

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ВЕБИНАР “МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ”

7 декабря 2021 г.

7 декабря 2021 г. прошёл научный семинар с докладом профессора клинической радиационной медицины и прикладных наук US San Diego, США, Виталия Моисеенко на тему “Новые рекомендации по гипофракционированному облучению НуТЕС”.

НуТЕС – это проект Рабочей группы AAPM по биологическим эффектам гипофракционированной (ГФ) лучевой терапии (Working Groupe on SBRT – hypofractionated stereotactic body radiation therapy). В состав рабочей группы входят физики, онкологи-радиологи и биологи-радиологи, и ей поручено составлять отчёты, основанные на критическом обзоре опубликованных данных, касающихся реакции опухоли и нормальных тканей на ГФ-режимы, используемые при лечении методами SBRT (SABR), с предложениями по стандартам отчётности о результатах, которые могут облегчить будущий анализ. Документы НуТЕС опубликованы в специальном выпуске журнала International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (Red Journal).

В докладе была освещена история рождения этого документа и основные трудности и “подводные камни” при его создании. Вскоре после опубликования материалов проекта QUANTEC, который был создан за достаточно короткий промежуток времени (менее трёх лет), возникли новые направления работы: обобщение данных в области ГФ лучевой терапии (ГФ ЛТ) (в дальнейшем получившее название НуТЕС), в области детской ЛТ (PENТЕС плани-

руется к публикации в ближайшие несколько лет), в области повторного облучения при ГФ-облучении (тема пока осталась не охваченной ввиду чрезвычайной сложности и отсутствия качественных баз данных). Работа над НуТЕС началась в 2013 г. и завершилась лишь в 2021 г., что во многом было связано с тем, что противоречивость данных не позволяла вынести согласованное решение.

Основные цели НуТЕС: обзор влияния ГФ-облучения на локальный контроль (в отличие от QUANTEC, рассматривающего только отклик здоровых тканей), обзор влияния ГФ-облучения на толерантность здоровых тканей, радиобиология ГФ-облучения, клиническое обоснование используемых схем облучения, стандарты для публикации данных.

Специальный выпуск содержит две вводные статьи, две статьи по вопросам радиобиологии, пять тематических блоков с разным количеством статей в каждом – головной мозг и зрительный аппарат, спинной мозг, область головы и шеи, лёгкое, абдоминальная область и таз, и ряд статей с комментариями и дискуссией.

Так же как и в проекте QUANTEC, целью работы было представить читателю всю кривую зависимости вероятности осложнений от дозы, с тем, чтобы предоставить возможность самостоятельного выбора. Так например, в оригинальной статье QUANTEC, посвященной лёгкому, есть график, суммирующий все известные на тот момент литературные данные,

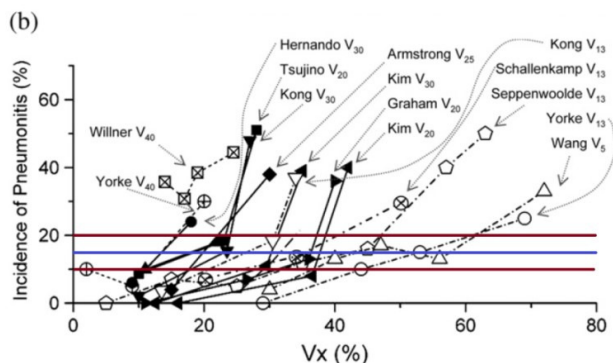
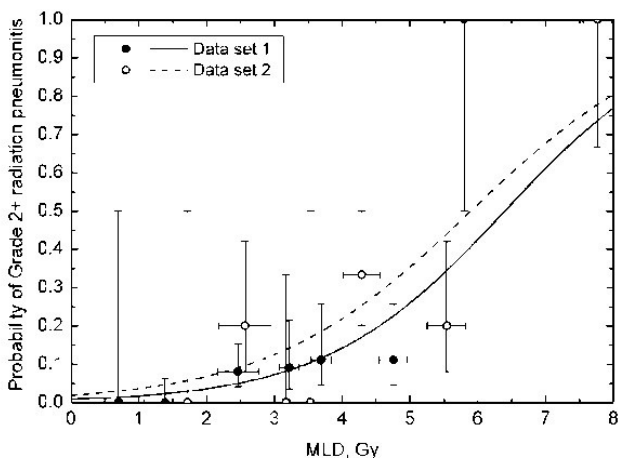


Рис. 1. Вероятность развития лучевого пневмонита в зависимости от дозо-объемных характеристик, представленных разными авторами

чтобы читатель мог выбрать любой приемлемый уровень риска, а не только предложенную в табличной форме рекомендацию (рис. 1).

Обобщение данных в ЛТ является крайне непростой задачей, потому как некоторые данные демонстрируют принципиально разные зависимости. Так на, рис. 2 представлены зависимости развития осложнений в лёгких (Grade 2) от средней дозы в лёгких для ситуации сопоставимых и несовместимых данных. В некоторых случаях причины несоответствия данных объяснимы, например, на рис. 2б представлены данные Guckenberger и других исследователей. Наблюдаемая высокая токсичность при более низких дозах связана с тем, что для оценки токсичности использовалась шкала SWOG, отличающаяся от шкалы CTCAE. Другая сложность при оценке токсичности лёгких –



это не всегда единообразное определение здоровой части лёгких. В концепции НуТЕС здоровая часть лёгких – это результат вычитания объема лёгких и СТВ (=GTV) или результат вычитания объема лёгких и ITV в зависимости от того, применяется ли контроль дыхания.

Отобразить данные в виде сигмоидной кривой, которая хорошо бы описывала все данные, не всегда возможно, поэтому в ряде случаев решение принималось из соображений наименьшего риска для всех групп данных. Так, при ГФ-облучении средняя доза в лёгких меньше 8 Гр может считаться безопасной. Что происходит при более высоких средних дозах – неизвестно.

Зависимость для V_{20} оказалась более удачной. В качестве стандартной рекомендации для облучения лёгкого 3–5 фракциями авторы НуТЕС рекомендуют соблюдать критерий $V_{20} < 10\text{--}15\%$, что значительно отличается от рекомендации для стандартного фракционирования $V_{20} < 30\%$ (рис. 3).

Не менее сложная картина была и для облучения печени. На рис. 4 представлена кривая, построенная на основе имеющихся литературных данных. Однако статистическая значимость этой кривой невысока. В этой связи авторы НуТЕС предлагают не использовать для принятия решения данную кривую и на основе численных данных сформулировали следующие рекомендации: средняя доза в печени не должна превышать 13 Гр при облучении 3 фракциями и 18 Гр при облучении 6 фракциями при первичных опухолях. При метастазах в печень: не более 15 Гр для 3 фракций, не более

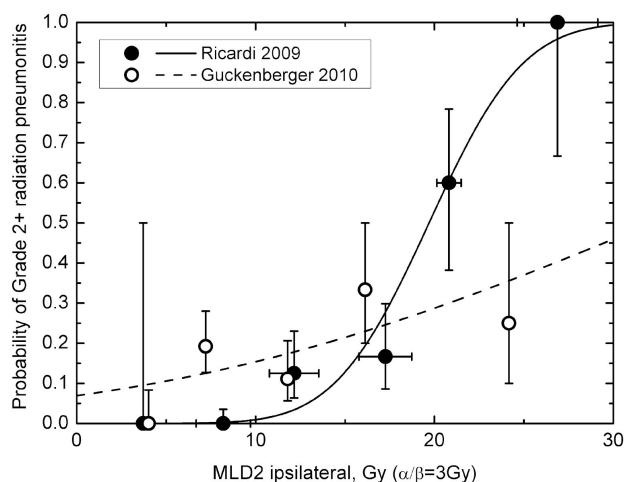


Рис. 2. Зависимость вероятности развития пневмонита (Grade 2, CTCAE) от средней дозы в здоровой части лёгких а) данные QUANTEC б) данные НуТЕС

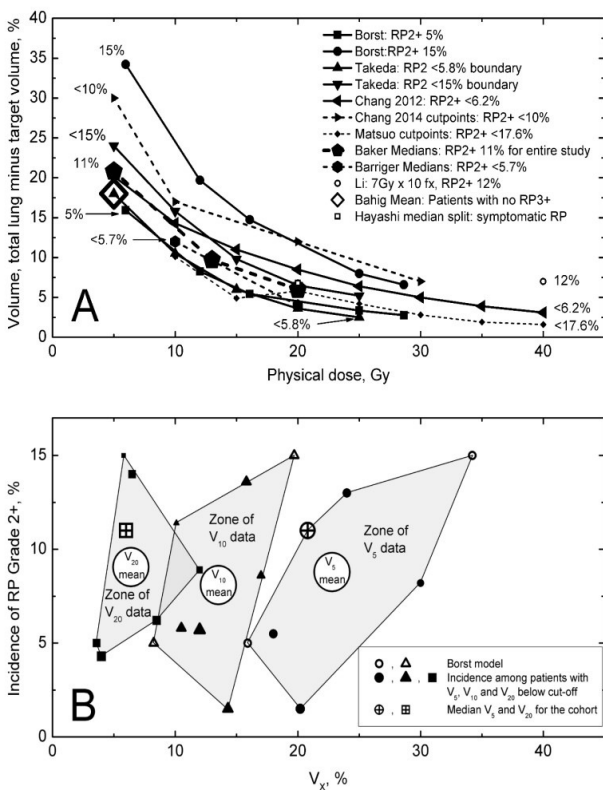


Рис. 3. Взаимосвязь дозово-объемных характеристик с вероятностью развития лучевого пневмонита у различных авторов

20 Гр для 6 фракций. Есть также дополнительная рекомендация ограничивать объем облучения в дозе 15 Гр до 700 см³ и в дозе 18 Гр до 800 см³.

Результаты исследования локального контроля опухолей печени также оказались очень любопытными. Для метастазов наблюдается зависимость локального контроля от дозы, а для первичных опухолей – нет. При этом удалось установить, что для метастазов уровень дозы, приводящий к значимому увеличению локального контроля составляет BED=100 Гр. Таким образом, рекомендация для первичных опухолей печени сводятся к тому, чтобы контролировать токсичность (5 фракций по 8–10 Гр), а для метастазов можно использовать более агрессивные режимы (5 фракций по 10 Гр, BED=100 Гр и более).

Докладчик также представил данные сравнения различных подходов к выбору радиобиологической модели для пересчета различных схем фракционирования. Существует мнение, что линейно-квадратичная модель (LQ модель) недостаточно корректно работает в области высоких доз и предпочтительнее использование модели LQL. Однако последние исследования показали, что конвертация режима фракционирования в BED и EQD₂ с использованием разных радиобиологических моделей приводит к статистически неотличимым зави-

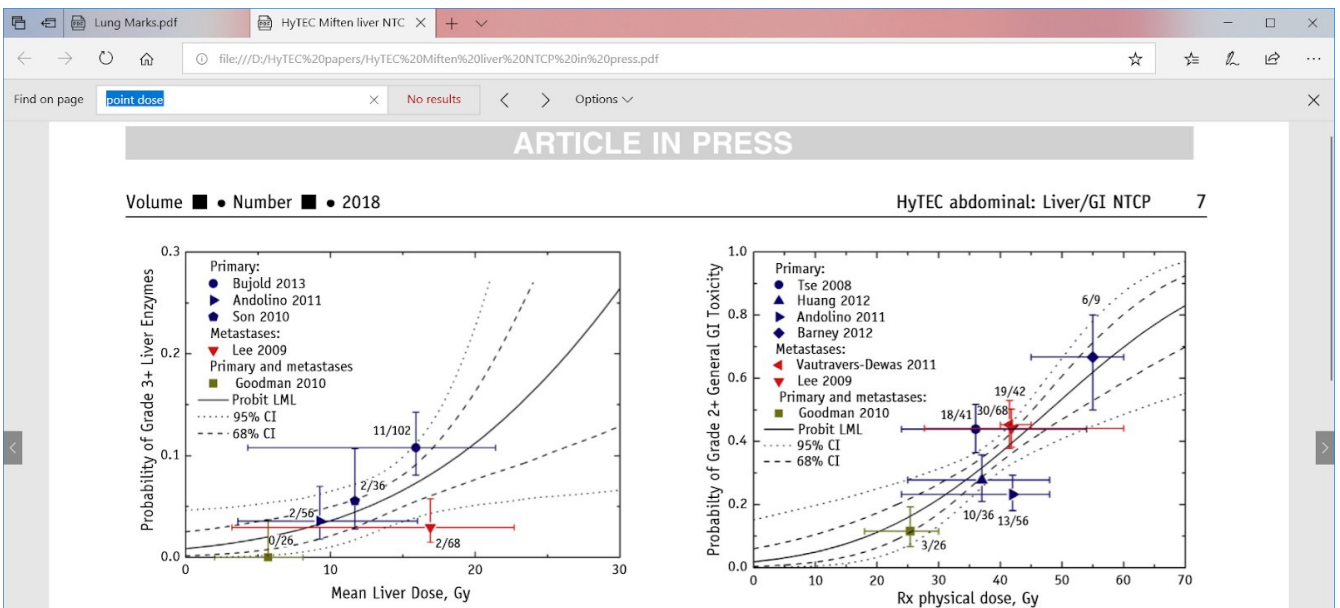


Рис. 4. Зависимость вероятности развития осложнения в печени (Grade 3 и выше, СТСАЕ) от средней дозы в печени

симостям локального контроля от BED и EQD₂. Однако существует модель Regrowth, которая работает чуть лучше, вероятно из-за того, что учитывает возможность рецидивов в зависимости от времени. Практическое следствие анализа различных режимов фракционирования – это концепция достаточной дозы. Так, например, для лёгких нет смысла в повышении дозы выше BED=100 Гр.

Ситуация с облучением глаза хорошо иллюстрирует ещё один параметр, вносящий шум в данные. Так, при обработке данных обнаружилось, что данные разделяются на две группы: до 1997 г. и после. При внимательном анализе выяснилось, что значительная часть данных по этой теме опубликована клиникой Mayo, США, и в 1997 г. у них произошли значимые технические изменения, в том числе поменялась система планирования. Также докладчик акцентировал внимание на том, что в столь мелких структурах как зрительный нерв, смещение на 1 мм приводит к значительным изменениям в дозе. Простая оценка может быть сделана созданием плана со смещением.

Ещё одна иллюстрация разобщённости данных – данные по области головы и шеи. Рекомендации для опухолей головы и шеи были сформированы на основе данных о лечении пациентов с рецидивами, подвергшихся стереотаксическому облучению. Данные были достаточно противоречивы, в этой связи в конечном варианте статьи кривые опубликованы не были. Однако было сделано несколько любопытных выводов. Во-первых, зависимость локального контроля от дозы становится заметной через несколько лет после лечения. Во-вторых, локальный контроль гораздо больше снижался в течение времени для пациентов, получивших дозу 30 Гр и менее, чем для пациентов, получивших до 40 Гр при облучении с применением 5 фракций.

Резюме и ответы на вопросы:

1. Построение кривых зависимости эффекта от дозы в НУТЕС было не всегда возможно. В тех случаях, когда это было невозможно, рекомендации сделаны на основе численных данных.
2. Наблюдаемое плато на кривой зависимости локального контроля от дозы позволило ввести концепцию достаточной дозы.
3. В данных по толерантности здоровых тканей очень много шума, что связано с отсутствием единого подхода к оценке данных и

использованию различных систем оценки осложнений.

4. Рекомендации НУТЕС – это всего лишь рекомендации и требуют вдумчивого использования.
5. Рекомендации НУТЕС для разных опухолей и критических структур даны и в формате ограничения физической дозы и в формате ограничения биологически изоэффективной дозы (BED или иногда EQD₂). В некоторых случаях ограничения специфичны для клинической ситуации (как, например, первичные опухоли печени и метастазы).
6. Стереотаксическое облучение в США предполагает 1–5 фракций. В целом рекомендации предполагают облучение несколькими фракциями, если это не описано отдельно, например, для оптического аппарата.
7. Эффект при 2–5 фракциях считается идентичным, если это не оговорено специально, как для случая печени (3 фракции и 6 фракций имеют разный уровень толерантной дозы).
8. В каждой из обзорных статей НУТЕС есть раздел, который описывает дополнительные факторы риска, однако специальной модели для таких ситуаций построить не удалось. Так, например, для зрительной нейропатии при повторном облучении риск возрастает в 10 раз и это – предмет для обсуждения с пациентом.
9. Значительный вклад в шум данных даёт неопределённость в предписании дозы. Так, например, для части работ было дано предписание дозы на точку, без описания уровня покрытия мишени. В таких ситуациях производили перерасчёт дозы из общих соображений, и очевидно, что точность такого масштабирования невысока.

Основные пути решения вопроса шума в данных:

1. Единообразная система оценки данных.
2. Создание правильно организованных баз данных для хранения данных ЛТ и результатов длительного наблюдения пациентов после проведения ЛТ.

Ж.С. Лебедева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава РФ. Санкт-Петербург