100,0) $p = 0,19$
	[1,0; 6,0] см ³	ГН	76,39 (69,29 – 106,2)	ГН	98,81 (98,32 – 99,55)
		КН	19,34 (16,39 – 27,04) $p < 0,001$	КН	100,0 (100,0 – 100,0) $p = 0,11$

Таблица 4

Результаты сравнительной оценки градиентного индекса GI_{50} для различных объемов очага, Ме (Q1–Q3)

Параметр			GI_{50}
Объем	[0,01; 0,1) cm^3	ГН	3,037 (2,829 – 4,048)
		КН	8,022 (6,103 – 10,32) $p < 0,05$
	[0,1; 0,2) cm^3	ГН	3,027 (2,939 – 3,395)
		КН	5,966 (4,701 – 7,354) $p < 0,01$
	[0,2; 1,0) cm^3	ГН	2,865 (2,631 – 3,254)
		КН	5,511 (4,855 – 5,907) $p < 0,01$
	[1,0; 6,0) cm^3	ГН	2,834 (2,666 – 3,185)
		КН	4,171 (3,964 – 5,106) $p < 0,001$

Таблица 5

Данные по объемам для различного суммарного количества очагов

Параметр	Аппарат	ГН	КН	ГН	КН
Количество очагов (N)		4		5–9	
TV, cm^3		3,777 ± 0,980	3,788 ± 1,045 $p < 0,01$	3,642 ± 0,611	3,742 ± 0,659 $p < 0,01$
V_{pr}, cm^3		4,341 ± 1,010	5,056 ± 1,923 $p < 0,01$	4,612 ± 1,032	5,506 ± 1,038 $p < 0,01$

С этой целью все объемные параметры и индексы, были рассчитаны на весь план в целом (табл. 5).

При лечении множественных интракраниальных метастазов на ГН рекомендуется вписывать мишень в 45–55 % от максимума дозы. Для КН – в 75–85 % от максимума дозы.

Таким образом, перепад дозы в мишени для ГН составляет примерно 50 %, а для КН – примерно 20 %, что объясняет разницу в индексах гомогенности. Но более высокий градиент дозы в мишени на ГН дает возможность добиться ее более резкого падения и за пределами облучаемого очага (табл. 6). Таким образом,

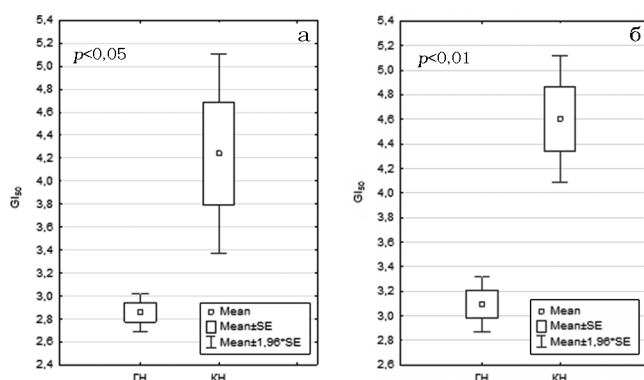


Рис. 2. Распределение градиентного индекса GI_{50} для ГН и КН в случае: а – 4 очагов, б – 5–9 очагов.

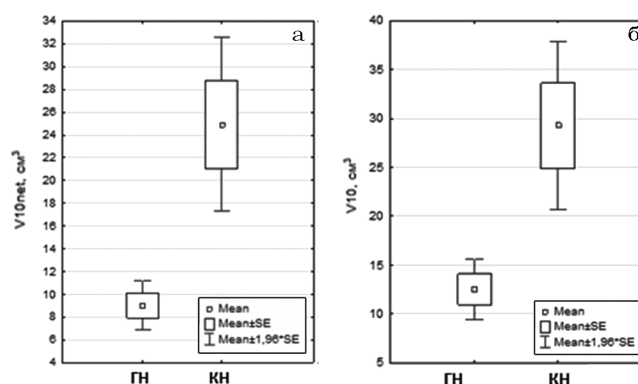


Рис. 3. Распределение объема тканей, получающий 10 Гр: а – за исключением очагов, б – включая очаги.

Таблица 6

**Результаты сравнительной оценки характеристик плана облучения
для аппаратов ГаммаНож и КиберНож, Me (Q1–Q3)**

Аппарат	ГН	КН	ГН	КН
Параметр				
Количество очагов	4		5–9	
D_{br} , Гр	20,05 (18,20 – 20,75)		19,65 (17,15 – 20,45)	
Изодоза предписания дозы, %	51,00 (50,00 – 77,50)	75,00 (68,50 – 76,00) $p < 0,01$	50,00 (43,50 – 78,50)	73,00 (70,00 – 76,00) $p < 0,001$
HI, %	62,22 (18,02 – 78,04)	21,93 (20,16 – 23,75) $p < 0,001$	61,14 (21,31 – 94,01)	21,85 (16,68 – 25,34) $p < 0,001$
CO, %	99,76 (98,41 – 99,86)	100,0 (100,0 – 100,0) $p = 0,13$	99,13 (98,82 – 99,61)	100,0 (100,0 – 100,0) $p = 0,23$

при радиохирургии на ГН градиент дозы выше, а градиентный индекс, соответственно, ниже, чем на КН (рис. 2). Это подтверждается значениями V_{10} и V_{10net} (рис. 3).

При переходе от группы с $N=4$ к группе с $N=(5-9)$ значение GI_{50} увеличивается и не удовлетворяет рекомендациям [11]. Однако, во-первых, не стоит забывать, что данный документ является набором рекомендаций, от которых мы имеем право отходить в нестандартных ситуациях. Во-вторых, в работе [11] не имеется чётких требований по качеству планирования именно в случае множественных новообразований. А так как ни у одного из исследуемых пациентов не наблюдалось осложнений, допустимые пределы для значений градиентного индекса можно расширить (для $N \geq 4$).

В соответствии с RTOG [1] конформность находится на приемлемом уровне для планов с любым суммарным числом мишеней (от 4 до 9 включительно). Тем не менее, анализ конформности стоит проводить в первую очередь по PCI, наиболее показательному и унифицированному индексу. В нашем исследовании его значение превышало 1,2 для всех степеней множественности мишеней. При этом в группах не наблюдалось статистических различий для аппаратов ГН и КН. В целом, ГН показывает более конформные планы по сравнению с КН. Одной из потенциальных причин этого является более низкая изодоза предписания и существенно большее число направлений подведения дозы (табл. 6).

При увеличении числа мишеней до 5–9 конформность плана снижается (табл. 7, 8).

Это в первую очередь связано с необходимостью сократить время лечения. Чем больше мишеней, тем дольше будет происходить облучение, и пациент начнет испытывать неудобства. Использование коллиматора большего размера позволяет сократить время лечения, благодаря увеличению КПД работы аппарата и уменьшению количества пучков. При этом очевидно, что объём PV увеличится.

Таблица 7

**Результаты сравнительной оценки
показателей конформности планов
облучения 4 очагов, Me (Q1–Q3)**

Параметр	ГН	КН
CI_{RTOG}	$1,151 \pm 0,023$	$1,332 \pm 0,066$ $p < 0,05$
mCI	$1,199 \pm 0,027$	$1,332 \pm 0,066$ $p < 0,05$
PCI	$1,211 \pm 0,036$	$1,332 \pm 0,066$ $p = 0,25$

Таблица 8

**Результаты сравнительной оценки
показателей конформности планов
облучения (5–9) очагов, Me (Q1–Q3)**

Параметр	ГН	КН
CI_{RTOG}	$1,263 \pm 0,022$	$1,471 \pm 0,074$ $p < 0,01$
mCI	$1,288 \pm 0,028$	$1,471 \pm 0,074$ $p < 0,05$
PCI	$1,319 \pm 0,050$	$1,471 \pm 0,074$ $p = 0,24$

Показатели V_{10} и V_{10net} позволяют прогнозировать риск осложнений со стороны нормальных тканей мозга после проведения радиохирургии. По нашим данным, ГН демонстрирует гораздо более низкие показатели нагрузок на здоровые ткани по сравнению с КН (рис. 3).

Выводы

При объемах очагов $[0,01; 0,1]$ см³ статистически достоверные различия параметров конформности, полученных на аппаратах ГН и КН, отсутствуют. При объемах $[0,1; 6]$ см³ ГН демонстрирует более конформное распределение. При лечении очагов малого объема качество планов для ГН и КН является идентичным, в случае же крупных метастазов предпочтительнее лечение на ГН.

Для всех групп объемов КН имеет однородное дозовое распределение, в то время как ГН – высокий градиент дозы, согласующийся с низкими показателями V_{10} и V_{10net} , что, безусловно, является преимуществом в случаях, когда метастаз расположен в непосредственной близости с критическими структурами.

Вне зависимости от суммарного количества очагов (N) индексы конформности nCI для аппаратов ГН и КН не различаются, однако по критериям RTOG конформность при всех N для ГН лучше, чем для КН.

При $N=4$ и $N=(5-9)$ КН показывает более однородное распределение дозы внутри мишени, а ГН имеет более высокий градиент дозы. При большом числе крупных мишеней и приближении к толерантным уровням дозовых нагрузок на мозг предпочтителен выбор лечения на ГН.

Список литературы

1. Sio T.T., Jang S., Lee S., Curran B. Comparing GammaKnife and CyberKnife in patients with brain metastases // J. Appl. Clinical Med. Phys. 2014. Vol. 15. № 1. P. 14.
2. Gaspar L., Scott C., Rotman M. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 37. № 4. P. 745–751.
3. Mintz A.P., Perry J., Cairncross G., Chambers A. Management of Single Brain Metastases // Practice Guideline Report. Vol. 9. P. 1.
4. Bradley K.A., Mehta M.P. Management of brain metastases // Seminars oncology. 2004. Vol. 31. № 5. P. 693–701.
5. Mehta M.P., Tsao M.N., Whelan T.J. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases // J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 63. № 1. P. 37–46.
6. Emami B., Liman J., Brown A. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991. Vol. 21. № 1. P. 109–122.
7. Антипина Н.А., Кузнецова А.С., Уразова К.А., Голанов А.В. Оценка и сравнение дозиметрических параметров планов стереотаксического облучения новообразований головного мозга на установках Кибернож и Новалис // Мед. физика. 2016. № 2(70). С. 58–68.
8. Kataria Tejinder, Sharma Kuldeep, Subramani Vikraman et al. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments // J. Med. Phys. 2012. Vol. 37. № 4. P. 207–213.
9. Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D. What is the effect of dose inhomogeneity in radiosurgery? // In: International stereotactic radiosurgery society. 3rd meeting. Ed. by D. Kondziolka. Madrid, 1997. P. 206–213.
10. Paddik I., Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index // Spec. Suppl. 2006. Vol. 105. № 7. P. 194–201.
11. Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 47. № 2. P. 291–298.

DOSIMETRIC CHARACTERISTICS OF PLANS RADIOSURGICAL TREATMENT OF MULTIPLE BRAIN METASTASES ON CYBERKNIFE AND GAMMA KNIFE

N.A. Antipina, K.A. Urazova, M.V. Yahina, A.V. Golanov, E.R. Vetlova

N.N. Burdenko Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia

The aim of the study was to assess the quality of plans and comparison of the dosimetric parameters of dose distributions for the radiosurgery of multiple brain metastases on CyberKnife (CK) and Gamma-Knife (GK). 13 patients with multiple brain metastases ($N \geq 4$) treated with radiosurgery were selected for the investigation. Contours of targets and critical structures according to CT and MRI data were transferred from MultiPlan to GammaPlan. The value of dose, covering 100 % of target volume, was equal for both devices. Following characteristics were calculated from dose-volume histogram (DVH): homogeneity index (HI), coverage (CO), indexes of conformity (CI_{RTOG} , nCI), gradient index (GI_{50} , GI_{25}) and doses in normal tissues (V_{10} , V_{12} , V_{10net} , V_{12net}). The original software was developed for the automate DVH processing. Following results we achieved while comparing indicators calculated for two devices. 1. Depending on the targets volume: for volume $[0.001; 0.1]$ cm³ statistically reliable difference for CI_{RTOG} , nCI was no obtained; for volume $[0.1; 6]$ cm³ GK dose distribution is more conformal. For all target volumes CK gives more homogeneous dose distributions in target; the GK dose heterogeneity in target is accompanied by high dose gradient out of the target and lower V_{10} and V_{10net} values. 2. Independently on the total number of lesions (N): nCI values are equal for CK and GK, however CI_{RTOG} conformity is better on GK. For all N dose distribution in target is more homogeneous on CK, while dose gradients are higher on GK allowing more effective irradiation dose decreasing in brain.

Key words: radiosurgery, CyberKnife, Gamma-Knife, DVH, index of conformity, gradient index, MTS

E-mail: nantipina@nsi.ru