



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**1 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

|   |  |
|---|--|
| 1.Объект экспертизы   | Лучевая терапия, синхронизированная с дыханием пациента (4DRT)   |
| 2. Заявитель  | АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»  |
| <b>3. Заявленные показания</b>                                    | Лучевая терапия у больных раком – молочной железы, легких, средостения, пищевода, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, почек, предстательной железы, мочевого пузыря, печени, местно-распространенного и рецидивного рака прямой кишки, забрюшинных новообразований, поражений костей скелета.  |
| 4. Альтернативные методы<br>/Компараторы, применяемые в РК        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Стереотаксическая лучевая терапия</li><li>• Конформная лучевая терапия</li><li>• Интенсивно-модулируемая лучевая терапия</li><li>• Томотерапия</li><li>• Дистанционная лучевая терапия с использованием фотонов на линейном ускорителе</li><li>• Лучевая терапия, управляемая по изображениям для опухолей отдельных локализаций</li><li>• Стандартная лучевая терапия без применения слежения за движением опухоли при дыхании</li></ul>  |
| 5. Краткое описание, предварительная стоимость                    | Лучевая терапия, синхронизированная с дыханием пациента (4DRT) – является специализированной формой высокотехнологичной лучевой терапии, при которой используется ретроспективная и проспективная синхронизация во время получения изображения, «активная» и «пассивная» синхронизация во время процедур облучения. Она позволяет определить траекторию движения опухоли во время дыхания для подведения дозы только в определенной фазе цикла, уменьшить объем высокой дозы, с равномерным облучением объема опухоли. Используется в сочетании с 3D-конформной лучевой терапии или интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT). Предварительная стоимость за 1 сеанс составляет 105563 тенге, без учета стоимости медикаментов и проведенных койко-дней. |
| 6. Специалисты/<br>Персонал/ Условия для проведения вмешательства | <ul style="list-style-type: none"><li>• Линейный ускоритель, с возможностью проведения 4DRT</li><li>• Виртуальный КТ-симулятор 64-срезовый спиральный компьютерный томограф с широкой апертурой гантри</li><li>• Программа дозиметрического планирования</li><li>• Штат специалистов</li></ul>   |



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**2 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

|                   |   |
|-------------------|---|
| 7. Результаты ОМТ | <p>Лучевая терапия, синхронизированная с дыханием пациента (4DRT) является специализированной формой высокотехнологичной лучевой терапии, позволяющая определить траекторию движения опухоли в процессе дыхания для подведения дозы только в определенной фазе цикла, достигаемые таким путем более точное воздействие облучения и равномерное распределение в опухоли позволит увеличить клиническую эффективность и позволяет уменьшить дозу, необходимую для терапии. Уменьшение воздействия на окружающие здоровые ткани увеличит безопасность лучевого воздействия, и уменьшит связанные с ним побочные эффекты.</p> <p>Однако, в силу ограниченности публикаций о клинической эффективности 4DRT, представляется трудным судить об абсолютной клинической эффективности и безопасности процедуры.</p> <p>При оценке на соответствие технологии критериям ВТМУ, технология набрала 8 баллов, что соответствует критериям ВТМУ.</p> |
|-------------------|---|

## **1. Описание заболевания**

### **1.1 Описание, причины заболевания, причины, факторы риска**

Рак относится к заболеванию, характеризующимся развитием аномальных клеток, которые неконтролируемо делятся и обладают способностью проникать и разрушать нормальные ткани организма. Рак является второй по значимости причиной смерти в мире. Но показатели выживаемости улучшаются для многих видов рака благодаря улучшениям в скрининге и лечении рака.

Признаки и симптомы, вызванные раком, будут различаться в зависимости от того, какая часть тела поражена. Некоторые общие признаки и симптомы, связанные, но не специфичные для рака, включают:

- Усталость
- Комок или область утолщения, которая может ощущаться под кожей
- Изменения веса, включая непреднамеренную потерю или увеличение
- Изменения кожи, такие как пожелтение, потемнение или покраснение кожи, язвы, которые не заживают, или изменения существующих родинок
- Изменения в привычках кишечника или мочевого пузыря
- Постоянный кашель или проблемы с дыханием
- Трудность глотания



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**3 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

- Охриплость
- Постоянное расстройство желудка или дискомфорт после еды
- Постоянные, необъяснимые боли в мышцах или суставах
- Постоянные, необъяснимые лихорадки или ночные поты
- Необъяснимое кровотечение или кровоподтеки<sup>1</sup>.

По данным Национального института рака, наиболее распространенным типом рака в США является рак молочной железы, за которым следует рак легких и предстательной железы, который исключил немеланомный рак кожи из этих результатов.

Каждый год более 40 000 человек в стране получают диагноз одного из следующих видов рака:

- мочевой пузырь
- толстой кишки и прямой кишки
- эндометриальный
- почка
- лейкемия
- печень
- меланома
- неходжкинской лимфомы
- панкреатический
- щитовидная железа

Другие формы встречаются реже. По данным Национального института рака, существует более 100 видов рака<sup>2</sup>.

Рак возникает в результате трансформации нормальных клеток в опухолевые клетки в ходе многостадийного процесса, который обычно прогрессирует от предракового поражения до злокачественной опухоли. Эти изменения являются результатом взаимодействия между генетическими факторами человека и 3 категориями внешних агентов, в том числе:

- физические канцерогены, такие как ультрафиолетовое и ионизирующее излучение;
- химические канцерогены, такие как асбест, компоненты табачного дыма, афлатоксин (пищевой загрязнитель) и мышьяк (загрязнитель питьевой воды);
- биологические канцерогены, такие как инфекции от определенных вирусов, бактерий или паразитов.

<sup>1</sup> <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/symptoms-causes/syc-20370588>

<sup>2</sup> <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323648.php>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**4 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

ВОЗ через свое агентство по исследованию рака, Международное агентство по исследованию рака (МАИР), поддерживает классификацию возбудителей рака.

Старение является еще одним фундаментальным фактором развития рака. Заболеваемость раком резко возрастает с возрастом, скорее всего, из-за увеличения риска для конкретных видов рака, которые увеличиваются с возрастом. Общее накопление риска сочетается с тенденцией к тому, что механизмы восстановления клеток становятся менее эффективными по мере взросления человека.

**Факторы риска развития рака:**

Употребление табака, употребление алкоголя, нездоровое питание и отсутствие физической активности являются основными факторами риска развития рака во всем мире, а также четырьмя общими факторами риска для других неинфекционных заболеваний.

Некоторые хронические инфекции являются факторами риска развития рака и имеют большое значение в странах с низким и средним уровнем дохода. Приблизительно 15% раковых заболеваний, диагностированных в 2012 году, были связаны с канцерогенными инфекциями, включая Helicobacter pylori, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус гепатита В, вирус гепатита С и вирус Эпштейна-Барр 3 .

Вирусы гепатита В и С и некоторые виды ВПЧ повышают риск развития рака печени и шейки матки соответственно. Инфекция с ВИЧ существенно увеличивает риск развития рака, такого как рак шейки матки5.

**1.2. Популяция (характеристика, количество).  
Распространённость/заболеваемость).**

Рак легких, простаты, колоректального рака, желудка и печени является наиболее распространенным типом рака у мужчин, в то время как рак молочной железы, колоректального, легкого, шейки матки и рак щитовидной железы является наиболее распространенным среди женщин. Более 60% общего числа новых ежегодных случаев в мире происходит в Африке, Азии, Центральной и Южной Америке. На эти регионы приходится 70% случаев смерти от рака в мире<sup>3</sup>.

- Самый высокий уровень заболеваемости раком среди мужчин и женщин был в Австралии - 468,0 человек на 100 000 человек. Стандартизованный по возрасту показатель составлял не менее 320 на 100 000 для 12 стран: Австралии, Новой Зеландии, Ирландии, Венгрии, США, Бельгии, Франции (столицы), Дании, Норвегии, Нидерландов, Канады и Новой Кaledонии (Франция). Страны, входящие в топ-12, происходят из Океании, Европы и Северной Америки.

<sup>3</sup> <https://www.who.int/cancer/en/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**5 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

- Самый высокий уровень заболеваемости раком среди мужчин был обнаружен в Австралии - 579,9 мужчин на 100 000 человек. Стандартизованный по возрасту показатель составлял не менее 360 на 100 000 в 15 странах: Австралии, Новой Зеландии, Ирландии, Венгрии, Франции (метрополии), США, Латвии, Бельгии, Норвегии, Словении, Эстонии, Словакии, Дании, Новой Каледонии (Франция) и Нидерланды. Страны, входящие в первую десятку, представляют Европу, Океанию и Америку.

- Самый высокий уровень заболеваемости раком среди женщин был обнаружен в Австралии - 363,0 женщин на 100 000 человек. Стандартизованный по возрасту показатель составлял не менее 300 на 100 000 в 11 странах (Австралия, Новая Зеландия, Венгрия, Бельгия, Канада, Дания, Ирландия, США, Нидерланды, Норвегия и Южная Корея). Страны, входящие в первую десятку, представляют Европу, Океанию и Америку<sup>4</sup>.

В Казахстане показатель заболеваемости новообразованиями в 2017 году был 2128.9 на 100 000 населения, что составило в абсолютных показателях – 383993, из них в возрасте старше 18 лет – 361292, 15-17 лет – 3411, детский возраст 0-14 лет – 19290. Заболеваемость, с впервые установленным диагнозом составила 671.9 на 100 тыс населения, по сравнению с 2016 годом - 621.6 на 100 тыс населения. Самая высокая заболеваемость из расчета на 100 тыс населения приходится на Восточно-Казахстанскую область - 1309.0, наиболее благоприятный регион по данному показателю Атырауская область, с показателем - 244.0<sup>5</sup>.

### **1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.**

По оценкам, в 2018 году во всем мире от рака умирает 9,6 миллиона человек. Расчетная общая годовая экономическая стоимость рака в 2010 году составила 1,16 трлн. Долл. США<sup>3</sup>.

Наиболее распространенными видами рака являются:

- Легкое (2,09 миллиона случаев)
- Грудь (2,09 миллиона случаев)
- Колоректальный (1,80 миллиона случаев)
- Простата (1,28 миллиона случаев)
- Рак кожи (не меланома) (1,04 миллиона случаев)
- Желудок (1,03 миллиона случаев)
- Наиболее распространенными причинами смерти от рака являются:

<sup>4</sup> <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/data-cancer-frequency-country>

<sup>5</sup> Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году:  
Стат. жинақ.-Астана, 2018.-3546.-қазақша, орысша. ISBN 978-601-305-283-0.



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**6 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

- Легкое (1,76 миллиона смертей)
- Колоректальный (862 000 смертей)
- Желудок (783 000 смертей)
- Печень (782 000 смертей)
- Грудь (627 000 смертей)<sup>5</sup>.

Примерно 70% смертей от рака происходит в странах с низким и средним уровнем дохода. Инфекции, вызывающие рак, такие как гепатит и вирус папилломы человека (ВПЧ), являются причиной до 25% случаев заболевания раком в странах с низким и средним уровнем дохода.

Представление на поздней стадии и недоступная диагностика и лечение являются обычным явлением. В 2017 году только 26% стран с низким уровнем дохода сообщили о наличии патологических услуг, обычно доступных в государственном секторе. Более 90% стран с высоким уровнем дохода сообщили о наличии лечебных услуг по сравнению с менее чем 30% стран с низким уровнем дохода.

Экономическое влияние рака является значительным и увеличивается. Общая ежегодная экономическая стоимость рака в 2010 году оценивалась примерно в 1,16 триллиона долларов США<sup>6</sup>.

Раннее выявление рака может эффективно снизить смертность от рака. В условиях ограниченных ресурсов рак часто диагностируется на поздней стадии заболевания, что приводит к снижению выживаемости и потенциально большей заболеваемости и более высокой стоимости лечения. Даже в странах с сильными системами и службами здравоохранения многие случаи рака диагностируются на поздней стадии. Поэтому решение проблемы задержки в диагностике рака и недоступного лечения имеет решающее значение во всех условиях борьбы с раком.

Рак является основной причиной смертности среди детей, ежегодно диагностируется 300 000 новых случаев среди детей в возрасте 0-19 лет. Дети с онкологическими заболеваниями в странах с низким и средним уровнем дохода в четыре раза чаще умирают от этой болезни, чем дети в странах с высоким уровнем дохода. Это связано с тем, что их болезни не диагностируются, их часто заставляют отказаться от лечения из-за высоких затрат, а медицинским работникам, которым поручено их лечение, не хватает специальной подготовки<sup>7</sup>. Глобальная инициатива ВОЗ по борьбе с раком у детей, предусматривающая разработку технического пакета ВОЗ для содействия наращиванию потенциала в рамках национальных систем здравоохранения, будет реализована при поддержке множества партнеров. Среди них - Детская исследовательская больница Св.Джуда в Соединенных Штатах, первый Сотрудничающий центр ВОЗ по

<sup>6</sup> <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

<sup>7</sup> <https://www.who.int/cancer/childhood-cancer/en/>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**7 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

детскому раку, который выделил 15 000 000 долларов США на поддержку реализации этой инициативы.

Стратегии ранней диагностики улучшают исходы рака, оказывая помощь на самой ранней стадии и, следовательно, являются важной стратегией общественного здравоохранения во всех условиях. Барьеры, которые задерживают диагностику рака, должны сначала быть идентифицированы и оценены, и эти факторы могут возникать от пациентов к лицам, осуществляющим уход, и системам здравоохранения. Есть три ключевых шага к ранней диагностике рака:

- повышать осведомленность общественности о различных симптомах рака и побуждать людей обращаться за медицинской помощью при их возникновении;
- инвестировать в укрепление и оснащение службы здравоохранения и обучение работников здравоохранения, чтобы они могли проводить точную и своевременную диагностику;
- обеспечить людям, живущим с раком, доступ к безопасному и эффективному лечению, включая облегчение боли, без чрезмерных личных или финансовых трудностей.

Эффективные программы могут затем быть реализованы на различных уровнях, которые включают вовлечение сообщества, улучшение диагностического и справочного потенциала и обеспечение доступа к своевременному высококачественному лечению<sup>8</sup>.

**2.Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане**

**2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.**

- Стереотаксическая лучевая терапия
- Гамма-нож
- Конформная лучевая терапия
- Интенсивно-модулируемая лучевая терапия
- Томотерапия

**2.2 Стоимость/Затраты.**

- Дистанционная лучевая терапия с использованием фотонов на линейном ускорителе - 182 004,59 тенге
- Лучевая терапия, управляемая по изображениям для опухолей отдельных локализаций – 31 894,16 тенге
- Интенсивно-модулированная лучевая терапия злокачественных новообразований висцеральных органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и лимфом – 32 216,83 тенге

<sup>8</sup> <https://www.who.int/cancer/media/news/early-diagnosis/en/>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**8 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

- Интенсивно-модулированная лучевая терапия опухолей различных локализаций – 23 226,02 тенге
- Интерстициальная лучевая терапия (брехитерапия) локализованного рака предстательной железы – 1 775 563,35

### **2.3. Недостатки.**

При стандартной лучевой терапии доза облучения рассчитывается на основании снимков. Методика не позволяет отслеживать смещение органов в динамике, а также в фазах дыхательных движений, что в процессе лечения не позволяет доставлять рассчитанную дозу непосредственно в очаг опухоли. Это является причиной снижения эффективности терапии, а также нежелательных реакций близлежащих органов и тканей и побочных явлений со стороны организма в целом.

Одним из основных недостатков 3DRT является то, что все виды лечения основаны на анатомии, определенной КТ планирования лечения до фактического планирования лечения<sup>9</sup>.

Одна проблема с IMRT - больший объем здоровой ткани, получающей низкую дозу облучения. Hall и Wuu (2003) подсчитали, что увеличение объема облучения нормальной ткани почти удвоит частоту вторичных злокачественных новообразований с 1% до 1,75% для пациентов, выживших в течение 10 лет<sup>10</sup>.

## **3 Вмешательство**

### **3.1 Необходимость внедрения.**

Технология позволит точно определить локализацию движущейся опухоли и обеспечит возможность направления предельно допустимой дозы непосредственно на опухоль, при этом соблюдая пределы переносимости окружающих здоровых тканей. Подача облучения проводится с интервалами, соответствующими дыханию пациента. Разработка технологии направлена на обеспечение точного топического дозирования, с целью обеспечения эффективности лечения, достижения терапевтического эффекта и снижения побочных реакций со стороны анатомически соседствующих органов и тканей, а также организма целом.

### **3.2 Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.**

Лучевая терапия, синхронизированная с дыханием пациента (4DRT) – является специализированной формой высокотехнологичной лучевой терапии, при которой

<sup>9</sup> <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2010.530003>

<sup>10</sup> [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(03\)00073-7/pdf](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(03)00073-7/pdf)



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**9 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

используется ретроспективная и проспективная синхронизация во время получения изображения, «активная» и «пассивная» синхронизация во время процедур облучения. Она позволяет определить траекторию движения опухоли во время дыхания для подведения дозы только в определенной фазе цикла, уменьшить объем высокой дозы, с равномерным облучением объема опухоли. Используется в сочетании с 3D-конформной лучевой терапии или интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT). Процедура 4DRT включает выполнение следующих этапов:

1. Предлучевая топометрическая подготовка на виртуальном симуляторе с КТ-исследованием в 4D режиме – синхронизация КТ-изображений пациента с его ритмом дыхания.
2. Дозиметрическое планирование лучевой терапии
3. Выполнение синхронизации ритма дыхания пациента и облучения опухоли во время сеанса лечения.

По существу, линейный ускоритель адаптируется к типу дыхания пациента, выключая пучок, когда опухоль выходит за пределы планируемого объема облучения, и снова включая его, когда этот объем возвращается на прежнее место. Лучевая терапия с респираторной синхронизацией, это 4D лучевая терапия – при котором, четвертым измерением является время.

**История создания, различные модели/версии/модификации.**

Токио, 20 декабря 2011 г. - Высокотехнологичное оборудование для лучевой терапии MHI vero 4DRT, разработанное компанией Mitsubishi Heavy Industries, Ltd. (MHI), 16 декабря начало полномасштабную лучевую терапию при раке легких в Институте биомедицинских исследований и Инновация (ИБРИ) в Кобе. Аппарат, разработанный MHI под названием «Линейный ускоритель MHI-TM2000», оснащен первой в мире системой динамического отслеживания в режиме реального времени, которая способна точно отслеживать положение опухолей, которые перемещаются внутри тела пациента, например, при дыхании и таким образом, обеспечивает высокоточное непрерывное рентгеновское облучение целевой опухоли. Запуск новой лучевой терапии в IBRI знаменует собой второе в мире применение динамически отслеживаемого облучения с мониторингом в реальном времени для подтверждения точного положения опухоли; первое заявление было представлено в больнице Киотского университета в сентябре. В будущем MHI ожидает, что число больниц и учреждений будет постепенно увеличивать число новых методов лучевой терапии, поскольку все более совершенствованные методы лечения становятся все более распространенными. При лечении рака лучевой терапией ключевая проблема заключается в том, как обеспечить точную доставку лучевых лучей к опухоли и минимизировать неблагоприятные воздействия на нормальные клетки в



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 298 от 16.09.2019 года*

*10 из 28*

**Отчет оценки медицинской технологии**

окружающей области. До настоящего времени, для достижения точного позиционирования облучения для точной доставки луча требовалось значительное время и опыт квалифицированного рентгенолога, а также была разработана система, которая обеспечивает более эффективную лучевую терапию. Аппарат МНІ идентифицирует положение движущейся опухоли в режиме реального времени на основе информации, полученной с помощью двух рентгеновских устройств, и обеспечивает концентрированное облучение только до ракового поражения, перемещая головку рентгеновского облучения, одновременно отслеживая целевые опухоли. Благодаря этим инновационным функциям он достигает высочайшего в мире уровня точности облучения, позволяя легко и просто определять точную локализацию движущейся опухоли - достижение, которое долгое время считалось очень трудным. Система не только сводит к минимуму побочные эффекты, которые могут возникнуть в нормальных клетках, но также значительно снижает нагрузку, как на пациента, так и на медицинский персонал. Компания МНІ разработала систему динамического слежения за облучением машины, интегрировав технологии обработки изображений и точные технологии доставки луча. До настоящего времени радиотерапевтическое лечение достигало уровня, позволяющего локализовать трехмерную (3D) опухоль в теле пациента. Теперь, с реализацией динамического излучения, основанного на МНІ, лечение будет развиваться до 4D, добавляя новый фактор времени<sup>11</sup>.

### **3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.**

РГП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» на ПХВ обладает необходимыми условиями и оборудованием для проведения интраоперационной лучевой терапии:

- Линейный ускоритель, с возможностью проведения 4DRT
- Виртуальный КТ-симулятор 64-срезовый спиральный компьютерный томограф с широкой апертурой гантри
- Программа дозиметрического планирования
- Штат специалистов

### **3.5 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.**

Этот метод позволяет использовать новейшее оборудование планирования, облучения и визуализации для адаптации облучения пациента к изменениям, которые неизбежно возникают во время дыхательного цикла. По существу, линейный ускоритель

<sup>11</sup> <https://www.mhi.com/news/story/1112201486.html>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 298 от 16.09.2019 года*

*11 из 28*

**Отчет оценки медицинской технологии**

адаптируется к типу дыхания, выключая пучок, когда опухоль выходит за пределы планируемого объема облучения, и снова включая его, когда этот объем возвращается в прежнее положение. Кроме того, этот метод повышает точность подведения дозы отдельному пациенту и позволяет избежать облучения критически важных радиочувствительных структур во время лучевой терапии органов грудной клетки и брюшной полости.

**3.6 Опыт использования в мире (какие производители).**

Существуют различные вариации 4D техник: Синхронизированная с дыханием техника GATING, техника отслеживания TRACKING, техника с задержкой дыхания BREATH HOLD, и максимальная интенсивная проекция MAXIMUM INTENSIVE PROJECTION.

**4 D техники**

**Синхронизированная с дыханием техника GATING** является неинвазивной видео - системой, которая позволяет получить изображения и способствует лечению легких, груди, и верхнего брюшинного пространства. При проведении GATING обеспечивается свободное дыхание пациента в процессе радиотерапии (Таблица 1). Пациент дышит свободно при использовании техники TRACKING.

**Техника отслеживания TRACKING** в режиме реального времени – это метод, при котором происходит формирование и движение радиационного пучка относительно движущейся цели. Имеется три способа достижения этой цели для фотоновых пучков: 1) перемещение пациента при помощи лечебной кушетки; 2) изменить диафрагму коллиматора, и 3) переместить луч физически, переместив источник излучения. Однако, постоянное перемещение кушетки, связанное с отслеживанием дыхательных движений имеет практические проблемы: дискомфорт для пациента, безопасность пациента и переносимость лечения.

**Техника с задержкой дыхания BREATH HOLD** задержка дыхания используется уже давно в диагностической радиологии для уменьшения размытости изображений. Техника BREATH HOLD обеспечивает неинвазивную, внутреннюю иммобилизацию анатомических структур, которые задействованы в процессе дыхания. Данные техники широко используются для стереотаксического лечения легких и печени.

Техника с задержкой дыхания доставляет физические неудобства пациенту. Задержка дыхания и приверженность пациента к лечению представляют сложность, особенно для пожилых людей и пациентов с нарушениями легочной емкости, распространено среди пациентов с раком легкого или с другими легочными заболеваниями. Таким образом, техника BREATH HOLD не может быть применена для большей доли пациентов в популяции.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 298 от 16.09.2019 года*

*12 из 28*

**Отчет оценки медицинской технологии**

**Максимальная интенсивная проекция MAXIMUM INTENSIVE PROJECTION.** Данная техника включает проекцию максимальной интенсивности опухоли в течение всех фаз дыхательного цикла. Программное обеспечение суммирует интенсивность опухоли во всех фазах дыхания. Данная техника хорошо работает в отношении легочных новообразований, которые окружены краем нормальной легочной ткани. Данная техника широко применяется в мире и обеспечивает свободное дыхание пациента в течение дыхательного цикла.

**Таблица 1- Сравнительная характеристика различных 4 D техник**

|   | <i>Синхронизированная с дыханием GATING</i> | <i>С задержкой дыхания BREATH HOLD</i> | <i>Максимальная интенсивная проекция MAXIMUM INTENSIVE PROJECTION</i> | <i>Отслеживание TRACKING</i> |
|---|---|--|---|------------------------------|
| Необходимость в 4D СТ   | Да  | Нет                                    | Да  | Да                           |
| Необходимость в приверженности пациентов к лечению                    | ++  | +++                                    | +   | +                            |
| Применение в мире до сегодняшнего дня                                 | +++   | ++                                     | +++   | +                            |
| Наличие свободного дыхания у пациента в процессе радиотерапии         | Да  | Нет                                    | Да  | Да                           |
| Коэффициент полезного действия (КПД)                                  | 30%   | 30%                                    | >70%  | >70%                         |
| Работоспособность пациента/ сотрудничество, необходимое для процедуры | Да  | Да                                     | Нет   | Нет                          |

**Значение символов**

+ минимальная потребность

++ сильная потребность

+++ очень сильная потребность



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 298 от 16.09.2019 года*

*13 из 28*

**Отчет оценки медицинской технологии**

**3.7 Опыт использования в Казахстане.**

С начала 2018 года в КазНИИОиР было проведено около 80 сеансов лучевого лечения синхронизации с дыхательными движениями (на задержке дыхания) 3 пациентам с раком молочной железы и 1 пациенту раком легкого. В центре ядерной медицины и онкологии города Семей проводится данная технология при опухолях различных локализаций. В Алматинском онкологическом центре в отделении лучевой диагностики планируется приобретение соответствующего оборудования и применение этой методики с сентября 2019 года.

**3.8 Затраты/Стоимость.**

Заявленная стоимость за 1 сеанс услуги без учета стоимости медикаментов и проведенных койко-дней составляет 105 563 тенге. Стоимость складывается из необходимого количества услуг визуализации, ПЭТ, и КТ на различных фазах дыхательного цикла, диагностических процедур и одновременного использования интенсивно-модулированной и управляемой по изображениям лучевой терапии.

В среднем около 20 сеансов этой услуги необходимо для полного курса лечения. Однако в случае комбинации со стереотаксической радиохирургией или радиотерапией необходимо только 1-5 сеансов.

**4 Поиск доказательств**

**4.1 Поиск (Ключевые слова).**

Исследования для включения, отобранные из обнаруженных источников литературы описаны в нижеследующей таблице:

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Популяция, пациенты</b> | Больные раком молочной железы, легких, средостения, пищевода, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, почек, предстательной железы, мочевого пузыря, печени, местно-распространенного и рецидивного рака прямой кишки, забрюшинных новообразований, поражения костей скелета. |
| <b>Вмешательство</b>       | Лучевая терапия, синхронизированная с дыханием пациента (4DRT)  |
| <b>Альтернативное</b>      | 3-х мерная компьютерная томография (3DCT) и конусно-  |



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**14 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

|  |   |
|--|---|
| <b>вмешательство</b>                                   | лучевая компьютерная томография (СВСТ)                                |
| <b>Исходы-клинической эффективности и безопасности</b> | - выживаемость<br>- Локальный рецидив<br>- энуклеация<br>- осложнения |
| <b>- экономической эффективности</b>                   | Прямые и косвенные затраты<br>QALY                                    |
| <b>Источники</b>                                       | - мета-анализы<br>- систематические обзоры<br>- руководства           |

В итоге были отобраны высококачественные исследования (систематические обзоры и мета-анализы), путем ограничительного фильтра, соответствующие вышеописанным критериям.

**4.2. Эффективность и безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)**

Обзорная статья, посвященная сравнению методов лучевой терапии предстательной железы, описывает результаты нескольких РКИ, посвященных этому вопросу. В статье указывается, что некоторые исследования показали, что увеличение дозы интенсивно-модулируемой радиотерапии (IMRT) приводит к увеличению дозы излучения, получаемой прямой кишкой и мочевым пузырем, лучевая терапия с визуальным контролем (IGRT) в случае сокращения дозы, достигается снижение токсичности на соседние органы, но в этом случае остается вопрос, улучшает ли IGRT исход рака предстательной железы. Джилл и др. показали, что более высокие дозы могут вводиться под контролем изображения с минимальной тканевой токсичностью. Park et al продемонстрировали, что включение адаптивного IGRT снижает риск геометрического промаха и приводит к превосходному биохимическому контролю опухоли с очень низкими показателями токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта<sup>12</sup>.

Для сравнения позиционных и объемных различия внутренних целевых объемов, определенных на 3-х мерной компьютерной томографии (3DCT), 4-х мерной

<sup>12</sup> <https://sci-hub.se/10.1097/COC.0b013e31827e4eb9>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*№ 298 от 16.09.2019 года*

*Страница*

*15 из 28*

**Отчет оценки медицинской технологии**

компьютерной томографии (4DCT) и на конусно-лучевой компьютерной томографии (СВСТ) немелоклеточного рака легкого (NSCLC), тридцать один пациент последовательно прошел 3D-моделирование и 4DCT симуляцию сканирования грудной клетки во время свободного дыхания с марта 2010 года по май 2015 года. Были оценены различия в положении, размере, коэффициенте сходства костей (DSC) и в соотношении включения различных объемов. Изображения СВСТ можно использовать для точного учета отдельных онлайн-движений опухоли, но информация о движении в СВСТ меньше, чем в 4DCT. Отдельный индивидуальный терапевтический объем (ITV), полученный из 4DCT, может обычно охватывать движение опухоли при лечении, но использование его в радиотерапии, основанное исключительно на регистрации кости, может привести к целевому промаху. ITV из 3DCT с изотропными краями имеют хороший охват движения опухоли. В большинстве случаев, может быть возможно создание популяционного ITV с изотропным IM 5 мм для опухолей в средней и нижней долях<sup>13</sup>.

Физиологическое движение опухолей, связанное с дыханием может быть скорректировано с помощью дыхательной вентиляции при лечении лучевой терапией (RT). Оптимальную фазу дыхания для луча можно оценить с помощью оптимизатора дыхательной фазы (RPO). Имеется программное обеспечение для обработки изображений 4D, разработанное с этой целью. В исследовании на 14 пациентах с раком легких, каждый пациент прошел 4D-СТ, предоставив данные из десяти фаз дыхательного цикла (0-100% цикла). Были определены два морфологических параметра для сравнения изображений 4D-СТ в различных дыхательных фазах: отношение объема опухоли к объему легкого и к расстоянию между опухолью и спинным мозгом. RPO автоматизировал вычисления (200 вычислений на пациента) этих параметров для каждой фазы дыхательного цикла, позволяя определить оптимальный интервал для RT. В результате, опухоли в нижней доле легких, не прикрепленные к диафрагме, показали наибольшее движение при дыхании. Максимальный вдох считался оптимальной фазой для лечения у 4 пациентов (28,6%). Однако у 7 пациентов (50%) RPO показал наиболее благоприятную объемную и пространственную конфигурацию в фазах, отличных от максимального вдоха. В 2 случаях (14,4%) RPO не показал никакой выгоды от стробирования. Таким образом, программное обеспечение RPO, представленное в этом исследовании, может помочь определить оптимальную фазу дыхания для стробированной RT на основе нескольких простых морфологических параметров. Легко наносится в повседневной жизни, и может быть полезным инструментом для выбора пациентов, которым может пригодиться дыхательная адаптация<sup>14</sup>.

<sup>13</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119621/>

<sup>14</sup> <https://sci-hub.se/10.1186/1748-717X-6-78>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*№ 298 от 16.09.2019 года*

*Страница*

*16 из 28*

**Отчет оценки медицинской технологии**

Применение методов расчета дозы 4D, по крайней мере, реализованных в используемой нами коммерческой системе планирования лучевой терапии, влияет на распределение конечной дозы. По большей части незначительное влияние наблюдалось на критические структуры, но потенциальные эффекты доз наблюдались для целевых объемов, по крайней мере, достаточно значительных, чтобы вызвать возможные различия в интерпретации окончательных планов лечения. Второй вопрос, на который должно было ответить это исследование, касался определения того, при каких обстоятельствах результаты 4D-вычислений будут указывать на существенное отличие от результатов 3D-расчетов. На этот вопрос не был полностью дан ответ в этом исследовании, поскольку число случаев было слишком маленьким для того, чтобы сделать общие выводы. На данный момент, используя ограниченную выборку, авторы не смогли сопоставить величину разницы в распределении дозы с размером общего терапевтического объема (GTV) или степенью движения. Возможно небольшой эффект объясняется близостью к грудной стенке. Только те пациенты, которым не требовалась модификация CTV из-за отсутствия инвазии в стенку грудной клетки, показали увеличение дозы на CTV или PTV. Тем не менее, наибольшее снижение дозы для CTV (5,0%) произошло у пациента №12, для которого модификация CTV не была необходима. Четырехмерные расчеты дозы требуют больше ресурсов, чем трехмерные вычисления дозы, включая большее время планирования и повышенную вычислительную мощность. Хотя, только небольшое количество дополнительного времени планирования связано с необходимостью непосредственного вмешательства. Сами расчеты четырехмерной дозы занимают больше времени, чем трехмерные расчеты дозы, поскольку вместо 1 необходимо рассчитать 10 распределений доз. Однако, на основе представленных результатов представляется, что если не указано иное, выполнение расчетов в 4D-дозе будет предпочтительнее, чем в 3D-расчетах, при условии наличия адекватных вычислительных ресурсов. В настоящей работе не рассматривается, но предмет некоторой озабоченности вызывает признание того, что дыхательные движения изменяются в результате лечения и что эти изменения могут также потребовать учитывать при расчете дозы, когда дыхательные движения принимаются во внимание. Наконец, отметим, что исследуемый процесс в данном исследовании не соответствует действительности планирования 4D лучевой терапии. Были определены параметры пучка в соответствии с 3D-информацией, а затем рассчитаны дозы в 4D. В дальнейшем необходимо определить, как следует разрабатывать планы лечения на основе как объемной, так и временной информации. Для 11 из 15 пациентов охват клинического целевого объема был сопоставим в 3D и 4D расчетах, тогда как для 7 из 15 пациентов планирование целевого объема было сопоставимым. Для других пациентов расчет 4D показал разницу в дозе целевого объема, достаточно большую для повторного планирования. Не удалось установить корреляции между различиями в



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**17 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

трехмерных и четырехмерных расчетах и размером общего объема опухоли или степенью движения. Незначительные различия наблюдались между трехмерными и четырехмерными зависимостями доза-объем для нормальных анатомических структур. Это позволило сделать вывод, что использование расчетов дозы 4D, когда это возможно, помогает гарантировать, что целевые объемы не будут уменьшены, когда дыхательные движения могут повлиять на распределение дозы<sup>15</sup>.

Результаты исследования на 401 пациенте продемонстрировали заметное снижение дозиметрических параметров, прогнозирующие легочную, сердечную и пищеводную токсичность в результате различных дыхательных методов. Эти дозиметрические преимущества наблюдались в основном при использовании методов глубокой задержки вдоха (DIBH), которые заметно увеличивали общий объем легких по сравнению с системой с синхронизацией вдоха, основанной на дыхательном объеме (управление положением в реальном времени). Дозиметрические преимущества были связаны со значительным снижением клинически острой и поздней токсичности, особенно легочной у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Для рака молочной железы, хотя и менее ясно из-за более низкой общей дозы, было отмечено уменьшение дозы, доставляемой в сердце, что потенциально снижает риск сердечной токсичности в долгосрочной перспективе, особенно при облучении левой молочной железы, и уменьшает дозу в противоположную сторону грудь. Параметры легочной функции, хотя более неоднородные, особенно DLCO, показал тенденцию к снижению легочной токсичности в группе управления дыхательного входа конформной радиотерапии<sup>16</sup>.

Корреляцию между движением мишени и дозиметрической дисперсией молочной железы и органа, подвергающегося риску, во время радиотерапии цельной молочной железы с использованием 4DCT изучали Wang, W., и соавторы (2013). Во время свободного дыхания вектор движения обработанной груди составлял  $2,09 \pm 0,74$  мм, а изменение объема  $3,05 \pm 0,94\%$ . Не была обнаружена корреляция между объемом груди и дозиметрическим изменением мишени / органа, подверженному риску атаки (OAR) ( $|r| = 0,39 \sim 0,48$ ). В передне-заднем, суперизом и векторном направлениях движение груди хорошо коррелировало со средней дозой планируемого целевого объема (PTV), конформный индекс и объем легкого, получающие высокую дозу ( $|r| = 0,651-0,975$ ); в суперинфиральное и векторное направления, смещение груди только коррелирует с получением объема сердца  $> 5$  Гр (V5) ( $r = -0,795, 0,687$ ). Объем легких и объем легких, которые получали высокие дозы достаточно хорошо коррелировали ( $r = 0,655 \sim 0,882$ ). Была отмечена корреляция между объемом сердца и объемом, который получал дозу 5 Грей ( $r = -0,701$ ). Таким образом, движение цели хорошо коррелировало с

<sup>15</sup> <https://sci-hub.se/10.1016/j.ijrobp.2008.12.024>

<sup>16</sup> <https://sci-hub.se/10.1097/JTO.0b013e3182307ec2>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**18 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

дозиметрическим изменением цели / OAR в определенных направлениях, что указывает на то, что IMRT груди, которому помогает контроль дыхания или лечение с учетом дыхания (адаптированное), способствует точности доставки дозы во время радиотерапии. Во время свободного дыхания эффект изменения объема груди можно игнорировать при IMRT всей груди<sup>17</sup>.

Чтобы исследовать возможность планирования четырехмерной лучевой терапии (4DRT) с точки зрения луча, отслеживающего опухоль (ttBEV), с надежным определением общего объема опухоли (GTV), реалистичным представлением нормальной ткани, высокой точностью планирования и низкой клинической рабочей нагрузкой, предложена новая стратегия 4D конформного планирования, основанная на синтезированном 3,5D компьютерном томографическом (3.5DCT) изображении с опухолью с компенсацией движения. Была применена полуавтоматическая пороговая сегментация опухоли, легкого и тела, в то время как ручное разграничение было использовано для других органов риска (OARs). Чтобы подтвердить эту стратегию планирования на основе 3.5DCT, 5 пациентов с периферическими поражениями легких небольшого размера (<5 м3) и большим диапазоном движений (1,2–3,5 см) были ретроспективно изучены для стереотаксической радиотерапии тела (SBRT) с использованием 3D-инструментов планирования конформной лучевой терапии. План 4D на основе 3.5DCT (план 3.5DCT) с 9-10 конформными лучами сравнивался с планом 4D на основе 4DCT (план 4DCT). План 4DCT был получен из нескольких трехмерных планов на основе всех фазовых КТ-изображений, каждое из которых использовало одну и ту же конфигурацию конформного луча, но со смещением изоцентра в нацеленность на движущуюся опухоль и на небольшую апертуру луча и регулировку веса для поддержания соответствия плана. Объем, выделенного GTV от различных фазовых КТ резко варьировал от 24% до 112% среди пяти пациентов, в то время как GTV от 3.5DCT отклонялся от усредненного GTV в 4DCT только на -6% ± 6%. Для планирования объема опухоли (PTV), разница между DVH3.5D и iDVH4D была незначительной (площадь <1%), тогда как при DVH3.5D и DVH4D была довольно различной из-за неопределенности DIR (mm2 мм), которая распространяется на покрытие дозы PTV с выраженной неопределенностью для небольших опухолей (0,3–4,0 см3) в стереотаксических планах с резким снижением дозы вокруг PTV. Для OAR, таких как легкие, сердце, пуповина и пищевод, было обнаружено, что три кривые DVH (DVH3.5D, DVH4D и iDVH4D) практически идентичны для тех же пациентов, особенно в регионах с высокими дозами. Было обнаружено, что для легкого, содержащего опухоль, относительная разница площадей под кривыми DVH была небольшой (в среднем 5,3% площади), из которых 65% обусловлены областью низких доз (D <20%). Усредненная разница V20 между двумя планами 4D составляла 1,2% ± 0,8%. Для средней дозы в легких

<sup>17</sup> <https://sci-hub.se/10.1186/1748-717X-8-111>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**19 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

(MLD) план 3.5DCT отличался от плана 4DCT на  $-1.1\% \pm 1.3\%$ . КТ с компенсацией движения GTV (3.5DCT), которое производит точное и надежное определение границ GTV, приближенное к среднему GTV от 4DCT. План 3.5DCT эквивалентен плану 4DCT с разницей дозы  $<1\%$  от PTV и с незначительной разницей дозы в OAR. Подход 3.5DCT упрощает планирование 4D и обеспечивает точный расчет дозы без существенного увеличения клинической нагрузки с целью отслеживания движений для лечения небольших периферических опухолей легких с большим движением<sup>18</sup>.

Планирование лучевой терапии 4D для дыхательных путей на основе DMLC при отслеживании движения, как было показано, осуществимо и может предложить повысить дозу, необходимую для опухоли и / или снизить дозу с учетом лечения осложнений. В принципе, 4D планирование требует немного больше времени взаимодействия с человеком, чем 3D-план, однако, новые инструменты планирования, такие как деформируемая регистрация и автоматизированное планирование лечения на нескольких наборах КТ изображений не требуются. Сравнение 3D PTV и PTV с пиковым вдохом, как и ожидалось указало, что 3D PTV больше, чем пиково-ингаляционная фаза PTV. DVH для 3D и 4D лечения планы видны на рисунке 10 (Fig. 10). Распределение изодозы аналогично для центральной оси среза. Тем не менее, DVHs показывают дозиметрические сокращения для легких, сердца, и спинной мозг для 4D плана. Хотя, были обнаружены несколько незначительных преимуществ у 4D по сравнению с 3D-планированием. Текущие сравнения не включают артефакты во время обычной томографии, которые являются известными источниками ошибок. Отслеживание дыхательных движений возможно и может привести к увеличению дозы опухоли и / или к снижению с учетом лечения осложнений. Однако, 4D-планирование требует новых инструментов планирования, таких как гибкая регистрация и автоматическое планирование лечения для нескольких наборов КТ-изображений<sup>19</sup>.

<sup>18</sup> <https://sci-hub.se/10.1088/0031-9155/57/22/7579>

<sup>19</sup> <https://sci-hub.se/10.1118/1.1879152>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 298 от 16.09.2019 года

20 из 28

Отчет оценки медицинской технологии

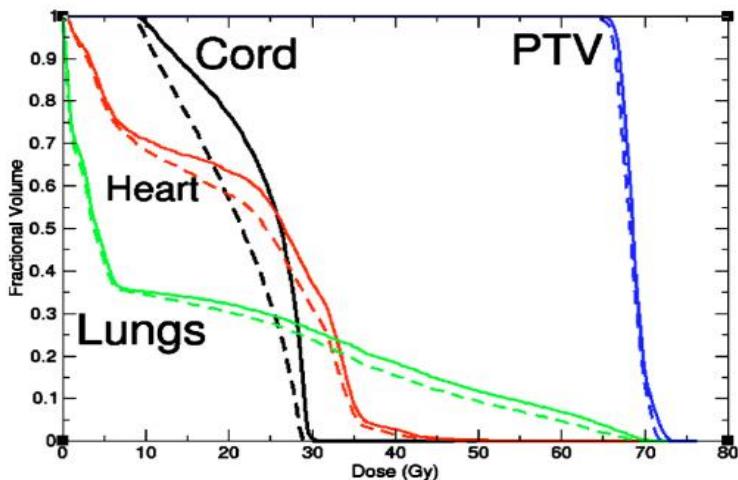


FIG. 10. Dose–volume histogram comparison of the 3D (solid lines) treatment plan and the 4D (dashed lines) plan for the PTV, lungs, cord, and heart.

Сравнение клинических и экономических аспектов RGRT, инновационного метода, предложенного для ограничения влияния дыхательных движений при облучении, по сравнению с ЭЛТ показало окончательные результаты на основе 668 оцениваемых пациентов, для подтверждения целесообразности и хорошей воспроизводимости различных дыхательных систем, независимо от места опухоли. Результаты этого исследования продемонстрировали заметное снижение дозиметрических параметров, прогнозирующих легочные, сердечные и пищеварительную токсичность в результате различных респираторных техник стробирования. Эти дозиметрические преимущества в основном наблюдаются с помощью методов задержки дыхания (DIBH) (системы ABC и SDX), которые заметно увеличили общий объем легких по сравнению с синхронизированной по вдоху системой, основанной на дыхательном объеме (оборотов в минуту). При среднем периоде наблюдения 25 месяцев, данные теоретические, дозиметрические преимущества клинически коррелировали со значительным снижением острой и поздней токсичности, особенно легочной токсичности. Параметры легочной функции, особенно DLCO, хотя и более неоднородной, показали тенденцию к снижению легочной токсичности в группе РГРТ. Опубликованные исследования, сравнивающие различные методы дыхательной вентиляции, показывают, что все они обеспечивают реальную клиническую пользу и, что каждая техника имеет свои особенности и показания в различных ситуациях в рутинной клинической практике. Тем не менее, методы DIBH более широко используются во всем мире, чем синхронизированные методики. Однако, использование RGRT требует дополнительных ресурсов, с точки зрения подготовки пациента и обучения методам глубокого вдоха, задержки дыхания, и особенно с точки зрения сеансов лечения, которые, в среднем, составляют несколько минут, чем у



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**21 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

традиционных методов. Это приводит к увеличению требований к персоналу и к оборудованию. Все методы дыхательной вентиляции извлекают пользу от лучевой терапии с визуальным контролем. Как методы выравнивания костей, визуализация реальной позиции целевого объема во время дыхания улучшает общее качество лучевой терапии. Хотя, реализация одного или нескольких дыхательных методов мотивированы необходимостью ограничения дыхательных движений, данные методы теперь позволяют использовать новые способы облучения, такие как гипофракционная и модулированная по интенсивности лучевая терапия. Сложные и более или менее выделенные аппараты, такие как Novalis TX (BrainLAB, Фельдкирхен, Германия), Cyberknife (Accuray, Саннивейл, США) или динамическая дуговая терапия в сочетании с соответствующей техникой дыхательной системы уже работают. Томотерапия (Томотерапия, Мэдисон, США) также должна появиться в ближайшее время. Методы дыхательной вентиляции получают выгоду из многих разработок и исследований, которые способствовали созданию условий для их повседневной реализации. Тем не менее, соответствующие методы, адаптированные к каждому пациенту, должны быть разработаны. Дыхательные вентилирующие устройства необходимы для уменьшения острой и поздней токсичности, включая легочную, сердечную и пищеводную токсичность во время легочной лучевой терапии. Добровольный или активный DIBH, по меньшей мере, с дозиметрической точки зрения, более эффективен в снижении токсичности, чем стробирование системы лечения с надуванием легких вокруг дыхательного объема<sup>20</sup>.

Дыхательная радиотерапия может позволить облучение меньших целевых объемов. Процедуры сканирования 4DCT, выполненные для рутинного лечения, были ретроспективно проанализированы, чтобы установить преимущества стробирования при немелкоклеточном раке легкого III стадии (NSCLC). Общие объемы опухолей (GTV) были очерчены во всех 10 дыхательных фазах сканирования 4DCT у 15 пациентов с III стадией НМРЛ. Планирование лечения было выполнено с использованием различных плановых целевых объемов (PTV), а именно: (i) PTV-подпрограмма, полученная из одного GTV плюс «обычные» поля; (ii) PTV на всех этапах, включая всю трехмерную мобильность, полученную 4DCT; (iii) PTV стробирование, включающее остаточную трехмерную подвижность в 3–4 фазы в конце срока годности. Модели со смешанным эффектом были построены для оценки снижения риска легочной токсичности для различных PTV. В результате, индивидуальные GTV варьировались от 41,5 до 235,0 см<sup>3</sup>. При использовании данных о подвижности конкретного пациента (PTV для всех фаз) были получены меньшие значения PTV, чем при использовании «стандартных» обычных полей ( $p < 0,001$ ). Средняя подвижность остаточной трехмерной опухоли в пределах стробирующего окна составляла  $4,0 \pm 3,5$  мм, что было на 5,5 мм меньше подвижности нерегулируемой опухоли ( $p < 0,001$ ).

<sup>20</sup> <https://sci-hub.se/10.1155/2013/519602>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**22 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

Снижение средней дозы в легких составило 9,7% и 4,9%, соответственно для всех фаз ПТВ по сравнению с обычной процедурой ПТВ и для стробирования. Соответствующее снижение V20 составило 9,8% и 7,0%, соответственно. Дозиметрический прирост был меньше для первичных опухолей верхней доли по сравнению с другими локализациями ( $p = 0,02$ ). Респираторная вентиляция также снижает риск радиационно-индукционного эзофагита. Эти результаты позволили сделать заключение, что дыхательная радиотерапия может снизить риск легочной токсичности, но преимущества, особенно, очевидны для опухолей средней и нижней долей. Анализ данных 4DCT показывает, что индивидуальные PTV на основе 4DCT обеспечивают оптимальный охват цели с минимальным облучением нормальных тканей у пациентов с III стадией НМРЛ. Дыхательная радиотерапия может дополнительно снизить риск легочной токсичности, особенно для опухоли, расположенной в средней и нижней долях<sup>21</sup>.

Первое исследование, в котором оценивалась доза сердечно-легочной недостаточности, было адаптировано к дыханию. Лучевая терапия с использованием свободного дыхания сравнивала данную дыхательную технику с произвольной задержкой дыхания. 17 пациентов были подвергнуты КТ-сканированию: во время маневров без дыхания, включая свободное дыхание (FB), стробирование на конце вдоха (IG), стробирование на конце выдоха (EG), задержка дыхания с глубоким вдохом (DIBH) и задержка выдоха (EBH). Система контроля положения Varian в реальном времени (RPMe) использовалась для мониторинга дыхательного движения со сканером. Для каждой фазы дыхания определяли популяционный внутренний запас (IM) на основе среднего отклонения грудной стенки и включали в индивидуально оптимизированный план лечения трехполевым, моноизоцентрическим, широким, тангенциальным, фотоновым полем для каждого сканирования. Мишень включала оставшиеся молочные железы, внутренние молочные узлы и периключичные узлы. Среднее отклонение переднезадней стенки грудной клетки во время FB составило 2,5 мм. Для IG и EG, средние отклонения в пределах стробирующих окон составляли 1,1 и 0,7 мм, соответственно, тогда как для DIBH и EBH отклонения составляли 4,1 и 2,6 мм, соответственно. Для пациентов с левосторонним раком средний объем сердца, получающий более 50% предписанной дозы, был снижен с 19,2% для FB до 2,8% для IG и 1,9% для DIBH, а также срединной левой передней нисходящей (LAD) коронарной артерии объем был снижен с 88,9% до 22,4% для IG и 3,6% для DIBH. Одновременно медианный ипсилатеральный относительный объем легких, облученный до 50% от предписанной целевой дозы как для правостороннего, так и для левостороннего рака, был снижен с 45,6% для FB до 29,5% для IG и 27,7% для DIBH. Для EBH и EG объем облученного сердца, LAD и легких увеличился по сравнению с FB. Это исследование, продемонстрировало дозиметрические преимущества радиотерапии

<sup>21</sup> <https://sci-hub.se/10.1186/1748-717X-1-8>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**23 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

закрытого дыхания при раке молочной железы. IG выгодно отличался от DIBH, существенно уменьшая дозы на сердце одновременно со значительным сохранением легочной ткани<sup>22</sup>.

Разница между 4D и 3D-оптимизированными планами с точки зрения устойчивости покрытия цели была наиболее заметной при оценке с использованием ITV V70Gy. Хотя, все планы были нормализованы таким образом, что охват ITV V70Gy составлял в среднем 99% СТ, тот же показатель V70Gy показал заметно различающееся покрытие, когда планы оценивались для фаз максимального вдоха и выдоха. Покрытие TV V70Gy в фазе максимального вдоха варьировалось от 93,8% до 99,6% для 4D-оптимизированных планов, в то время как для 3D-оптимизированных планов это изменение увеличилось с 84,1% до 98,0%. То же явление наблюдалось и в фазе максимального срока годности, когда оптимизированные планы 4D поддерживали нижнюю границу 98,7% для V70Gy, в то время как для оптимизированных 3D планов поддерживали только 84,2%. Опять же, по той же причине, о которой говорилось ранее для GTV и CTV, ожидалось некоторое ухудшение покрытия ITV для 3D-плана, поскольку 3D-планы специально не оптимизированы для отдельных фаз дыхания. Замечено, что оптимизированные планы 4D последовательно поддерживали охват ITV в течение всего дыхательного цикла, в то время как охват ITV в оптимизированных 3D планах может значительно ухудшиться. Это исследование не показало существенной разницы в OAR, щадящей между 3D и 4D оптимизированными планами, то есть, для всех семи изученных здесь случаев разница между 4D и 3D планами оптимизации с точки зрения критериев легких, V5Gy и V20Gy, была относительно маленькой (<3,4%). Тем не менее, проценты V5Gy и V20Gy в легких были, в целом, немного выше для 4D оптимизированных планов в четырех из семи случаев (пациент 1, 2, 4 и 7). Обратите внимание, что в четырехмерных планах наблюдалась несколько более высокая доза в легких, что соответствует лучшему охвату цели. Приведенные здесь результаты показывают, что по сравнению с 3D-оптимизацией, 4D-оптимизация может обеспечить лучшее целевое покрытие (охват) при сохранении незначительной разницы на уровне дозы OAR<sup>23</sup>.

Пациенты из ранее опубликованных исследований были объединены вместе. Таким образом, общее количество пациентов составило 33 пациента. Все пациенты прошли сканирование DIBH и свободное дыхание (FB), а 17 пациентов прошли дополнительное сканирование IG. Тангенциальные конформные планы лечения, охватывающие оставшиеся молочные железы, внутренние молочные железы и периключичные узлы, были оптимизированы для каждого сканирования, при дозе 48 Гр. Вероятность

<sup>22</sup> <https://sci-hub.se/10.1016/j.radonc.2005.07.009>

<sup>23</sup> <https://www.cureus.com/articles/13988-four-dimensional-plan-optimization-for-the-treatment-of-lung-tumors-using-pencil-beam-scanning-proton-radiotherapy>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**24 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

осложнений нормальной ткани рассчитывали с использованием модели относительной серийности для сердца и модели, предложенной Burman et al. для легких.

Предыдущие исследования компьютерной томографии показали, что как добровольный DIBH, так и IG обеспечивали снижение V50 легкого (относительный объем, получаемый более чем на 50% от предписанной дозы) примерно на 30-40%, а также сокращение сердца на 80-90% V50 для левосторонних раковых заболеваний. Вероятность соответствующего пневмонита 28,1% (диапазон 0,7–95,6%) для FB может быть снижена до 2,6% (диапазон 0,1–40,1%) для IG, и 4,3% (диапазон 0,1–59%) для DIBH. Вероятность смертности по причине проблем с сердцем может быть снижена с 4,8% (диапазон 0,1–23,4%) в FB до 0,5% (диапазон 0,1–2,6%) для IG, и 0,1% (диапазон 0–3,0%) для DIBH.

Отличный потенциал показан для простого добровольного DIBH и свободного дыхания IG для снижения риска как смертности по причине проблем с сердцем, так и пневмонита для общей техники адьювантного тангенциального облучения молочной железы. Это исследование демонстрирует возможность добровольного DIBH и свободного дыхания IG снижения риска смертности по причине проблем с сердцем и пневмонита для общей техники адьювантного облучения после консервативной операции по поводу рака молочной железы. Что касается пневмонита, относительное снижение составляет порядка 85%, а для сердечной смертности снижение составляет примерно 95%<sup>24</sup>.

Это исследование было начато в апреле 2004 года по нерандомизированному дизайну, но это не является ограничением, так как это исследование основывалось на прагматическом подходе. В конце фазы регистрации было включено 668 пациентов: 319 пациентов в группе радиационной терапии с дыхательной системой (RGRT) и 349 пациентов в контрольной группе (CRT). На сегодняшний день это крупнейшее исследование, оценивающее различные методы лучевой терапии, адаптированные с процессом дыхания, для оптимизации облучения легких и рака молочной железы [95, 96]. Что касается рака молочной железы (233 пациента), лучевая терапия продемонстрировала свою эффективность и имеет низкий уровень токсичности. Было обнаружено очень низкое количество случаев, с точки зрения токсичности, и пределов рецидивов при сравнении между методами CRT и RGRT. Первым и важным результатом этой части исследования является хорошая воспроизводимость измеренного общего объема легких из различных систем gating. Вторым моментом является более высокий общий объем легких в группе RGRT с соответствующим снижением прогностических параметров легочной токсичности. Это преимущество логически более важно для двух систем с максимальным

<sup>24</sup> <https://sci-hub.se/10.1016/j.ijrobp.2006.03.046>



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 298 от 16.09.2019 года**

**25 из 28**

**Отчет оценки медицинской технологии**

вдохом (ABC и SDX) по сравнению с системой RPM (в среднем дополнительно 895 мл на общий объем легких;  $2334 \pm 409$  мл против  $1438 \pm 443$  мл,  $P <0,00001$ ). Это значительное увеличение объема здорового легкого привело к значительному снижению дозиметрических параметров: V25 (5,5% против 6,6%,  $<0,0001$ ), V37 (3,8% против 4,8%,  $<0,0001$ ) и средняя доза (3,9 Гр по сравнению с 4,4 Гр,  $P <0,005$ ), соответственно, между техниками задержки дыхания и свободного дыхания. Последний пункт касается тенденции с техникой задержки дыхания к уменьшению дозы на контраполатеральную грудь. В частности, существует интерес к различным методам дыхания при лечении левой молочной железы с целью защиты сердца (при использовании этой техники максимальная доза к сердцу уменьшается в среднем на 11 Гр для левой груди по сравнению с 2 Гр для правой груди ( $P <0,0001$ )). При раке легкого (435 пациентов) лечение, к сожалению, ограничено с точки зрения эффективности и является относительно токсичным. Большое количество локальных рецидивов в радиационных полях, связанных со значительной легочной и пищеводной токсичностью, подтверждает необходимость применения высокоточной техники для увеличения дозы в целевом объеме при защите окружающей здоровой ткани. Метод задержки дыхания может помочь в достижении этих целей. Что касается рака молочной железы, первый важный результат этой части исследования показывает хорошую воспроизводимость различных систем стробирования. Второй момент касается более высокого общего объема легких в группе RGRT с соответствующим снижением прогностических параметров легочной токсичности. Это преимущество намного важнее для двух систем с максимальным вдохом (ABC и SDX) по сравнению с системой RPM (в среднем дополнительно 1421 мл на общий объем легких;  $5371 \pm 1485$  мл против  $3949 \pm 1272$  мл,  $P <0,00001$ ). Это приводит к значительному снижению дозиметрических параметров, таких как V20 (22,8% по сравнению с 26,5%,  $<0,0001$ ), V25 (18,8% против 23,2%,  $<0,0001$ ), V37 (11,8% против 15,1%,  $<0,0001$ ) и средняя доза (12,8 Гр против 15,6 Гр, 0.00  $<0,0001$ ) соответственно между техникой задержки дыхания и дыхания. В частности, в подгруппе по задержке дыхания это дозиметрическое преимущество коррелировало со снижением острой и поздней легочной токсичности, наблюдаемой клинически и функционально (тесты на легочную функцию). Данное снижение токсичности с помощью различных методов стробирования наблюдалось также для сердца и пищевода (значительно снижение V40: 8,1% против 11,5%,  $<0,0001$ ). С другой стороны, не было никаких различий с точки зрения эффективности (в целом и конкретные выживания) в зависимости от используемых методов. Методы дыхательной вентиляции извлекают выгоду из многих разработок и исследований, которые способствовали созданию условий для их повседневной реализации. Однако, должны быть разработаны соответствующие методы, адаптированные для каждого пациента. Дыхательные вентилирующие устройства, по-



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 298 от 16.09.2019 года*

*26 из 28*

**Отчет оценки медицинской технологии**

видимому, необходимы для снижения острой и поздней токсичности, включая легочную, сердечную и пищеводную, во время легочной лучевой терапии. Добровольный или активный DIBH по крайней мере, с дозиметрической точки зрения, более эффективен в снижении токсичности, чем стробирующие системы, лечащие инфляцию легких вокруг дыхательного объема<sup>25</sup>.

**4.3. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д)**

При проведении поиска литературы данных об экономической эффективности не было обнаружено.

Стоимость проведения процедуры на 1 пациента составляет составляет 105 563 тг без учета стоимости медикаментов и проведенных койко-дней.

**4.4. Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты).**

Материалы по стандартной операционной процедуре, описывающие социальные, правовые и этические аспекты метода заявителем не представлены.

4D-лечение является ресурсоемким на всех уровнях. Помимо увеличения стоимости лечения, данные методы, как правило, сопровождаются временными затратами на планирование и на лечение. Таким образом, необходим правильный отбор пациентов в отношении всех 4D процедур. Такие факторы, как состояние пациента, функциональная способность и движение опухоли должны быть приняты во внимание.

В отношении всех пациентов, которые могут извлечь клиническую пользу от процесса лечения 4D, должно быть применено 4D СТ сканирование (включая сканирование при свободном дыхании). Решение о назначении 4D лечения пациенту следует основывать на анализе результатов 4D сканирования и других соответствующих факторов. Рекомендуемый порог движения опухоли, при котором 4D лечение может браться во внимание, составляет  $> 5$  мм и  $> 7,5$  мм. Даже после соблюдения данных критериев для 4D лечения, маловероятно, что какой-либо конкретный метод идеально подойдет для каждого пациента.<sup>26</sup>

Метод заявлен на одобрение и применение на территории Республики Казахстан в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи в виде высокотехнологичной медицинской услуги.

**Преимущества и недостатки метода.**

Несмотря на свою популярность, у 4D-СТ есть несколько проблем: (1) когда дыхание пациента становится нерегулярным с точки зрения амплитуды и продолжительности

<sup>25</sup> <https://sci-hub.se/10.1155/2013/519602>

<sup>26</sup> [https://sci-hub.se/10.4103/ASJO.ASJO\\_75\\_16](https://sci-hub.se/10.4103/ASJO.ASJO_75_16)



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*№ 298 от 16.09.2019 года*

*Страница*

*27 из 28*

**Отчет оценки медицинской технологии**

периода, резкие изменения в проекциях могут привести к артефактам, вызванным движением, в восстановленных фазовых объемах. Хотя траектории внешних суррогатов и внутренних органов коррелируют, потенциальный гистерезис между двумя траекториями может влиять на общую точность лечения; и (3) 4D-СТ требует увеличения времени сканирования и приводит к увеличению дозы облучения при визуализации в качестве потенциального риска для здоровья пациента. После более широкого использования МРТ в лучевой терапии, 4D-МРТ стала популярной областью в лучевой терапии с визуальным контролем (IGRT) после 4D-СТ. Как правило, МРТ имеет превосходный контраст мягких тканей с нулевой радиационной опасностью по сравнению с 4D-СТ. Таким образом, 4D-МРТ очень желателен в процессе лучевой терапии. За последнее десятилетие было проделано много работ по разработке 4D-МРТ. В настоящее время, однако, не существует полностью установленной методики 4D-МРТ в клинике лучевой терапии. Внедрение 4D-МРТ в клинику все еще находится на стадии исследования. Тем не менее, текущие результаты применения 4D-MRI показали свою многообещающую ценность в эпоху IGRT<sup>27</sup>.

## **5. Заключение**

- Лучевая терапия, синхронизированная с дыханием пациента (4DRT) является специализированной формой высокотехнологичной лучевой терапии, при которой используется ретроспективная и проспективная синхронизация во время процедур облучения. Терапия позволяет определить траекторию движения опухоли в процессе дыхания для подведения дозы только в определенной фазе цикла, уменьшив объем высокой дозы с равномерным облучением объема опухоли.
- Полагают, что 4DRT заметно снижает дозиметрические параметры, прогнозирующие легочную, сердечную и пищеводную токсичность в результате различных дыхательных методов. Значительное снижение клинически острой и поздней токсичности особенно было выражено у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Для рака молочной железы, хотя и менее ясно из-за более низкой общей дозы, было отмечено уменьшение дозы, доставляемой в сердце, что потенциально снижает риск сердечной токсичности в долгосрочной перспективе, особенно при облучении левой молочной железы, и уменьшает дозу в противоположную сторону грудь.
- При проведении поиска литературы данные об экономической эффективности не были обнаружены. Тем не менее, имеются данные, что 4D-лечение является

<sup>27</sup> <https://www.intechopen.com/online-first/4d-mri-in-radiotherapy>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских  
технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№ 298 от 16.09.2019 года*

*28 из 28*

**Отчет оценки медицинской технологии**

ресурсоемким на всех уровнях, сопровождающееся с временными затратами на планирование и на лечение.

- В силу ограниченности публикаций о клинической эффективности 4DRT, представляется трудным судить об абсолютной клинической эффективности и безопасности процедуры. Большинство источников освещают только технические характеристики метода.

**6. Конфликт интересов**

При проведении экспертизы конфликта интересов не было зарегистрировано.

**Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

**З. Жолдасов**

**Ведущий специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

**Ж. Салпынов**

**Главный специалист-аналитик  
отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ**

**Г. Мухаметжанова**

**Руководитель ЦРИЛСиМТ**

**А. Табаров**