

О.В. Сафронова, Я.В. Кметюк, Т.В. Удатова,
Г.О. Курило, Т.Г. Підлубна, Ю.М. Кісіль (Київ)

ПОРІВНЯННЯ СТУПЕНЯ ПРОЯВІВ МІСЦЕВОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРИ ВИКОРИСТАННІ 3D КОНФОРМНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА МЕТОДИКИ IMRT У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РАКОМ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами
Всеукраїнський центр радіохірургії

Мета: порівняти дозове навантаження на сечовий міхур і пряму кишку при опроміненні пухлин передміхурової залози (ПЗ); оцінити ступінь проявів променевої реакції (променевого циститу і променевого ректиту) при застосуванні сучасних методик променевої терапії – 3D конформної променевої терапії (3D-КПТ) і променевої терапії з модульованою інтенсивністю дози (IMRT).

Пацієнти і методи. Усього проліковано 31 пацієнта, хворого на рак ПЗ I–IV (T1-3N0-1M0-1) стадії, із них 12 пацієнтів – із використанням 3D-КПТ, 19 – із застосуванням методики IMRT. Для усіх пацієнтів застосовано однаковий алгоритм лікувального процесу. Місцева токсичність оцінена за шкалою Європейської організації з вивчення та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995).

Результати. У пацієнтів, які отримували лікування за методикою IMRT, променеве навантаження на сечовий міхур було нижчим у середньому на 12,5 Гр, пряму кишку – на 11,2 Гр, порівняно з пацієнтами, яким застосували 3D-КПТ. Методика IMRT дала змогу провести курс променевої терапії без вимушених перерв через відсутність проявів циститу і ректиту III–IV ступеня токсичності.

Висновки. Застосування методики опромінення IMRT дало можливість підвести точну лікувальну дозу на запланований обсяг опромінення у всіх пацієнтів, хворих на рак ПЗ, та достовірно зменшити променеве навантаження на сечовий міхур і пряму кишку порівняно з 3D-КПТ.

Ключові слова: 3-D конформна променева терапія, променева терапія з модульованою інтенсивністю дози, дозове навантаження, токсичність променевої терапії.

За даними бюлетеня Національного канцер-реєстру за 2011–2012 рр., в Україні захворюваність на рак передміхурової залози (РПЗ) становить 36,4 на 100 000 населення, смертність – 16,8 на 100 000 населення. У структурі онкологічних захворювань чоловічого населення в Україні РПЗ посідає друге місце [5]. Середній вік хворих становить 62–70 років. Сьогодні існує три основні методи лікування РПЗ – хірургічний, променевий і гормональний. Хірургічний метод (радикальна простатектомія) рекомендується при локалізованому РПЗ, але пов'язаний із великим ризиком виникнення інтраопераційних і постопераційних ускладнень. За даними різних авторів, після виконання радикальної простатектомії, частота виникнення імпотенції коливається в межах 60–80%, нетримання сечі – 15–20%. Ізольовано лікарський метод (прийом синтетичних аналогів гонадотропін-релізінг-гормонів) не може надати достатнього локального контролю в пацієнтів [3;6].

Дистанційна променева терапія (ДПТ) є основним методом лікування при локалізованому та місцево поширеному РПЗ. За даними різних авторів, після ДПТ за радикальною програмою при лікуванні РПЗ частота виникнення імпотенції коливається в межах 20–38%, а нетримання сечі – 0,4–4% [1;4]. Злоякісні пухлини передміхурової залози (ПЗ) характеризуються променевою резистентністю, що потребує підведення достатньо великої сумарної осередкової дози (СОД). Тому при опроміненні пухлин ПЗ побічні реакції можуть проявлятися ураженням сечового міхура (цистити, мукозити) та прямої кишки (ректити) [2;7]. Ступінь їх проявів залежить від сукупності факторів: разової дози та СОД, режиму фракціонування й ритму опромінення, застосування супутньої хіміотерапії, індивідуальної радіочутливості хворих та їх загального стану. Гострі побічні реакції можуть бути значними і приводити до вимушеної перерви в лікуванні. До того ж значною проблемою при променевому лікуванні РПЗ є рухо-

мість ПЗ залежно від наповненості органів малого тазу, що суттєво впливає на якість лікування. Тому слід використовувати весь арсенал новітніх методів, щоб удосконалити підведення лікувальної дози, створити максимальну конформність опромінення і забезпечити контроль за якістю променевого лікування [8–10].

Мета роботи – оцінити дозове навантаження на сечовий міхур і пряму кишку, порівняти ступені проявів променевого циститу і променевого ректиту при застосуванні 3D конформної променевої терапії (3D-КПТ) та променевої терапії з модульованою інтенсивністю дози (IMRT).

Матеріали та методи

На базі Всеукраїнського центру радіохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС проліковано 32 пацієнти із РПЗ II–IV (T2-3N0-1M0-1) стадій: 12 – із використанням 3D-КПТ, 20 – із застосуванням методики IMRT. Середній вік хворих становив $70,4 \pm 8,43$ року. В усіх пацієнтів діагноз морфологічно верифікований. За гістологічною будовою – це аденокарцинома різного ступеня диференціації.

Усі пацієнти отримали такий алгоритм лікування:

- перед плануванням ретельне обстеження для визначення поширеності пухлинного процесу (магнітно-резонансна терапія (МРТ) малого тазу, комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження (УЗД) печінки, остеосцинтиграфія);
- передпроменева топометрична підготовка з болосним підсиленням на комп'ютерному томографі «Siemens Biograph 64» із використанням фіксуючих засобів (імобілізуєчий матрац, підставка під коліна та фіксатор стоп);
- оконтурювання запланованого обсягу опромінення та основних структур малого тазу в плануючій системі «Eclipse» при можливості суміщення зображень КТ для топометрії та МРТ (методика fusion);
- розробка плану опромінення, а при застосуванні методики IMRT – обов'язкова верифікація плану;
- безпосереднє лікування.

Хворим на РПЗ курс ДПТ за радикальною програмою проведено на лінійних прискорювачах «Clinacix» або «NovalisTx» із застосуванням методики 3D-КПТ чи IMRT. Збереження положення пацієнта при лікуванні, задане на топометричній підготовці, забезпечено за допомогою фіксуючих засобів. Перед проведенням сеансу опромінення кожному пацієнту проведено КТ конусним пучком (СВСТ) для перевірки положення ПЗ. За даними СВСТ, зміщення проведено по розміщенню м'яких тканин залежно від наповненості сечового міхура та прямої кишки.

В усіх пацієнтів разова осередкова доза (РОД) при опроміненні ПЗ і лімфатичних вузлів малого тазу ста-

новила 1,8–2 Гр, ритм опромінення – 5 разів на тиждень. По СОД 46–50 Гр – продовжено локальне опромінення (boost) ПЗ до підведення СОД 68–76 Гр.

Токсичні прояви консервативного лікування оцінені за класифікацією Радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією з вивчення та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995). Ця класифікація найбільш точно характеризує ранні токсичні ефекти. Переважна більшість реакцій оцінена за шестибальною шкалою (0–5) з урахуванням ступеня важкості проявів ураження (1–5), при цьому символ «0» означає відсутність змін, а «5» – смерть пацієнта внаслідок променевих ушкоджень. За наведеною класифікацією, прояви від I до III ступеня токсичності вважалися променевими реакціями, а IV ступеня – ускладненнями.

Нами проаналізовано реакції, що найчастіше зустрічалися у пацієнтів і безпосередньо впливали на ефективність та термін лікування.

З метою обробки наших результатів використано медико-статистичний і математичний методи аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх пролікованих нами хворих на РПЗ при застосуванні 3D-КПТ СОД на ПЗ становила $69,1 \pm 3,39$ Гр ($p < 0,05$), на лімфатичні вузли малого тазу – $49,1 \pm 3,41$ Гр ($p < 0,05$), середня кількість полів – 7 ± 2 Гр ($p < 0,05$). При цьому сечовий міхур отримував $50,2 \pm 2,4$ Гр ($p < 0,05$), а пряма кишка – $47,1 \pm 2,6$ Гр ($p < 0,05$), що не перевищило толерантну дозу в жодному з органів (рис. 1А).

При використанні методики IMRT СОД на ПЗ становила $71,5 \pm 3,31$ Гр ($p < 0,05$), на лімфатичні вузли малого тазу – $50,1 \pm 2,21$ Гр ($p < 0,05$), середня кількість полів – 14 ± 3 Гр ($p < 0,05$). Променеве навантаження при IMRT на сечовий міхур дорівнювало $38,4 \pm 4,95$ Гр ($p < 0,05$), на пряму кишку – $36,4 \pm 5,75$ Гр ($p < 0,05$), що значно нижче за толерантну дозу (рис. 1Б).

Цистит I ступеня токсичності спостерігався у 8 (66,6%) пацієнтів із РПЗ при застосуванні 3D-КПТ та у 12 (60,0%) – при використанні IMRT. Цистит II ступеня токсичності діагностувався у 3 (25,1%) хворих цієї групи при 3D-КПТ та у жодного пацієнта пролікованого за допомогою методики IMRT. Прояви променевого циститу не відмічались у 1 (8,3%) пацієнта із використанням 3D-КПТ та у 8 (40,0%) – при лікуванні за методикою IMRT.

Ректит I ступеня токсичності у хворих на РПЗ виявлявся у 9 (75,0%) пацієнтів при застосуванні 3D-КПТ та 11 (55,5%) – при використанні IMRT. Цистит II ступеня токсичності діагностувався у 2 (16,7%) хворих при 3D-КПТ і в жодного – при IMRT. Прояви променевого циститу відповідно не відмічались – в 1 пацієнта (8,3%)

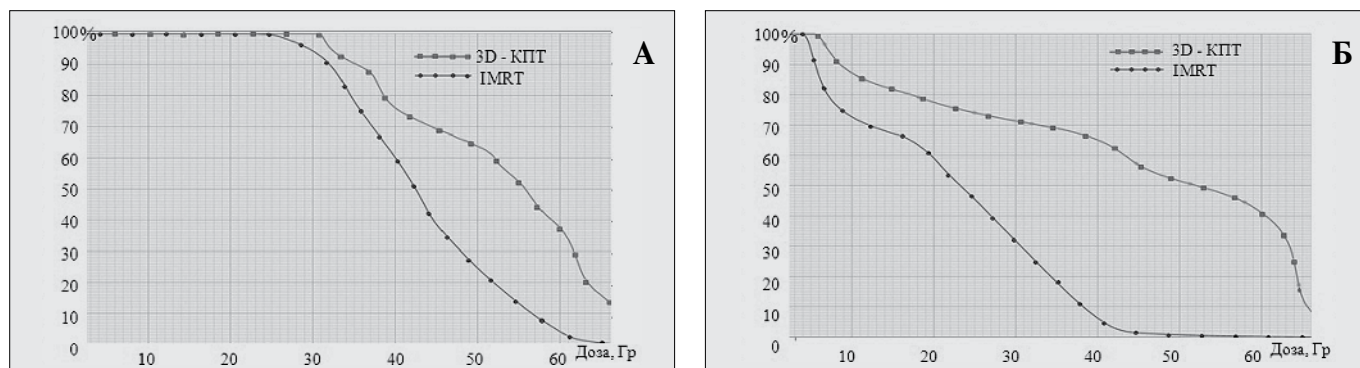


Рис. 1. Порівняння дозового навантаження на сечовий міхур і пряму кишку при застосуванні 3D-КРТ та IMRT у пролікованих пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози

із застосуванням 3D-КРТ і 9 (45,5%) – при лікуванні за методикою IMRT.

Проведення СВСТ дало змогу коригувати поле опромінення у всіх пацієнтів у режимі реального часу. Середні зміщення становили $0,5 \pm 3,24$ см стосовно положення ПЗ при топографічній підготовці.

У досліджених нами групах використання методики IMRT сприяло зменшенню променевого навантаження на сечовий міхур у середньому на 12,5 Гр, на пряму кишку – на 11,2 Гр, але ступінь значущості результатів буде оцінено після набору достатньої кількості пацієнтів.

Висновки

Застосування як 3D-КРТ, так і IMRT дало змогу встановити оптимальну лікувальну дозу на запланова-

ний обсяг опромінення у всіх пацієнтів із РПЗ. При використанні обох методик дози на критичні органи малого тазу (сечовий міхур і пряму кишку) не перевищували толерантних. Однак методика опромінення IMRT достовірно зменшувала променеове навантаження на сечовий міхур і пряму кишку порівняно з 3D-КРТ. Це дозволило провести курс променевої терапії без вимушених перерв через відсутність проявів циститу та ректиту III–IV ступеня токсичності.

Перспективи подальших досліджень

Після клінічного набору достатньої кількості пацієнтів у подальшому планується оцінити ефективність проведеного лікування за даними методиками.

Список літератури

1. Альбицький І. А. Современные методики лучевой терапии рака предстательной железы / І. А. Альбицький // Вестник Рос. науч. центра рентгенодиагностики Федерального агентства по высокотехнологичной мед. помощи. – 2012. – Т. 4, № 12. – С. 25–29.
2. Досвід променевого лікування раку передміхурової залози I–III стадій на лінійному прискорювачі / В. П. Івчук, Т. М. Говоруха, Л. М. Синюшкіна [та ін.] // Укр. радіол. журнал. – 2012. – № 2. – С. 162–164.
3. Лучевая терапия рака предстательной железы. Терапевтическая радиология : руководство для врачей / Г. Г. Матякин, А. Ф. Цыб, О. Б. Корякин [и др.]. – М. : СпецЛит, 2010. – 96 с.
4. Переваги 3D конформної променевої терапії в лікуванні хворих на рак передміхурової залози з різними стадіями захворювання / Н. Г. Семікоз, Н. Г. Куква, О. А. Грабовський [та ін.] // Укр. радіол. журнал. – 2013. – № 2. – С. 226–228.
5. Рак в Україні, 2011 – 2012. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби : Бюл. Нац. канцер-реєстру України / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович [та ін.]. – К., 2013. – № 14. – 124 с.
6. Труфанов Г. Е. Лучевая терапия / Г. Е. Труфанов, М. А. Асатурян, Г. М. Жаринов. – СПб. : ГЭОТАРМедиа, 2007. – 187 с.
7. Beyzadeoglu M. Basic Radiation Oncology / M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit, C. Ebruli. – Berlin : Springer, 2010. – 576 p.
8. Bortfeld T. Image-Guided IMRT / T. Bortfeld, R. Schmidt-Ullrich, W. de Neve [et al.]. – Berlin : Springer, 2006. – 460 p.
9. Chanyavanich V. Knowledge-based IMRT treatment planning for prostate cancer / V. Chanyavanich, SKDas, W.R. Lee [et al.] // Med. Phys. – 2011. – Vol. 38, № 5. – P. 2515–2522.

10. *Kollmeier M. A.* A comparison of the impact of isotope 125I vs. 103Pd) on toxicity and biochemical outcome after interstitial brachytherapy and external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer / A. M. Kollmeier, X. Pei, E. Alguret [et al.] // Brachytherapy. – 2012. – № 11. – P. 271–276.

Дата надходження рукопису до редакції: 02.09.2013 р.

Сравнение степени проявлений местной токсичности при использовании 3D конформной лучевой терапии и методики IMRT у пациентов с раком предстательной железы

Е.В. Сафронова, Я.В. Кметюк, Т.В. Удатова, Г.О. Курило, Т.Г. Подлубная, Ю.М. Кисиль (Киев)

Цель: сравнить дозную нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку при облучении опухолей предстательной железы (ПЖ); оценить степень проявлений лучевых реакций (лучевого цистита и лучевого ректита) при использовании современных методик лучевой терапии – 3D конформной лучевой терапии (3D-КПТ) и лучевой терапии с модулированной интенсивностью дозы (IMRT).

Пациенты и методы. Всего пролечен 31 пациент с раком ПЖ I–IV (T1-3N0-1M0-1) стадии, из них 12 пациентов – с использованием 3D-КПТ, 19 – с применением методики IMRT. Всем пациентам проведен одинаковый алгоритм лечебного процесса. Местная токсичность оценена по шкале Европейской организации по изучению и лечению рака (RTOG / EORTC, 1995).

Результаты. У пациентов, получавших лечение по методике IMRT, лучевая нагрузка на мочевой пузырь была ниже в среднем на 12,5 Гр, прямую кишку – на 11,2 Гр, по сравнению с пациентами, которым применяли 3D-КПТ. Методика IMRT позволила провести курс лучевой терапии без вынужденных перерывов из-за отсутствия проявлений цистита и ректита III–IV степени токсичности.

Выводы. Методика облучения IMRT позволила подвести точную лечебную дозу на планируемый объем облучения у всех пациентов с раком ПЖ и достоверно уменьшить лучевую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку по сравнению с 3D-КПТ.

Ключевые слова: 3-D конформная лучевая терапия, лучевая терапия с модулированной интенсивностью дозы, распределение дозы, токсичность лучевой терапии.

Comparison the toxicity in patients with prostate cancer using 3D conformal radiotherapy and IMRT

O.V. Safronova, Y.V. Kmetiuk, T.V. Udatova, G.O. Kurylo, T.G. Pidlubna, Y.M. Kisil (Kyiv)

Objective: To compare doses for the bladder and rectum during radiotherapy of prostate cancer and evaluation of symptoms of radiation reactions (radiation cystitis and radiation rectitis) with application of modern techniques of radiotherapy – 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT).

Patients and methods. We have treated 31 patients with prostate cancer II–IV (T1-3N0-1M0-1) stages, including 12 patients – using 3D-CRT and 19 – using techniques IMRT. For all patients was applied the same algorithm for the treatment process and local toxicity was assessed with the scale European Organization for the Study and Treatment of Cancer (RTOG / EORTC, 1995).

Results. Patients who was treated using IMRT techniques has received the lower dose of radiation for the bladder by an average of 12,5 Gy and for the rectum – an average of 11,2 Gy, compared with patients who was treated with 3D-CRT. The use of IMRT allowed to perform the course of radiotherapy without delays which was induced by symptoms of cystitis and rectitis III–IV toxicity.

Conclusions. The usage of IMRT technique allow to draw a precise dose for the tumor target volume for the patients with prostate cancer and significantly reduce radiation exposure to the bladder and rectum compared to 3D-CRT.

Key words: 3D-conformal radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, dose distribution, toxicity radiotherapy.