

И. И. МИНАЙЛО, П. Д. ДЕМЕШКО, Е. А. ЛЕУСИК
Н. А. АРТЕМОВА, И. Г. ТАРУТИН, М. Н. ПЕТКЕВИЧ

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

СОВРЕМЕННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ МЕТОДИК

HIGH-TECH RADIOTHERAPY FOR LUNG CANCER AND PROSTATE CANCER

Постоянный повсеместный рост заболеваемости населения злокачественными опухолями все больше и больше заставляет человечество ответственнее и внимательнее относиться к проблеме рака. Онкологические заболевания, частота которых возрастает с увеличением продолжительности жизни людей, относятся к болезням цивилизации. Даже в наиболее развитых странах этот показатель в целом не имеет тенденции к снижению. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в канун третьего тысячелетия во всем мире ежегодно диагностировалось 10 миллионов новых случаев заболевания раком.

Лучевая терапия (ЛТ) остается наиболее эффективным методом консервативного лечения рака. По оценкам международных экспертов, до 40–50 % пациентов со злокачественными новообразованиями потенциально излечимы, причем не менее 18 % — с помощью ЛТ. В среднем не менее 60 % всех первично зарегистрированных пациентов подлежат облучению в том или ином варианте.

Совершенствование радиотерапевтической техники и внедрение современных высокотехнологичных методик способствуют увеличению точности и конформности облучения, позволяя повысить суммарную очаговую дозу без увеличения риска повреждения окружающих тканей. При этом сдерживающим фактором эскалации дозы является вероятность развития лучевых повреждений прилежащих к опухоли нормальных тканей. Потенциальное улучшение результатов лечения пациентов следует связывать не только с установкой современного оборудования, но и со способностью специалистов радиологического отделения включить новые технологии в систему оказания медицинской помощи наиболее эффективным и результативным образом.

Современные конформные методики ЛТ (трехмерная конформная ЛТ, ЛТ с модуляцией интенсивности дозы, стереотаксическая лучевая терапия/радиохирургия, четырехмерная конформная лучевая терапия, ЛТ, управляемая по изображению в реальном времени, ЛТ по методике модулированной по интенсивности арк-терапии) дают возможность наиболее

точного подведения лечебной дозы к опухоли, так как при планировании учитывается пространственная геометрия новообразования [1–5].

В круг вопросов, касающихся современной ЛТ, входит внедрение высокотехнологичных методов облучения, что требует разработки новых клинических технологических протоколов лучевой терапии злокачественных опухолей различных локализаций. Для реализации указанных методик ЛТ необходима тщательная подготовка и регулярный контроль качества радиотерапевтического оборудования, что является составной частью всего процесса гарантии качества лучевого лечения и обязательным элементом радиационной защиты облучаемых пациентов [6–8].

Современные ускорители электронов, входящие в состав радиотерапевтических комплексов, оснащены многопластинчатыми диафрагмами, системами регистрации изображений, системами непрерывного рентгеновского контроля положения пациентов в терапевтических пучках излучения в реальном времени, системами отпуска дозы, синхронизированного с дыханием пациента, устройствами для облучения малых интра- и экстракраниальных мишеней и т.д.

В рамках Государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограммы «Онкология» проводится исследование «Разработать и внедрить методологию обеспечения качества лучевой терапии онкологических пациентов при использовании высокотехнологичных методик облучения» на моделях рака легкого и предстательной железы.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась предлучевая подготовка с выполнением первичной симуляции с определением лечебной позиции пациента и изготовлением индивидуального фиксирующего устройства [9]. Компьютерная томография для планирования проводилась в лечебной позиции пациента с применением необходимых устройств фиксации и позиционирования. Шаг сканирования — не более 5 мм. Контурирование осуществлялось с обязательным определением мишени и критических органов. Планирование ЛТ выполнялось на одной планирующей системе с единым изоцентром: 2D, 3D, IMRT — для неоперируемых пациентов, страдающих

© И. И. Минайло, П. Д. Демешко, Е. А. Леусик,
Н. А. Артемова, И. Г. Тарутин, М. Н. Петкевич, 2015

раком легкого, и 3D, IMRT, VMAT — для пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы. Оптимальным считался план с минимальными дозами на критические органы при покрытии мишени дозой 95–105 %.

При проведении ЛТ разовые и суммарные дозы определяются в соответствии с Приказом МЗ РБ №258 от 12.03.2012 г. «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» [10].

Лучевая терапия пациентам, страдающим мелкоклеточным раком легкого, осуществляется тормозным излучением линейного ускорителя электронов. На первом этапе РОД в 4 Гр по 2 Гр, две фракции в день с интервалом не менее 6 часов, 14 фракций, СОД 28 Гр. На втором этапе облучение проводится с тех же полей (часть поля, включающая первичный очаг, при необходимости может быть уменьшена соответственно уменьшению размеров первичной опухоли), РОД 2 Гр, СОД 30 Гр в режиме классического фракционирования.

При проведении конформной ЛТ в условиях объемного планирования в объем облучения (GTV) включается первичная опухоль и регионарные лимфоузлы размером > 1 см, выявляемые при КТ-исследовании. При центральном раке легкого для клинического объема облучения (CTV) к GTV добавляется зона в 1 см во всех направлениях и для планируемого объема облучения (PTV) к CTV добавляется зона в 0,5 см во всех направлениях. При периферическом раке легкого для первичного очага PTV определяется индивидуально в зависимости от смещения опухоли при дыхании, а для регионарных лимфоузлов PTV соответствует таковой, как при центральном раке легкого.

Лучевая нагрузка на критические органы при проведении ЛТ в программах радикального лечения должна удовлетворять следующим условиям: легкие: дозу облучения 20 Гр должно получить менее 37 % объема каждого органа при средней дозе на оба легкого < 20 Гр; спинной мозг: максимальная доза в любой точке органа должна быть < 50 Гр при стандартном (2 Гр) режиме фракционирования; сердце: дозу облучения 40 Гр должно получить менее 100 % объема органа, 45 Гр — < 66 % и 60 Гр — < 33 %; пищевод: средняя доза облучения органа должна быть менее 34 Гр; плечевое сплетение: доза облучения должна быть не более 66 Гр.

Дистанционное облучение пациентам, страдающим раком предстательной железы, осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (6–18 МэВ). РОД 2 Гр, СОД составляет 74–76 Гр на предстательную железу и семенные пузырьки и 44–50 Гр на таз (облучение регионарных лимфатических узлов с целью воздействия на субклинические метастазы проводится во всех случаях кроме тех, когда отсутствие метастазов в тазовых лимфоузлах доказано морфологически — pN0).

На данном этапе в предварительный анализ результатов включены данные 15 пациентов, страдающих раком легкого. Эффективность разрабатываемой

методики лучевого лечения пациентов, страдающих неоперабельным раком легкого, оценивалась по сравнению DVH для критических органов (табл. 1).

Таблица 1

Средние значения доз, приходящиеся на органы риска для различных методик (Гр ± SD)

Методика	Доза		
	минимальная	максимальная	средняя
Пищевод			
2D	1,7 ± 0,7	40,7 ± 0,3*	27,5 ± 8,1
3D	1,2 ± 0,6	40,7 ± 0,4	24,7 ± 7,4
IMRT	1,4 ± 0,3	42,0 ± 1,0	23,0 ± 8,2
Спинной мозг			
2D	0,1 ± 0,2	23,5 ± 10,1	6,7 ± 4,0
3D	0,2 ± 0,2	27,6 ± 9,9	9,0 ± 6,8
IMRT	0,08 ± 0,1	20,5 ± 7,9	5,3 ± 3,3
Сердце			
2D	0,4 ± 0,3	36,9 ± 11,3	5,2 ± 4,7
3D	0,6 ± 0,6	35,8 ± 11,2	12,8 ± 8,4
IMRT	0,4 ± 0,3	38,3 ± 0,04	7,6 ± 5,2
Оба легких			
2D	0,3 ± 0,2	35,2 ± 12,1	7,8 ± 4,4
3D	1,5 ± 0,2	40,7 ± 0,2	27,1 ± 0,2
IMRT	0,23 ± 0,2	41,1 ± 0,9	9,7 ± 4,2

Примечание: * $p < 0,05$.

Использование ЛТ в режиме IMRT позволяет снизить максимальную дозу на спинной мозг до 20,5 ± 7,9 Гр по сравнению с 23,5 ± 10,1 Гр и 27,6 ± 9,9 Гр при проведении облучения в режиме 2D- и 3D-планирования. Использование высокотехнологичных методик ЛТ позволяет снизить также и среднюю дозу на спинной мозг, пищевод.

На данном этапе в анализ результатов включены 40 пациентов, страдающих раком предстательной железы. Предметом анализа были показатели, характеризующие качество покрытия дозой мишени (индексы конформности и гомогенности), лучевой нагрузки на критические органы (объем органа, получивший 70, 40 и 20 Гр от предписанной дозы), а также времени проведения сеанса лучевой терапии.

Индекс конформности (ИК) рассчитывался по формуле (1) [11]:

$$\text{ИК} = V_{95\%} / V_{\text{PTV}} \quad (1)$$

где $V_{95\%}$ — объем PTV, получивший 95 % от предписанной дозы; V_{PTV} — объем PTV.

Индекс гомогенности (ИГ) рассчитывался по формуле (2) [12]:

$$\text{ИГ} = (D2\% - D98\%) / D50\%, \quad (2)$$

где D2 % — доза, полученная 2 % объема мишени; D98 % — доза, полученная 98 % объема мишени; D50 % — доза, полученная 50 % объема мишени.

Статистический анализ достоверности различий показателей проводился на основании критерия

Краскала-Уоллиса с использованием программного пакета SPSS 16.0 [13]. Различия считались достоверными при уровне значимости $p_{\text{Краскала-Уоллиса}} < 0,05$.

Сравнение методик 3D-конформной ЛТ, IMRT и VMAT с одной аркой (VMAT1) с методикой VMAT с двумя арками (VMAT2) по основным дозо-объемным показателям с указанием их средних значений и стандартных отклонений представлено в табл. 2.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, 3D-конформная ЛТ имела достоверное преимущество перед другими методиками только в меньшей длительности сеанса лечения, что выражалось в наименьшем количестве мониторинговых единиц. Однако данный метод лучевого лечения значительно уступал VMAT2 по всем показателям, характеризующим дозовую нагрузку на прямую кишку.

Отмечаются также некоторые тенденции, не имевшие статистического подтверждения: наибольший объем PTV, получающий 95 % запланированной

дозы отмечался при использовании методик IMRT и VMAT2; ЛТ с применением IMRT показала наименьшие значения средних доз на прямую кишку и мочевой пузырь, а также минимальные показатели процента объема тканей, получающих 40 и 20 Гр. Наилучшие показатели индексов конформности и гомогенности получены при использовании методики VMAT1.

В заключение следует отметить, что приведенное сравнение используемых на сегодняшний день высокотехнологичных методик ЛТ отражает преимущества и недостатки каждой из них, однако выбор оптимального способа облучения у пациентов, страдающих раком легкого и предстательной железы, следует производить в каждом конкретном случае индивидуально. Рациональное использование методологии обеспечения качества лучевой терапии онкологических пациентов с применением высокотехнологичных методик облучения позволит повысить качество их лечения.

Таблица 2

Сравнительный анализ дозиметрических показателей при использовании различных методик облучения опухоли предстательной железы

Показатель	Методика лучевой терапии			
	3D-конформная ЛТ	IMRT	VMAT1	VMAT2
PTV V95 % (см ³)	220,5 ± 77,2	231,6 ± 59,3	224, ± 58,9	231,6 ± 59,8
Максимальная доза (%)	103,4 ± 0,8*	105,7 ± 1,15*	108,1 ± 1,5	107,5 ± 1,1
Средняя доза на мочевой пузырь (Гр)	48,2 ± 12,9	40,0 ± 10,6	41,5 ± 10,1	40,7 ± 10,9
V мочевого пузыря 70 Гр (%)	33,2 ± 15,3	24,9 ± 11,1	24,3 ± 11,6	24,6 ± 11,3
V мочевого пузыря 40 Гр (%)	59,0 ± 21,7	45,7 ± 18,1	48,4 ± 16,4	47,9 ± 17,5
V мочевого пузыря 20 Гр (%)	78,3 ± 17,6	64,3 ± 17,0	68,7 ± 15,9	67,9 ± 17,5
Средняя доза на прямую кишку (Гр)	62,9 ± 8,3*	44,3 ± 5,5	47,6 ± 6,5	45,3 ± 6,2
V прямой кишки 70 Гр (%)	51,2 ± 19,6*	25,9 ± 4,9	27,4 ± 8,4	25,4 ± 6,7
V прямой кишки 40 Гр (%)	86,1 ± 9,9*	54,1 ± 11,3	60,4 ± 11,8	55,6 ± 12,8
V прямой кишки 20 Гр (%)	93,4 ± 6,9*	73,5 ± 10,3	80,8 ± 9,2	77,8 ± 11,1
Мониторные единицы	310,1 ± 69,4*	1156,6 ± 186,8*	613,3 ± 158,7*	793,0 ± 144,6
Индекс конформности	1,39 ± 0,10*	1,14 ± 0,03*	1,08 ± 0,05	1,11 ± 0,04
Индекс гомогенности	0,09 ± 0,03	0,07 ± 0,01	0,10 ± 0,01*	0,08 ± 0,02

* $p_{\text{Краскала-Уоллиса}} < 0,05$ по сравнению с методикой VMAT2.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xia P. Three dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy breast / P. Xia, H. I. Amols, C. C. Ling // Textbook of Radiation Oncology. — 2nd ed. / ed. by S. A. Leibl and T. L. Phillips. — Philadelphia : W. B. Saunders Company, 2004. — P. 163–186.
2. Минайло И. И., Артемова Н. А. // Укр. радіол. журн. — 2013. — Т. XXI, вип. 2. — С. 112–126.
3. Meyer J. L. IMRT, IGRT, SBRT. — Philadelphia : W. B. Saunders Company, 2008. — 297.
4. Van Esch A. [et al.] // Radioth. Oncol. — 2002. — Vol. 65, N 1. — P. 53–70.
5. Galvin J. M. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2004. — Vol. 58. — P. 1616–1634.
6. Тарутин И. Г., Страх А. Г., Гацкевич Г. В. // Контроль качества медицинских ускорителей электронов : инструкция по применению МЗ Республики Беларусь № 21-0103. — Минск, 2003. — 41с.
7. Артемова Н. А. Контроль качества в лучевой терапии и лучевой диагностике / Н. А. Артемова, Ю. В. Гацкевич, И. И. Минайло, И. Г. Тарутин. — Минск : Полипринт, 2009. — 272 с.
8. Артемова Н. А., Минайло И. И., Тарутин И. Г., Воробейчикова О. И. // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. — 2009. — № 2. — С. 117–120.
9. Минайло И. И., Артемова Н. А., Воробейчикова О. И., Богдан Т. А. // Онкол. журн. — 2009. — Т. 3, № 1. — С. 84–89.
10. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : Приказ МЗ Республики Беларусь № 258 от 12.03.2012 г. — Минск, 2012.

11. D. Wolff [et al.] // Radiother. Oncol. — 2009. — Vol. 93. — P. 226–233.
12. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. — Bethesda, MD: ICRU, 1999. — 52 p.
13. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — СПб.: МВедА, 2002. — 266 с.

Резюме. Наведено власний досвід застосування різних методик дистанційної променевої терапії у пацієнтів, які страждають на рак легені та передміхурової залози, і порівняльний аналіз основних дозиметричних показників при їх використанні.

Ключові слова: рак легені, рак передміхурової залози, дистанційна променева терапія, високотехнологічні методи.

Summary. The own experience of using different methods of modern radiotherapy and its comparison is reported.

Keywords: lung cancer, prostate cancer, external-beam radiotherapy, high-tech techniques.

В. В. СИНАЙКО, Н. А. АРТЕМОВА, А. П. МЕЛЬНИК
О. А. НОВОСЕЛЬСКАЯ, А. А. ЯКОВЕНКО, А. В. МАРМЫШ

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ СУММАРНЫХ ОЧАГОВЫХ ДОЗ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ

THE IMPACT OF RADIOTHERAPEUTIC TOTAL TARGET DOSES ON LONG-TERM OUTCOMES OF COMBINATION AND MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных компонентов лечения пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга. Проведенные ранее исследования показали, что существует определенная зависимость в улучшении выживаемости этой группы пациентов при увеличении суммарной очаговой дозы облучения (СОД) опухоли в диапазоне доз от 45 до 60 Гр при облучении всего головного мозга. В частности, при анализе 3 рандомизированных исследований по лечению пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиомами головного мозга увеличение СОД с 45 Гр до 50, 55 и 60 Гр повышало медиану выживаемости с 4 мес. до 7, 9 и 10 мес., причем различия в выживаемости при СОД 50 Гр и 60 Гр были статистически значимыми ($p < 0,005$) [1].

Аналогичные результаты были получены в рандомизированном исследовании по сравнению с результатами использования СОД 45 Гр и 60 Гр с увеличением медианы выживаемости с 9 до 12 мес. ($p = 0,007$), а систематический обзор результатов лечения этой категории пациентов позволил сделать вывод о существенном повышении их выживаемости при использовании лучевой терапии (ЛТ) в СОД 50–60 Гр [2, 3]. Несмотря на то что сравнительных исследований влияния различных СОД в диапазоне доз 50–60 Гр

на выживаемость пациентов до настоящего времени не проводилось, на основании клинического опыта рекомендуемые СОД при лечении пациентов с глиобластомой находятся в диапазоне доз 54–60 Гр [4].

Целью исследования была оценка результатов лечения пациентов с глиобластомой (Grade IV) в зависимости от различных СОД в диапазоне доз от 50 до 60 Гр с учетом основных прогностических факторов, способных оказать влияние на результаты лечения.

В исследовании участвовали 434 пациента (190 мужчин и 244 женщины) с морфологически верифицированным диагнозом глиобластомы (Grade IV) в возрасте от 18 до 78 лет и общим статусом по шкале Карновского $\geq 50\%$, первоначальным методом лечения которых было хирургическое вмешательство. В процессе комбинированного либо комплексного лечения в 1992–2013 гг. всем им был проведен курс послеоперационной дистанционной ЛТ в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8–2,0 Гр до СОД 50–60 Гр. У 219 из 434 пациентов (50,5%) ЛТ проводилась совместно с назначением темозоломида в дозе 75 мг/м² с последующим проведением до 6 курсов адьювантной химиотерапии темозоломидом. Ограничение СОД определялось толерантностью критических органов и тканей головного мозга в соответствии с данными В. Emami et al. [5].

В зависимости от использованной СОД пациенты были распределены на 3 группы в соответствии

© В. В. Синайко, Н. А. Артемова, А. П. Мельник,
О. А. Новосельская, А. А. Яковенко, А. В. Мармыш, 2015