

ЭКСТРАКРАНИАЛЬНАЯ ДОЗА ОБЛУЧЕНИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ РАДИОИНДУЦИРОВАННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ: НАСТАЛО ВРЕМЯ УСТАНОВИТЬ РЕФЕРЕНСНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ?*

I. Paddick¹, A. Cameron², A. Dimitriadis¹

¹ Queen Square Radiosurgery Centre,

National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK

² Bristol Haematology and Oncology Centre, Bristol, UK

Цель: Измерение экстракраниальных доз после стереотаксической радиохирургии (СРХ) на аппарате Gamma Knife Perfexion (ГКР) и моделирование рисков развития злокачественных новообразований после СРХ на различных аппаратах.

Методы: Для 20 пациентов, проходивших СРХ на аппарате ГКР, были измерены дозы облучения на расстояниях 18, 43 и 75 см от мишени, что соответствует расположению щитовидной железы, молочных желёз и половых желёз. Для оценки дополнительных рисков развития злокачественных опухолей в течение жизни после облучения использовали калькулятор RadRAT Национального института рака (NCI). Созданы модели для пяти возрастных групп для обоих полов.

Результаты: Значения медианы экстракраниальных доз после СРХ на аппарате ГКР составили 0,04, 0,008 и 0,002 % от предписанной дозы на расстоянии в 18, 43 и 75 см от изоцентра. Сравнение с литературными данными показало, что экстракраниальная доза была наименьшей при использовании ГКР, далее по возрастанию идут ЛУЭ с микро-МЛК, затем ЛУЭ с коническими коллиматорами и КиберНож. Оценочные риски развития радиоиндуцированных злокачественных опухолей в течение жизни у пациентов, которым проводили СРХ в возрасте 5–45 лет, составили 0,03–0,88, 0,36–11, 0,61–18 и 2,2–39 % для ГКР, ЛУЭ с мМЛК, ЛУЭ с конусом и КН соответственно.

Выводы: Проведено сравнение экстракраниальных доз облучения на разных аппаратах. Количественно оценены риски развития радиоиндуцированных злокачественных новообразований в течение жизни, которые различаются в зависимости от используемого аппарата. Это необходимо учитывать при лечении лиц детского и юношеского возраста с применением СРХ. Предложена концепция референсного терапевтического уровня (РДУ), сходная с принятым в лучевой диагностике референсным диагностическим уровнем (РДУ).

Ключевые слова: стереотаксическая радиохирургия, экстракраниальная доза, ГаммаНож, КиберНож, линейный ускоритель электронов, радиоиндуцированная злокачественная опухоль, радиационный риск

DOI: 10.52775/1810-200X-2021-91-3-33-45

* – От редакции журнала “The Acta Neurochirurgica” получено разрешение на опубликование переведенной на русский язык статьи, напечатанной ранее в указанном журнале на английском языке

Частично данная статья была представлена на 13-й Конференции международного стереотаксического общества – Монтре, май 2017 г., как доклад “Риски экстракраниальных вторичных опухолей после радиохирургических воздействий: сравнение различных клинических платформ”, авторы – Alison L Cameron, Alexis Dimitriadis, Ian Paddick.

Данная статья является частью тематической подборки работ по опухолям мозга.

Введение

Интракраниальная стереотаксическая радиохирurgia (СРХ) – это апробированный и активно развивающийся метод лечения целого ряда различных доброкачественных заболеваний, включая невриномы слухового нерва, менингиомы, аденомы гипофиза и артериовенозные мальформации (АВМ). Но главным образом лечение методом СРХ проводится у всё большего числа пациентов с метастазами в головном мозге. К известным современным аппаратам и методам выполнения (платформам) для СРХ относятся ГаммаНож (ГН) (GammaKnife – Elekta АВ, Стокгольм), линейные ускорители электронов (ЛУЭ), позволяющие проводить стереотаксическое облучение, в частности, Novalis (BrainLab GmbH, Германия) и TrueBeam или Edge производства Varian (Varian Inc., США), а также КиберНож (CyberKnife – Accuray Inc., Sunnyvale, США). Указанные платформы отличаются по энергии пучка, а также по конструкции систем коллимации и ориентации пучка, по методам визуализации и иммобилизации. Это приводит к различию в утечке и рассеянии излучения, которое поглощается организмом пациента. Опубликованные данные для ГаммаНожа (GKP) основаны на однократном облучении антропоморфного фантома, так что многие данные для этой платформы до сих пор неизвестны [1].

Развитие радиационно-индуцированных злокачественных новообразований принято определять как риск воздействия ионизирующего излучения. Ранее подвергавшаяся сомнению связь между низкими дозами радиации и развитием злокачественных новообразований в настоящее время считается четко установленным фактом благодаря данным о лицах, переживших атомную бомбардировку, о рабочих предприятий атомной промышленности, о пациентах, проходивших курсы лучевой тера-

пии, а также о детях и подростках, которым проводилась компьютерная томография [2–6]. Изучено влияние КТ- сканирования на выборке около 11 млн детей и подростков в Австралии [5]. Доля подвергшихся воздействию ионизирующего излучения при КТ-исследовании в расчётной дозе 4,5 мЗв за процедуру, составила 6,2 %. Это стало причиной 608 дополнительных случаев рака в среднем за 9,5 лет наблюдений, что составляет 9,4 дополнительных случаев рака на 100 тыс. человеко-лет в группе риска [5]. Эти данные соответствуют модели оценки рисков развития онкологических заболеваний в течение жизни после воздействия ионизирующего излучения, созданной Агентством по защите здоровья населения (Health Protection Agency) и Международной комиссией по радиологической защите (International Commission of Radiological Protection). Расчётные показатели меняются в зависимости от возраста, пола, дозы и облучаемой зоны, при этом максимальный риск выявляется у самых юных пациентов женского пола [7].

Объёмы облучения при СРХ невелики. Это приводит к небольшим и оправданным с точки зрения контроля заболевания рискам развития радиационно-индуцированных опухолей [8]. Однако небольшая лучевая нагрузка экстракраниальной дозы для остальных областей тела пациента, возникающей из-за утечки и рассеяния излучения, приводит к повышению онкологических рисков для всего организма в целом.

Стереотаксические методы лечения, как правило, требуют большого числа мониторинговых единиц (МЕ) по сравнению со стандартными методами лучевой терапии. Как следствие, увеличиваются утечки и рассеяние излучения со стороны головки ускорителя и системы коллимации, что приводит к увеличению дозы, полученной всем телом. Всё это дополнительно усугубляется повышенной сложностью плана лечения, что ведёт к увеличению числа МЕ [9].

После лечения на платформе СРХ ожидаемая продолжительность жизни у многих пациентов остаётся в пределах нормы, поэтому отдаленные побочные эффекты терапии потенциально могут серьёзно повлиять на выживаемость. Это особенно важно для лиц, получивших СРХ в детском или юношеском возрасте, поскольку в этом случае пациенту предстоит прожить много десятилетий с возможностью столкнуться с последствиями проведенной терапии. Общие риски зависят от полученной те-

лом дозы, пола и возраста пациента, а также от наследственно обусловленного уровня радиочувствительности к указанным воздействиям. Хотя, как было показано, доза облучения всего тела отличается для различных платформ СРХ [1], оценка варибельности риска радиационно-индуцированных новообразований для СРХ пока не проводилась.

Представленная работа имеет две цели: задокументировать экстракраниальную дозу при проведении СРХ на платформе GKP, и сравнить риски развития индуцированных злокачественных опухолей после СРХ на различных аппаратах.

Материал и методы

Для измерения экстракраниальной дозы излучения на аппарате GKP для группы из 20 пациентов использовали индивидуальные дозиметры TMCР Genesis Ultra с четырьмя термолюминесцентными детекторами (ТЛД) Harshaw LiF:Mg,Cu,P, полученные у сертифицированной службы дозиметрического контроля (Mirion Technologies Inc., Беркшир, Великобритания). Дозиметры размещали спереди от оси тела пациента на расстояниях 18, 43 и 75 см ниже внутричерепной мишени, что представляло собой приблизительное расположение щитовидной железы, молочных желез и гонад. Регистрируемые дозы оценивали как долю в процентах от предписанной дозы. Эффективная глубина измерений составляла 1 см. Затухание показаний в данной системе минимальны и представляют собой линейную область от 1 мкГр до 10 Гр. Суммарная погрешность составила 5 %.

Для сравнения с экстракраниальными дозами на других стереотаксических аппаратах был проведен обзор публикаций PubMed. Проанализированы публикации, начиная с 1995 г., в которых изучались экстракраниальные дозы при применении радиохирургии (РХ). Экстракраниальные дозы для других аппаратов были построены на графиках как доля в процентах от предписанной дозы относительно расстояния от изоцентра, устраняя, таким образом, потенциальную систематическую погрешность, связанную с использованием разных предписанных доз в разных группах. Если данные были приведены как доза облучения органа, то для преобразования точки измерения в расстояние использовали положение ор-

гана у взрослого человека средних размеров. Близкие показатели расстояния в пределах 1 см округляли в большую сторону. При необходимости для сравнения использовали данные интерполяции.

Для расчёта риска экстракраниальных индуцированных новообразований после СРХ определяли расстояние от изоцентра в головном мозге до органа в теле средних размеров 5-летнего ребёнка и средних размеров взрослого для 14 органов у пациентов женского пола и для 12 органов у пациентов мужского пола. Затем рассчитывали дозы облучения каждого органа, полученные для предписанных доз 12,5 и 25 Гр на четырёх аппаратах (GKP, КН, ЛУЭ с конусным коллиматором и ЛУЭ с мМЛК), используя заранее подготовленные диаграммы для экстракраниальных доз. Для небольших органов, например, щитовидной железы, выбирали центральную точку, а распределение дозы в органе принимали за однородное. Для органов большего размера, в частности, лёгких, предполагалась однородная доза, а для расчётов использовали минимальную и максимальную дозы.

Риск развития солидной радиационно-индуцированной опухоли в течение жизни был оценен для мужчин и женщин в возрасте 5, 15, 25, 35 и 45 лет от момента облучения при помощи программы-калькулятора RadRAT Национального института рака (NCI) (вер. 4.1.1 для британской популяции, получившей облучение в 2017 г.) для четырёх облучающих аппаратов [10]. В этой программе используются модели расчётов рисков в течение жизни для 10 видов рака, включенных в отчёт Комитета BEIR VII Национальной академии наук, плюс дополнительно модели для ещё 5 видов рака, разработанные NCI [11]. В калькуляторе для расчёта повышения риска в течение жизни использованы методы моделирования Монте-Карло с выборкой латинского гиперкуба (LHS). Были исключены расчётные оценки для трёх дополнительных видов рака: рака мозга, поскольку оценка проводилась исключительно для экстракраниальных рисков; орофарингеального рака, поскольку ротоглотка располагается слишком близко к изоцентру и данные для дозы облучения этой области не были опубликованы; и “прочее”, поскольку расчёт дозы для “не-органа” не представляется возможным. Сделано допущение, что антропометрические показатели у лиц в возрасте 15–45 лет соответствуют таковым для условного взрослого человека.

Результаты

Измерены экстракраниальные дозы для 20 пациентов, получивших лечение на ГКР 1–6 интракраниальных мишеней с включением доброкачественных, злокачественных и функциональных мишеней с медианой дозы облучения 21 Гр (диапазон – 13–80 Гр). Результаты представлены в табл. 1. Средняя/медиана дозы, измеренные на расстояниях 18, 43 и 70 см в каудальном направлении от мишени, составила 0,044/0,040 %, 0,010/ 0,008 % и 0,002/0,002 % от предписанной дозы, соответственно.

Четыре публикации были идентифицированы как содержащие наиболее полные отчёты

об экстракраниальных дозах при применении современных радиохирургических платформ [9, 12–14]. Результаты представлены в табл. 2.

Расчёт рисков развития экстракраниальных злокачественных новообразований проведен для четырёх аппаратов – GammaKnife Perfexion, ЛУЭ Philips SL 75–5/Elektа с мМЛК и конусами и КиберНож (после модернизации системы экранирования). Экстракраниальные дозы показаны на рис. 1. Величина превышения риска появления новообразований менялась в зависимости от возраста, пола, предписанной дозы и облучающего аппарата. Минимальное превышение экстракраниальных онкологических рисков было отмечено для плат-

Таблица 1

Измеренные экстракраниальные дозы у 20 пациентов, пролеченных на аппарате Gamma Knife Perfexion

Локализация мишени, пролеченной при помощи СРХ	Предписанная доза, Гр	Доза на расстоянии 18 см ниже мишени, мЗв (% от предписанной дозы)	Доза на расстоянии 43 см ниже мишени, мЗв (% от предписанной дозы)	Доза на расстоянии 70 см ниже мишени, мЗв (% от предписанной дозы)
Менингиома	15	3,2 (0,02)	0,9 (0,006)	0,1 (0,001)
2 метастаза	22	9,9 (0,05)	3,4 (0,015)	0,1 (0,001)
5 метастазов	22	9,1 (0,04)	3,0 (0,013)	0,5 (0,002)
Вестибулярная шваннома	13	9,1 (0,07)	3,0 (0,023)	0,5 (0,004)
6 метастазов	25	5,1 (0,02)	2,4 (0,009)	0,3 (0,001)
2 метастаза	22,25	7,5 (0,03)	1,9 (0,007)	0,3 (0,001)
Аденома гипофиза	24	9,1 (0,04)	3,0 (0,012)	0,5 (0,002)
АВМ	18	4,8 (0,03)	0,9 (0,005)	0,2 (0,001)
Менингиома	15	9,1 (0,06)	3,0 (0,020)	0,5 (0,003)
АВМ	19	5,4 (0,03)	1,4 (0,008)	0,5 (0,003)
АВМ	21	9,6 (0,05)	1,2 (0,006)	0,3 (0,001)
Аденома гипофиза	25	9,7 (0,04)	1,5 (0,006)	0,6 (0,002)
Невралгия тройничного нерва	80	5,2 (0,01)	1,2 (0,002)	0,3 (0,0004)
Невралгия тройничного нерва	80	6,8 (0,01)	1,1 (0,001)	0,2 (0,0002)
АВМ	22	20,2 (0,09)	2,2 (0,010)	1,0 (0,004)
Менингиома	15	8,9 (0,06)	0,8 (0,005)	0,3 (0,002)
Менингиома	15	12,0 (0,08)	2,5 (0,016)	0,5 (0,003)
АВМ	25	7,0 (0,03)	0,8 (0,003)	0,4 (0,001)
Вестибулярная шваннома	13	9,3 (0,07)	2,0 (0,015)	0,4 (0,003)
Вестибулярная шваннома	13	8,2 (0,06)	1,0 (0,008)	0,4 (0,003)
Среднее		8,5 (0,044)	1,8 (0,010)	0,4 (0,002)
Медиана		9,0 (0,040)	1,7 (0,008)	0,4 (0,002)
Мин.		3,2 (0,006)	0,8 (0,001)	0,1 (0,0002)
Макс.		20,2 (0,092)	3,4 (0,023)	1,0 (0,004)

Таблица 2

Экстракраниальная доза в % от предписанной дозы при СРХ по литературным данным

Кранио-каудальное расстояние от мишени, см	ГКР [данное исследование]	ГКР [1]	Novalis [12]	ЛУЭ с мМЛК [11]	ЛУЭ с конусами [11]	Кибернож [9]	Кибернож [11]
Данные от:	20 пациентов	1 человеко-подобный фантом	40 пациентов	1 человеко-подобный фантом	1 человеко-подобный фантом	21 пациент	1 человеко-подобный фантом
15,5				0,9	1,26		0,418
18,0	0,044	0,077	0,331			2,1	
30,5		0,035		0,20	0,36		0,182
34,0			0,189			0,65	
43,0	0,010	0,013		0,092	0,174		0,154
53,0		0,0060		0,06	0,116		0,166
58,5						0,59	
70,0	0,002	0,0027	0,025				
75,5				0,026	0,052	0,47	0,116
80,5				0,022	0,044		0,116

Примечание: Курсивом представлены числа для реально определенных расстояний, цифры обычным шрифтом являются интерполяцией, сделанной в целях сравнения полученных

формы ГКР: 0,06–0,88 % у женщин и 0,03–0,29 % у мужчин в возрасте 5–45 лет, получивших при СРХ дозу облучения 12,5–25 Гр. Для ЛУЭ с мМЛК и конусным коллиматором показатель повышенного риска составил 0,78–11 % и 1,3–18 % (женщины) и 0,36–3,6 % и 0,61–6,0 % (мужчины). Для КН показатель повышенного риска составил 3,8–39 % (женщины) и 2,2–15 % (мужчины) (рис. 2).

Обсуждение

Для всех пациентов необходимо всестороннее обоснование использования ионизирующего излучения с учётом риска развития радиационно-индуцированных злокачественных опухолей. Сюда входит как решение об использовании лучевого воздействия для лечения заболевания, когда есть возможность использовать другие методы (например, хирургическое вмешательство), так и выбор аппарата для лечения пациента, что может повлиять на поглощённую дозу за пределами терапевтической мишени. Принципы радиологической защиты должны основываться на концепции о “разумно достижимом минимальном уровне”. Воздействие радиации должно ограничиваться минимальным разумно достижимым уровнем с целью минимизации указанного риска.

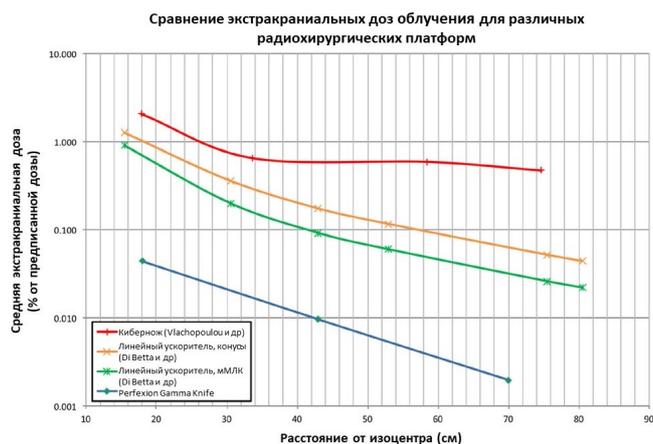


Рис. 1. Зависимость значения экстракраниальных доз облучения после интракраниальной лучевой терапии от расстояния до мишени для различных радиохирургических аппаратов: 1 – КиберНож, 2 – ЛУЭ, 3 – ЛУЭ с мМЛК, 4 – ГаммаНож

Интракраниальная СРХ применяется для лечения целого ряда доброкачественных заболеваний. Нейрохирургическое вмешательство часто представляется вполне доступной альтернативой, и для пациентов более молодого возраста, для которых риски радиационно-индуцированных опухолей являются наибольшими, это может стать предпочтительным методом лечения. Однако есть и пациенты, у кото-

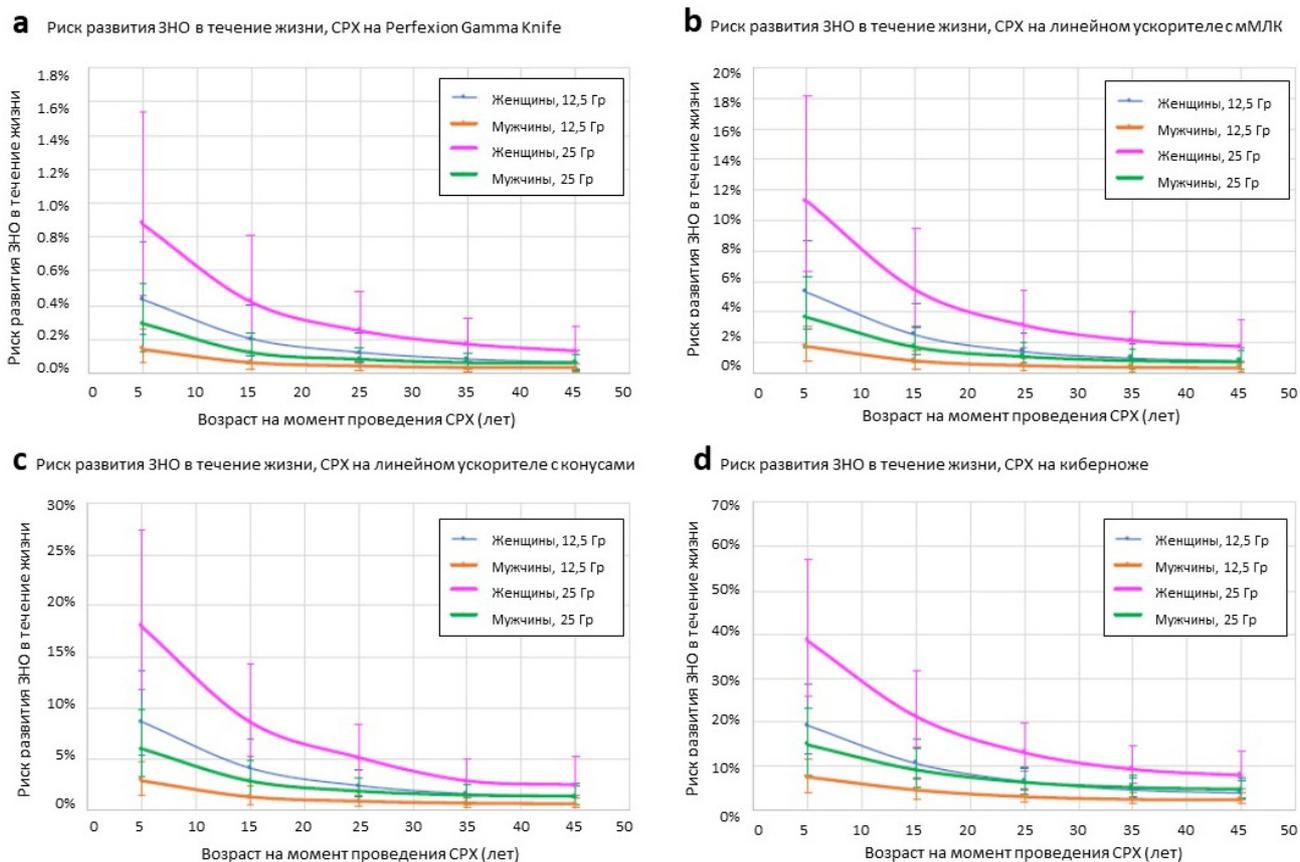


Рис. 2. Превышение риска экстракраниальных злокачественных новообразований в течение жизни после интракраниальной СРХ в возрасте 5–45 лет при применении 4 различных СРХ платформ и 2 значений предписанных доз облучения у лиц обоих полов: *a* – Gamma Knife Perfexion; *b* – линейный ускоритель, мМЛК; *c* – линейный ускоритель, конусы; *d* – Кибернож

рых риски после хирургического удаления достаточно велики, а соотношение польза–риск склоняет чашу весов в сторону СРХ. Часто для более молодых пациентов предполагается, что их ожидаемая продолжительность жизни будет сравнимой с таковой у здоровых сверстников, однако воздействие ионизирующего излучения может стать причиной повышения риска развития злокачественного новообразования как в зоне высоких доз облучения в области головного мозга, так и в зоне низких доз экстракраниально. До недавнего времени шли активные споры относительно влияния низких доз облучения на онкологические риски. Некоторые авторы высказывали предположение, что такое воздействие может иметь даже положительный эффект [15]. Однако данные масштабных исследований позволяют предположить, что любое ионизирующее излучение, даже в малых дозах, повышает риски развития злокаче-

ственных новообразований [5, 6, 16]. Линейная беспороговая модель оценки рисков является наиболее широко используемой в области радиологической защиты.

В данной работе мы показали, что экстракраниальная доза, полученная в ходе интракраниальной СРХ на платформе ГКР, является очень низкой. Средняя доза облучения щитовидной железы у взрослого пациента, пролеченного на системе СРХ, составляет 0,044 % (0,006–0,092 %) от предписанной дозы, и снижается до 0,002 % (0,0002–0,004 %) в области таза. Значения для конкретных пациентов могут изменяться до 20 раз. Однако это необходимо рассматривать в совокупности с величиной облучаемого объема, разброс для которых может различаться до пятидесяти раз. Более крупные мишени требуют применения коллиматоров большего размера и будут, таким образом, оказывать большее влияние на рассе-

янную в теле пациента дозу. Потенциальная вариабельность объёмов мишеней ограничивает возможности сравнения данных из публикаций, поскольку объёмы мишеней не были указаны. Число пациентов в каждой группе, позволяющее снизить влияние фактора выпадающих значений, составило 20 и 21 для ГКР и КН соответственно. Наши результаты очень похожи на ранее опубликованные данные о дозах для ГКР, в то время как дозы для ЛУЭ и КН также близки к приведенным в более ранних работах [13, 14, 17, 18]. Вероятно, это связано с тем, что на всех аппаратах, как правило, облучаются сходные по объёму мишени. Более того, в работе [9] отмечено, что влияние размера коллиматора на дозу ограничено областью менее чем 29 см вокруг мишени, что позволяет предположить, что размер мишени может повлиять только на дозу в области головы, шеи и верхних торакальных отделов [9]. Хотя наши данные и не позволяют установить функциональную зависимость между предписанной и экстракраниальной дозой, предписанная доза представляется удобной характеристикой, облегчающей сравнение различных платформ СРХ, хотя необходимо признать, что этот показатель может существенно различаться в зависимости от объёма мишени, её формы, конфигурации изоцентра и времени облучения.

Наши измерения для 20 пациентов, получивших лечение при различных условиях, повышают надёжность полученных данных. Основным слабым местом нашей методологии является то, что дозы облучения для внутренних органов экстраполируются по данным измерений ТЛД на поверхности, а не получены путем измерений внутри тела пациента. Проведение таких измерений *in vivo* достаточно сложно. Хотя измерения на антропоморфном фантоме могли дать данные по внутренним дозам в органах, мы приняли решение использовать внешние измерения на реальных пациентах, поскольку считаем такие данные более репрезентативными для учёта размера и формы тела реальных пациентов, которые могут существенно различаться. Предыдущие измерения экстракраниальной дозы на человекоподобном фантоме с облучением на том же аппарате позволили получить результаты, соответствующие нашим, что говорит о воспроизводимости результатов при использовании разных методик измерения [14].

Для конкретного типа терапии доза облучения органа будет зависеть от роста, а также

от формы тела пациента. Мы хотели оценить вариабельность дозы для среднего взрослого пациента, однако получили данные для пациентов с различной формой тела (и ростом). Это позволило получить диапазон значений доз для трёх фиксированных расстояний. Кроме того, методология нашего исследования очень похожа на исследования, с которыми мы сопоставляли наши результаты, что позволяет делать более значимое сравнение, руководствуясь предположением, что различие между дозой облучения на поверхности и дозой внутри органа похоже для всех платформ.

Как мы выяснили, экстракраниальная доза при СРХ внутри черепа изменяется в зависимости от целого ряда факторов. Одним из важных отличий является используемая для лечения платформа. Облучение на ГКР даёт экстракраниальную дозу примерно в 10 раз меньше, чем ЛУЭ, и в 100 меньше, чем КН (рис. 1).

В литературе имеются некоторые отличия в дозах, описанных для ЛУЭ и КН [9, 12, 13, 16, 17]. Мы взяли данные [12] для ЛУЭ, поскольку там автор фиксировал абсолютное расстояние до мишени. Дополнительные данные позволяют предположить схожую картину для ускорителей других типов [13, 16]. В нескольких исследованиях изучались различные составляющие дозы на периферии и действия, которые можно предпринять для её снижения [9, 17, 18].

Экстракраниальная доза формируется благодаря комбинации двух разных источников внешнего излучения. Во-первых, это рассеяние излучения внутри тела пациента, степень которого пропорциональна рассеивающему объёму/диаметру коллиматора. Во-вторых, это утечка и рассеяние со стороны системы доставки пучка. Последнее существенно зависит от используемого количества МЕ и времени облучения. Вклад от вышеуказанных компонент увеличивается при увеличении предписанной дозы.

Некоторые из этих параметров являются специфичными для пациента и не могут быть изменены, однако при использовании различных методов дозиметрического планирования можно наблюдать вариабельность экстракраниальной дозы. При облучении мишеней сложной формы можно использовать коллиматоры меньшего размера и большее число пучков для улучшения конформности облучения, что, в

свою очередь, может привести к увеличению вклада утечки в величину подводимой дозы.

Вероятно более значимым является изменение некопланарных пучков, которые могут направить больше излучения в сторону тела [9, 12, 17]. Если пучок или арка пучков входят в тело пациента через теменную область, первичное излучение воздействует на мишень, но также может воздействовать и на остальное тело.

Такую ситуацию следует по возможности избегать. При лечении на ЛУЭ авторы [12] использовали четыре некопланарных дуги, а их ориентация выбиралась таким образом, чтобы выходящий пучок не мог пройти через щитовидную железу. Такие же ограничения применяли при лечении на КН [12]. Авторы исследования [9] предположили, что дозы на область щитовидной железы в их работе были выше, поскольку они не определяли этот орган как структуру, которую необходимо обходить при облучении, хотя необходимо отметить, что в их планах число МЕ/Гр в среднем было также в 2,4 выше по сравнению с планами для КН в работе [12].

На аппарате GKP нет возможности направлять пучки вдоль оси тела пациента. Именно по этой причине в дополнение к более низкой энергии гамма-излучения ^{60}Co (1,25 МэВ) и 18-тонной защите, которая используется, поскольку облучение статическое, экстракраниальные дозы существенно снижены. Имеются и другие факторы, которые потенциально могут повлиять на экстракраниальную дозу при интракраниальной СРХ, такие как выбор МЛК или конусных коллиматоров, использование ЛУЭ без выравнивающих фильтров (FFF) и применение визуализации.

Аппараты без выравнивающих фильтров используются все чаще для СРХ, однако в настоящее время у нас слишком мало доказательных данных по экстракраниальным дозам для такого лечения. Авторы [19] сообщили об увеличении дозы на расстоянии от 3 до 15 см от границы поля при моделировании методом Монте-Карло лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) без выравнивающего фильтра [19]. В исследовании [20] также установлено, что доза облучения всего тела значительно выше при использовании FFF пучков 6 МВ. Однако в работе [21] при сравнении доз облучения тела в педиатрии для методов 6 МВ FF и FFF IMRT было показано, что при использовании метода FFF доза снижалась на 64 % на

расстоянии 50 см ниже мишени. Таким образом, влияние метода FFF в настоящее время остаётся не до конца ясным.

В то время как значимые, хотя и небольшие дозы могут быть получены за пределами черепа, это не всегда можно предсказать с помощью системы планирования. Так, одни авторы сообщили, что экстракраниальные дозы облучения пациента занижаются системой планирования аппарата КН в 60 раз, тогда как авторы [22] выявили занижение дозы на 50 % за границами поля в планах IMRT на ЛУЭ, рассчитанных при помощи системы Pinnacle (Philips, США). Это не особенно удивительно, поскольку моделирование дозы на расстояниях от изоцентра в несколько размеров ширины пучка весьма непросто и не требуется для стандартных методов лучевой терапии.

Для интракраниальной СРХ существует два метода позиционирования пациента: фиксированная рамка без дополнительной визуализации или маска с визуализацией (КТ с коническим пучком или стереорентгенография). При использовании второго метода снимки можно повторять многократно в ходе лечения для обеспечения точного позиционирования, при этом суммарная лучевая нагрузка для пациента может быть весьма значительна. Так, авторы [23] сообщили о дозе облучения кожи при использовании КН для СРХ: у пациентов, которым проводили краниальную СРХ, средняя доза в коже составила 17 сГр (3–53 сГр).

Однако ткани, получающие большую часть дозы при контроле укладки с помощью методов визуализации, находятся в области лучевого лечения, поэтому при радиохирургии области головы, экстракраниальная доза облучения от применения контрольной визуализации будет относительно невелика. Дозы, полученные от визуализации на установке с плоским цифровым матричным детектором, будут отличаться в зависимости от ширины поля, значений мАс, величины анодного напряжения кВп, расстояния источник–кожа и частоты получения изображений. Визуализация также приводит к существенному увеличению дозы облучения кожи по сравнению с дозой внутреннего облучения. Принимая во внимание эти вариабельные факторы в сочетании с их вероятно низким влиянием на дозу в органах тела, а также для упрощения проводимых сравнений, мы исключили из наших расчётов дополнительное облучение с целью визуализации и, следовательно, дополнительный риск образо-

вания злокачественных опухолей. Тем не менее, в других исследованиях рекомендуется разработать модели, позволяющие учитывать и дозы, полученные при визуализации [18, 24].

Еще один фактор, исключённый нами из расчётов, – это влияние фракционирования. Хотя СРХ, как правило, подразумевает однократное облучение, некоторые центры проводят лечение сходных когорт пациентов по протоколам с гипофракционированием, когда общая доза облучения часто в два раза превышает дозу при СРХ, в то время как другие используют стандартное фракционирование до 50–54 Гр на 28–30 фракций, но с менее точной фокусировкой облучения. Как данное отличие влияет на риски развития индуцированных новообразований, остается неясным, хотя большая суммарная экстракраниальная доза при большей общей предписанной дозе может стать причиной повышенных рисков. Хотя фракционирование позволяет восстанавливать сублетальные повреждения, механизм в основе канцерогенеза по-видимому отличен [25]. Применительно к нашим моделям программа инструмента RadRAT от NCI не рассматривает фракционирование, а учитывает только то, каким является лучевое воздействие: хроническим или острым. В рамках нашей модели мы использовали острое облучение. Расчётные показатели риска развития вторичных опухолей в течение жизни при низких дозах облучения основаны на данных лучевого воздействия для таких категорий пациентов, как лица, пережившие атомную бомбардировку, пациенты с лучевым воздействием при проведении КТ, и работники предприятий атомной промышленности. К сожалению, у нас нет данных, чтобы дифференцировать однократное лучевое воздействие при низкой дозе и при лучевой терапии с множеством фракций.

В ходе настоящего исследования платформа Gamma Knife Perfexion была заменена на Gamma Knife Icon. В ней используются источники и коллиматоры с аналогичными параметрами, однако внешние элементы аппарата были переработаны, чтобы обеспечить возможность использования масочной иммобилизации в сочетании с КТ с конусным пучком. Эта возможность гипофракционирования с контролем по изображениям означает, что те же неопределённости в отношении рисков от визуализации и увеличения доз от фракционирования теперь применимы ко всем платформам, изученным в рамках данного исследования.

С целью определения рисков развития индуцированных новообразований в теле пациента после интракраниальной СРХ мы использовали калькулятор NCI RadRAT. Данный калькулятор лучше всего подходит для расчёта рисков от воздействия гамма-излучения и фотонов высокой энергии в малых дозах (<1 Гр). Неопределённости зависят от ограниченности эпидемиологических данных и нашего понимания того, каким именно образом радиационное воздействие приводит к повышению риска развития индуцированной опухоли [26]. Однако указанные источники неопределённости одинаковы для разных аппаратов, так что относительный риск представляется показателем, обеспечивающим более надёжную оценку. Кроме этого, мы исключили риски от лучевого воздействия на ротовую полость и плотку, поскольку в опубликованных работах дозы так близко от изоцентра не определялись. Облучение костного мозга также было исключено из-за сложности расчёта дозы для такого распределённого органа. Таким образом, риски развития радиационно-индуцированных опухолей, вероятно, будут несколько выше, чем рассчитанные нами, однако это относится ко всем платформам. В настоящей работе показано, что риски развития радиационно-индуцированных новообразований в организме зависят от возраста и пола пациента, а также от платформы СРХ, на которой проводится лечение.

Приемлемые уровни повышенного риска были опубликованы британским правительством. Использование платформы Gamma Knife Perfexion приводит к повышению риска в течение жизни, которое представляется незначительным для всех, кроме детей женского пола [27]. СРХ на ЛУЭ и особенно на аппарате КН несёт более высокие дополнительные риски, особенно у женщин даже старше 45 лет. Относительные риски развития рака выше в 12–14 раз у лиц, прошедших лечение на ЛУЭ по сравнению с ГКР, и в 44–79 раз выше у тех, кто получил лечение на КН. Хотя абсолютные риски с возрастом снижаются, этого не происходит с рисками относительными. В то время как доза облучения головного мозга существенно выше, чем тела, при проведении интракраниальной СРХ, ткани мозга менее склонны к развитию вторичных индуцированных опухолей.

Этим можно объяснить, почему авторы [8] не смогли выявить повышение частоты новообразований в когорте из 5000 пациентов, получавших СРХ. Прогнозируемая частота разви-

тия рака составляла 2,47 для лиц соответствующего возраста и пола, однако был выявлен только один такой пациент. Тем не менее, если в рамках достаточно большой выборки пациенты получают значительную дозу облучения, повышение рисков может быть замечено. Обзор данных SEER показал повышенный риск 5 на 1000 среди пациентов, получивших курс лучевой терапии в пределах 15 лет после установления диагноза [28]. Потребуется существенно больше десятков лет наблюдений, чтобы отметить реальный риск развития злокачественного новообразования в течение жизни после проведения СРХ. У 5-летней пациентки, получившей такое лечение по доброкачественным показаниям, например, АВМ, ожидаемая продолжительность жизни может составить до 80 лет после СРХ. В таком экстремальном примере нельзя ожидать того, что мы сможем увидеть повышенный риск развития рака в течение жизни при использовании имеющихся на сегодня данных.

Обязанность клинициста удостовериться в том, что пациент будет подвергнут воздействию минимально возможной дозы. В Великобритании Национальная служба здравоохранения (NHS) рассматривает риски развития радиоиндуцированных новообразований как высокоприоритетную проблему. В настоящее время NHS финансово обеспечивает проведение протонной терапии за пределами страны при ряде злокачественных опухолей, когда ожидаемая продолжительность жизни составляет не менее 40 % на 5 лет, основываясь на сниженной частоте развития поздних побочных эффектов, что требует существенных затрат как со стороны NHS, так и для пациента [29]. Важным отдалённым побочным эффектом, на предотвращение которого и направлен данный подход, является частота индуцированных новообразований. Риск развития рака после интракраниальной СРХ также принимается во внимание членами медицинской комиссии, при этом комиссия по проведению СРХ Британии рекомендует, чтобы лечение лиц моложе 25 лет проводилось с минимально возможной экстракраниальной дозой облучения [30].

В радиологии стандартно применяется концепция референсного диагностического уровня (ДРУ), что позволяет, например, проводить сравнение доз при КТ-обследовании как в одном, так и в разных учреждениях. Это позволило выявить значимые отличия в повседневной клинической практике при применении разных КТ-аппаратов для одних и тех же иссле-

дований. Данные наблюдения указывают на необходимость внесения усовершенствований и внедрение методов, снижающих высокие дозы облучения до приемлемого уровня при каждом обследовании. ДРУ могут стать основанием для снижения доз облучения в ситуациях, когда они считаются избыточными. Согласно правилам применения ионизирующего излучения (при облучении с медицинскими целями) (Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations 2017, IR(ME)R 2017) требуется, чтобы пользователи устанавливали уровни ДРУ и проводили соответствующий анализ ситуации в случае их регулярного превышения [26]. Необходимо представить соответствующее обоснование, если локальные ДРУ превышают значения, установленные на национальном уровне. Так же, как ДРУ в радиологии, мы предлагаем использовать понятие “референсный терапевтический уровень” (ТРУ), что позволит сравнивать различные аппараты и методы радиохирургии и будет стимулировать снижение нежелательной дозы для пациентов, относящихся, в основном, к онкологической популяции. Это станет стимулом для производителей аппаратуры приложить усилия по сокращению экстракраниальных доз, а также повысит роль и значение данной проблемы в отделениях онкорadiологии и нейрохирургии, что позволит и пациентам, и соответствующим ответственным работникам принимать информированные решения.

Предлагаемое нами значение ТРУ для интракраниальных радиохирургических вмешательств составляет 0,01 % от предписанной дозы на расстоянии 60 см. Такой показатель позволит обеспечить защиту пациентов от ненужных рисков развития индуцированных новообразований в будущем. Из нашей группы в 20 пациентов максимальная интерполированная доза на этом расстоянии при использовании аппарата ГКР составила 0,004 % от предписанной дозы, что указывает на безопасное для пациента соблюдение данного ограничения.

Выводы

До настоящего момента мы располагали только ограниченными данными по экстракраниальным дозам облучения для аппарата ГКР. Настоящее исследование увеличивает количество данных, предлагая диапазон доз, которые будут получать пациенты при проведении СРХ

с применением этого аппарата. Экстракраниальные дозы, получаемые пациентами при СРХ, являются источником лучевой нагрузки, как правило у неонкологических пациентов. При лучевой терапии доброкачественных заболеваний необходимо оценивать риски индуцированного развития злокачественных опухолей. Кроме того, пациенты также должны понимать, какие риски присутствуют в этом случае. Всё это необходимо взвесить и сравнить с относительными рисками от альтернативных методов лечения, например, микрохирургии. Риски существенно меняются в зависимости от возраста и пола пациента, используемой аппаратуры, следовательно, их необходимо тщательно оценить, предлагая данные методы лечения пациенту.

Данная статья была частично представлена на 13-й Конференции международного стереотаксического общества (Монтре, май 2017 г.), в докладе авторов – A.L. Cameron, A.Dimitriadis, I.Paddick “Риски экстракраниальных вторичных опухолей после радиохирургических воздействий: сравнение различных клинических платформ”.

Благодарность. Авторы выражают благодарность и глубокую признательность магистру наук, ведущему медицинскому физику, Гришук Диане Дмитриевне за оказанную помощь при подготовке русскоязычной версии данной статьи.

Список литературы

- Lindquist C, Paddick I (2007) The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors. *Neurosurgery*. 61(September):130-41.
- Boice JD Jr (2012) Radiation epidemiology: a perspective on Fukushima. *J Radiol Prot* 32(1): N33-N40.
- Council NR (2006) Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006 <http://www.nap.edu/catalog/11340> Accessed 14 Feb 2018.
- Diallo I, Haddy N, Adjadj E, Samand A, Quiniou E, Chavaudra J et al (2009) Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 200974(3):876-83.
- Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB et al (2013) Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data link age study of 11 million Australians. *BMJ* 346:f2360.
- Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, Jacqueline A, Hagan O et al (2015) Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States. *BMJ* 351:h5359.
- Cousins C, Boice Jr J, Cooper UJ, Lee UJ, Lochard KJ (2018) Annals of the ICRP published on behalf of the International Commission on Radiological Protection International Commission on Radiological Protection Members of the 2010-2013 Main Commission of ICRP. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_37_2-4 Accessed 08 May 2018.
- Rowe J, Grainger A, Walton L, Silcocks P, Radatz M, Kemeny A (2007) Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 60(1):60-5.
- Vlachopoulou V, Antypas C, Delis H, Tzouras A, Salvaras N, Kardamakis D et al (2011) Peripheral doses in patients under going CyberKnife treatment for intracranial lesions. A single centre experience. *Radiat Oncol*. 6(1):157.
- de Gonzalez AB, Iulian Apostoaei A, Veiga LHS, Rajaraman P, Thomas BA, Owen Hoffman F et al (2012) RadRAT: a radiation risk assessment tool for life time cancer risk projection. *J Radiol Prot*. 32(3):205-22.
- BEIR VII Phase 2. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2006. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/11340> Accessed 03 Mar 2019.
- Di Betta E, Fariselli L, Bergantin A, Locatelli F, Del Vecchio A, Broggi S et al (2010) Evaluation of the peripheral dose in stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatments. *Med Phys*. 37(7): 3587-94.
- Gevaert T, Desmedt F, Vanderlinden B, Schaeken B, Van Ranst C, Storme G et al (2006) In vivo estimation of extracranial doses in stereotactic radiosurgery with the Gamma Knife and Novalis Systems. In: *Radiosurgery*. Basel, KARGER, pp36-49.

14. Feinendegen LE (2005) Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis. *Br J Radiol.* 78(925):3-7.
15. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP et al (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 380(9840):499-505.
16. Maarouf M, Treuer H, Kocher M, Voges J, Gierich A, Sturm V (2005) Radiation exposure of extracranial organs at risk during stereotactic linac radiosurgery. *Strahlentherapie und Onkol.* 181(7):463-7.
17. Petti PL, Chuang CF, Smith V, Larson DA (2006) Peripheral doses in Cyber Knife radiosurgery. *Med Phys.* 33(6):1770-9.
18. Xu XG, Bednarz B, Paganetti H (2008) A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys Med Biol* 53(13):R193-R241.
19. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA et al (2005) The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 62(4):1195-203.
20. Sharma S (2011) Unflattened photon beams from the standard flatten in gfilter free accelerators for radiotherapy: advantages, limitations and challenges. *J Med Phys.* 36(3):123.
21. Cashmore J, Ramtohu IM, Ford D (2011) Lowering whole-body radiation doses in pediatric intensity-modulated radiotherapy through the use of unflattened photon beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 80(4):1220-7.
22. Huang JY, Followill DS, Wang XA, Kry SF (2013) Accuracy and sources of error of out-of field dose calculations by a commercial. *Acta Neurochir treatment planning system for intensity-modulated radiation therapy treatments.* *J Appl Clin Med Phys.* 14(2):4139.
23. Tien CJ, Lee S (2014) Estimated clinical impact of fractionation scheme and tracking method upon imaging dose in CyberKnife Robotic Radiosurgery. *Austin J Nucl Med Radiother.* 1(1):1-5.
24. Harrison R (2017) Out-of-field doses in radiotherapy: Input to epidemiological studies and dose-risk models. *Phys Med.* 42: 239-46.
25. Elmore E, Lao X-Y, Kapadia R, Redpath JL (2006) The effect of dose rate on radiation-induced neoplastic transformation in vitro by low doses of low-LET radiation. *Radiat Res.* 166(6):832-8.
26. Department of Health (2000) The Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations. London: The Stationery Office. [http:// www.legislation.gov.uk/ukxi/2000/1059/pdfs/ukxi_20001059_en.pdf](http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2000/1059/pdfs/ukxi_20001059_en.pdf) Accessed 21 Mar2017.
27. Health D. On the State of the Public Health (1995) In introduction to the annual report of the Chief Medical Officer of the Department of Health for the year 1995, London.
28. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD et al (2011) Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 12(4): 353-60.
29. NHS England (2015) Clinical commissioning policy: proton beam radiotherapy (high energy) for paediatric cancer treatment - NHS Overseas Programme (B01/P/bProtonBeamTherapyforCancerin Children). <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wpcontent/uploads/sites/12/2015/10/b01-pb-pd-prtnbm-thrpy-chldoct15.pdf> Accessed 02 May 2017.
30. NHS England (2016) Service specifications: stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy (In tracraniel) (Allages). London. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2016/09/mstr-specification-srs-srt-11-4-16.pdf> Accessed 15 Feb2018.

EXTRACRANIAL DOSE AND THE RISK OF RADIATION-INDUCED MALIGNANCY AFTER INTRACRANIAL STEREOTACTIC RADIOSURGERY: IS IT TIME TO ESTABLISH A THERAPEUTIC REFERENCE LEVEL?

I. Paddick¹, A. Cameron², A. Dimitriadis¹

¹ Queen Square Radiosurgery Centre, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK

² Bristol Haematology and Oncology Centre, Bristol, UK

Background. To measure extracranial doses from Gamma Knife Perfexion (GKP) intracranial stereotactic radiosurgery (SRS) and model the risk of malignancy after SRS for different treatment platforms.

Methods. Doses were measured for 20 patients undergoing SRS on a GKP at distances of 18, 43 and 75 cm from the target, corresponding to the approximate positions of the thyroid, breast and gonads respectively. The National Cancer Institute (NCI) RadRAT calculator was used to estimate excess lifetime cancer risk from this exposure. Five different age groups covering childhood and younger adults were modelled for both sexes.

Results. Extracranial doses delivered during SRS with the GKP were a median 0.04 %, 0.008 % and 0.002 % of prescription dose at 18 cm, 43 cm and 70 cm from the isocentre respectively. Comparison with the literature revealed that the extracranial dose was lowest from GKP, then linacs equipped with micro-multileaf collimators (mMLC), then linacs equipped with circular collimators (cones), and highest from Cyberknife (CK). Estimated lifetime risks of radiation-induced malignancy in the body for patients treated with SRS aged 5–45 years were 0.03–0.88 %, 0.36–11 %, 0.61–18 % and 2.2–39 % for GKP, mMLC, cones and CK respectively.

Conclusions. We have compared typical extracranial doses from different platforms and quantified the lifetime risk of radiation-induced malignancy. The risk varies with platform. This should be taken into account when treating children and young adults with SRS. The concept of a therapeutic reference level (TRL), similar to the diagnostic reference level (DRL) established in radiology, is proposed.

Key words: extracranial dose, SRS, GammaKnife, Cyberknife, Linac, radiation-induced malignancy, radiation risk

E-mail: ian@physicsconsulting.co.uk