

---

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

---

УДК 615.849.6616.039.75

ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА СУХІНА, ВІКТОР ПЕТРОВИЧ СТАРЕНЬКИЙ,  
АННА СЕРГІЇВНА СІМБІРЬОВА, СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ АРТЮХ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

### РОЛЬ *IN VIVO* ДОЗИМЕТРІЇ В СИСТЕМІ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ РАКУ ГЕНІТАЛІЙ І РАКУ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Дозиметрія *in vivo* як складова гарантії якості променевої терапії має стати широкодоступним методом контролю відпуску запланованої дози у відділеннях променевої терапії. Це мінімізує променеву токсичність при збереженні ефективності променевого лікування у комплексному та комбінованому лікуванні раку геніталій та раку голови і шиї.

**Ключові слова:** гарантія якості променевої терапії, променева токсичність, *in vivo* дозиметрія.

Сучасна променева терапія (ПТ) є провідним методом лікування онкологічних хворих, що обумовлено прогресом в радіотерапевтичній техніці і технології радіотерапії, новими науковими даними експериментальної та клінічної радіобіології про механізми променевого ураження клітин і біології пухлинного росту.

Вивчення стану медичної допомоги в розвинутих індустріальних країнах свідчить, що не менше 75 % всіх онкологічних хворих отримують ПТ у вигляді основного лікування, паліативного чи ад'ювантного.

Попри розвиток сучасної радіологічної техніки, впровадження в практику нових методів променевої терапії — 3D-планування, IMRT (ПТ з модульованою інтенсивністю), IGRT (ПТ під візуальним контролем) [Daisne J. F. et al., 2004, Gross E. et al., 2007, Сафонова, 2017] і реалізацію досягнень радіобіології: нетрадиційні режими фракціонування (прискорене фракціонування, гіперфракціонування) [Sermau R. et al., 2006, Складовський К. et al., 2006], вдається досягти конформного опромінення осередку, але уникнути променевих реакцій цілком не уявляється можливим, оскільки тканини навколо пухлини та ложе пухлини неминуче потрапляють у зону радіаційної дії [2].

Завдання підведення канцерцидної дози до пухлини є першочерговим. Однак розвиток променевих методів лікування значною мірою обмежений ранніми променевими реакціями і пізніми променевими ушкодженнями у більшості нормальних, оточуючих

патологічний осередок, тканин. Одним із важливих завдань променевої терапії є зниження променевих ушкоджень здорових органів і тканин під час ПТ і пошук методів, що дозволяють попередити і кількісно зареєструвати їх. Променеві ушкодження, в підсумку, підвищують ризик виникнення вторинних індукованих раків та можуть призвести до загибелі хворого [1].

У клінічній практиці застосовується велика кількість класифікацій ранніх та пізніх променевих ускладнень. Найчастіше користуються шкалою CTCAE v.4.03, RTOG/EORTC [3].

Унаслідок проведення променевої терапії як окремо, так і в комбінації з іншими методами, у 80 % пацієнтів розвиваються променеві реакції різної інтенсивності, що істотно знижує якість життя хворих, змушує переривати їх лікування і, як наслідок, погіршує його результати. Для боротьби з променевими реакціями потрібне вартісне лікування, що значно збільшує кількість матеріальних витрат на онкологічного пацієнта. Збільшується кількість ліжко-днів і днів реабілітації, що також впливає на вартість лікування [Корольов С. В., 2009; Van Limbergen, 2009]. Ускладнення променевої терапії бувають нерідко настільки вираженими, що змушують переривати лікування від 3 до 16 днів і більше [R. Suvvmski і соавт., 2003].

Частота і тяжкість ушкодження оточуючих здорових тканин залежать від багатьох факторів, а саме:

- сумарної поглиненої дози;
- тривалості опромінення;
- часу після закінчення променевої терапії;

- обсягу опромінення;
- розподілу дози в обсязі опромінення;
- енергії випромінювання.

Чим рідше сумарна поглинена доза перевищує толерантність органів і тканин, тим рідше спостерігаються променеві ушкодження [4].

Толерантними (або допустимими) називають такі поглинені дози випромінювання у здорових органах і тканинах, після підведення яких у 5 % хворих протягом 5 років після опромінення виникають променеві ушкодження. Окремі автори вважають толерантним 50 % рівень імовірності виникнення променевих ушкоджень протягом того самого терміну. При аналізі можливих ускладнень і наслідків проведення ПТ пухлин прийнято зіставляти дозові навантаження на здорові органи і тканини з толерантними значеннями доз [5].

Помилки прогнозування радіаційного ураження, навіть при урахуванні біологічної ефективності дози, значною мірою пов'язані з тим, що толерантність нормальних і пухлинних тканин залежить від великої кількості параметрів, які дуже складно врахувати при математичному плануванні опромінення. Тому питання, що стосуються індивідуального підходу до лікування залежно від клінічних особливостей і стану оточуючих критичних органів, до теперішнього часу не втратили своєї актуальності [8].

Все більшого поширення набуває комп'ютерне планування. Поряд з підвищенням точності, швидкості та зручностей розрахунку дози в патологічному осередку і оточуючих тканинах, використання комп'ютерів дозволяє вирішити низку завдань, недоступних раніше, зокрема:

- 1) провести аналіз розподілу дози і біологічного ефекту опромінення здорових органів і тканин, візуалізувати розподіл дози в обсязі;
- 2) розрахувати і розглянути кілька варіантів планів опромінення;
- 3) вирішити питання складного планування конформного опромінення патологічного вогнища.

Усі ці можливості обчислювальних комплексів в кінцевому рахунку приводять до зниження променевих навантажень на оточуючі органи і тканини та підвищують терапевтичну ефективність. Таким чином, дозиметричне планування є важливим і одним із центральних елементів процесу променевої терапії [7, 8].

Незважаючи на використання математичних засобів обчислення розподілу дози в організмі з тривимірною плануючою системою, одним із важливих чинників у профілактиці променевих реакцій є точність відпуску дози. На це можуть впливати різні фізичні та людські фактори, зокрема, якість передпроменевого томографічного обстеження, правильність контурування пухлинного об'єму та органів ризику, алгоритм розрахунку розподілу дози в плануючій системі, якість вторинної симуляції, відтворення положення пацієнта під час кожного сеансу ПТ, наповненість сечового міхура і прямої кишки та зміни в пухлині і оточуючих тканинах під час ПТ (зміна розміру та конфігурації пухлини, набряк м'яких тканин, зміна підшкірно-жирової тканини) [1, 8].

Таким чином, саме контроль за дотриманням усіх вимог до підготовки та проведення ПТ може гарантувати правильність відпуску дози та мінімізувати негативні явища з боку нормальних тканин.

Контроль реалізації плану опромінення хворого має здійснюватися за безпосередньої присутності фізика та лікаря при укладанні пацієнта на терапевтичному столі. Необхідність такого контролю особливо актуальна при першому укладанні хворого і перевірці відповідності розрахункових даних реальній картині умов опромінення хворого. За необхідності проводиться корекція плану лікування, крім цього, такий контроль необхідний у разі складних укладань хворих і програм опромінення.

Сучасні комп'ютерні програми передпроменевої підготовки набагато пришвидшили та спростили процес підготовки та дозволяють мінімізувати похибку на цьому етапі, але на практиці ми не можемо на всі 100 % покладатися на сучасні технології.

У зв'язку з цим у галузі клінічної дозиметрії в Європі інтенсивно почав розвиватися напрям, основним завданням якого була розробка комплексу заходів щодо підвищення якості ПТ пацієнтів. Програма «Гарантія якості променевої терапії» включає в себе комплекс технічних, дозиметричних, метрологічних, клінічних та організаційних заходів. Крім того, протягом кількох десятиліть інтенсивно розвиваються радіобіологічні методи реєстрації та обмеження дозових навантажень [13].

Гарантія якості променевої терапії — це сукупність заходів, що забезпечують відповідність точності відпуску запланованої дози та мінімізують співвідношення дози на здорові оточуючі тканини та дози в запланованому об'ємі [9–11].

Гарантія якості променевої терапії пов'язана зі всіма її аспектами, і до її дотримання мають відношення всі групи обслуговуючого персоналу. Похибка у променевому лікуванні — це сума похибок на кожному етапі планування та проведення променевої терапії [9].

Іншими словами, гарантія якості у променевої терапії включає три основних взаємопов'язаних напрямки:

- передпроменеву топографічну підготовку онкологічних хворих;
- дозиметричну підготовку і реалізацію умов проведення променевої терапії;
- клінічний контроль за станом пацієнта під час проведення променевої терапії.

Опубліковані до цього часу клінічні дані вказують на істотну залежність результатів ПТ від точності підведення та відтворення від сеансу до сеансу дозиметричного плану опромінення. Так, відхилення осередкової дози від запланованої в бік її збільшення лише на 5 % призводить до посилення променевих реакцій нормальних тканин, а таке відхилення у бік зменшення — до збільшення кількості рецидивів [14, 15].

Це обумовлює необхідність вирішувати проблеми забезпечення гарантії якості променевої терапії

на технічному рівні, що включає в себе методики отримання дозиметричної інформації, створення алгоритмів розрахунку для комп'ютерних систем планування, проведення дозиметрії *in vivo* протягом курсу опромінення [16–18].

Для обмеження помилок при ПТ деякі міжнародні та національні організації, такі як Європейське товариство терапевтичної радіології та онкології (ESTRO), Американська асоціація фізиків медицини (AAPM), Французький національний інститут раку (INCA) та Румунська національна комісія з контролю за ядерною активністю (CNCAN) рекомендували впроваджувати програму контролю якості променевої терапії та вчасно проводити *in vivo* дозиметрію для досягнення точності відпуску дози [20].

Дозиметрія *in vivo* — це прямий метод вимірювання отриманої дози опромінення у хворих на рак, яким проводять променевою терапію. Мета дозиметрії *in vivo* — перевірити, чи проводиться лікування відповідно до прийнятих протоколів у запланованому обсязі. Разом з іншими інструментами для перевірки правильності лікування дозиметрія *in vivo* є частиною системи контролю якості у відділенні ПТ. Це відповідний метод як для моніторингу доставки дози, так і для виявлення різних помилок під час лікування. Це може допомогти обмежити помилки для наступних сеансів лікування для конкретного пацієнта і уникнути систематичних помилок, що впливають на багатьох інших пацієнтів. Навіть якщо помилки не виявлені, дозиметрія *in vivo* є фактором, що підтверджує відповідність правильності відпуску дози в межах очікуваного допуску [20–21].

Під час сеансу променевої терапії можна очікувати принаймні такі типи помилок:

- помилки, пов'язані з обладнанням;
- зміни дози, що доставляється на одиницю монітора;
- параметри променя поза допустимим відхиленням (наприклад, площинність, енергія);
- помилки людини у створенні даних, передачі даних і налаштуванні їх обробки;
- неправильне налаштування моніторних одиниць;
- відсутній або неправильно встановлений кліноподібний фільтр;
- наявність розбіжностей між плануванням і проведенням лікування (наприклад SSD, геометрія променя, використання неправильної висоти столу);
- дані лікування для обраного пацієнта;
- зміна маси тіла пацієнта в період між плануванням і лікуванням [21, 23].

Дозиметрія *in vivo* має застосовуватися обов'язково зі впровадженням нових протоколів або методів лікування.

Для проведення *in vivo* дозиметрії необхідно мати дозиметричні датчики та безпосередньо прилади реєстрації. Датчики бувають різних типів — термolumінесцентні (TLD), напівпровідникові, електронний портальний пристрій (EPID), електронний парамагнітний датчик, іонізуючі камери.

Реєстрація дози опромінення може відбуватися на поверхні шкіри пацієнта, що дає змогу виміряти вхідну та вихідну дози, а також безпосередньо в порожнистому органі — будь то орган-мішень чи критичний орган. Найбільш важливою ця проблема залишається у хворих на рак геніталій та рак голови і шиї.

Променева терапія є невід'ємною частиною у схемах комплексного та комбінованого лікування раку тіла та шиї матки, голови і шиї. Це пов'язано з активним упровадженням нових технік променевої терапії, які дозволяють домогтися одужання пацієнта або стабілізації процесу [24–27]. Так, за рекомендацією Європейського товариства медичних онкологів, променева терапія демонструє однакові результати виживаності в порівнянні з хірургічним методом на ранніх стадіях захворювання, а для неоперабельних форм основним методом лікування є хіміопроменева терапія [28].

Для досягнення максимального терапевтичного ефекту у лікуванні місцево-поширених форм раку геніталій та раку голови і шиї необхідне підведення високої сумарної осередкової дози до пухлини. У цьому разі неминучий додатковий негативний вплив на навколишні органи і тканини, що може стати наслідком формування незворотних наслідків у післяпроменевому періоді з боку піхви, сечового міхура, прямої кишки, слизової оболонки порожнини рота, глотки, стравоходу [1].

Для раку геніталій найбільш доцільним є вимір поглиненої дози в порожнині прямої кишки, що відтворюватиме безпосередній вплив на її слизову як критичний орган. У лікуванні захворювань порожнини рота, язика та глотки найбільш доцільним є контроль відпуску дози на слизову оболонку порожнини рота.

Попри наявність різних дозиметричних систем *in vivo*, нині звичайна клінічна реалізація залишається досить обмеженою навіть у промислово розвинених країнах у зв'язку зі впровадженням сучасних планувальних систем, систем візуалізації під час сеансу ПТ. Однак лише безпосереднє вимірювання дози, яка фактично доставляється пацієнту, дає інформацію про те, чи проводилося лікування так, як було передбачено. Тому дозиметрія *in vivo* рекомендована для планової перевірки доставки дози для всіх груп хворих [19–20]. Програма дозиметрії *in vivo* повинна стати частиною системи якості та використовуватися для всіх пацієнтів, які проходять променевою терапію [20].

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Barrett A. Practical Radiotherapy Planning / A. Barrett, J. Dobbs, S. Morris, T. Roques // Hodder Arnold, an imprint of Hodder Education, an Hachette UK Company 338 Euston Road, London NW1 3BH, 2009. — 468 p.
2. Halperin C. Радіаційна онкологія / С. Halperin, А. Перес, У. Брейді. — 2010. — 250 с.
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 / U. S. Department Of Health And Human

Services., 2010 — 80 p.

4. Рябухин Ю. С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход (аналитический обзор) / Ю. С. Рябухин // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 2000. — № 4. — С. 5–45.

5. Cohen L. Iso-effect tables for tolerans of irradiated normal human tis-sues / L. Cohen, M. Creditor // Rad. Onc. Biol. Phys. — 1983. — Vol. 9. — P. 233–241.

6. Гавриленко М. Ф. Сравнительная характеристика трехмерных планирующих систем «Helax TMS 4.0», «Theraplan pens» с позиции пользователя / М. Ф. Гавриленко, О. А. Бесшейко, И. Н. Репецкая // Материалы I Евраз. конгр. Мед. Физика. — 2001. — № 11. — С. 34.

7. Three-dimensional photon radiotherapy planning for laryngeal hypopharyngeal cancers. Conformation treatment planning using a multileaf collimator / O. Esik, J. Burkelbach, R. Boesecke et al. // Radiother. And Oncol. — 1991. — № 20. — P. 238–244.

8. Климанов В. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами : учеб. пособие / В. А. Климанов. — М. : НИЯУ МИФИ, 2011. — 500 с.

9. Quality Assurance in Radiotherapy. A guide prepared following a workshop held at Schloss Reisingburg // World Health Organization. — Geneva, Switzerland, 1988. — 52 p.

10. Practical Guidelines for the Implementation of a Quality System in Radiotherapy / G. W. H. Leer, A. L. Mc Kenzie, P. Scalfiet, D. I. Thwaites / A project of the ESTRO quality Assurance Committee sponsored by Europe against Cancer. — Brussels, 1999. — 86 p.

11. Comprehensive QA for radiation oncology [Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40] / G. J. Kutcher, L. Coia, Gillin M. et al. // Med. Phys. — 1994. — Vol. 21. — P. 581–618.

12. Quality assurance in radiotherapy: The importance of medical physics staffing levels: Recommendations from an ESTRO/EFOMP joint task group / S. Belletti, A. Dutreix, G. Garavaglia, H. Gfirtner et al. // Radiother. Oncol. — 1996. — Vol. 41. — P. 89–94.

13. Разработка программы лучевой терапии: аспекты клинической практики, медицинской физики, радиационной защиты и безопасности // Международное агентство по атомной энергии. — Вена, 2015 — 282 с.

14. Hogstrom K. R. Clinical Electron Beam Dosimetry: Basic Dosimetry Data / K. R. Hogstrom // Department of Radiation Physics, The Univ. of Texas M. D. Anderson Cancer Centre. — Houston, 1990. — 107 p.

15. A 22 MeV microtron for radiation therapy / H. Svensson, L. Jonsson, L. Larsson, A. Brahme et al. // Act. Radiol. Ther. Phys. Biol. — 1977. — Vol. 16. — P. 145–156.

16. Сотников В. М. Способ лучевой терапии злокачественных лимфом орбиты / В. М. Сотников, Г. А. Панынин // Мед. физика. — 1995. — № 2. — С. 71.

17. Вайнберг М. Ш. Систематика. Терминология. Документирование лечебного процесса в лучевой терапии онкологических больных / М. Ш. Вайнберг. — АМФ Пресс, 1995. — № 4. — С. 33.

18. Голдобенко Г. В. К проблеме технического обеспечения отделений радиационной онкологии / Г. В. Голдобенко, В. А. Костылев // Мед. физика. — 1995. — № 2. — С. 36.

19. Радиационная дозиметрия: электронные пучки с энергиями от 1 до 50 МэВ: доклад 35 МКР. — М.: Энергоатомиздат, 1988. — С. 280.

20. Development of procedures for in vivo dosimetry in radiotherapy / International atomic energy agency. — Vienna, 2013. — N 8. — P. 195.

21. Van Dam J. Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy / J. Van Dam, G. Marinello // Emeritus, Division of Radiation Physics — Department of Radiotherapy University Hospital Gasthuisberg. — Leuven, Belgium, 2006. — P. 87.

22. Vasile G. In vivo dosimetry measurements for breast radiation treatments / G. Vasile, M. Vasile, O. G. Dului // Romanian Reports in Physics. — 2012. — Vol. 64, N 3. — P. 728–736.

23. Ратнер Т. Г. Клиническая дозиметрия. Теоретические основы и практическое применение / Т. Г. Ратнер, Н. А. Лютова. — М. : Весть, 2006. — 268 с.

24. Вимоги з безпеки під час використання лінійних прискорювачів. Ядерна та радіаційна безпека / В. І. Богорад та ін. // Ядер. та радіац. безпека. — 2010. — № 4. — С. 39–43.

25. Современные методы диагностики и лечения рака гортани: клин. рекомендации / подг. проблемной комиссией «Опухоли головы и шеи» научного совета по злокачественным опухолям РАМН и МЗ Российской Федерации от 31 марта 2009 года // Сиб. онкол. журн. — 2009. — № 5. — С. 83–86.

26. The treatment of early laryngeal cancers (T1–T2 N0): surgery or irradiation? Head Neck / A. Jones et al. // Head & Neck. — 2004. — Vol. 26, N 2. — P. 127–135.

27. Radiotherapy with or without chemotherapy for patients with T1–T2 glottic carcinoma: retrospective analysis [Электронный ресурс] / N. Hirasawa [et al.] // Head & Neck Oncology. — 2010. — Режим доступа: <http://www.headandneckoncology.org/content/2/1/20>. — Назва з екрану.

28. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO) / ред. русско-го пер.: С. А. Тюлядин, Д. А. Носов, Н. И. Переводчикова. — М. : Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. — 436 с.

Стаття надійшла до редакції 15.01.2019.

Е. Н. СУХИНА, В. П. СТАРЕНЬКИЙ, А. С. СИМБИРЕВА, С. В. АРТЮХ

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков*

### **РОЛЬ IN VIVO ДОЗИМЕТРИИ В СИСТЕМЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ГЕНИТАЛИЙ И РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ**

Дозиметрия *in vivo* в качестве составляющей гарантии качества лучевой терапии должна стать широкодоступным методом контроля отпуска запланированной дозы в отделениях лучевой терапии. Это минимизирует лучевую токсичность при сохранении эффективности лучевого лечения при комплексном и комбинированном лечении рака гениталий и рака головы и шеи.

**Ключевые слова:** гарантия качества лучевой терапии, лучевая токсичность, *in vivo* дозиметрия.

O. SUKHINA, V. STARENKYI, A. SIMBIREVA, S. ARTIUKH

*SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv*

### **THE ROLE OF IN VIVO DOSIMETRY IN THE QUALITY CONTROL SYSTEM OF RADIATION THERAPY IN TREATMENT OF GENITAL AND HEAD AND NECK CANCERS**

In vivo dosimetry, as part of the quality assurance of radiotherapy, should become a widely available method for controlling the release of a planned dose in radiotherapy departments. These measures are aimed at minimizing radiation toxicity while preserving the efficacy of radiation therapy as an integral part of complex and combined treatment for genital cancer and cancer of the head and neck.

**Keywords:** quality assurance of radiation therapy, radiation toxicity, in vivo dosimetry.

#### **Контактна інформація:**

Сімбірєва Анна Сергіївна

молодший науковий співробітник відділу радіології ДУ «ІМР НАМН України»

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

тел.: +38 (099) 414-81-13