

МОЖЛИВОСТІ ВИСОКОТЕХНОЛОГІЧНОЇ ДИСТАНЦІЙНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЗА РІЗНИМИ ПРОГРАМАМИ

О.В. Сафронова

*КЛ «Феофанія» ДУС,
Всеукраїнський центр радіохірургії,
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика*

Вступ. За даними бюлетеня Національного канцер-реєстру рак передміхурової залози (РПЗ) (код за МКХ–10 – С.61) у структурі онкологічних захворювань населення чоловічої статі в Україні посідає третє місце [1]. Дистанційна променева терапія (ДПТ) застосовується як радикальний метод у програмах комплексного та комбінованого лікування [2, 3]. З появою високотехнологічної дистанційної променевої терапії стало можливим максимальне підведення лікувальної дози на пухлинне вогнище при мінімальному опроміненні оточуючих здорових тканин [4, 5, 6]. Також велике значення має можливість використання дистанційного методу при паліативному та симптоматичному лікуванні пацієнтів, хворих на РПЗ [7, 8].

Мета дослідження: аналіз можливостей використання високотехнологічної дистанційної променевої терапії за різними програмами лікування пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози, на прикладі власного досвіду.

Матеріали і методи дослідження. У відділенні променевої терапії Всеукраїнського центру радіохірургії (із застосуванням ПЕТ–технологій) КЛ «Феофанія» Державного управління справами в період із жовтня 2011 року до травня 2015 року було проліковано 164 пацієнти, хворих на РПЗ I–IV (T1–3cN0–2M0–1) стадій. Середній вік хворих склав – $70,4 \pm 12,43$ року. У всіх пацієнтів – морфологічно верифікований діагноз аденокарциноми різного ступеня диференціації.

Всі пацієнти консультовані лікарем-урологом та, за потребою, хіміотерапевтом.

Для підготовки та проведення високотехнологічної ДПТ всім пацієнтам проводився однаковий алгоритм лікувального процесу: ретельне обстеження, передпроменева топометрична підготовка, контурінг патологічного вогнища та

оточуючих здорових структур, індивідуальне планування та лікування.

При радикальному лікуванні перед плануванням виконувалось ретельне обстеження для визначення ступеня поширеності пухлинного процесу: загально-клінічні дослідження (контроль рівня ПСА в сироватці крові), інструментальні методи дослідження (МРТ малого тазу з контрастним підсиленням, КТ органів грудної порожнини, УЗД черевної порожнини з доплерографічним дослідженням печінки та заочеревинного простору чи КТ черевної порожнини, остеосцинтиграфія).

Передпроменева топометрична підготовка пацієнтів проводилась на комп'ютерному томографі на плоскій деці з використанням фіксуєючих засобів при збереженні положення лікувальної укладки. При радикальному, ад'ювантному та salvage лікуванні (ДПТ при виникненні місцевого чи біохімічного рецидиву строком більше ніж 8 тижнів після операції), для адекватного наповнення сечового міхура, за 30 хвилин до розмітки рекомендували пацієнтам випивати 300 мл рідини.

Контурінг (оконтурювання) виконувався за допомогою сучасної плануючої системи із застосуванням методики суміщення зображень (fusion) КТ чи зображень, отриманих при проведенні топометрії з МРТ. При опроміненні малого тазу до планованого об'єму опромінення (РТV) включали передміхурову залозу (при ад'ювантному лікуванні та salvage-терапії – ложе видаленої передміхурової залози) та лімфатичні вузли малого тазу. Критичними органами були: сечовий міхур, пряма кишка, голівки стегнових кісток та кишківник. При симптоматичному лікуванні оконтурювали патологічне вогнище та прилеглі оточуючі здорові органи.

Індивідуальне планування при радикальному, ад'ювантному та salvage лікуванні прово-

дилось із використанням променевої терапії з модуляцією інтенсивності дози (методики IMRT). При симптоматичному лікуванні застосовували 3D – конформну променеву терапію (3D – КПТ). Якість та відповідність вимогам плану опромінення оцінювались за гістограмою «доза – об'єм» (DVH – dose-volume histogram), яка відображала графіком розподілу дози в опромінюваному об'ємі. Допустимі толерантні дози оцінювались згідно з доповіддю ICRU 62 (доповнення до рекомендацій ICRU 50) – «Призначення, реєстрація та звітність терапевтичних процедур з пучками фотонів».

Безпосереднє лікування проводилось на лінійному прискорювачі з ритмом опромінення 5 разів на тиждень. Збереження положення пацієнта при лікуванні забезпечувалось за допомогою фіксуючих засобів та адекватного наповнення порожнистих органів малого тазу. При радикальному, ад'ювантному та salvage лікуванні перед сеансом опромінення кожному пацієнту робили комп'ютерну томографію конусним пучком (СВСТ), що дозволяло проводити реалізацію променевої терапії під контролем зображення (IGRT). За даними СВСТ зміщення проводилось по положенню м'яких тканин залежно від наповненості сечового міхура та прямої кишки. При симптоматичній променевої терапії верифікація положення пацієнта виконувалась за допомогою рентгенівських кіловольтних чи мегавольтних знімків у двох взаємно перпендикулярних проекціях (прямій та боковій), за допомогою яких оцінювали точність укладання по кісткових структурах.

Токсичні прояви консервативного лікування оцінювали за класифікацією Радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією з вивчення та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995).

З метою обробки результатів було використано метод системного підходу, соціологічний та медико-статистичний методи аналізу.

Результати та їх обговорення. Розподіл пацієнтів залежно від програми променевого лікування: 93 пацієнтам виконана дефінітивна променева терапія, 21 – ад'ювантне лікування, 18 – salvage-терапія, 32 – симптоматична променева терапія.

При радикальному лікуванні залежно від розміру передміхурової залози (наявності супутньої аденоми) планування лікування проводилось із використанням IMRT за двома методами:

1. При великих розмірах, коли передміхурова залоза вдавалась у просвіт сечового міхура

більш ніж на 0,6 см, а її об'єм перевищував 80 см³, лікування проводилось класичним фракціонуванням, разова осередкова доза (РОД) складала по 2,0 Гр та досягала сумарної осередкової дози (СОД) на передміхурову залозу 76,0 Гр. На лімфатичні вузли малого тазу, залежно від стану (ураження) лімфатичних вузлів, СОД підводилась від 46,0 до 50,0 Гр.

2. При невеликих розмірах, коли об'єм передміхурової залози не перевищував 80 см³, а простата вдавалась у просвіт сечового міхура менш ніж на 0,6 см – лікування проводилось середнім фракціонуванням за методикою інтегрованого бусту з РОД на передміхурову залозу, яка становила 2,5 Гр, СОД досягла 67,5 Гр (що відповідно 76,0 Гр стандартного фракціонування). Одночасно проводилось опромінення лімфатичних вузлів малого тазу РОД 1,75 – 1,85 Гр, СОД за 27 фракцій відповідала 46,0 – 50,0 Гр стандартного фракціонування.

При ад'ювантному лікуванні та salvage-терапії перевагу надавали класичному режиму фракціонування з РОД 2,0 Гр до СОД 60,0–66,0 Гр на ложе видаленої передміхурової залози (prostatebed). За потребою в зону опромінення включали лімфатичні вузли малого тазу до СОД 46,0–54,0 Гр.

Симптоматична променева терапія, як правило, із знеболюючою метою проводилась РОД 3,0 Гр до досягнення СОД 30,0 Гр (еквівалентно 36,0 Гр стандартного фракціонування).

При дефінітивному лікуванні 44 пацієнтів проліковано за методикою класичного режиму фракціонування та 49 – за методикою інтегрованого бусту. При використанні методики IMRT з класичним режимом фракціонування, променеве навантаження на сечовий міхур дорівнювало $44,31 \pm 4,36$ Гр ($p < 0,05$), на пряму кишку – відповідно $42,29 \pm 8,83$ Гр ($p < 0,05$), що значно нижче, ніж толерантна доза на ці органи. При застосуванні методики IMRT із середнім режимом фракціонування (РОД 2,5 Гр), променеве навантаження на сечовий міхур дорівнювало $44,84 \pm 11,10$ Гр ($p < 0,05$), на пряму кишку – відповідно $43,19 \pm 10,49$ Гр ($p < 0,05$), що також значно нижче, ніж толерантна доза.

При використанні методики IMRT з класичним режимом фракціонування цистит I ступеня токсичності спостерігався у 36 (84,0%) пацієнтів; проявів циститу II ступеня токсичності виявлено не було; у 8 (16,0%) хворих прояви циститу були відсутні. Променевий ректит I ступеня токсичності було діагностовано у 38 (86,3%) пацієнтів; проявів ректиту II ступеня токсичності виявлено не було, прояви ректи-

ту у 7 (13,7%) хворих були відсутні. При застосуванні методики IMRT із середнім режимом фракціонування цистит I ступеня токсичності спостерігався у 42 (85,7%) пацієнтів, проявів циститу II ступеня токсичності виявлено не було; у 9 (14,3%) прояви циститу відсутні. Променевий ректит I ступеня токсичності було діагностовано у 43 (87,7%) пацієнтів; проявів ректиту II ступеня токсичності виявлено не було, у 6 (12,3%) хворих прояви ректиту відсутні.

При ад'ювантному та salvage-лікуванні променеве навантаження на сечовий міхур дорівнювало $52,16 \pm 4,36$ Гр ($p < 0,05$), на пряму кишку – відповідно $49 \pm 3,96$ Гр ($p < 0,05$).

Проведення СВСТ дозволило коригувати поле опромінення в режимі реального часу залежно від наповненості порожнистих органів малого тазу. Середні зміщення склали $0,5 \pm 3,24$ см з усіх сторін.

При оцінці ефективності симптоматичного променевого лікування у пацієнтів з метастатичним ураженням кісток, зменшення больового синдрому спостерігалось у 23 (71,9%) пацієнтів; у 5 (15,6%) відмічалось зникнення больового синдрому, а у 4 (12,5%) – інтенсивність больового синдрому не зменшилась.

При salvage-терапії у 100% пацієнтів спостерігалось зниження рівня ПСА в сироватці крові.

Список літератури

1. Федоренко З.П. Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби // З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Ю.Й. Михайлович та ін. // Бюл. Нац. канцер-реєстру України – 2014. – № 14. – 124 с.
2. Альбицкий И.А. Современные методики лучевой терапии рака предстательной железы / И.А. Альбицкий // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 4, № 12. – С. 8.
3. Івчук В. П. Досвід променевого лікування раку передміхурової залози I–III стадій на лінійному прискорювачі / В.П. Івчук, Т.М. Говоруха, Л.М. Синюшкіна та ін. // Український радіологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 162–164.
4. Chanyavanich V. Knowledge-based IMRT treatment planning for prostate cancer / V. Chanyavanich, S.K. Das, W.R. Lee et al. // Medical Physics. – 2011. – V. 38, N 5. – P. 2515–2522.
5. Li X. Use of a correlation analysis model in the optimization of intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer / X. Li, Q. Deng, S. Ma et al. // Experimental and therapeutic medicine. – 2015. – V. 10, N 6. – P. 2187–2193.
6. Zelefsky M.J. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes / M.J. Zelefsky, X. Pei, J.F. Chou et al. // European Urology. – 2011. – V. 60, N 6. – P. 1133–1139.
7. Horwich A. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 / A. Horwich, J. Hugosson, T. De Reijke et al. // Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. – N 5. – P. 1141–1162.
8. Barnes M. Incidence of distal bone metastases in patients treated for palliative radiotherapy and associations with primary tumour types. / M. Barnes, M.S. Tiwana, A. Kiraly et al. // Journal of bone oncology. – 2015. – V. 4, N 4. – P. 107–109.

Висновки

1. Для проведення радикального, паліативного та симптоматичного лікування пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози, доцільно рекомендувати високотехнологічну дистанційну променеву терапію.

2. При об'ємі передміхурової залози менше ніж $80,0$ см³ рекомендовано застосування методики IMRT інтегрованим бустом. Проведений аналіз отриманих доз на критичні органи та оцінка ступеня проявів гострої місцевої токсичності довели, що при застосуванні середнього режиму фракціонування при невеликих розмірах передміхурової залози (відсутності супутньої аденоми та вдавнення в просвіт сечового міхура), значення дозового навантаження є зіставним із класичним режимом фракціонування ($\pm 2,0$ Гр). Слід зазначити, що середній режим фракціонування є більш економічно вигідним, оскільки зменшує термін лікування пацієнтів у середньому на 15 днів.

3. Проведення комп'ютерної томографії конусним пучком дозволило коригувати поле опромінення залежно від наповненості порожнистих органів (сечового міхура та прямої кишки) в межах $0,5 \pm 3,24$ см.

4. При метастатичному ураженні кісток, зменшення больового синдрому спостерігалось у 71,9% випадків.

Реферат

В О З М О Ж Н О С Т И
В Ы С О К О Т Е Х Н О Л О Г И Ч Е С К О Й
Д И С Т А Н Ц И О Н Н О Й Л У Ч Е В О Й Т Е Р А П И И
П Р И Л Е Ч Е Н И И П А Ц И Е Н Т О В С Р А К О М
П Р Е Д С Т А Т Е Л Ь Н О Й Ж Е Л Е З Ы Р А З Н Ы М И
П Р О Г Р А М М А М И

Е.В. Сафронова

В статье была проведена оценка возможностей использования высокотехнологической дистанционной лучевой терапии в разных программах лечения пациентов с раком предстательной железы (дефинитивного, адьювантного, симптоматического лечения и salvage-терапии) на примере собственного опыта. Анализ доз на критические органы доказал, что при объеме предстательной железы менее 80,0 см³ целесообразно использование методики IMRT интегрированным бустом. Проведение salvage терапии уменьшает уровень ПСА в сыворотке крови у 100% пациентов. Реализация лучевой терапии под контролем изображения позволяет проводить коррекцию поля облучения с точностью до 1,54 мм. Симптоматическая лучевая терапия способствует уменьшению болевого синдрома приблизительно у 71,9% пациентов.

Ключевые слова: лучевая терапия с модуляцией интенсивности дозы, IMRT, IGRT, рак предстательной железы, salvage-терапия, паллиативная помощь.

Адреса для листування

Е.В. Сафронова

E-mail: safronovaelena@list.ru

Summary

U S I N G M O D E R N E X T E R N A L B E A M
R A D I O T H E R A P Y T E C H N I Q U E S O F
T R E A T M E N T P A T I E N T S F O R
P R O S T A T E C A N C E R W I T H D I F F E R E N T
T R E A T M E N T P R O G R A M M S

O.V. Safronova

In this article are presented the possibilities of using external beam radiotherapy with different treatment programs for patients with prostate cancer (definitive, adjuvant, palliative care and salvage therapy). IMRT techniques with middle mode of fractionation use better when prostate gland volume less than 80.0 cm³. Salvage therapy decrease in the elevated PSA levels in 100% of patients. IGRT allows the correction of the irradiation field to within 1.54 mm. Symptomatic radiotherapy has proved to be an effective means of reducing bone pain approximately 71.9% of patients.

Keywords: intensity modulated radiotherapy, IMRT, image-guided radiation therapy, IGRT, prostate cancer, salvage therapy, palliative care.