

Стандартизация в современной лучевой терапии пациентов детского возраста

А.В. Нечеснюк, Н.А. Виллих

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Алексей Владимирович Нечеснюк al.nechesnyuk@gmail.com

В современной медицине лучевая терапия играет важную роль в лечении целого ряда злокачественных заболеваний у детей. В статье подробно описана современная технологическая цепочка этапов лучевого лечения. Представлен опыт ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: лучевая терапия, дети, злокачественные новообразования, радиационная терапия модулированной интенсивности, объемная модулированная дуговая терапия, томотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-46-49

Standardization in modern radiation therapy in pediatric patients

A.V. Nechesnyuk, N.A. Willich

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

In modern medicine radiotherapy plays an important role in treating a variety of malignant diseases in children. The article described in detail the chain of modern technological steps of radiation treatment. The experience of the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev.

Key words: radiation therapy, children, malignant neoplasms, intensity-modulated radiotherapy, volumetric-modulated arc therapy, tomotherapy

Введение

Злокачественные опухоли у детей отличаются от таковых у взрослых. За последние 30 лет выживаемость детей, страдающих онкологическими заболеваниями, радикально изменилась. В настоящее время большинство педиатрических пациентов излечимы, и выживаемость в развитых странах при правильном лечении выросла с 50 до 80 % [1]. Успешное лечение от рака в детстве добавляет 50–60 лет к жизни. А это в свою очередь означает, что поздние побочные эффекты облучения, качество жизни пациентов, а также их социальная интеграция столь же важны, как и лечение.

Успехи в лечении связаны с развитием лекарственной терапии, хирургии, радиотерапии и выбором оптимального сочетания терапевтических модальностей. Ведущую роль в достижении высоких результатов лечения имеет развитие программной терапии, создание национальных и мультицентровых исследовательских групп.

Лучевая терапия (ЛТ) играет важную роль в лечении раковых заболеваний у детей. Однако до сих пор радиотерапия у детей является проблемой для радиационного онколога. Радиация оказывает вредное воздействие на растущего ребенка и таким образом дик-

тует применение гораздо меньших доз, чем у взрослых. Это в свою очередь достигается применением лекарственной терапии и операции и требует тесного сотрудничества с детскими онкологами и хирургами.

Обезболивание и выбор правильного положения во время разметки и последующего лечения имеют большое значение у маленьких пациентов и требуют дополнительных усилий персонала, привлечения анестезиолога. Планирование полей излучения требует максимальной тщательности, чтобы сохранить дозы на здоровые органы и ткани на минимальном уровне. В настоящее время не существует таблиц толерантных доз для различных органов у детей, и чувствительность тканей к облучению меняется в процессе развития ребенка. И предсказать развитие осложнений ЛТ бывает крайне затруднительно.

К сожалению, наличие в клинике даже самого современного оборудования не всегда приводит к получению удовлетворительного результата. Так, первые организованные кооперативные исследования опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей в Германии привели к парадоксальным результатам. Результаты лечения пациентов в различных клиниках были

совершенно не сопоставимы из-за разных подходов к проведению лучевого этапа комплексной терапии [2]. То есть программа лечения была в каждом Центре одинакова, но методические стандарты ее реализации существенно отличались. Для получения сопоставимых результатов потребовалось создание определенных стандартов в радиотерапии этих больных. На методические ошибки в лечении опухолей ЦНС у детей указывают и авторы из различных медицинских центров Европы и США [3–6]. В современных протоколах лечения детей с опухолями ЦНС Германского общества педиатрической онкологии и гематологии (GPOH) предусмотрены экспертная оценка всех планов облучения, а также организованы пересмотры всей визуализации на предмет стадирования, пересмотр гистологических препаратов опухоли и цитологии ликвора.

В России даже внутри Центров, занимающихся радиотерапией, методики и подходы могут существенно отличаться в зависимости от личных установок, навыков и опыта лечащего врача [7]. Таким образом, первоочередной задачей организации работы отделения является создание «стандартной» программной терапии. Для возможности оценки результатов всего лечения необходима стандартизация всех этапов технологической цепочки ЛТ внутри Центра.

Отделение ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева начало свою работу в марте 2012 г. В отделении установлены рентгеновский компьютерный томограф GE LightSpeed для планирования облучения, 2 линейных ускорителя Elekta Synergy, аппарат TomoTherapy. За 4 года работы, к апрелю 2016 г., накоплен опыт лечения около 950 педиатрических пациентов. В отделении активно используются методики 3D-конформной радиотерапии, радиационная терапия модулированной интенсивности (Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT), объемная модулированная дуговая терапия (Volumetric-Modulated Arc Therapy, VMAT), томотерапия (tomotherapy).

Технологическая цепочка этапов лучевого лечения обычна для всех клиник.

1. Принятие решения о проведении ЛТ на междисциплинарной конференции.
2. Консультация пациента в отделении и определение объемов, разовых и суммарных доз облучения.
3. Иммобилизация пациента.
4. Проведение разметочной компьютерной томографии (КТ).
5. Оконтуривание мишеней и органов риска.
6. Создание предписания для планирования облучения медицинскому физики.
7. Расчет лечебного плана.
8. Проверка лечебного плана на фантомах.
9. Лечение пациента.

В отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработаны стандарты для каждого этапа технологической цепочки.

Иммобилизация

Цель иммобилизации — создание определенных условий положения ребенка во время КТ-разметки и всего последующего курса облучения. Однозначность укладки пациента в первую очередь обеспечивается удобным и легко воспроизводимым его положением на лечебном столе. Необходимо уложить ребенка при разметке на КТ так, чтобы при последующих сеансах лечения ему было легко принимать это положение и не возникало потребности устроиться более комфортно уже во время облучения. Для этого необходимо успокоить ребенка, создать ему позитивный настрой и сориентировать его на неподвижное положение.

Наиболее значимым для уменьшения погрешностей укладки является иммобилизация пациента при помощи специальных устройств. Их можно условно разделить на стандартные, приспособленные для облучения мишени в определенной части человеческого тела (маммоборд, подставка под ноги и др.), и индивидуальные (термопластичная маска, вакуумный матрас), а также на инвазивную, неинвазивную жесткую и мягкую.

Самым распространенным устройством для иммобилизации головы и шеи является термопластичная маска. При контакте с теплой водой лист из термопластика становится гибким и принимает форму лица пациента, одновременно маска фиксируется на подголовнике, который составляет часть лечебного стола.

Наиболее популярным средством иммобилизации тела является вакуумный матрас, заполненный мелкими полиуретановыми гранулами, которые прессуются между собой при откачке воздуха, и матрас принимает форму тела пациента.

Наиболее точными устройствами иммобилизации головы являются стереотаксическая рамка с инвазивной фиксацией (рамка закрепляется винтами непосредственно к костям черепа пациента) или с использованием жесткого кольца с маской и прикусочным блоком. Помимо функции стабилизации укладки пациента стереотаксическая рамка используется для задания координат опухоли в пространстве относительно рамки. При такой фиксации и условии, что опухоль не смещается внутри черепной коробки допустимо применение нулевого отступа на планируемом объеме мишени (Planning Target Volume, PTV) [8, 9].

В отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработаны стандарты выбора фиксирующих приспособлений для различных локализаций мишени. В качестве индивидуальных фиксирующих приспособлений используются различные термопластичные маски, вакуумные матрасы, а также стандартные приспособления (WingStep, BreastStep и др.). Выбор фиксирующих приспособлений определяется положением пациента во время облучения, необходимостью наркоза, локализацией и протяженностью мишени, длительностью курса лечения. Так, при профилактическом

облучении головного мозга у пациентов с лейкозами (длительность курса обычно около 1,5 нед) мы используем термопластичные маски с макроперфорацией, при облучении пациентов с опухолями ЦНС (длительность курса до 7 нед) — более плотную маску с микроперфорацией, для стереотаксического облучения — двойные плотные маски, маски с прикусывательным блоком.

Разметка на КТ выполняется в положении последующего лечения с использованием фиксирующих приспособлений. В отделении разработаны различные низкодозные протоколы сканирования в зависимости от диагноза. Рентгенлаборант и врач выбирают необходимый вариант из предлагаемых томографом. Созданы протоколы для всех возможных вариантов облучения пациентов.

Оконтуривание является наиболее ответственным этапом планирования лечения. На полученной серии разметочных КТ-грамм врач на каждом срезе вводит контуры определяемой опухоли — GTV (Gross Tumor Volume, измеряемый объем опухоли) — и критических органов. При необходимости мы используем другие, более информативные диагностические изображения (при опухолях ЦНС обязательно совмещаем данные КТ-разметки с магнитно-резонансной томографией в режимах T1, T2, FLAIR; при лимфомах используем позитронно-эмиссионную томографию и др.). Необходимый отступ на субклиническое распространение опухоли — CTV (Clinical Target Volume, клинический объем мишени) — создаем в соответствии с предписанным лечебным протоколом. Это тот объем, который *мы хотим облучать*, к которому мы хотим подвести планируемую дозу.

После создания контуров CTV мы учитываем физиологические смещения мишени внутри тела пациента (дыхательный цикл вызывает смещение мишени в области грудной клетки и брюшной полости, наполнение мочевого пузыря и прямой кишки — в области малого таза), а также эффекты всех возможных геометрических погрешностей укладки пациента. Так мы получаем PTV. PTV — это геометрическое понятие, которое учитывает эффекты всех возможных геометрических погрешностей укладки пациента и движений мишени. CTV всегда должен лежать внутри PTV. И это тот объем, который *мы вынуждены облучать*. Именно на PTV мы предписываем разовые и суммарные дозы, когда формулируем задание для медицинского физика. Для определения необходимых отступов на смещение мишени в отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ведется исследовательская работа, задача которой сократить объем мишени и тем самым уменьшить предполагаемый объем тканей, получающий большую дозу радиации.

Для сокращения объема PTV мы применяем контроль положения пациента и мишени непосредственно на лечебном столе перед сеансом облучения, используя получение трехмерных рентгеновских изображений (КТ в коническом пучке, Cone Beam Computed Tomography — СВСТ). При получении таких изображе-

ний рентгеновская трубка, размещенная на линейном ускорителе, делает оборот вокруг расположенного в положении лечения пациента. Проходящий пучок рентгеновского излучения регистрируется на панели электронно-оптического преобразователя. Полученные КТ-граммы сравниваются с референсной разметочной КТ-граммой. После этого мы корректируем положение пациента, смещая лечебный стол ускорителя.

СВСТ мы выполняем в первые 4 сеанса, после чего определяется и корректируется систематическая ошибка положения пациента, далее контроль выполняется еженедельно. Все параметры смещений регистрируем. На аппарате TomoTherapy перед каждым сеансом облучения проводится сканирование области облучения мегавольтным низкоэнергетичным пучком. По полученным мегавольтным КТ-граммам корректируется положение пациента и мишени.

В отделении ведется база данных смещений пациентов в зависимости от локализации опухоли, возраста и укладки больного, применяемой фиксации, наркоза и других параметров. В последующем мы надеемся индивидуализировать отступы для конкретного пациента. На основании оценки текущих результатов в отделении приняты стандарты отступов при облучении мишени в области головы — 4 мм, в области живота, таза и грудной клетки — 7 мм [10].

Для создания *предписания плана облучения* в отделении разработана специальная форма, в которой указываются мишени, разовые и суммарные дозы облучения, допустимая дозовая нагрузка на здоровые органы и ткани.

Планирование облучения

Далеко не всегда при планировании облучения изодозный контур предписанной дозы совпадает с PTV. И вот тот объем, который получает дозу, сопоставимую с дозой в PTV, называют лечебным объемом (Treated Volume, TV). Таким образом, лечебный объем — это то, что мы облучаем.

Наиболее сложной проблемой в современной радиотерапии является сокращение лечебного объема. К сожалению, это достижимо только при применении самого современного дорогостоящего оборудования и самых сложных методик облучения. Необходимо составить план облучения таким образом, чтобы мишень облучалась равномерно в предписанной дозе, и создать при этом высокий градиент дозы сразу за пределами PTV. Это достигается облучением с большого количества направлений. Все пучки концентрируют дозу непосредственно в области PTV.

При 3D-конформной радиотерапии облучение проводят обычно с 3–5 направлений. Оси всех пучков направлены в одну точку — изоцентр. Форма пучка соответствует контуру мишени. Сложная форма пучка на современных линейных ускорителях достигается применением многолепестковых коллиматоров.

Методики IMRT заключаются в том, что в процессе облучения с каждого направления доза к PTV доставляется неравномерно за счет движения лепестков многолепесткового коллиматора. При этом на какие-то участки мишени направляется бóльшая, а на какие-то — меньшая доза. И при облучении с нескольких направлений создается сложное по конфигурации дозное распределение, соответствующее форме мишени. Для создания большего градиента дозы за пределами мишени применяется большое количество полей, обычно 7–9. Чем больше количество полей, тем больший градиент дозы можно достичь. Условно бесконечное количество полей реализуется при вращении гентри ускорителя во время облучения. При VMAT меняться могут не только положение лепестков коллиматора, но и мощность дозы облучения, скорость вращения.

Интересное решение IMRT-технологии предложили разработчики аппарата для томотерапии (TomoTherapy). Внешне он очень похож на спиральный компьютерный томограф, только вместо рентгеновской диагностической трубки установили небольшой линейный ускоритель, который выдает веерный пучок излучения. Ускоритель вращается вокруг пациента, лечебный стол аппарата вместе с пациентом, фиксированным к столу, смещается вдоль оси стола. Таким образом происходит спиральное облучение. При этом участки тела, не подлежащие облучению, экранируются многолепестковым коллиматором, через который проходит пучок излучения. При облучении на томотерапии врач не ограничен максимальным размером поля 40 см, как на линейном ускорителе. Максимально возможная протяженность мишени составляет 135 см. И при облучении мишеней более 40 см отсутствует необходимость стыковки полей, которая при планировании облучения образует «горячие» зоны переоблучения, которые опасны увеличением количества лучевых повреждений, и «холодные» зоны низкой дозы, ведущие к увеличению количества рецидивов.

В отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева медицинский физик, планируя методику облучения, также руководствуется стандартами для наиболее часто встречающихся локализаций мишени. При облучении опухоли в области головы и шеи — это VMAT, при краниоспинальном облучении ребенка под наркозом спинной мозг облучается с 3 направлений IMRT, при положении пациента на животе — это 3D-конформная ЛТ, при облучении рослых детей планирование проводится на томотерапию. В 2015 г. более половины пациентов получали облучение с применением методик VMAT либо TomoTherapy.

Оценка планов проводится по следующим критериям: покрытие мишени, $D_{\text{mean}} = D100\%$. Для 3D-конформной ЛТ: дозу в 98 % от предписанной получает не менее 95 % объема PTV, $D_{\text{max}} < 107\%$. Для IMRT-планов: дозу 98 % от предписанной получает не менее 95 % объема PTV, дозу 107 % получает не более 2 % объема PTV. Нагрузка на критические органы оценивается на основании рекомендаций группы QUANTEC [11] или особых указаний протокола.

Все планы IMRT, VMAT, TomoTherapy и большинство планов конформного облучения проверяются на фантомах. После этого пациент может приступить к лечению. На первой укладке больного помимо среднего медицинского персонала обязательно присутствуют врач и медицинский физик для контроля над правильностью реализации рассчитанного плана.

Таким образом, на основании представлений о современных тенденциях развития радиотерапии в отделении ЛТ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработаны стандарты для каждого этапа технологической цепочки. Стандарты рассматриваются как развивающаяся система: результаты работы периодически оцениваются и на основании сделанных выводов мы вносим коррективы в свою работу. Унифицированный подход позволяет корректно оценивать результаты всей лечебной работы.

ЛИТЕРАТУРА

- Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- Kortmann R.D., Timmermann B., Kiihl J. et al. HIT '91 (prospective, co-operative study for the treatment of malignant brain tumors in childhood): accuracy and acute toxicity of the irradiation of the craniospinal axis. Results of the quality assurance program. *Strahlenther Onkol* 1999;175(4):162–9.
- Carrie C., Alapetite C., Mere P. et al. Quality control of radiotherapeutic treatment of medulloblastoma in a multicentric study: the contribution of radiotherapy technique to tumour relapse. *The French Medulloblastoma Group. Radiother Oncol* 1992;24(2):77–81.
- Miralbell R., Bleher A., Huguenin P. et al. Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):523–9.
- Grabenbauer G.G., Beck J.D., Erhardt J. et al. Postoperative radiotherapy of medulloblastoma. Impact of radiation quality on treatment outcome. *Am J Clin Oncol* 1996;19(1):73–7.
- Jereb B., Reid A., Ahuja R.K. Patterns of failure in patients with medulloblastoma. *Cancer* 1982;50(12):2941–7.
- Molokov A.A., Polikutina M.N. Positioning errors of radiation therapy on radiosurgery Linac AxeSse, Elekta. Oral presentation. 3rd Eastern European Users Meeting September 24–28 in Burgas, Bulgaria.
- International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU 50: Prescribing and Reporting Photon Beam Therapy, 1993;1:1–72.
- International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), 1999;1:1–8.
- Alcorn S.R., Chen M.J., Claude L. et al. Practice patterns of photon and proton pediatric image guided radiation treatment: Results from an International Pediatric Research Consortium. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(5):336–41.
- Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109–22.