

# ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ФРАКЦІОНУВАННЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДИСТАНЦІЙНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ЗА РАДИКАЛЬНОЮ ПРОГРАМОЮ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

*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. За 2013–2014 роки захворюваність на РПЗ склала 40,5 на 100 000 [1]. Слід зазначити, що за останні п'ять років сформувалася негативна тенденція до зростання захворюваності в середньому на 1,9% на рік, збільшення кількості хворих з поширеними стадіями та зменшення середнього віку хворих [2].

Дистанційна променева терапія (ДПТ) є основним методом лікування при місцево-поширеному РПЗ та при наявності протипоказань до оперативного втручання при локалізованому [3]. Однак слід зазначити, що злоякісні пухлини передміхурової залози характеризуються високою променевою резистентністю, що вимагає підведення достатньо великої сумарної осередкової дози (СОД) для досягнення адекватного лікувального ефекту [4]. Тому при опроміненні пухлин передміхурової залози побічні ефекти можуть включати ураження сечового міхура (цистити) та прямої кишки (ректити) [5]. Проте, з появою високотехнологічної дистанційної променевої терапії стало можливим максимальне підведення лікувальної дози на пухлинне вогнище при мінімальному опроміненні оточуючих здорових тканин [6]. Це дає можливість зменшити прояви місцевої токсичності при досягненні адекватного терапевтичного ефекту [7].

**Мета дослідження:** оцінка проявів гострої та хронічної місцевої токсичності при застосуванні променевої терапії з модуляцією інтенсивності дози (методики IMRT) з різними режимами фракціонування при радикальному лікуванні пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози.

**Матеріали та 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 72 пацієнти, хворих на РПЗ I–III (T1–3cN0–1M0–1) стадій із використанням методики IMRT. Середній вік хворих склав  $70,4 \pm 8,43$  року. У всіх пацієнтів – морфологічно верифікований діагноз аденокарциноми різного ступеня диференціації.

Усім пацієнтам впроваджено наступний алгоритм лікувального процесу:

– перед плануванням ретельне обстеження для визначення поширеності пухлинного процесу (контроль рівня ПСА в сироватці крові, 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 фіксуючих засобів (підставка під коліна та фіксатор стоп) при збереженні положення лікувальної укладки;

– оконтурювання планованого об'єму опромінення (передміхурової залози та лімфатичних вузлів малого тазу) та здорових оточуючих структур (критичних органів – сечового міхура, прямої кишки, кишківника, голівок стегнових кісток, спинного мозку) проводився в сучасній плануючій системі із використанням методики суміщення зображень (fusion) КТ, отриманих при проведенні топометрії з діагностичною МРТ;

– розробка плану опромінення з обов'язковою верифікацією плану;

– безпосереднє лікування на лінійному прискорювачі з ритмом опромінення 5 разів на тиждень. Збереження положення пацієнта при лікуванні забезпечувалось за допомогою фіксуючих засобів та адекватного наповнення порожнинних органів малого тазу. Перед сеансом опромінення кожному пацієнту проводили комп'ютерну томографію конусним пучком (СВСТ) для перевірки положення передміхурової залози. За даними СВСТ зміщення виконувалось по положенню м'яких тканин у залежності від наповненості сечового міхура та прямої кишки. Протягом лікування проводились загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові та сечі) та заповнювалась анкета IPSS (міжнародна система сумарної оцінки захворювань передміхурової залози).

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.** Залежно від розміру передміхурової залози (наявності супутньої аденоми) пацієнти були розподілені на дві групи, планування лікування проводилось за двома методиками:

1. Перша група – 34 пацієнти. При великих розмірах, коли передміхурова залоза вдається в просвіт сечового міхура більш ніж на 0,6 см та її об'єм перевищує 50 см<sup>3</sup> – разова осередкова доза (РОД) складала по 2,0 Гр до досягнення СОД 76,0 Гр на передміхурову залозу та 46,0–50,0 Гр на лімфатичні вузли малого тазу, залежно від стану (ураження). Лікування тривало 38 фракцій, що складало 7,5 тижнів (52 дні).

2. Друга група – 38 пацієнтів. При невеликих розмірах, коли передміхурова залоза вдається в просвіт сечового міхура менш ніж на 0,6 см та її об'єм не перевищує 50 см<sup>3</sup> – лікування проводилось за методикою інтегрованого бусту з РОД на передміхурову залозу 2,5 Гр до досягнення СОД 67,5 Гр, що ізоєфективно 76,0 Гр стандартного фракціонування. Одночасно опромінювались лімфатичні вузли малого тазу РОД 1,75–1,85 Гр до досягнення СОД 46,0–50,0 Гр. Термін лікування тривав 27 фракцій, що складало 37 днів.

Якість та відповідність вимогам плану опромінення оцінювались за гістограмою доза – об'єм (DVH – dose-volume histogram). При використанні методики IMRT з класичним режи-

мом фракціонування (з РОД 2,0 Гр) променеве навантаження на сечовий міхур дорівнювало 38,4±4,95 Гр (p<0,05), на пряму кишку – відповідно 36,4±5,75 Гр (p<0,05), що значно нижче, ніж толерантна доза. При застосуванні методики IMRT із середнім режимом фракціонування (з РОД 2,5 Гр) променеве навантаження на сечовий міхур дорівнювало 39,6±3,95 Гр (p<0,05), на пряму кишку – відповідно 38,2±4,84 Гр (p<0,05), що також значно нижче, ніж толерантна доза.

Проведення СВСТ дозволило коригувати поля опромінення в режимі реального часу залежно від наповненості порожнинних органів малого тазу. Середні зміщення склали 0,5±3,24 см.

Протягом лікування та перші 3 місяці після проведеного лікування нами були оцінені прояви гострої місцевої токсичності. При використанні методики IMRT з класичним режимом фракціонування (з РОД 2,0 Гр) цистит I ступеня токсичності спостерігався у 25 (73,5%) пацієнтів, проявів циститу II ступеня токсичності виявлено не було, відсутні прояви циститу у 13 (26,5%) пацієнтів. Променевий ректит I ступеня токсичності було діагностовано у 26 (76,4%) хворих, проявів ректиту II ступеня токсичності виявлено не було, у 8 (23,6%) пацієнтів – прояви ректиту відсутні. При застосуванні методики IMRT із середнім режимом фракціонування (РОД 2,5 Гр) цистит I ступеня токсичності спостерігався у 29 (76,4%) пацієнтів, проявів циститу II ступеня токсичності виявлено не було, відсутні прояви циститу у 9 (23,6%) хворих. Променевий ректит I ступеня токсичності було діагностовано у 30 (78,9%) пацієнтів, проявів ректиту II ступеня токсичності виявлено не було, у 10 (21,1%) пацієнтів – відсутні прояви ректиту.

Через 3 місяці після проведеного лікування оцінювали прояви хронічної місцевої токсичності. У нас була можливість оцінити прояви хронічної токсичності у 66 пацієнтів (31 та 35 пацієнтів відповідно до розподілу груп). При використанні методики IMRT з класичним режимом фракціонування прояви хронічного циститу спостерігались у 2 (6,4%) пацієнтів. При застосуванні методики IMRT із середнім режимом фракціонування прояви хронічного циститу спостерігались у 2 (5,7%). При використанні методики IMRT з РОД 2,0 Гр прояви хронічного ректиту було виявлено у 2 (6,4%) пацієнтів. При застосуванні методики IMRT із РОД 2,5 Гр прояви хронічного циститу спостерігались у 2 (5,7%).

## Висновки

1. Застосування високотехнологічної дистанційної променевої терапії створює можливість мінімального ушкодження оточуючих передміхурову залозу органів та тканин, що є дуже актуальним при лікуванні радіорезистентних пухлин, таких як пухлини передміхурової залози.

2. Впровадження даного алгоритму підготовки та виконання високотехнологічної променевої терапії із застосуванням методики IMRT, проведення сеансів опромінення під контролем зображення достовірно знижує відсоток виникнення проявів гострої місцевої токсичності у пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози, за рахунок зниження дози

навантаження на оточуючі здорові органи та тканини.

3. При застосуванні методики IMRT інтегрованим бустом із середнім режимом фракціонування частота виникнення проявів гострої та хронічної місцевої токсичності достовірно не збільшується. Слід зазначити, що цей режим фракціонування є більш економічно вигідним, бо зменшує час лікування пацієнтів у середньому на 15 днів.

4. Використання методики IMRT інтегрованим бустом із середнім режимом фракціонування можна рекомендувати пацієнтам, хворим на РПЗ, при невеликих розмірах, коли передміхурова залоза вдається в просвіт сечового міхура менш ніж на 0,6 см та її об'єм не перевищує 50 см<sup>3</sup>.

## Список літератури

1. Федоренко З.П. Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України // З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Ю.Й. Михайлович та ін. – 2014. – № 14. – 124 с.

2. 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.

3. 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.

4. Зеленова О.В. Обзор экономических затрат на различные методы лечения больных раком предстательной железы и качества жизни на основе зарубежного опыта / О.В. Зеленова, И.Г. Русаков, Л.В. Болотина и др. // *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 35–40.

5. Luxton G., Hancock S.L., Boyer A.L. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate / G. Luxton, S.L. Hancock, A.L. Boyer // *International Journal of Radiation Oncology (Biology) Physics*. – 2004. – V. 59, N 1. – P. 267–284.

6. Панышин Г.А. Основные этапы развития методов лучевой терапии и современная подготовка онкологических больных к проведению конформного облучения. // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. – 2012. – Т. 12. – С. 64–76.

7. Bortfeld T. Image – Guided IMRT / T. Bortfeld, R. Schmidt-Ullrich, W. De Neve et al. – Berlin: Springer, 2006. – 460 p.

## Реферат

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПО РАДИКАЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Сафронова

В статье приведены этапы подготовки и проведения дистанционной лучевой терапии у

## Summary

JUSTIFY THE USE OF DIFFERENT MODES FRACTIONATION HOLDING REMOTE RADIOTHERAPY FOR PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

O. Safronova

In this article are presented the stages of training and conduct of external beam radiation therapy with using radiotherapy with intensity modulated dose (IMRT) with different modes of

больных раком предстательной железы при использовании лучевой терапии, модулированной по интенсивности дозы (IMRT) с разными режимами фракционирования (классическим и средним), оценена степень возникновения проявлений острой и хронической местной токсичности. По результатам исследования, при использовании методики IMRT со средним режимом фракционирования частота возникновения острой и хронической местной токсичности достоверно не увеличивается, и этот режим фракционирования экономично выгоднее, т.к. уменьшает время лечения пациентов в среднем на 15 дней

**Ключевые слова:** лучевая терапия, модулированная по интенсивности дозы, IMRT, IGRT, рак предстательной железы, лучевые реакции, токсичность лучевой терапии.

#### **Адреса для листування**

Е.В. Сафронова  
E-mail: safronovaelena@list.ru

fractionation (classic and middle) for prostate cancer patients, assessed the manifestations of acute and late local toxicity. We have proved what using IMRT techniques with middle mode of fractionation not increase the manifestations acute and late toxicity, and this mode of fractionation reduces the treatment of patients by an average of 15 days.

**Key words:** prostate cancer, IMRT, IGRT, toxicity of radiotherapy.