

Е.С. Сухих^{1,2}, Л.Г. Сухих², Я.Н. Сутыгина^{1,2}, П.В. Ижевский³,
И.Н. Шейно³, О.М. Стахова^{2,4}, М.И. Клиновицкая²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ГОЛОВЫ-ШЕИ НА ОСНОВЕ МОДЕЛИ ЛОКАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ОПУХОЛИ

¹ Томский областной онкологический диспансер, Томск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБЦ России, Москва

⁴ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень

Контактное лицо: Стахова Ольга Михайловна: o.m.stakhova@gmail.com.

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка ожидаемой эффективности лучевой терапии (ЛТ) на основе моделей вероятности локального контроля опухоли (TCP) для органов головы-шеи.

Материалы и методы: В рамках исследования использовались данные 11 пациентов с местнораспространёнными опухолями головы-шеи (гортань, ротоглотка и ротовая полость). Для каждого пациента разработаны два курса ЛТ с различными режимами фракционирования при использовании объёмно-модулированной дуговой терапии (VMAT): одновременной интегрированной эскалации дозы SIB-VMAT (70 Гр на опухоль, 50 Гр на лимфатические узлы, 25 фракций) и последовательный буст SEQ-VMAT (70 Гр на опухоль, 50 Гр на лимфатические узлы, 35 фракций). Разработанные планы проанализированы с использованием модели A. Niemierko с параметрами, полученными В. Maciejewski на основе гистограмм доза-объем и планируемого времени лечения.

Результаты: Разработанные планы позволили получить высокий уровень покрытия клинического объема опухоли (98–98 %) у всех пациентов, кроме одного. Среднее значение TCP для SIB-VMAT оценивается равным 99,9 % из-за слишком короткой общей продолжительности лечения. Среднее значение TCP для SEQ-VMAT равно 61,0 %. Для одного пациента оба плана SIB-VMAT и SEQ-VMAT показали нулевое ожидаемое значение эффективности ЛТ в связи с низким покрытием клинического объема опухоли 95–95 %.

Заключение: Использование модели TCP позволяет проводить анализ планов персонализированной лучевой терапии и разрабатывать адаптированные схемы лечения с увеличением величины суммарной дозы, дозы за фракцию с одновременным уменьшением общей продолжительности, терапии

Ключевые слова: местнораспространённый рак, органы головы и шеи, объёмно-модулированная дуговая терапия, локальный контроль опухоли, модель вероятности

Для цитирования: Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Сутыгина Я.Н., Ижевский П.В., Шейно И.Н., Стахова О.М., Клиновицкая М.И. Оценка эффективности лучевой терапии рака головы-шеи на основе модели локального контроля опухоли // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.95–100.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-95-100

Введение

Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) эффективно используется для лечения местнораспространённого рака области головы и шеи (ОГШ) по всему миру. В России число пациентов с поставленным диагнозом злокачественного новообразования головы, лица и шеи ежегодно увеличивается более чем на 3 % и включает более 7 тыс. новых случаев среди мужчин и 3 тыс. случаев среди женщин [1]. Стандартное предписание для лучевой терапии местнораспространённого рака ОГШ включает облучение опухоли дозой до 70 Гр за 35 фракций 5 дней в неделю и профилактическое облучение лимфатических узлов дозой до 50 Гр (2 Гр за фракцию). Классический режим облучения включает последовательное облучение (sequential boost – SEQ) сначала лимфатических узлов и опухоли, затем – только опухоли. Такой режим фракционирования приводит к величине двухлетнего локально-регионального контроля в диапазоне от 46 до 64 % согласно данным работ [2,3]. Недостаточный уровень эффективности лечения стимулирует разработку новых режимов облучения. Повышение эффективности терапии в целом связано с увеличением дозы облучения и уменьшением общей продолжительности лечения. Каждый дополнительный день лечения должен быть компенсирован увеличением величины дозы на 0,6–0,75 Гр/день [4, 5]. В случае местнораспространённого рака ОГШ любое существенное увеличение дозы может приводить к острым проявлениям побочных реакций здоровых тканей, включая мукозит и дисфагию.

Повышение качества лучевой терапии опухолей ОГШ связано с повышением дозы в опухоли и/или снижением общего времени лечения, для чего применяются методы одновременной интегрированной эскалации дозы (simultaneous integrated boost – SIB) наряду с лучевой терапией с модуляцией интенсивности (intensity modulated radiation therapy – IMRT) и объёмно-модулированной дуговой терапией (volume modulated arc therapy – VMAT) [3, 5]. Для сравнения между собой различных режимов лечения необходим критерий оптимизации, основанный на радиобиологических характеристиках опухоли, индивидуальных анатомических особенностях пациента и эксплуатационном потенциале терапевтического оборудования, включающего линейный ускоритель, систему планирования лучевой терапии, иммобилизующие устройства и др. Критерии оптимизации могут быть основаны на модели вероятности локального контроля опухоли (tumor control probability – TCP) A. Niemierko. Радиобиологический критерий TCP сильно зависит от конформности распределения дозы и может быть использован для сравнения различных методов планирования лечения, например, трехмерной конформной лучевой терапии (3-dimensional conformal radiation therapy – 3D-CRT), IMRT и VMAT или оптимизации фракционирования [5–10]. Сравнение различных схем лечения относительно предписанного значения дозы, дозы за фракцию и общего времени лечения может быть проведено с использованием известной концепции биологической эффективной дозы (biologically effective dose – BED), основанной на линейно-квадратичной модели (ЛКМ). К сожалению,

концепция BED включает расчет, основанный только на значении предписанной дозы, и не учитывает характеристики распределения дозы и её неоднородность в объеме облучения. В то же время, модель *TCP* A. Niemierko включает ЛКМ и одновременно зависит от конформности распределения дозы, общих значений дозы и дозы за фракцию с помощью концепции эквивалентной однородной дозы (equivalent uniform dose – EUD) [11–13]. Исходя из изложенного, предлагается использовать *TCP* в качестве комплексного критерия оптимизации лечения.

Целью данной работы является исследование возможности использования модели *TCP* A. Niemierko для оценки эффективности ожидаемого лечения в случае с местно-распространённым раком ОГШ. Для этого проведено дозиметрическое моделирование облучения SIB-VMAT и SEQ-VMAT с использованием анатомических данных 11 пациентов, проходивших лечение в Томском областном онкологическом диспансере. На основе полученных гистограмм доза–объем (ГДО) проведена оценка планов и рассчитанные значения *TCP* сопоставлены с результатами клинических исследований, ранее проведенных в мире с использованием методов SIB и SEQ.

Материалы и методы

В рамках исследования использованы анатомические данные 11 пациентов с местно-распространёнными опухолями ОГШ, включая гортань, ротоглотку и полость рта со стадиями заболевания от $T_1N_1M_0$ до $T_4N_2M_0$. Томографические данные пациентов получены с помощью компьютерного томографа Toshiba Aquilion LB при толщине среза 2 мм. Иммуобилизация выполнялась с помощью термопластических масок. Для планирования лечения были выделены два клинических объема опухоли (Clinical tumor volume – CTV): CTV опухоли – CTV_{tum} и CTV лимфатических узлов – CTV_{lym} . И, соответственно, два объема планируемого облучения (Planning treatment volume – PTV): PTV_{tum} включал CTV_{tum} и отступ 5 мм, PTV₅₀ – включал CTV_{tum} , CTV_{lym} и отступ 5–7 мм. Средние объемы структур составили $CTV_{tum} = 86,4 \pm 73,8 \text{ см}^3$ (медиана $CTV_{tum} = 52,0 \text{ см}^3$), $CTV_{lym} = 145 \pm 100 \text{ см}^3$ (медиана $CTV_{lym} = 316 \text{ см}^3$), $PTV_{tum} = 235 \pm 219 \text{ см}^3$ (медиана $PTV_{tum} = 178 \text{ см}^3$), а $PTV_{lym} = 475 \pm 153 \text{ см}^3$ (медиана $PTV_{lym} = 476 \text{ см}^3$).

Для каждого пациента были разработаны два плана облучения. Первый план ежедневного облучения SEQ-VMAT включал в себя 2 этапа. На первом этапе на область PTV_{lym} и PTV_{tum} предписывалась доза, равная 50 Гр за 25 фракций, а на втором этапе – дополнительная доза 20 Гр за 10 фракций доставлялась только на область PTV_{tum}. Общая продолжительность лечения для SEQ-VMAT составила 49 дней (35 фракций) при суммарной дозе за курс лечения 70 Гр. Второй вариант плана облучения SIB-VMAT с предписанным значением дозы за курс лечения, равным 70 Гр, состоял из одного этапа облучения при условии, что доза для PTV_{lym} составила 50 Гр (по 2 Гр за фракцию), а для PTV_{tum} – 70 Гр (2,8 Гр за фракцию). Общая продолжительность лечения составляла 35 дней (25 фракций). Цель дозиметрического планирования лечения заключалась в том, чтобы доставить не менее 95 % от предписанной дозы к 95 % объема PTV и 98 % дозы к 98 % CTV, при этом предел максимально допустимой дозы составлял 110 % для менее чем 2 % PTV. В качестве приоритетных критических органов (Organs at Risk – OARs) приняты спинной мозг с максимально допустимой дозой EQD2 ≤ 45 Гр, ствол мозга с максимально допустимой дозой EQD2 ≤ 54 Гр и нижняя челюсть с максимально допустимой дозой EQD2 ≤ 70 Гр. Соотношение α/β для всех OARs принято равным $\alpha/\beta = 2$ Гр.

Все планы лечения создавались в системе дозиметрического планирования Monaco v5.10 (Elekta Instrument AB, Стокгольм) с использованием алгоритма расчета распределения дозы Монте-Карло для модели фотонного пучка линейного ускорителя Elekta Synergy с максимальной энергией тормозного излучения 6 МэВ. Планы SEQ-VMAT и SIB-VMAT состояли из двух арок встречного направления суммарной длиной 340°.

Значения *TCP* рассчитывались с использованием подхода A. Niemierko на основе эквивалентной равномерной дозы EUD [11–12]:

$$EUD = \left[\sum_i V_i \left(D_i \frac{\alpha/\beta + D_i/n_f}{\alpha/\beta + 2} \right)^a \right]^{-1/a}, \quad (1)$$

где V_i – часть целевого объема, облучаемая дозой D_i ($P_i V_i = V$), a – специфический параметр для опухоли, n_f – количество фракций. *TCP* рассчитывается на основе значения EUD [11–13]:

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD} \right)^{\gamma_{50}}}, \quad (2)$$

где TCD_{50} – 50 %-ая биологически эффективная доза, γ_{50} – параметр, зависящий от крутизны кривой *TCP*. Для опухолей ОГШ значение $\alpha/\beta = 15$ Гр [6].

Значения TCD_{50} и γ_{50} взяты из работы В. Maciejewski et al. [4]. В ней проанализирован 3-летний локальный контроль первичной опухоли у 498 пациентов с плоскоклеточными карциномами (полость рта и ротоглотка) и его зависимость от предписанных значений дозы, доз за фракцию и общего времени лечения. Для нашей модели мы усреднили значения TCD_{50} , представленные в работе [4] для корня языка, ротовой полости и ротоглотки при стадиях от $T_2N_{1-3}M_0$ до $T_3N_3M_0$. Среднее значение TCD_{50} составило $TCD_{50} = 70,3$ Гр (доверительный интервал (ДИ) [68,1–72,5] Гр) при 49 днях лечения (35 фракций) и $TCD_{2550} = 61,7$ Гр (ДИ [59,7–63,7] Гр) при 35 днях лечения (25 фракций) для 2 Гр за фракцию [4]. В работе [4] также приведено значение TCD_{90} – значение дозы, которое привело к 90 %-ому локальному контролю. Среднее значение TCD_{90} для корня языка, ротовой полости и ротоглотки при стадиях от $T_2N_{1-3}M_0$ до $T_3N_3M_0$ равно $TCD_{90} = 73,9$ Гр (ДИ [72,0–75,9] Гр) при 49 днях лечения [4]. Известные значения TCD_{50} и TCD_{90} позволяют провести аппроксимацию данных, используя уравнение (2). Аппроксимацию выполнили с использованием встроенной функции NonlinearModelFit программного обеспечения Wolfram Mathematica. Значение параметра γ_{50} , определяемое из полученной функции, равно $\gamma_{50} = 10,7$. Ошибки параметров аппроксимации незначительны ($< 10^{-3}$).

На рис. 1 показана зависимость значения *TCP* от эквивалентной дозы 2 Гр за фракцию (EQD2) при общем времени лечения 49 дней. Для получения неопределенности функции использованы нижняя и верхняя границы доверительного интервала как для TCD_{50} , так и для TCD_{90} . Узкий диапазон биологически эффективной дозы на рис. 1 обусловлен малыми различиями в значениях TCD_{50} и TCD_{90} и высоким значением γ_{50} . На уровне значения $TCP=50\%$ неопределенность дозы лежит в диапазоне от 68,1 Гр до 72,5 Гр, что составляет всего 3,6 % от стандартного значения предписанной дозы (70 Гр).

Результаты и обсуждение

Результаты дозиметрического планирования SEQ-VMAT приведены на рис. 2 в виде гистограммы доза–объем (ГДО), усредненных по всем 11 пациентам для CTV_{tum} (синяя кривая), CTV_{lym} (зеленая кривая), ствола

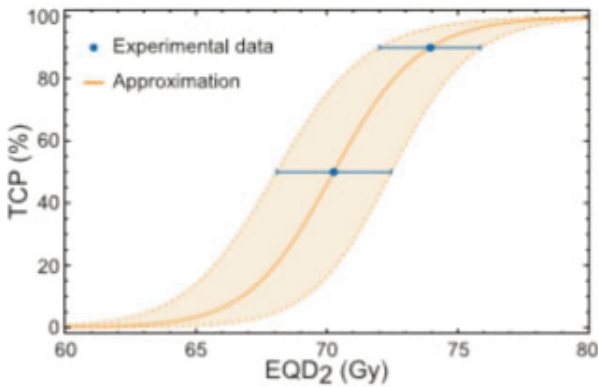


Рис. 1. Зависимость значения *TCP* по модели A.Niemierko и параметрам Maciejewski. Круги – данные Maciejewski [4], сплошная линия – аппроксимация, пунктирные линии – интервал аппроксимации по интервалу подтверждения данных
Fig. 1. Dependence of *TCP* value on EQD2 according to the Niemierko's model and Maciejewski's parameters. Circles – Maciejewski's data [4], solid line – approximation, dashed lines – approximation confidence interval according to the data confidence interval

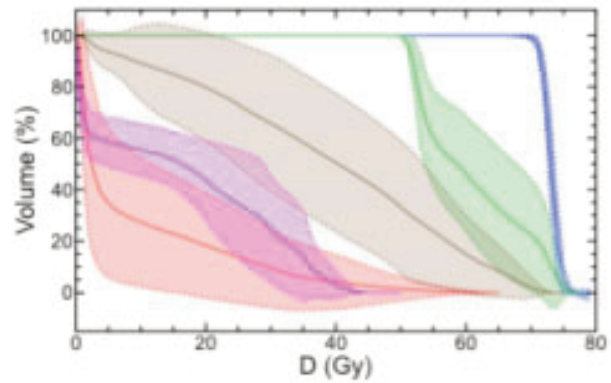


Рис. 2. Среднее значение ГДО для SEQ-VMAT. CTV_{tum} – синяя кривая, CTV_{lym} – зеленая кривая, ствол головного мозга – красная кривая, спинной мозг – пурпурная кривая, нижняя челюсть – коричневая кривая. Пунктирные линии показывают стандартные отклонения. Из-за различия данных между собой стандартные отклонения могут выходить за границы 0 и 100%
Fig. 2. Mean DVHs for SEQ-VMAT. CTV_{tum} – blue curve, CTV_{lym} – green curve, brainstem – red curve, spinal cord – magenta curve, mandibula – brown curve. Dashed lines show the standard deviations. Due to data difference standard deviations can larger than 100% and less than 0

Таблица 1

Значения EUD и TCP для всех пациентов
EUD and TCP values for all patients

Пац-т №	SIB-VMAT				SEQ-VMAT		
	EQD2 ₉₈	EUD	TCP _{35,%}	TCP _{25,%}	EQD2 ₉₈	EUD	TCP _{35,%}
1	74,7	75,8	96,4	100	71,0	74,4	78,1
2	74,8	76,3	97,2	100	71,7	73,0	83,5
3	74,6	75,1	94,6	100	71,2	72,6	80,5
4	73,0	73,9	90,1	100	70,8	71,9	72,8
5	73,4	74,1	90,9	100	71,3	72,4	78,4
6	72,7	72,0	73,8	100	71,0	69,9	44,1
7	73,2	73,0	83,6	100	70,8	72,0	74,5
8	73,3	75,0	94,2	100	71,7	72,4	78,5
9	67,8	59,2	0	14,6	69,3	59,0	0
10	74,2	75,2	95,0	100	70,7	72,0	73,9
11	73,2	74,0	90,5	100	72,4	73,7	88,8

Примечание: Значения EQD2 и EUD показаны в Гр, столбец *TCP*₃₅ показывает значения *TCP* при TCD₅₀ = 70,26 Гр (35 фракций), *TCP*₂₅ показывает значения TCD₅₀ = 61,7 Гр (25 фракций)

головного мозга (красная кривая), спинного мозга (пурпурная кривая) и нижней челюсти (коричневая кривая). Пунктирные линии показывают стандартные отклонения. На рис. 2 видно, что разработанные планы близки друг к другу. ГДО для CTV_{lym} и OARs имеют большие стандартные отклонения в связи с анатомическими особенностями пациентов. Тем не менее, облучение всех OARs находится в установленных пределах.

Результаты дозиметрического планирования SIB-VMAT показаны на рис. 3. Разработанные планы достигают схожих показателей облучения опухоли, но значение неопределенности больше, чем в случае SEQ-VMAT. ГДО для CTV_{lym} и OARs демонстрируют большее значение стандартного отклонения в связи с анатомическими особенностями пациентов. Облучение всех OARs не превышает пределы предписанных ограничений. Облучение ствола головного мозга в случае SIB-VMAT меньше, чем в случае SEQ-VMAT. Для одного из пациентов требование покрытия дозой объема опухоли 98–98 % не было достигнуто в процессе дозиметрического планирования SIB-VMAT. Покрытие CTV было на уровне 95–95 %. В реальной клинической ситуации при лечении пациента очень важно проанализировать его индивидуальный план, так как ожидаемые значения *TCP*, следующие из параметров В. Maciejewski, очень тесно связаны с дозой. Результаты расчетов для всех пациентов приведены в табл. 1.

По данным табл. 1 видно, что значения *TCP* для всех пациентов, кроме одного, при SIB-VMAT близки к 100 % из-за слишком короткой общей продолжительности лече-

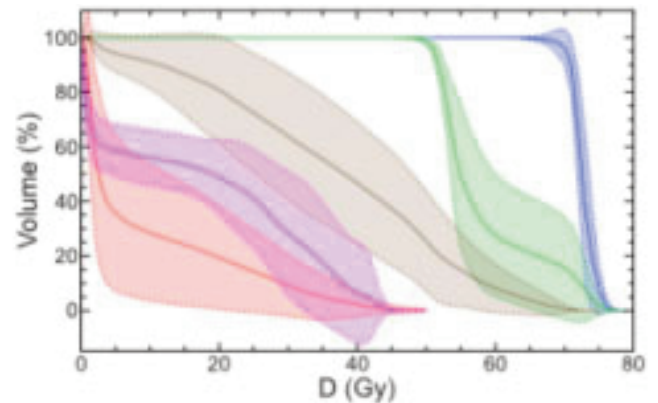


Рис. 3. Среднее значение ГДО для SIB-VMAT. CTV_{tum} – синяя кривая, CTV_{lym} – зеленая кривая, ствол мозга – красная кривая, спинной мозг – пурпурная кривая, нижняя челюсть – коричневая кривая. Пунктирные линии показывают стандартные отклонения. Из-за различия данных между собой стандартные отклонения могут выходить за границы 0 и 100%
Fig. 3. Mean DVHs for SIB-VMAT. CTV_{tum} – blue curve, CTV_{lym} – green curve, brainstem – red curve, spinal cord – magenta curve, mandibula – brown curve. Dashed lines show the standard deviations. Due to data difference standard deviations can larger than 100% and less than 0

ния (25 фракций) и высоких значений EUD. Значения *TCP* для SEQ-VMAT варьируют от 44,1 % до 88,8 %. В случае пациента № 9 ожидаемое значение *TCP* равно нулю для SEQ-VMAT и 14,6 % для SIB-VMAT. Другими словами, имеется большая вероятность неудачи при лечении. Причиной таких неблагоприятных значений *TCP* является не-

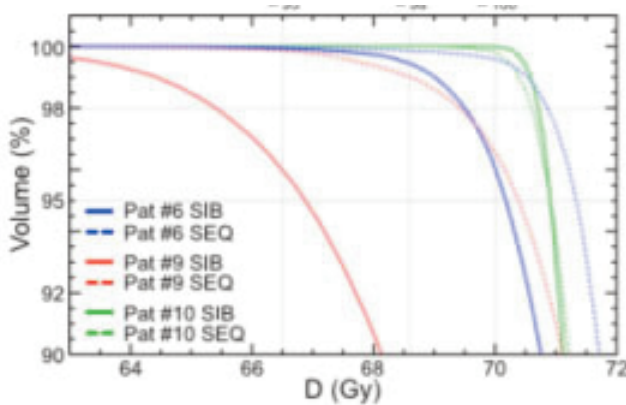


Рис. 4. Расчет ГДО для пациентов № 6 (синие кривые), № 9 (красные кривые), № 10 (зеленые кривые) для SIB-VMAT (сплошные кривые) и SEQ-VMAT (пунктирные кривые)

Fig. 4 Calculated DVHs for patients № 6 (blue curves), № 9 (red curves), № 10 (green curve) for SIB-VMAT (solid curves) and SEQ-VMAT (dashed curves)

достаточное покрытие дозой объема CTV опухоли. В случае SIB-VMAT уровень охвата дозой CTV равен 95–95 %. Однако в случае SEQ-VMAT 98 % опухоли было покрыто 99 % от предписанной дозы, но этого оказалось недостаточно. На рис. 4 для сравнения показаны ГДО, рассчитанные для пациента № 9, пациента № 6 и пациента № 10. В случае пациента № 10, ожидаемые значения TCP достаточно велики. Для пациента № 6 значения TCP ниже ожидаемых средних показателей. Из рис. 4 можно сделать вывод, что даже небольшой объем мишени, облученный меньшими дозами, приводит к значительному снижению значения EUD из-за высокого значения TCD_{50} .

Результаты ряда мировых клинических исследований ЛТ местнораспространённого рака ОГШ, различающиеся значениями суммарной дозы, дозы за фракцию и общим временем лечения, были проанализированы с использованием модели с параметрами В. Masiejewski. Стандартным режимом ЛТ опухолей ОГШ является SEQ с доставкой суммарной дозы (СД) за курс 70 Гр за 35 фракций (49 дней) по 2 Гр ежедневно. Например, в рандомизированном исследовании RTOG-9003 эта схема использована в качестве базовой для сравнения с другими режимами фракционирования у пациентов с местнораспространённым раком ОГШ III и IV стадии [2]. Показатели 2-летнего локорегионарного контроля составили 45,7–46,0 %, что полностью совпадает с расчётами по модели TCP А. Niemierko с параметрами В. Masiejewski – 46,1 % (ДИ 16,4–75 %). Результаты недавнего исследования SIB-IMRT представлены Dragan et al. [3]. Суммарная доза 70 Гр, подведенная за 35 фракций, была назначена группе из 76 пациентов. Локорегионарный 3-летний контроль составил 64 %, что также соответствует прогнозам модели.

Различия между результатами, представленными RTOG-9003 [2] и Dragan et al. [3], могут быть вызваны качеством планирования лечения и охватом предписанной дозой объема CTV. В процессе планирования может произойти значительное расхождение между номинальным значением предписанной дозы и фактическим значением дозы, полученным после планирования лечения, и подведения дозы пациенту. Chao et al сообщили о результатах лечения местнораспространённого рака ОГШ IMRT [6]. Величина предписанной дозы была равна 70 Гр за 35 фракций. Согласно модели, такая величина дозы должна соответствовать значению $TCP = 46,1$ % (ДИ 16,4–75 %). Chao et al представили 85%-ный уровень локальнорегионального контроля при фактическом среднем значении дозы, полученном после планирования лечения, равном $72,64 \pm 4,83$ Гр. В случае физической СД = 72,64 Гр, под-

веденной за 35 фракций, модель прогнозирует значение $TCP = 83,5$ % (ДИ [58,2–93,9] %). Этот результат расчёта согласуется с результатами Chao намного лучше, чем результат, основанный на величине предписанной дозы. Данные, представленные в табл. 1, также иллюстрируют этот факт: значения D_{98} и EUD выше, чем предписанные дозы, что приводит к более высокой ожидаемой эффективности лечения.

Spitoto et al представили результаты ретроспективного исследования лечения местно-распространённого рака ОГШ на основе SEQ с использованием трех методик доставки дозы: 3-х мерной конформной ЛТ (125 случаев), SEQ-IMRT (120 случаев) и SIB-IMRT (134 случая) [7]. Предписанные значения СД для SEQ-3DCRT были равны 74 Гр за 37 фракций (2 Гр за фракцию в сутки или 1,2–1,5 Гр за фракцию дважды в сутки) и СД = 71,25 Гр за 35 фракций (2 Гр за фракцию в сутки или 1,2–1,5 Гр за фракцию дважды в сутки) для SEQ-IMRT. Предписанные дозы для SIB-IMRT равны либо СД = 66 Гр за 30 фракций (2,2 Гр за фракцию в сутки), либо СД = 69,96 Гр за 33 фракции (2,12 Гр за фракцию в сутки). Всем пациентам проводилась одновременная химиотерапия. Результаты 2-летнего локального контроля составили 75,7 % для SEQ-3DCRT, 70,3 % для SEQ-IMRT и 68,7 % для SIB-IMRT [19]. Ожидаемые по модели значения TCP равны 68,4% (ДИ 35,3–87,5 %) при 74 Гр за 37 фракций, $TCP = 64,6$ % (ДИ 31,2–85,8 %) при $TCP = 71,25$ Гр за 35 фракций, $TCP = 62,5$ % (ДИ 29,184,7 %) при 66 Гр за 30 фракций, и $TCP = 70,4$ % ДИ (37,7–88,5 %) при 69,96 Гр за 33 фракции. Результаты лечения методиками, как SEQ, так и SIB хорошо совпадают с прогнозами модели.

Сравнительный анализ SEQ-IMRT и SIB-IMRT для местнораспространённого рака ОГШ был выполнен Vlacich et al [8]. 68 пациентов получили лечение методом SEQ-IMRT и 141 – методом SIB-IMRT. Предписанная доза для обоих методов была равна СД = 69,3 Гр за 33 фракции (2,1 Гр за фракцию в сутки). Лимфатические узлы при SEQ-IMRT облучались дозой 50,4 Гр, (24 фракции, 2,1 Гр за фракцию) и до 56,1 Гр при SIB-IMRT (33 фракции, 1,7 Гр за фракцию). Уровень покрытия 95 % объема опухоли лежал в пределах 95–105 %. ЛТ осуществлялась пять дней в неделю. Пациентам одновременно проводилась химиотерапия. Выживаемость в течение четырех лет последующего наблюдения при SEQ-IMRT составила 63 % (ДИ 50,4–73,3 %) и 69 % (ДИ 60,4 – 76,1 %) при SIB-IMRT. Прогноз модели равен $TCP = 60,3$ % (ДИ 27–83,6 %) при 69,3 Гр, 33 фракции, что совпадает с заявленными результатами.

Не все ускоренные схемы лечения показали хорошие клинические результаты. Vanasek et al представили результаты лечения 96 пациентов с местнораспространённым раком ОГШ с использованием IMRT [9]. Значения дозы, предписанные для CTV, были равны либо СД = 66 Гр (2,2 Гр за фракцию), либо СД = 70 Гр (2,12 Гр за фракцию). Покрытие дозы для PTV составляло 95 %-95 %. Облучение проводилось ежедневно, пять дней в неделю. Для значений доз, полученных в данном исследовании, модель прогнозирует $TCP = 62,5$ % (ДИ 29,1–84,7 %) при подведении 66 Гр за 30 фракций, и $TCP = 70,9$ % (ДИ 38,4–88,7 %) при подведении 70 Гр за 33 фракции. Результаты 3-летней безрецидивной выживаемости, представленные Vanasek et al, составили всего 35 %. Анализ показал, что рецидивы в целом располагались в пределах зоны облучения. Таким образом, неблагоприятные результаты могут быть связаны с необходимостью увеличения дозы или с ошибками при доставке дозы. Ситуация в исследовании Vanasek et al может совпадать с ситуацией пациента № 9 в нашем плане лечения. Среднее покрытие

было адекватным предписанию (95–95% для SIB-VMAT и 98–98 % для SEQ-VMAT), но все же присутствовала область с низкой дозой, значительно снижающая эффективность лечения.

Результаты В. Maciejewski и отдельные результаты клинических исследований показывают, что реакция местнораспространённого рака ОГШ сильно зависит от величины дозы и общего времени лечения. Отклонение дозы в пределах 3 % (2 Гр при СД = 70 Гр) может вызвать существенное неожиданное изменение эффективности лечения. Такие небольшие изменения могут появиться во время планирования лечения и/или подведения дозы. Представленные результаты планирования облучения продемонстрировали этот факт. В случае SEQ-VMAT предписанное значение дозы СД = 70 Гр привело к среднему показателю CTV $D_{98} = 71,0$ Гр. В случае SIB-VMAT уровень покрытия составил $D_{98} = 73,2$ Гр. О такой же ситуации сообщали Chao et al (средняя СД = $72,64 \pm 4,83$ Гр, в то время как предписанная доза СД = 70 Гр) [6]. По нашему мнению, неопределенности в пределах нескольких процентов для пациентов в экспериментальных группах разных исследований могут быть причиной существенных различий в представленных результатах. Результаты нашего исследования для пациентов № 6 и 9 показали низкие ожидаемые значения TCP, несмотря на хорошие результаты охвата дозой, полученные в среднем для всех 11 пациентов. Для этих пациентов лечение может быть неэффективно. Анализ причин рецидивов заболевания при раке ОГШ проводился Farrag et al после спиральной томотерапии [10]. Авторы проанализировали лечение 63 пациентов и 13 случаев прогрессирования заболевания после терапии. В десяти случаях продолженный рост опухоли наблюдался в пределах объема облучения. На наш взгляд, этот факт показывает важность анализа плана лечения каждого пациента с использованием как спланированных, так и верифицированных ГДО.

Представленные результаты клинических исследований и использованная модель не учитывали инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ). Последние исследования и результаты клинических испытаний (большинство из них еще продолжаются) показывают, что у ВПЧ-положительных пациентов лучше прогнозируется локальнорегиональный контроль, общая выживаемость и выживаемость без прогрессии [14]. В связи с этим в настоящее время рассматриваются варианты уменьшения дозы. Однако Fakhry et al отмечают, что необходимо оценивать приемлемые пороговые значения, например, оценочная общая выживаемость или выживаемость без прогрессии должна быть выше 90 % [15]. До определения этих новых вариантов в зависимости от статуса ВПЧ, в большинстве случаев рутинное лечение основывается на общем подходе.

Закключение

Для повышения качества лечения местнораспространённого рака ОГШ необходимо небольшое увеличение предписанных значений дозы и сокращение общего времени лечения. Например, СД = 72 Гр, подведенная за 30 фракций (2,4 Гр за фракцию), приводит к ожидаемому значению TCP = 98,9 % (ДИ 97,0–99,5 %) при условии лечения в режиме пять дней в неделю. В то же время, СД = 73,5 Гр, подведенная за 35 фракций (2,1 Гр за фракцию) в режиме облучения 6 дней в неделю приводит к ожидаемому значению TCP = 99 % (ДИ 97,4–99,6 %). Схема лечения 6-дневного облучения протестирована в датском рандомизированном контролируемом исследовании DAHANCA 6&7 и является эффективной [16]. Выбор оптимального способа доставки дозы может включать SIB-VMAT, SEQ-VMAT или смешанную схему, когда при SIB-VMAT следует увеличение дозы. При планировании лечения для покрытия CTV следует использовать предписание не ниже $V_{98} = 98$ %.

Estimation of Radiotherapy Efficiency of Head-and-Neck Cancer Based on Tumor Control Probability Model

E.S. Sukhikh^{1,2}, L.G. Sukhikh², Ya.N. Sutygina^{1,2}, P.V. Izhevsky³, I.N. Sheino³, O.M. Stakhova^{2,4}, M.I. Klinovitskaya²

¹Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

⁴Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical city”, Tyumen, Russia

Contact person: Olga Mikhailovna Stakhova: o.m.stakhova@gmail.com.

ABSTRACT

Purpose: Evaluation of the expected effectiveness of radiation therapy based on models of the local tumor control probability (Tumor Control Probability – TCP) for the head-neck cancer.

Material and methods: The study used data from 11 patients with locally advanced head-neck cancer (larynx, oropharynx, and oral cavity). For each patient two dosimetric treatment plans have been prepared: SIB-VMAT (70 Gy per tumor, 50 Gy per lymph nodes, 25 fractions) and SEQ-VMAT (70 Gy per tumor, 50 Gy per lymph nodes, 35 fractions). The developed plans were analyzed using A. Niemierko's TCP model with parameters obtained by B. Maciejewski ($TCD_{50} = 70.26$ Gy with a 49-day total treatment time), taking into account the dose–volume histograms and the total treatment time.

Results: The developed plans ensured a high level of coverage (98–98 %) of the Clinical treatment volume (CTV) in all but one patient. The average TCP SIB-VMAT is 99.9 % due to the very short total treatment time. The average TCP for SEQ-VMAT is 61.0%. For one patient, both SIB-VMAT and SEQ-VMAT showed zero expected efficacy due to 95–95 % CTV coverage.

Conclusion: The use of TCP model allows analyzing personalized treatment plans for patients and developing adaptive treatment regimens with an increase in the total dose, dose per fraction, and a decrease in the total treatment time.

Key words: locally advanced cancer head and neck, volumetric modulated arc therapy, simultaneous integrated dose escalation, tumor control probability, TCP model

For citation: Sukhikh ES, Sukhikh LG, Sutygina YaN, Izhevsky PV, Sheino IN, Stakhova OM, Klinovitskaya MI. Estimation of Radiotherapy Efficiency of Head-and-Neck Cancer Based on Tumor Control Probability Model. Medical Radiology and Radiation Safety 2021;66(5):95-100.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-95-100

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. Заболеваемость и смертность. 2018. Available from: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014. V.89, No. 1. P. 13–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.027. PMID: 24613816.
- Dragan T., Beauvois S, Moreau M, Paesmans M, Vandekerckhove C, Cordier L, et al. Clinical Outcome and Toxicity after Simultaneous Integrated Boost IMRT in Head and Neck Squamous Cell Cancer Patients // *Oral Oncology*. 2019. No. 98. P. 132–140. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.012. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.012. PMID: 31586895.
- Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, Hliniak A. Dose Fractionation and Regeneration in Radiotherapy for Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx: Tumor Dose-Response and Repopulation // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1989. V.16, No. 3. P. 831–843. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90503-8. PMID: 2921175.
- Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, Fallai C, Giostra A, Olmi P. Radiobiological Basis and Clinical Results of the Simultaneous Integrated Boost (SIB) in Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) for Head and Neck Cancer: A Review // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010. V.73, No. 2. P. 111–125. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.03.003. PMID: 19409808.
- Chao KSC, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of Failure in Patients Receiving Definitive and Postoperative IMRT for Head-and-Neck Cancer // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003. V.55, No. 2. P. 312–321. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)03940-8. PMID: 12527043.
- Spiotto MT, Weichselbaum RR. Comparison of 3D Conformal Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy with or Without Simultaneous Integrated Boost During Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancers // *PLoS ONE*. 2014. V.9, No. 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0094456. PMID: 24714187.
- Vlacich G, Stavas MJ, Pendyala P, Chen SC, Shyr Y, Cmelak AJ. A Comparative Analysis Between Sequential Boost and Integrated Boost Intensity-Modulated Radiation Therapy with Concurrent Chemotherapy for Locally-Advanced Head and Neck Cancer // *Radiation Oncology*. 2017. V.12, No. 1. DOI: 10.1186/s13014-016-0756-x. PMID: 28086954.
- Vanasek J, Odratzka K, Dusek L, Jarkovsky J, Michalek R, Chrobok V, et al. Experience with Intensity-Modulated Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer // *Journal of BUON*. 2013. V.18, No. 4. P. 970–976. PMID: 24344025.
- Farrag A, Voordeckers M, Tournel K, De Coninck P, Storme G. Pattern of Failure after Helical Tomotherapy in Head and Neck Cancer // *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010. V.186, No. 9. P. 511–516. DOI: 10.1007/s00066-010-2130-5. PMID: 20803182.
- Barry MA, Hussein M, Schettino G. Evaluating the Propagation of Uncertainties in Biologically Based Treatment Planning Parameters // *Front. Oncol*. 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.01058. PMID: 32793468.
- Niemierko A. Reporting and Analyzing Dose Distributions: A Concept of Equivalent Uniform Dose // *Medical Physics*. 1997. V.24, No. 1. P. 103–110. DOI: 10.1118/1.598063. PMID: 9029544.
- Gay HA., Niemierko A A. Free Program for Calculating EUD-Based NTCP and TCP in External Beam Radiotherapy // *Physica Medica*. 2007. No. 3-4. P. 115–125. DOI: 10.1016/j.ejmp.2007.07.001. PMID: 17825595.
- Bigelow EO, Seiwert TY, Fakhry C. Deintensification of Treatment for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer: Current State and Future Directions // *Oral Oncology*. 2020. No. 105. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104652. PMID: 32247987.
- Fakhry C, Zhang Q, Gillison ML, Nguyen-Tân PF, Rosenthal DI, Weber RS, et al. Validation of NRG Oncology/RTOG-0129 Risk Groups for HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Squamous Cell Cancer: Implications for Risk-Based Therapeutic Intensity Trials // *Cancer*. 2019. V.125, No. 12. P. 2027–2038. DOI: 10.1002/cncr.32025. PMID: 30913305.
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five Compared with Six Fractions Per Week of Conventional Radiotherapy of Squamous-Cell Carcinoma of Head and Neck: DA-HANCA 6&7 Randomised Controlled Trial // *Lancet*. 2003. V.362, No. 9388. P. 933–940. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14361-9. PMID: 14511925.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 23.12.2020. **Принята к публикации:** 20.01.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 23.12.2020. **Accepted for publication:** 20.01.2021.