

DOI: 10.26693/jmbs04.06.204

УДК 615.849:616.65-006.6

Трофимов А. В., Старенький В. П., Свиначенко А. А.

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНФОРМНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ З ІНДИВІДУАЛЬНИМ ПЛАНУВАННЯМ ОБ'ЄМУ ОПРОМІНЕННЯ ПРИ МІСЦЕВО-ПОШИРеноМУ НЕМЕТАСТАТИЧНОМУ РАКУ ПРОСТАТИ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

trofymov@imr.org.ua

Одним з аспектів, що ускладнює якість проведення дистанційної променевої терапії при раку передміхурової залози є її зміщення в малому тазі між сеансами лікування. Інтерфракційний рух є причиною помилок при лікуванні простати через систематичні неточності та анатомічні зміни в малому тазі в результаті фізіологічного наповнення порожнистих органів. У даній статті представлені результати застосування методу індивідуалізованого планування лікування і контролю положення обсягу опромінення при конформній променевої терапії (3D CRT) місцево-поширеного неметастатичного раку передміхурової залози. Даний метод передпроменевої підготовки вперше апробований в Державній Установі «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» і використовується для підготовки пацієнтів з місцево-поширеним неметастатичним раком передміхурової залози до курсу дистанційної променевої терапії, а також для контролю положення обсягу опромінення в інтерфракційному періоді. Ефективність лікування оцінювалася за допомогою критеріїв Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v.1.1, 2009p) за даними комп'ютерної томографії, шляхом оцінки динаміки відповіді первинної пухлини, а також за шкалою токсичності Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.00, 2018p) у вигляді визначення небажаних ефектів методу конформної дистанційної променевої терапії (зміни картини крові, небажані реакції з боку прямої кишки і сечового міхура, а також шкірні порушення). Порівняння проводилося з конвенційним методом планування променевої терапії. Індивідуальний метод підготовки до конформної променевої терапії показав значне збільшення відсотка регресії пухлини з 51,0% до 74,7%. Також, статистично достовірно зафіксовано зниження частоти найбільш поширених і обтяжливих токсичних

наслідків лікування - променивих циститів і проктитів, 39,6% в досліджуваній групі проти 71,4% у контрольній.

Ключові слова: рак передміхурової залози, конформна променева терапія, передпроменева підготовка, обсяг опромінення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом дисертаційної роботи.

Вступ. Сучасна тривимірна конформна радіо-терапія (3D-CRT) дозволяє доставляти високі дози до мішені, одночасно знижуючи променеве навантаження на структури, що її оточують. Об'єм високої дози на органи ризику (пряма кишка і сечовий міхур), покриті 90% ізодозою, може бути зменшений більш ніж на 40 % в порівнянні з традиційними, конвенціональними методами [1-2], що призводить до різкого зниження токсичності [3-4]. Одним зі складних технічних аспектів променевої терапії раку передміхурової залози є зміщення простати в малому тазу. Інтерфракційний рух є причиною неточностей при лікуванні простати через систематичні помилки й анатомічні зміни в малому тазі в результаті фізіологічного наповнення сечового міхура [5]. Він був ретельно вивчений з використанням фідучіальних маркерів [6], багаторазового КТ-сканування [7] й ультразвукових досліджень [8]. З метою врахування помилок укладки й інтерфракційного руху мішені та невизначеності положення передміхурової залози від сеансу до сеансу опромінення межі планованого об'єму мішені (PTV) залишаються досить великими, що є фактором, який лімітує оптимізацію 3D-CRT [9-10].

Обґрунтування дослідження. Незмінність положення органу-мішені й органів ризику є важливим принципом променевої терапії раку передміхурової залози (РПЗ). При променевої терапії хворих

на рак даної локалізації може виникати підвищене променеве навантаження на навколишні критичні органи і тканини внаслідок зміщення залози в малому тазі, що відбувається через зміну обсягу сечового міхура. Також обмежувачим фактором для збільшення сумарної осередкової дози при променевої терапії передміхурової залози є токсичність з боку оточуючих її критичних органів. У даних умовах 3D-CRT, спланована на основі запропонованого нами індивідуального конформного способу, гарантує набагато надійніший контроль над симптомами захворювання, що проявляються на різних стадіях раку простати. З метою зниження токсичності та підвищення ефективності променевої терапії раку передміхурової залози зменшуються межі планованого об'єму опромінення шляхом проведення щоденного контролю стану опромінюваного об'єму перед кожним сеансом лікування.

Мета дослідження — підвищити ефективність лікування хворих місцево-поширеним метастатичним раком простати за допомогою методу індивідуального планування конформної променевої терапії з подальшим контролем положення опромінюваного об'єму в інтерфракційному періоді.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було включено 63 хворих РПЗ T2-T3b, N0-1NM0 стадій. Вік пацієнтів, які увійшли дослідження, варіював від 50 до 78 років, в середньому він склав 63 роки, медіана віку - 63,5 років. Переважна більшість пацієнтів були старше 60 років. Після проведення комплексу необхідних діагностичних процедур, які підтвердили неоперабельність пухлини в зв'язку з місцевою поширеністю раку простати, а також відсутність віддалених метастазів, ці пацієнти стали кандидатами для проведення неoad'ювантної променевої терапії. Вона проводилася в умовах клініки ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» в період з 2012 р. по 2016 р. Передпроменева підготовка проводилася шляхом сканування пацієнта на комп'ютерному томографі з повним сечовим міхуром і вдруге - після його спорожнення. Референсними були КТ-скани з повним сечовим міхуром. Далі, після контурування обсягу опромінення та органів ризику в плануючій системі, було визначено зміщення передміхурової залози і математично доведено залежність її зміщення від наповнюваності сечового міхура. Перед кожним сеансом опромінення, використовуючи ультразвуковий метод візуалізації, визначався обсяг сечового міхура і використовуючи формули проводився розрахунок зміщення органу мішені в трьох напрямках з подальшим корегуванням його положення, для відповідності референсному (патенти на корисну модель «Спосіб передпроменевої підготовки хворого на

рак передміхурової залози» № 97417 і № 106050). Лікування проводилося на лінійному прискорювачі Clinac 600C з енергією фотонів 6 MeV. До групи порівняння були включені пацієнти, які проходили планування до конвенційної дистанційної променевої терапії, а після відбувалося лікування на апараті POKUS-AM з енергією 1,25 MeV.

Оцінка відповіді утворення передміхурової залози на проведене лікування проводилася за допомогою критеріїв RECIST v.1.1. Для цього проводилося комп'ютерно-томографічне дослідження до початку лікування і за місяць після його завершення. Ступінь тяжкості променевих реакцій з боку органів ризику, локальна та гематологічна токсичність оцінювалися згідно зі шкалою токсичності Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 5.0, 2018 рік).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Отримані дані оброблені в статистичному програмному забезпеченні Statistica v. 12.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінюючи ефективність розроблених протоколів, бралися до уваги наступні критерії: токсичність за критеріями CTCAE 5.0 та ступінь регресії пухлини.

Планування курсу терапії було проведено двома способами: традиційним (конвенціональним) і розробленим конформним індивідуалізованим методом.

Чи не головною проблемою, з якою стикається медик в процесі лікування раку простати, можна вважати недостатній локальний контроль над пухлиною. Низька толерантність критичних органів і тканин викликає суттєві обмеження до ескалації СОД променевої терапії. У зв'язку з цим основна мета цього дослідження двоєдина: досягти підвищення ефективності променевої терапії при лікуванні раку простати і в той же час знизити ризики можливих ускладнень. Це можливо при ретельному плануванні курсу радіотерапії — передпроменевої топометричній підготовці, що включає в себе високоточне індивідуалізоване визначення опромінюваного об'єму з подальшим контролем його положення без порушення функціонування здорових органів.

Щоб досягти поставленої мети, було розроблено детальний протокол рентгено-топометричної

підготовки пацієнтів до проведення конформної променевої терапії, а також оцінена ефективність, головними критеріями якої доцільно вважати оцінку динаміки пухлини, а також кількість променевих реакцій з боку критичних органів.

Крім техніко-топометричних аспектів, серед яких можна назвати ступінь зміщення об'ємів опромінення між сеансами ПТ, рівномірність розподілу запропонованої сумарної осередкової дози опромінення та ін., були проаналізовані й інші параметри, серед яких відповідь первинної пухлини і небажані ефекти запропонованого методу індивідуальної конформної променевої терапії.

Оцінка динаміки пухлини відповідає критеріям RECIST 1.1 (2009 г.) і проводилася двічі: до початку радіотерапії та за 1 місяць після її завершення. Токсичність оцінювалася за шкалою CTCAE 5.00 (2018 г.) і також проводилася двічі: в процесі променевої терапії і після її закінчення (термін не перевищував 3 місяці). Оцінити результати спостережень можна на **рисунку 1**, де представлені основні показники динаміки первинної пухлини.

Результати спостережень виглядали наступним чином. В основній групі в середньому діаметр первинного осередка 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, як видно з діаграми, склала 74,7 %.

Що стосується контрольної групи, то тут в середньому діаметр первинного осередка становив 19,2 мм до лікування і 9,4 мм — після лікування. Максимальний же діаметр знаходився в діапазоні 7,4-34,9 мм до лікування, після лікування діаметр скоротився до 2,4-13,3 мм. Регресія пухлини склала 51 %.

Таким чином, проведений аналіз динаміки максимального діаметра первинного осередку дає всі підстави стверджувати, що ступінь регресії пухлини значно вищий в разі застосування індивідуального методу підготовки до конформної променевої терапії (в середньому на 23,7 %). Продемонстрована різниця, безумовно, може вважатися статистично значущою ($p < 0,05$, ККУ).

Нагадаємо, що головним критерієм ефективності отриманого лікування можна вважати зміну розміру пухлини кожного пацієнта. Саме тому особливо наочними виглядають результати, представлені в **таблиці 1**. У ній ви можете знайти порівняння кількісних показників, пов'язаних з динамікою конкретної пухлини, на

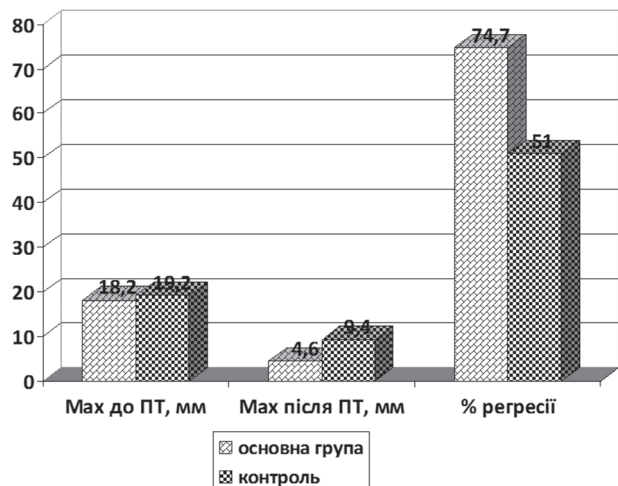


Рис. 1. Відповідь пухлини на лікування раку простати в залежності від протоколу передпроменевої підготовки

двох етапах: до початку лікування променевою терапією та за 1 місяць після її завершення. Оцінка проводилася згідно з критеріями RECIST 1.1.

Симптоматично, що в основній групі значно підвищилася кількість пацієнтів, у яких спостерігається часткова регресія пухлини. У таблиці чітко видно, наскільки значною виявилася різниця, яку забезпечує традиційне і індивідуальне конформне планування. Так, часткова регресія в разі конформної радіотерапії була помічена у 38 пацієнтів (що становить 60,3 %). У той час як в контрольній групі цей показник склав 28,6 % (10 пацієнтів). Ці дані досягають рівня статистичної значущості. У той же час стабілізація стану пацієнтів в обох групах оцінюється приблизно однаково: в межах від -30 % до +20 % референтних даних. Крім того, в контрольній групі було помічено два випадки прогресування захворювання (що становить 5,7 %). В основній групі погіршення стану пацієнтів не виникло. Таким чином, статистична достовірність переваг розробленої методики планування ПТ щодо локального контролю пухлин простати цілком доведена.

Не менш важливим аспектом даного дослідження можна вважати аналіз небажаних ефектів

Таблиця 1 – Відповідь первинного осередку на променеве лікування в залежності від способу передпроменевої підготовки відповідно до критеріїв RECIST 1.1

Протокол лікування / загальна оцінка динаміки пухлини	Часткова регресія		Повна регресія		Стабілізація		Прогресування	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Конформна індивідуалізована за об'ємом ПТ (основна група, n=63)	38	60,3*	–	–	25	39,7*	–	–
Конвенціональна ПТ (контрольна група, n=35)	10	28,6	–	–	23	65,7	2	5,7

Примітка: * — достовірна різниця в порівнянні з контролем.

лікування. Саме він дозволив найбільш доказово відповісти на питання ефективності запропонованого способу застосування індивідуалізованого методу підготовки до конформному лікуванню у хворих на рак простати.

Для аналізу було обрано шкалу токсичності СТСАЕ 5.0, згідно з якою реєструвалися і враховувалися різні ускладнення: гематологічні (в тому числі анемія, лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія); реакції з боку сечового міхура (цистит); реакції з боку прямої кишки (променевий проктит); шкірні порушення (променевий епідерміт).

У **таблиці 2** представлені результати оцінки токсичності проведеної радіотерапії. Слід підкреслити, що ступінь вираженості порушень, зафіксованих в результаті променевої терапії, у пацієнтів в обох групах була на рівні 1-2 балів. Нагадаємо, що, відповідно до сучасних стандартів, подібний рівень токсичності в цілому вважається прийнятним. Відповідно, нами не проводився розподіл за ступенями токсичності, а аналізу піддавалося тільки загальне число небажаних реакцій.

Таблиця 2 – Токсичність під час отримання променевої терапії у хворих неоперабельним раком простати в залежності від способу передпроменевої підготовки

Показник	Основна група, n=63		Контрольна група, n=35	
	n	%	n	%
Немає токсичності	38	53,6*	10	28,6
Гематологічні реакції	6	9,5	4	11,4
Проктит	10	15,8*	10	28,6
Епідерміт	4	6,3	3	8,5
Цистит	5	7,9*	8	22,8
Всього випадків токсичності 1–2 ст.	25	39,6	25	71,3

Примітка: * — достовірна різниця в порівнянні з контролем ($p < 0,05$, ККУ).

Загальна кількість пацієнтів, які брали участь в дослідженні, становила 98 осіб. Небажані ефекти лікування були виявлені в 50 випадках, причому в основній групі таких порушень було 25 (що складає 39,6 % від загальної кількості токсичних ефектів, викликаних радіотерапією), а в контрольній — 25 (що відповідає 71,3 %).

Абсолютно відсутні небажані ефекти у 28 пацієнтів основної групи, що складає 53,6 % від загального числа хворих. У контрольній же групі цей показник значно нижчий: не виявилось негативних ефектів тільки в 10 випадках, що відповідає 28,6 % пацієнтів. Отримана різниця, без сумніву, є статистично значущою ($p < 0,05$, ККУ) та служить наочним і переконливим аргументом на користь вибору індивідуалізації планованого об'єму опромінення.

Таким чином, застосовувана технологія не тільки виявляється більш ефективною в порівнянні з попереднім традиційним способом, але ще й гарантує меншу токсичність. Використання індивідуалізованої за обсягом 3D CRT дозволяє по можливості уникнути розвитку небажаних ефектів радіотерапії.

Наступним етапом аналізу можна вважати частоту і ступінь вираженості окремих проявів токсичності в розглянутих групах. Важливо підкреслити, що в жодній групі не було помічено важких токсичних реакцій, відповідних III і IV ступеням. Відповідно, це дає повні підстави припустити, що як традиційне, так і індивідуалізоване конформне планування радіотерапії характеризуються дуже задовільною толерантністю, оскільки рівень небажаних ефектів не піднімався вище I або II ступенів.

Розглянемо конкретні негативні реакції на променеву терапію з боку різних органів і систем. Так, у хворих основної групи спостерігався трохи менший вияв гематологічних реакцій в порівнянні з контрольною групою: 9,5 % в основній та 11,4 % в контрольній. Ця різниця, втім, не може вважатися статистично значущою, але фіксує певну тенденцію. Що стосується променевих епідермітів, то вони розвивалися нечасто в обох групах (всього 6,3 % і 8,5 % випадків). Нагадаємо, що ці небажані ефекти не могли й не можуть вважатися лімітуючим фактором для проведення радіотерапії. Промених проктитів в основній групі було зафіксовано значно менше, ніж у контрольній. Так, в разі індивідуалізованої конформної терапії у пацієнтів спостерігалось 15,8 % промених проктитів, а в разі традиційної терапії ця цифра сягала 28,6 %. Різниця приблизно в 1,8 рази досить показова ($p = 0,0028$, КП).

Найбільш демонстративним виявився вплив різних способів планування радіотерапії на розвиток променевого циститу. В основній групі цей негативний ефект від променевої терапії був помічений лише у 5 пацієнтів з 63 (що відповідає 7,9 %). У той час як у випадку конвенційної променевої терапії ознаки променевого циститу відзначалися вже у 8 осіб, що відповідає 22,8 %. Достовірність отриманої різниці була підтверджена при статистичному аналізі ($p = 0,0023$, КП).

Наше дослідження підтверджується дослідженнями ряду авторів [11, 12] котрі показали зниження проявів променевої токсичності до 37,5% від загальної їх кількості, та підвищення рівню локального контролю пухлини у вигляді зменшення новоутворення на 81% від його первинного стану при використанні методів контролю положення ізоцентру обсягу опромінення.

Таким чином, при використанні аналізованого способу планування променевої терапії статистично

достовірно зафіксовано зниження частоти найбільш поширених і обтяжливих токсичних наслідків лікування — променевої циститів і проктитів. Подібні небажані ефекти можуть вважатися лімітуючими, причому не тільки на ранніх термінах, але і в значно більш віддаленому періоді, коли променево лікування вже закінчено.

Висновки. Розроблена система індивідуального конформного планування і контролю положення ізоцентра опромінюваного об'єму дозволяє домогтися видимого ефекту зниження токсичності. При оцінці ефективності лікування за допомогою критеріїв RECIST v.1.1, а також за шкалою токсичності CTCAE 5.00, в порівнянні з конвенціональним методом планування променевої терапії, розроблений метод показав збільшення відсотка регресії

пухлини з 51,0 % до 74,7 %, а також зниження кількості променевої реакції (39,6 % в досліджуваній групі проти 71,4 % у контрольній). Саме такі досягнуті результати при застосуванні індивідуального конформного методу променевої терапії наочно демонструють переваги описаного способу планування радіотерапії. В цьому випадку якість життя пацієнтів, безумовно, поліпшується на кожному етапі променевого лікування.

Перспективи подальших досліджень. Проблема контролю положення обсягу опромінення потребує подальшого вивчення у зв'язку з тим, що з вдосконаленням парку апаратів дистанційної променевої терапії підвищуються вимоги до її планування терапії та контролю якості її проведення.

References

1. Kulik A, Dąbkowski M. Prostate cancer radiotherapy. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2011; 15: 317-22.
2. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Hughes R, Lowe GJ, Bryant L. Quality of life after radical radiotherapy for prostate cancer: longitudinal study from a randomized trial of external beam radiotherapy alone or in combination with high dose rate brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013; 25(5): 321-7. PMID: 23384799. DOI: 10.1016/j.clon.2013.01.001
3. Pawlowski JM, Yang ES, Malcolm AW, Coffey CW, Ding GX. Reduction of dose delivered to organs at risk in prostate cancer via image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010; 76(3): 924-34. PMID: 20004528. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.068
4. Fu W, Yang Y, Yue NJ, Heron DE, Huq MS. A cone beam CT-guided online plan modification technique to correct interfractional anatomic changes for prostate cancer IMRT treatment. *Phys Med Biol*. 2009; 54(6): 1691-703. PMID: 19242051. DOI: 10.1088/0031-9155/54/6/019
5. Valdagni R, Kattan MW, Rancati T, Yu C, Vavassori V, Fellin G, et al. Is it time to tailor the prediction of radio-induced toxicity in prostate cancer patients? Building the first set of nomograms for late rectal syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(5): 1957-66. PMID: 21640511. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.028
6. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kernen K, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(2): 363-70. PMID: 21195875. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.035
7. Zapatero A, Roch M, Büchser D, Castro P, Fernández-Banda L, Pozo G, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(9): 1161-7. PMID: 28374321. DOI: 10.1007/s12094-017-1655-9
8. Murakami N, Itami J, Okuma K, Hiroshi M, Keiichi N, Tsukasa B, et al. Urethral dose and increment of international prostate symptom score (IPSS) in transperineal permanent interstitial implant (TPI) of prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184(10): 515-9. PMID: 19016040. DOI: 10.1007/s00066-008-1833-3
9. Malik R, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer: urinary outcomes for men with high International Prostate Symptom Scores (IPSS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 80(4): 1080-6. PMID: 20643513. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.040
10. Schaake W, de Groot M, Krijnen WP, Langendijk JA, van den Bergh AC. Quality of life among prostate cancer patients: A prospective longitudinal population-based study. *Radiother Oncol*. 2013; 108(2): 299-305. PMID: 23932157. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.039
11. Perez-Romasanta LA, Lozano-Martin E, Velasco-Jimenez J, Mendicote-León F, Sanz-Martín M, Torres-Donaire J, et al. CTV to PTV margins for prostate irradiation. Three-dimensional quantitative assessment of interfraction uncertainties using portal imaging and serial CT scans. *Clin Transl Oncol*. 2009; 11(9): 615-21. PMID: 19776002
12. Curtis W, Khan M, Magnelli A, Stephans K, Tendulkar R, Xia P. Relationship of imaging frequency and planning margin to account for intrafraction prostate motion: analysis based on real-time monitoring data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85(3): 700-6. PMID: 22795802. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.044

УДК 615.849:616.65-006.6

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ПЛАНИРОВАНИЕМ ОБЪЕМА ОБЛУЧЕНИЯ
ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПРОСТАТЫ**

Трофимов А. В., Старенький В. П., Свинарченко А. А.

Резюме. Одним из аспектов, усложняющим качество проведения дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы является ее смещение в малом тазу между сеансами лечения. Интерфракционное движение является причиной ошибок при лечении простаты из-за систематических неточностей и анатомических изменений в малом тазу в результате физиологического наполнения полых органов. В данной статье представлены результаты применения метода индивидуализированного планирования лечения и контроля положения объема облучения при конформной лучевой терапии (3D CRT) местно-распространенного неметастатического рака предстательной железы. Данный метод предлучевой подготовки впервые апробирован в Государственном Учреждении «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины» и используется для подготовки пациентов с местно-распространенным неметастатическим раком предстательной железы к курсу дистанционной лучевой терапии, а также для контроля положения облучаемого объема в интерфракционном периоде. Эффективность лечения оценивалась при помощи критериев Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v.1.1, 2009 г) по данным компьютерной томографии, путем оценки динамики ответа первичной опухоли, а также по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.00, 2018 г) в виде определения нежелательных эффектов метода конформной дистанционной лучевой терапии (изменения картины крови, нежелательные реакции со стороны прямой кишки и мочевого пузыря, а также кожные нарушения). Сравнение проводилось с конвенциональным методом планирования лучевой терапии. Индивидуальный метод подготовки к конформной лучевой терапии показал значительное увеличение процента регрессии опухоли с 51,0% до 74,7%. Также, статистически достоверно зафиксировано снижение частоты наиболее распространенных и обременительных токсических последствий лечения — лучевых циститов и проктитов, 39,6% в исследуемой группе против 71,4% в контрольной.

Ключевые слова: рак предстательной железы, конформная лучевая терапия, предлучевая подготовка, объем облучения.

UDC 615.849:616.65-006.6

**Immediate Results of the Efficacy Evaluation
of Conformal Radiotherapy using Individual Planning
of the Treatment Volume for Locally Advanced Non-Metastatic Prostate Cancer**

Trofymov A., Starenkiy V. Svyarenko A.

Abstract. Displacement of the prostate in the pelvis is one of the aspects that negatively affect the quality of external-beam radiotherapy for prostate cancer. The interfractional movement accounts for errors during the treatment of the prostate due to systematic inaccuracies and anatomical changes in the pelvis caused by the physiological filling of the hollow organs.

This article presents the results of personalized treatment planning and monitoring of the treatment volume position during conformal radiotherapy (3D CRT) of locally advanced non-metastatic prostate cancer.

Material and methods. This method of radiation treatment pre-planning was first tested at the State Institution “Grigoriev Institute for medical Radiology NAMS of Ukraine” and is used for treatment planning in patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer undergoing a course of external-beam radiotherapy, as well as to monitor the position of the treatment volume in the interfractional period.

Results and discussion. Treatment efficacy was evaluated using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v.1.1, 2009) based on CT findings, by assessing the response dynamics of the primary tumor, by determining the adverse effects of conformal external-beam radiotherapy (changes in the blood count, gastrointestinal and urinary disorders, as well as skin disorders) according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events toxicity scale (CTCA 5.00, 2018).

We considered specific negative reactions to radiation therapy from different organs and systems. Thus, in patients of the main group there was a slightly lower manifestation of hematological reactions in comparison with the control group: 9.5% in the main and 11.4% in the control. This difference, however, cannot be considered statistically significant, but it captures a certain trend. As for the radial epidermis, they did not develop infrequently in both groups (only 6.3% and 8.5% of cases). We should keep in mind that these undesirable effects

could not and cannot be considered a limiting factor for radiotherapy. Radiation proctitis was significantly less in the main group than in the control group. Thus, in the case of individualized conformal therapy in patients, 15.8% of radiation proctitis was observed, and in the case of traditional therapy, this figure reached 28.6%. The difference of about 1.8 times is quite indicative ($p = 0.0028$, CP).

Conclusion. The comparison was done with the method of conventional radiation therapy planning. Personalized conformal radiotherapy pre-planning demonstrated a significant increase in tumor regression from 51.0% to 74.7%. Besides, a significant decrease was recorded in the frequency of the most common and burdensome toxic effects of treatment – radiation cystitis and proctitis, 39.6% in the study group versus 71.4% in the control group.

Keywords: prostate cancer, conformal external beam radiation therapy, radiotherapy planning, target volume.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування