

**ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ**

На правах рукопису

ТРОФИМОВ АРТЕМ ВІТАЛІЙОВИЧ

УДК 615.849:616.24-006.6

**ПЕРЕДПРОМЕНЕВА ПІДГОТОВКА ДО ПРЕЦИЗІЙНОЇ
ДИСТАНЦІЙНОЇ РАДІОТЕРАПІЇ РАКУ ПРОСТАТИ**

14.01.23 – Променева діагностика і променева терапія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Державній Установі «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Старенький Віктор Петрович, завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України, завідувач відділенням променевої терапії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Іванкова Валентина Степанівна, завідувач науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку МОЗ України;

доктор медичних наук, професор Сакало Валерій Севастьянович, завідувач відділом онкоурології ДУ «Інститут Урології НАМН України»

Захист відбудеться «_13_» лютого_2020 р., об 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.609.01 у Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України за адресою: 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Автореферат розіслано «_10_» січня_2020 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

О. П. Шармазанова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. На даний час рак передміхурової залози (РПЗ) (код за МКХ-10 С.61) залишається одним з найпоширеніших злоякісних новоутворень у чоловіків (Данилець Р.О., 2017; Дідик І.В., 2017; Hodges K.V., 2017; Mohler J.L. et al., 2016). Загальне старіння населення розвинених країн і, відповідно, збільшення тривалості життя чоловіків, з одного боку, розвиток медичних діагностичних технологій, з іншого, розцінюються фахівцями як найголовніші причини прогресивного приросту захворюваності на РПЗ в більшості розвинених країн (Строцкий А.В. та співавт. 2015; Negoita S. et al., 2018; Torre L.A. et al., 2016), включаючи Україну, де рівень захворюваності складає понад 30 випадків на 100 тис. чоловічого населення (Федоренко З.П. та співавт., 2019; Сайдакова Н.О. та співавт., 2015).

Радикальна простатектомія (РПЕ) за роки застосування зарекомендувала себе «золотим стандартом» лікування локалізованих форм РПЗ (Безруков Е.А., 2018; Велиев Е.И. та співавт., 2016; Ахвердиева Г.И. та співавт., 2015; Choi S.H. et al., 2019; Leiblich A. et al., 2017). Однак, середній вік хворих на РПЗ старше 70 років, які часто мають виражену супутню патологію, а також число вперше виявлених місцево-поширених і дисемінованих форм захворювання, істотно обмежують можливості радикального хірургічного методу лікування.

Для груп проміжного і високого ризику, а також для місцево-поширеного РПЗ альтернативним методом є променева терапія (ПТ) і, зокрема, різні її варіанти, що дають можливості ескалації дози (Леусик Е.А. та співавт., 2015; Новиков С.Н. та співавт., 2016; Lewis S.L. et al., 2016).

В Україні приблизно у 60% онкологічних хворих ПТ використовується як самостійний вид лікування, при цьому спостерігається стійка тенденція зростання ролі ПТ, внаслідок чого проблема підвищення її ефективності набуває найважливішого соціально-економічного значення (Сафронова О. В. та співавт., 2016). Дистанційна променева терапія (ДПТ) є основним методом лікування місцево-поширеного РПЗ і при наявності у пацієнта протипоказань до оперативного втручання – при локалізованій формі (Гуменецкая Ю.В. та співавт., 2016; Король П.О. та співавт., 2018).

На цей час в Україні відбувається технічне переоснащення радіологічних відділень із впровадженням у клінічну практику прецизійної ПТ. Сучасні технічні та технологічні можливості конформної променевої терапії (КПТ) дозволяють підводити сумарну вогнищеву дозу (СВД) на передміхурову залозу (ПЗ) вище 70 Гр (Старенький В.П. та співавт., 2015; Мечев Д.С. та співавт., 2015). Роботи, які оцінили віддалені результати КПТ з ескалацією дози радіації, указують на можливість поліпшення показників локального контролю та п'ятирічних результатів безрецидивного перебігу захворювання, зниження ризику виникнення гострої та хронічної місцевої токсичності (ураження сечового міхура (СМ) й прямої кишки (ПК)) (Сычева И. В., 2018; Киприянов Е. А. та співавт., 2017).

Передпроменева підготовка хворих до проведення ПТ посідає особливе місце у променевому лікуванні хворих на рак передміхурової залози. Технологічні досягнення та клінічні дослідження за останні кілька десятиліть дали радіаційним онкологам можливість персоналізувати обробку клінічних показників й анатомічної інформації для точної доставки дози випромінювання до мішені (Демешко П. Д. та співавт., 2019; Киприянов Е. А. та співавт., 2017; Wortel R. C. et al., 2015).

У зв'язку з вищевикладеним стає очевидним, що розробка нових методик об'ємного тривимірного планування дистанційної ПТ, аналіз дозиметричних параметрів лікувальних планів при проведенні 3D-конформної ПТ порівняно з 2D-конвенційною ПТ є актуальним, а створення алгоритмів передпроменевої підготовки дозволяє оптимізувати програми опромінення з урахуванням індивідуальних параметрів пухлинного процесу, просторового взаємовідношення пухлини, або органу мішені та органів ризику, і тим самим забезпечити підведення високих рівнів поглинених доз для досягнення протипухлинного ефекту з одночасним зниженням рівня променевих навантажень на оточуючі тканини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» та є фрагментом комплексної теми «Порівняльний аналіз алгоритмів топометричної підготовки та планування конвенційної та конформної променевої терапії на лінійних прискорювачах» (№ держреєстрації 0114U000060).

Мета дослідження. Оптимізація радіотерапії раку передміхурової залози та зниження ризиків її ускладнень шляхом прецизійного індивідуалізованого визначення опромінюваного об'єму мішені та органів ризику з наступним контролем його положення в інтерфракційному періоді.

Завдання дослідження:

1. Визначити варіабельність розташування органа мішені та величину країв об'єму опромінення залежно від фізіологічного стану прилеглих органів ризику.
2. Розробити спосіб передпроменевої підготовки до проведення дистанційної променевої терапії з урахуванням конформності, точності, індивідуальності та відтворюваності.
3. Визначити частоту постпроменевих реакцій, що виникають при проведенні 3D-конформної та конвенційної дистанційної променевої терапії раку передміхурової залози.
4. Провести порівняльний аналіз результатів лікування із застосуванням індивідуалізованого методу планування 3D-конформної променевої терапії з результатами лікування, планування якого проводилося конвенційним способом.

Об'єкт дослідження: рак передміхурової залози T₁-T_{3b}N₀M₀ стадій.

Предмет дослідження: індивідуалізований вибір об'єму опромінення при променевій терапії РПЗ T_1 - $T_{3b}N_0M_0$ стадій.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні (рентгенівська комп'ютерна томографія (КТ), ультразвукове дослідження (УЗД), сцинтиграфія і/або рентгенографія (РГ) кісток скелета), пункційна біопсія ПЗ, гістологічне дослідження.

Статистичні методи дослідження на основі стандартного пакету прикладних програм Statistica з використанням непараметричних точних методів (критерій Фішера), з урахуванням положень доказової медицини.

Наукова новизна. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуального завдання сучасної радіоонкології – оптимізація радіотерапії РПЗ та зниження ризиків її ускладнень шляхом індивідуалізації та контролю положення об'єму опромінення.

У роботі вперше розроблено та науково обґрунтовано протокол передпроменевої підготовки (ПП) та контролю за реалізацією ефекту дистанційної променевої терапії в пацієнтів на рак простати стадій T_1 - $T_{3b}N_0M_0$ на основі застосування щоденного контролю положення ізоцентру об'єму мішені та критичних органів при щоденних радіотерапевтичних процедурах для гарантії якості опромінення.

Науково обґрунтовано, що застосування розробленої авторами методики передпроменевої підготовки до дистанційної променевої терапії раку простати на основі індивідуалізованого за об'ємом планування опромінення дозволяє домогтися підвищення точності підведення дози на планований об'єм опромінення.

Удосконалено процес визначення геометричної точності та рівномірності розподілу дози опромінення залежно від індивідуальної варіабельності положення об'єму опромінення та сусідніх критичних органів при T_1 - $T_{3b}N_0M_0$ стадіях раку простати .

Науково доведено, що застосування розробленого індивідуалізованого за об'ємом протоколу планування ПТ дозволяє домогтися збільшення частоти повних і часткових регресій пухлини на 23,7% порівняно з традиційною методикою.

Доповнені наукові відомості про дозове навантаження на критичні органи при дистанційній променевій терапії раку простати та показані її варіації в прилеглих до об'єму опромінення частинах критичних органів в межах 95% – 105% для прямої кишки і сечового міхура залежно від індивідуальних конструкційних особливостей і фізіологічного стану цих органів ризику. Розширено наукові відомості про гостру токсичність при променевому лікуванні раку простати.

Практичне значення. Уперше в плані реалізації радикальних програм променевого лікування хворих локалізованим і місцево-поширеним РПЗ розроблено та впроваджено методику передпроменевої підготовки до

проведення дистанційній конформної (3D-CRT) променевої терапії, що базується на сучасних технічних досягненнях.

Практична значущість підтверджена патентами. Впровадження способу передпроменевої підготовки хворих на рак передміхурової залози (Пат. 97417 Україна) дозволило за допомогою ультразвукового дослідження контролювати стан наповнення сечового міхура з метою корекції положення об'єму опромінення перед сеансами променевої терапії, що покращувало локальний контроль пухлини та зменшувало променеве навантаження на здорові органи і тканини.

Впровадження способу передпроменевої підготовки хворих на рак передміхурової залози (Пат. 106050 Україна) дозволяло встановити дійсно первинний розрахований об'єм опромінення до щоденного відтворювання. Таким чином, відхилення вимірної дози від розрахованої плануючою системою на задній стінці сечового міхура становило 1,73%, на передній стінці прямої кишки – 1,52%.

Доведено, що рентгенологічний, ультразвуковий та КТ-контроль за індивідуалізацією об'єму опромінення дозволяє знизити кількість променевих ректитів майже у 2 рази (з 28,6 до 15,8%), а променевих циститів – майже у 3 рази (з 22,8 до 7,9%).

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», КУ «Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер», Подільського регіонального центру онкології, а також у навчальний процес кафедр біомедичної інженерії Харківського національного університету радіоелектроніки, кафедри радіології та радіаційної медицини та кафедри онкології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Ідея дисертаційної роботи, обґрунтування мети, завдань та способів їх вирішення належать автору. Автором особисто проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за проблемою, інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, вибір та обґрунтування методів дослідження, статистичну обробку отриманих даних. Автором самостійно написані всі розділи дисертації, матеріали досліджень оформлені та опубліковані в спеціалізованих періодичних виданнях. При написанні дисертації не були використані ідеї та наукові розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені та обговорені на науково-практичних конференціях та з'їздах: на науково-практичній конференції УТРО «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні» за участю міжнародних фахівців (Харків, 2014 р.), на науково-практичній конференції за участі міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики» (Харків, 2014 р.), на науково-практичній конференції «Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики:

нові перспективи» (Харків, 2015 р.), на науково-практичній конференції «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодні і майбутнє» (Харків, 2017 р.), на науково-практичній конференції «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» (Харків, 2018 р.), на VIII Міжнародному медичному конгресі (Київ, 2019 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них – 6 у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 3 – у зарубіжних виданнях, 1 – тези у матеріалах конференції, 1 – у виданні, яке додатково відображає наукові результати; отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена в одному томі на 166 сторінках, включає 15 таблиць, 27 рисунків та складається зі вступу, 5 розділів, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків та списку використаних джерел, який вміщує 113 робіт кирилицею і 103 латиницею, 1 додаток.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Клінічну основу дисертаційної роботи становили проспективні та ретроспективні спостереження за 98 хворими РПЗ T_1 - $T_{3b}N_0M_0$ стадій, які в умовах клініки ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» у період з 2013 р. по 2016 р. проходили передпроменеву підготовку до ДПТ, яка проводилася за радикальною програмою. Усім хворим здійснювалося стандартне діагностичне обстеження, що включало рентгенівську КТ з контрастним підсиленням, УЗД, сцинтиграфію та/або РГ кісток скелета, клініко-лабораторні та інші дослідження. У всіх хворих діагноз був підтверджений результатами гістологічного дослідження після пункційної біопсії. У всіх випадках під час гістологічного дослідження біоптатів виявлена аденокарцинома різного ступеня диференціювання. Стадія захворювання встановлювалася згідно з 7-им виданням (2009) TNM класифікації злоякісних пухлин Міжнародного Протиракового Союзу. Вік пацієнтів, які були залучені до дослідження, варіював від 50 до 78 років, у середньому він становив 63 роки, медіана віку – 63,5 років. Переважна більшість пацієнтів були старше 60 років. Усі дослідження проводилися після отримання інформованої згоди пацієнтів з урахуванням Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини» з усіма поправками та уточненнями 2008 р. і Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 235 від 02.04.2014 р. про «Затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при раку передміхурової залози» під контролем комітету з біоетики ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва» НАМН України. За стадією захворювання всі обстежені пацієнти розподілилися таким чином: 6 (10%) пацієнтів – T_1 , 24 (38%) пацієнта – T_2 , 33 (52%) пацієнта – T_3 . До основної групи

(1 група) було залучено 63 хворих локалізованим РПЗ, яким було проведено тривимірне планування та КПТ на лінійному прискорювачі електронів VARIAN «CLINAC-600С», обладнаному 80-пелюстковим коліматором (MLC), з енергією 6 МеВ. Ретроспективно проаналізовані медичні карти 35 стаціонарних хворих, які проходили 2D-конвенційну ПТ (група порівняння, 2 група), що були залучені до дослідження шляхом аналізу постпроменевиx ускладнень і симптомів первинного захворювання. Курс конвенційної ПТ проводився на ^{60}Co гамма-апараті РОКУС-АМ (енергія випромінювання 1,25 МеВ).

Об'єми опромінення та органи ризику були оконтурені на кожному КТ-скані: 1) клінічний об'єм мішені (clinical target volume – CTV) – ПЗ та основа сід'яних пухирців – по межі візуалізації; 2) планований об'єм опромінення (planning target volume – PTV) – CTV з краєм відступу 0,5 см у всіх напрямках, 3) органи ризику: пряма кишка (ПК) (Rectum), сечовий міхур (СМ) (Bladder), голівки обох стегнових кісток (Femoral Heads), тонкий кишківник (Small Bowel). Для підготовки та проведення ДПТ всім хворим на РПЗ виконувалася передпроменева підготовка з використанням рентгенівського симулятора Varian Acuity, рентгенівського комп'ютерного томографа Toshiba «Aquilion 64», апарата УЗД Toshiba Xario. В основній групі перший етап (первинна симуляція) ПП до КПТ проводився на комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion 64 з кроком спіралі 3,0 мм, без контрастного підсилення, з плоскою декою стола, у позі укладання на спині з використанням фіксуєчих пристроїв (імобілізуєчий матрац, підколінок, фіксатор стоп) з випорожненою ПК. Перше сканування проводилося в умовах повністю наповненого СМ, після цього проводилося його випорожнення без зміни положення пацієнта на деці стола, з подальшим другим скануванням. За даними двох послідовних сканувань на КТ визначався об'єм СМ до і після випорожнення. Референсним набором КТ-сканів були скани, проведені за умови повного СМ. Було проведено вимірювання зміщення ПЗ на контрольному зображенні (при випорожненому СМ) по відношенню до референсного зображення (з повним СМ) у трьох напрямках (краніально-каудально, вправо-вліво, антрально-дорсально) і було встановлено, що в результаті наповнення СМ відбувається зміщення ПЗ у вищевказаних напрямках. Була розроблена математична модель, за допомогою якої був виявлений зв'язок і кількісна залежність між об'ємом СМ та величиною зміщення ПЗ. Контурювання об'ємів опромінення та критичних органів (СМ, ПК, тонкий кишківник, голівки стегнових кісток) проводилося по КТ сканах відповідно до рекомендацій RTOG 86-10 і мінімальних клінічних рекомендацій ESMO (2010) з урахуванням основних концепцій, описаних у доповідях Міжнародної комісії з радіаційних одиниць і вимірах №50 і №62. Отриману інформацію заносили в плануючу систему TPS Eclipse 8.9.

Величина поглиненої дози в різних точках об'єму PTV варіювала від 95 до 105%. Опромінення пацієнта проводилося з чотирьох полів за типом box, індивідуально для кожного хворого з урахуванням поширеності пухлини,

анатомічної будови, необхідності екранування критичних для опромінення тканин. Аналіз конформності отриманих дозованих розподілів проводився у всіх поперечних (аксіальних) зрізах, фронтальній і сагітальній площинах. На основі аналізу гістограм DVH вибирався оптимальний план лікування, при якому підведена доза на пухлину була максимальна, а на критичні органи мінімальна, але без шкоди для повного покриття запланованою дозою планованого об'єму мішені. Толерантні дози визначалися відповідно до рекомендацій QUANTEC. КПТ проводилася у режимі класичного фракціонування з РВД 2 Гр. При цьому сумарна доза на простату становила 70 Гр.

Для визначення зміщення ПЗ і, відповідно, об'єму, що опромінюється, щоденно перед кожним сеансом ПТ для кожного пацієнта проводилося вимірювання об'єму СМ за допомогою УЗД.

Використовуючи лінійну залежність та математичні розрахунки за розробленими формулами математичної моделі, проводилося коригування положення ізоцентру об'єму опромінення з метою відповідності референсним значенням шляхом перенесення його положення на необхідну величину в трьох площинах. Усі дані заносилися в планувальну систему TPS Eclipse 8,9.

ПП до конвенційної ПТ на ^{60}Co гамма-апараті РОКУС-АМ починалася з визначення меж опромінення по кісткових орієнтирах за допомогою рентгенологічного дослідження з використанням рентгенсимулятора. На підставі отриманої рентгенологічної інформації з використанням спеціальних масштабних сіток або коефіцієнтів перерахунку створювалася топометрична карта в масштабі 1:1 на рівні центру об'єму опромінення із зображенням кісткових структур, мішені, що включала проекцію ПЗ, а також перетину ПК та СМ. Розрахунок доз полів опромінення проводився з використанням плануючої системи «Theoplan Plus». Дозиметричне планування (система планування) при конвенційній ПТ здійснювалося на одному рівні на топографо-анатомічній карті в одній поперечній площині, що проходить через центр поля опромінення. ПТ виконувалася в режимі класичного фракціонування з разовою вогнищевою дозою (РВД) 2 Гр. В об'єм опромінення включалася ПЗ і основа сім'яних пухирців, перипростатична клітковина. ПТ проводили, використовуючи методику опромінення з чотирьох полів по типу box, СВД становила 70 Гр. Межі планованого об'єму радіотерапії вибирали з урахуванням суми всіх можливих похибок при укладанні та можливих рухів пацієнта під час сеансу ПТ.

Статистичні методи дослідження на основі стандартного пакету прикладних програм Statistica з використанням непараметричних точних методів (критерії Фішера та Краскела-Уолліса), для забезпечення реалізації положень доказової медицини.

Результати дослідження та їх обговорення. Маючи масив даних, отриманих після вимірювань об'єму повного то спороженого СМ, а також

зміщення ПЗ в трьох напрямках за даними референсної КТ, було доведено залежність зміщення ПЗ від наповнення СМ в трьох площинах. Максимальне зміщення ПЗ зазначалося в краніально-каудальному напрямку. Латеральні та бокові зміщення були незначними. У цілому спостерігалось значне розходження в наповненості СМ при первинній симуляції (комп'ютерна томографія) порівняно з його станом безпосередньо перед сеансами ПТ. Використовуючи отримані дані (мінімальний та максимальні об'єми СМ та зміщення ПЗ у кожного з пацієнтів основної групи) було створено математичну модель. На основі цієї моделі було розроблено спосіб передпроменевої підготовки хворого на РПЗ (Пат. України № 97417), який полягав у визначенні за допомогою КТ топOMETричних параметрів пухлини ПЗ та просторового розташування органу-мішені при повному наповненні СМ та зі спорожненим СМ, та величини зміщення в трьох площинах, з послідуочим встановленням лінійної залежності між зміщенням ПЗ у відповідних напрямках. Перед кожним сеансом ПТ пацієнтам проводили УЗД органів малого тазу з метою визначенням об'єму СМ, яке у більшості випадків відрізнялось від такого на референсних КТ-сканах. За допомогою формул (формули 1–3) проводили розрахунок зміщення ПЗ по кожному з напрямків. Якщо положення ізоцентру об'єму опромінення відрізнялось від референсного, то проводили корекцію його положення з метою відповідності первинним значенням (рис. 1).

$$a_i = \alpha_0 + \alpha_1 x_i, \quad (1)$$

$$b_i = \beta_0 + \beta_1 x_i, \quad (2)$$

$$c_i = \gamma_0 + \gamma_1 x_i, \quad (3)$$

де X – вектор значень об'єму наповненого СМ в групі з n пацієнтів, $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$; A – вектор значень зміщення ПЗ в пацієнтів по осі A (вправо-вліво), $A = (a_1, a_2, \dots, a_n)$; B – вектор значень зміщення ПЗ в пацієнтів по осі B (краніально-каудально), $B = (b_1, b_2, \dots, b_n)$; C – вектор значень зміщення ПЗ в пацієнтів по осі C (антрально-дорсально), $C = (c_1, c_2, \dots, c_n)$; x – параметр, що характеризує рівень випорожнення сечового міхура, α , β , γ – вектори.

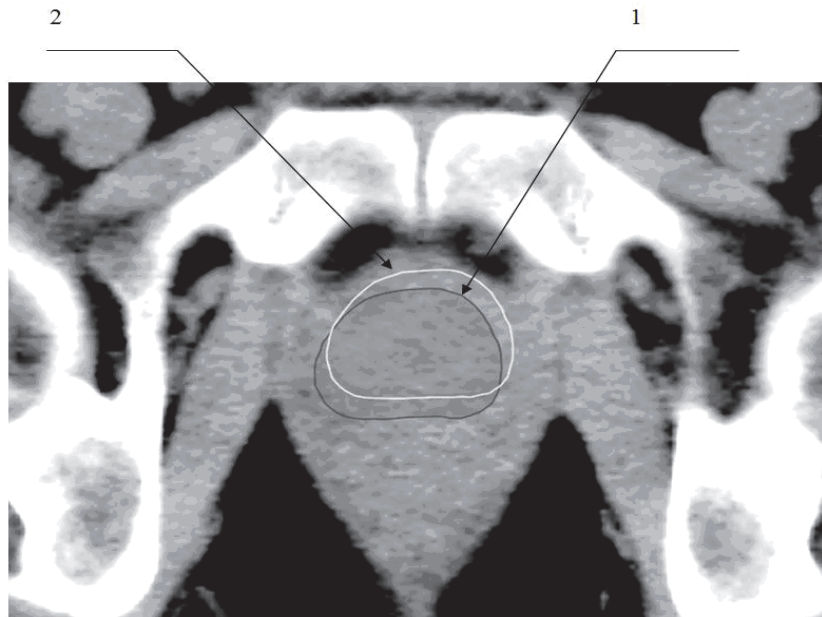


Рис. 1 Корекція об'єму опромінення в антрально-дорсальному та боковому напрямках: 1 – об'єм опромінення без корекції, 2 – скоригований об'єм.

Для контролю рівня поглинених доз на орган мішень та органи ризику був розроблений протокол планування пацієнта до курсу ПТ з використанням *in vivo* дозиметрії, яка проводилася один раз на тиждень, використовуючи напівпровідникові дозиметри РТW Т9112 для прямої кишки п'ятьма послідовно розташованими напівпровідниковими діодами і РТW Т9113 для сечового міхура з одним напівпровідниковим детектором. Середнє відхилення виміряної дози від розрахованої плануючою системою на задній стінці СМ становило 1,73%, на передній стінці прямої кишки – 1,52%. Було доведено, що більшість вимірів, які значною мірою відхилялися від розрахованої дози, мали місце, коли розташування напівпровідникових дозиметрів відрізнялося від референсного, при якому вони були зміщені та знаходилися в бічній або задній частині стінки ПК, а також зміщувалися в СМ. Це відбувалося в результаті наповнення СМ, ПК або скорочення її стінок.

При вивченні динаміки клінічних симптомів при досліджуваних видах ПТ було встановлено, що ефективність усунення органічних перешкод нормальному відтоку сечі була набагато вища у випадку використання індивідуалізованого методу підготовки хворих до конформної 3D-CRT. Домогтися повного усунення обструктивних симптомів у контрольній групі пацієнтів (де проводилося традиційне планування опромінення) вдалося у 2,9% випадків, у той час, як конформний індивідуалізований спосіб дав 6,3% випадків повного купірування обструктивних порушень, що у 2,2 рази більше, ніж у контрольній групі (табл. 1).

Вплив методу передпроменевої підготовки до променевого лікування раку простати на динаміку симптомів захворювання

Протокол лікування/симптоми	Іритативні симптоми		Обструктивні симптоми	
	Абс.	%	Абс.	%
Конформна індивідуалізована за об'ємом ПТ (основна група, n=63)				
до лікування	25	39,7	14	22,2
повне купірування	7	11,1	4	6,3
часткове купірування	15	23,8	10	15,9
необхідність постійної катетеризації	—	—	6	9,5
Конвенційна ПТ (група порівняння, n=35)				
до лікування	15	40,4	9	25,7
повне купірування	4	11,4	1	2,9
часткове купірування	6	17,1	2	5,7*
необхідність постійної катетеризації	—	—	6	17,1*

Примітка: * – достовірні відмінності ($p < 0,05$).

В основній групі, де лікування планувалося індивідуальним конформним способом, можливість вилучення сечового катетера була вище в 1,8 разів: необхідність катетеризації СМ в разі конформної 3D-CRT становила 9,5% випадків, а в групі порівняння цей показник сягав 17,1% ($p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження суб'єктивної оцінки пацієнтами ступеня власних порушень у процесі сечовипускання показали, що в основній групі в результаті лікування частота заявлених порушень знизилася у 2,1 рази (з 73% до 34,9% відповідно), у той час, як в групі порівняння, ця частота ледь досягла показника в 1,3 рази (з 68,6% до 51,4% відповідно). У результаті лікування відсоток пацієнтів, які не мали обмежень з активності, зменшився незначно: на 7,9% – в основній групі і на 5,8% – у групі порівняння. Кількість хворих, чий стан оцінюється в 1 бал за шкалою ECOG, незначно збільшилася: на 4,8% в основній групі і на 5,7% – у групі порівняння (табл. 2).

Суб'єктивна оцінка пацієнтами із раком передміхурової залози відповідно до опитувальника IPSS залежно від обраного методу передпроменевої підготовки променевого лікування місцево-поширеного раку простати

Протокол лікування/кількість балів IPSS	До лікування		Після лікування	
	Абс.	%	Абс.	%
Конформна індивідуалізована за обсягом ПТ (основна група, n=63)				
0-8	17	26,9	8	12,7
9-19	15	23,8	7	11,1
≥20	14	22,2	7	11,1
Усього	46	73	22	34,9
Конвенційна ПТ (група порівняння, n=35)				
0-8	8	22,9	7	20
9-19	9	25,7	6	17,1
≥20	7	20	5	14,3
Усього	24	68,6	18	51,4*

Примітка: * – достовірні відмінності ($p < 0,05$).

При дослідженні змін показників простат-специфічного антигену (PSA – prostate-specific antigen) і розмірів новоутворення ПЗ щодо способу ПТ встановлено, що середнє значення PSA після лікування при використанні конформної ПТ становило лише $13,8 \pm 2\%$ від початкового, тоді як при використанні конвенційної ПТ – $24,1 \pm 3,6\%$ (рис. 2).

Оцінка розмірів пухлини проводилася двічі: до початку радіотерапії та через 1 місяць після її завершення. Токсичність оцінювалася за шкалою СТСАЕ 4.03 (2010 р.) і також проводилася двічі: у процесі ПТ та після її закінчення (термін не перевищував 3 місяці).

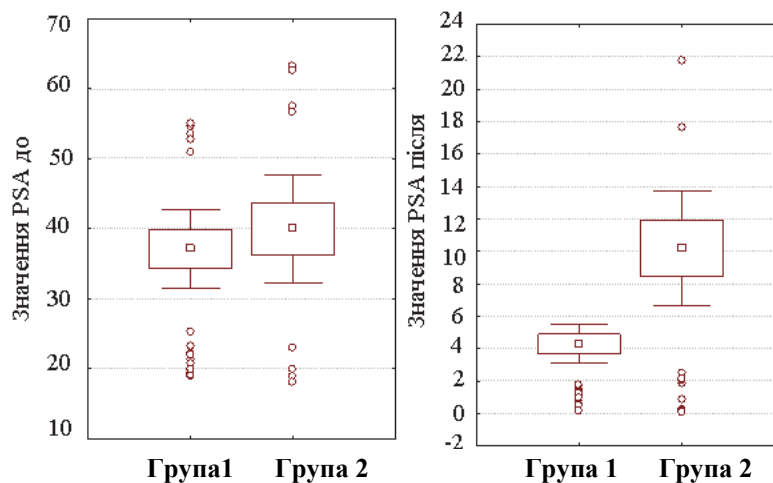


Рис. 2. Діаграми розмаху для значень PSA до і після лікування для хворих обох груп.

В основній групі діаметр первинного вогнища в середньому становив 18,2 мм до лікування і 4,6 мм – після лікування. При цьому максимальний діаметр коливався від 7,2 мм до 36,8 мм до лікування, а після лікування цей параметр варіювався в межах від 1,8 мм до 5,95 мм. Регресія пухлини становила 74,7%.

У групі порівняння у середньому діаметр первинного вогнища становив 19,2 мм до лікування і 9,4 мм – після лікування. Максимальний діаметр знаходився в діапазоні 7,4-34,9 мм до лікування, а після лікування скоротився до 2,4-13,3 мм. Регресія пухлини становила 51%. Таким чином, проведений аналіз динаміки максимального діаметра первинного вогнища дає всі підстави стверджувати, що ступінь регресії пухлини значно вище в разі застосування індивідуального конформного методу ПТ у середньому на 23,7% ($p < 0,05$) (рис. 3). Часткова регресія в основній групі склала у 41,3%, в групі порівняння – 11,4%. У той же час стабілізація стану пацієнтів в обох групах оцінюється на рівні 27-28%. Крім того, у групі порівняння був помічений один випадок прогресування захворювання (що становило 2,9%).

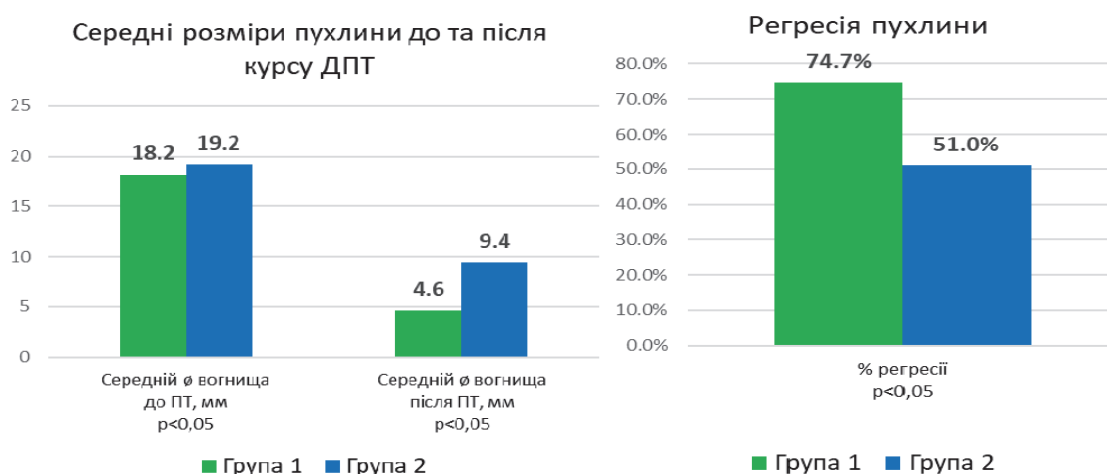


Рис. 3 Діаграми динаміки розмірів пухлини до та після проведення курсу ДПТ.

Ступінь вираженості порушень, зафіксованих у результаті ПТ, у пацієнтів в обох групах була на рівні 1-2 балів (подібний рівень токсичності в цілому вважається прийнятним, відповідно до сучасних стандартів). Небажані ефекти лікування були виявлені в основній групі у 39,6% хворих від загальної кількості токсичних ефектів, викликаних радіотерапією, а в групі порівняння – у 71,4%. Небажані ефекти були відсутні в основній групі у 44,4% від загальної кількості хворих та у 22,9% пацієнтів в групі порівняння ($p < 0,05$). У хворих основної групи прояв гематологічних реакцій порівняно з групою порівняння склав 9,5% та 11,4% відповідно.

Променеві епідерміти розвивалися нечасто в обох групах (6,3% і 8,5% випадків відповідно). При використанні індивідуалізованої КПТ променеві ректити спостерігалися у 15,8% пацієнтів, а при традиційній терапії ця цифра

сягала 28,6%. Різниця приблизно в 1,8 рази була досить показовою ($p=0,0028$). Найбільш демонстративним виявився вплив різних способів планування радіотерапії на розвиток променевого циститу. В основній групі цей негативний ефект від ПТ був помічений лише у 5 (7,9%) пацієнтів. У той час, як при традиційній ПТ ознаки променевого циститу відзначалися у 8 (22,8%) осіб (рис.4). Достовірність отриманої різниці була підтверджена при статистичному аналізі ($p=0,0023$).

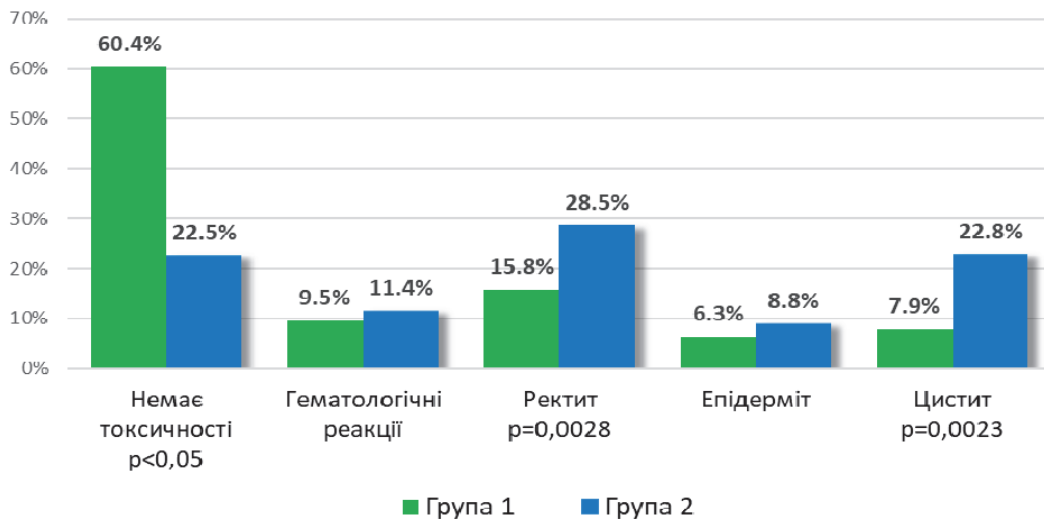


Рис. 4. Діаграми вираженості променевих реакцій при використанні двох методів передпроменевої підготовки.

Було розроблено алгоритм передпроменевої топOMETричної підготовки до 3D-конформної ПТ хворих на РПЗ.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуального завдання онкоурології – оптимізація радіотерапії раку передміхурової залози та зниження ризиків її ускладнень шляхом прецизійного індивідуалізованого визначення опромінюваного об'єму мішені та органів ризику з наступним контролем його положення в інтерфракційному періоді.

1. Доведена варіабельність положення органу-мішені в залежності від зміни об'єму сечового міхура в трьох напрямках (максимальні зміщення передміхурової залози становили – 3,9 мм вправо-вліво; 9,6 мм краніально-каудальному напрямку та 6,1 мм антрально-дорсально). Враховуючи ці данні визначали контур планового об'єму опромінення (PTV).

2. Розроблена математична модель на основі визначення об'єму сечового міхура дозволяє розрахувати величину зміщення передміхурової залози перед сеансами опромінення, що дає можливість корегувати й індивідуалізувати процес передпроменевої підготовки хворих до радіотерапії раку передміхурової залози, контролюючи положення ізоцентру об'єму опромінення.

3. Встановлено, що токсичність при опроміненні передміхурової залози із застосуванням розробленого індивідуалізованого методу передпроменевої підготовки складала 39,6% від загальної кількості токсичних ефектів, викликаних радіотерапією, порівняно з такою в групі порівняння – 71,4% ($p < 0,05$).

4. Визначено, що застосування запропонованого алгоритму передпроменевої підготовки збільшило регресію пухлини на 23,7% в порівнянні із стандартною методикою ($p < 0,05$), що статистично підтверджено зниженням рівня PSA (рівень PSA після проведення 3D-конформної терапії становив $13,8 \pm 2\%$ від початкового, в групі порівняння – $24,1 \pm 3,6\%$, $p < 0,05$).

5. Встановлено, що застосування індивідуалізованого методу планування променевої терапії знижує кількість дизурічних розладів у 2,1 рази порівняно з групою порівняння (з 73% до 34,9% відповідно, $p < 0,05$), що значно покращує якість життя пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Променева лікування хворих на рак передміхурової залози T₁-T_{3b}N₀M₀ стадій слід проводити із застосуванням методики 3D-конформної дистанційної променевої терапії (конформне опромінення) і досягненням високих сумарних доз (>70 Гр), тому що вона має значні переваги порівняно з конвенційними методами лікування при оцінюванні ризику променевих ускладнень.

2. При проведенні 3D-конформної променевої терапії використовувати масив даних КТ-досліджень кожного пацієнта з метою аналізу зміщення об'єму мішені в результаті зміни об'єму сечового міхура.

3. Для забезпечення відтворюваності положення ізоцентру об'єму опромінення згідно референсного необхідно проводити вимірювання об'єму сечового міхура перед кожним сеансом опромінення з подальшим розрахунком за допомогою математичної моделі величини зміщення органу мішені (Патент України № 97417).

4. Для передпроменевої підготовки пацієнтів з раком передміхурової залози доцільно застосовувати сучасні методи візуалізації, такі як комп'ютерна томографія, рентгенівська симуляція та ультразвукове дослідження для вирішення конкретних завдань – забезпечення точності, індивідуальності, відтворюваності та конформності дистанційної променевої терапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Трофимов А. В. Оценка смещения планируемых объемов облучения при лучевой терапии опухолей предстательной железы / А. В. Трофимов // Український радіологічний журнал. – 2014. – № 2. – С. 66-68.
2. Сучасні технології дистанційної променевої терапії: реалії та перспективи в Україні / Л.О. Авер'янова, В.П. Старенький, В.В. Карвасарська, Л.Л. Васильєв,

- А. В. Трофимов // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. XXIII, Вип. 2. – С. 104-108. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).
3. Трофимов А. В. Контроль воспроизводимости планируемого объема облучения рака предстательной железы / А. В. Трофимов // Променева діагностика, променева терапія. – 2016. – № 3-4. – С. 18-23.
4. Трофимов А. В. Особливості топометричної підготовки до дистанційної променевої терапії хворих на рак передміхурової залози / А.В. Трофимов, Л.Л. Васильєв // Український радіологічний журнал. – 2016. – № 3. – С. 58-65. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).
5. Трофимов А. В. Роль *in vivo* дозиметрії в контролі якості променевої терапії раку передміхурової залози / А. В. Трофимов, Л. Л. Васильєв // Український радіологічний журнал. – 2019. – № 3. – С. 31-37. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).
6. Трофимов А. В. Безпосередні результати оцінки ефективності конформної променевої терапії з індивідуальним плануванням об'єму опромінення при місцево-поширеному неметастатичному раку простати / А. В. Трофимов, В. П. Старенький, А. А. Свиначенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т. 4, №6 (22). – С. 204-208. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).
7. Vasyliiev L. L. Phantom dosimetry of the radiation dose from the diagnostic and radiation therapy planning / L. L. Vasyliiev, A. V. Trofymov // European science – Problems of Science. – 2017. – N 9. – P. 49-56. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).
8. Starenkij V. P. Impact analysis of beam-hardening CT-artefacts in radiotherapy planning / V. P. Starenkij, L. L. Vasyliiev, I. O. Samofalov, A. V. Trofymov // Problems of Atomic Science and Technology. – 2016. – Vol. 3, N 109. – P. 50-54. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).
9. Trofymov A. Conformal radiation therapy with individual planning of target volume for locally advanced non-metastatic prostate cancer: transformation of clinical symptoms and a change in the quality of life in patients at the stage of radiation treatment / A. Trofymov, V. Starenkiy, A. Svyachenko // East European Scientific Journal. – 2019. – Vol. 9, N 49. – P. 38-41. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).
10. Пат. 97417 Україна, МПК А61N 5/10. Спосіб передпроменевої підготовки хворих на рак передміхурової залози / А. В. Трофимов, В. П. Старенький

(Україна); заявник і власник патенту ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». – № u201411383; заявл. 20.10.2014; опубл. 10.03.2015. Бюл. №5. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та розроблено спосіб).

11. Пат. 106050 Україна, МПК А61В 8/13, А61N 5/10. Спосіб передпроменевої підготовки хворих на рак передміхурової залози / В.П. Старенький, А.В. Трофимов (Україна); заявник і власник патенту ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». – № u201510948; заявл. 09.11.2015; опубл. 11.04.2016. Бюл. № 7. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та розроблено спосіб).

12. Обеспечение гарантии качества в лучевой терапии / А. В. Свиначенко, Л. Л. Васильев, А. В. Трофимов, Т. П. Грищенко // Наукові праці. Техногенна безпека. – 2014. – Т. 233, Вип. 221. – С. 103-107. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).

13. Трофимов А. В. Определение изменения положения органа-мишени при радиотерапии рака предстательной железы / А. В. Трофимов // Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: мат. наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, Харків. – 2014. – С. 197.

АНОТАЦІЯ

Трофимов А. В. Передпроменева підготовка до прецизійної дистанційної радіотерапії раку простати. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – «Променева діагностика і променева терапія». – Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, 2019.

У дисертації представлено нове вирішення актуального завдання сучасної радіоонкології – оптимізація радіотерапії раку передміхурової залози та зниження ризиків її ускладнень шляхом індивідуалізації та контролю положення об'єму опромінення.

У роботі вперше розроблено та науково обґрунтовано протокол передпроменевої підготовки та контролю за реалізацією ефекту дистанційної променевої терапії в пацієнтів на рак простати стадій T₁-T_{3b}N₀M₀ на основі застосування щоденного контролю положення ізоцентру об'єму опромінення при щоденних радіотерапевтичних процедурах для гарантії якості опромінення. Удосконалено процес визначення геометричної точності та рівномірності розподілу дози опромінення залежно від індивідуальної варіабельності положення об'єму опромінення та сусідніх критичних органів при місцево-поширеному раку простати. Доповнено наукові відомості про дозове

навантаження на критичні органи при дистанційній променевої терапії раку простати. Розроблено два способи передпроменевої підготовки хворих на рак передміхурової залози.

Ключові слова: рак передміхурової залози, передпроменева топометрична підготовка, конформна 3D-променева терапія, 2D-конвенційна променева терапія, дозове навантаження, об'єм опромінення, якість життя.

АННОТАЦІЯ

Трофимов А. В. Предлучевая подготовка к прецизионной дистанционной терапии рака простаты. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия». – Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, 2019.

В диссертации представлено новое решение актуальной задачи современной радиоонкологии – оптимизация радиотерапии рака предстательной железы и снижение рисков ее осложнений путем индивидуализации и контроля положения объема облучения.

Основным принципом лучевой терапии злокачественных опухолей является подведение дозы строго на опухоль и «зоны интереса», в то время как окружающие нормальные (критические) органы должны получить минимальную дозу, не превышающую толерантность. Условия реализации этого принципа закладываются на этапе предлучевой подготовки. С целью создания оптимального характера дозового распределения при лучевой терапии рака предстательной железы более предпочтительной была методика конформного облучения с обязательным применением фигурных полей и трехмерного планирования, которая осуществлялась на линейном ускорителе тормозным пучком излучения 6 МэВ. Автором впервые разработан и научно обоснован протокол предлучевой подготовки и контроля за реализацией эффекта дистанционной лучевой терапии у пациентов раком простаты T₁-T_{3b}N₀M₀ стадий на основе применения ежедневного контроля положения изоцентра объема облучения при ежедневных сеансах лучевой терапии для гарантии качества облучения. При разработке алгоритма индивидуализированной предлучевой подготовки установлено, что за счет использования всех имеющихся возможностей высокотехнологичной лучевой терапии повышалась качество проведения лучевого лечения больных раком предстательной железы.

Усовершенствован процесс определения геометрической точности и равномерности распределения дозы облучения в зависимости от индивидуальной вариабельности положения объема облучения и соседних критических органов при местно-распространенном раке простаты.

Научно доказано, что применение разработанного индивидуализированного по объему протокола планирования лучевой терапии позволило добиться увеличения частоты полных и частичных регрессий образования предстательной железы на 23,7% по сравнению с традиционной методикой, что также статистически подтверждено снижением уровня PSA.

Дополнены научные сведения о дозовой нагрузке на критические органы при дистанционной лучевой терапии рака простаты и показаны ее вариации в пределах 95%-105% для прямой кишки и 95%-105% для мочевого пузыря в зависимости от индивидуальных конструкционных особенностей и физиологического состояния данных органов риска.

Расширены научные сведения об острой токсичности при лучевом лечении рака простаты. Лучевая токсичность при облучении предстательной железы с применением разработанного индивидуализированного метода предлучевой подготовки составляла 39,6% от общего количества токсических эффектов, вызванных радиотерапией по сравнению с таковой в группе контроля – 71,4%.

Впервые в плане реализации радикальных программ лучевого лечения больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы разработана и внедрена методика предлучевой подготовки к проведению дистанционной конформной лучевой терапии, основанной на современных технических достижениях.

Разработаны два способа предлучевой подготовки пациентов раком предстательной железы, внедрение которых в практику позволило существенно сократить сроки медицинской и социальной реабилитации больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, предлучевая топометрическая подготовка, конформная 3D-лучевая терапия, 2D-конвенционная лучевая терапия, дозовая загрузка, объем облучения, качество жизни.

SUMMARY

Trofymov A. V. Planning for precise external beam radiotherapy for prostate cancer. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for candidate degree in medical sciences in specialty 14.01.23 – «Radiation Diagnostics and Radiation Therapy». – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, 2019.

The work presents a new solution to the urgent task of modern radiation oncology – optimization of radiotherapy for prostate cancer and reducing the risks of its complications by individualizing and controlling the position of the irradiation volume.

The protocol of radiation therapy planning and monitoring of the effect of external beam radiation therapy in patients with prostate cancer T₁-T_{3b}N₀M₀ stages has been developed and scientifically grounded for the first time and is based on the use of daily control of the irradiation volume isocenter's position during daily

radiotherapy procedures. The process of determining the geometric accuracy and uniformity of the radiation dose distribution depending on the individual variability of the position of irradiation volume and adjacent critical organs in patients with locally advanced prostate cancer has been improved. Scientific information on the dose weight to the critical organs during external beam radiotherapy for prostate cancer has been updated. Two methods of radiation therapy planning of patients with prostate cancer have been developed.

Key words: prostate cancer, radiotherapy planning, conformal 3D-radiation therapy, 2D-conventional radiation therapy, dose weight, radiation exposure, quality of life.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДПТ	– дистанційна променева терапія
КПТ	– конформна променева терапія
КТ	– комп'ютерна томографія
РВД	– разова вогнищева доза
РГ	– рентгенографія
РПЗ	– рак передміхурової залози
ПЗ	– передміхурова залоза
ПК	– пряма кишка
ПП	– передпроменева підготовка
ПТ	– променева терапія
СВД	– сумарна вогнищева доза
СМ	– сечовий міхур
ТП	– топометрична підготовка
УЗД	– ультразвукове дослідження
CTV	– clinical target volume
PSA	– prostate-specific antigen
PTV	– planning target volume

Підписано до друку 08.01.2020 р. Формат 60×84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311
Свідоцтво про державну реєстрацію В00 № 941249 від 28.01.2003 р.

