

На правах рукописи

ЗНАТКОВА ЯНА РАДИСЛАВОВНА

**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ И
РЕЦИДИВНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

кандидат медицинских наук
доктор медицинских наук, профессор

Назаренко Алексей Витальевич

Сагайдак Игорь Всеволодович

Официальные оппоненты:

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ахаладзе Гурам Германович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «2» апреля 2020 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Актуальность разработки новых подходов к лечению рака поджелудочной железы (РПЖЖ) обусловлена достаточно высокими показателями заболеваемости и отчётливой тенденцией к ее росту в последние десятилетия как у нас в стране, так и за рубежом (Каприн, А.Д. 2019, Патютко, Ю.И 2016, Siegel R.L. 2019).

Между тем, несмотря на разработку и внедрение новых, а также усовершенствование существующих подходов к лечению данной патологии, отдаленные результаты лечения остаются крайне неудовлетворительными (Каприн, А.Д. 2019, Патютко Ю.И. 2016).

Количество впервые выявленных больных с РПЖЖ подлежащих радикальному лечению составило всего 8,1% в 2018г. и 5,1% случаев в 2014г. Заболевание на момент постановки диагноза носило метастатический характер в 58,9% случаев в 2018г. и в 59,5% случаев в 2014г. При этом средняя продолжительность жизни даже у радикально прооперированных больных после хирургического лечения в самостоятельном варианте составляет 12-13 месяцев. Пятилетняя выживаемость по данным ряда авторов составляет от 20 до 30% (Каприн, А.Д. 2019, Файнштейн, И.А 2013, Siegel, R.L. 2019).

Стандартного подхода в терапии местнораспространённого РПЖЖ не существует. В настоящее время выделяют два варианта консервативного лечения: химиолучевая терапия (ХЛТ) и химиотерапия (ХТ) (Покатаев, И.А 2019, Гладилина, И.А. 2009, Chung, S.Y. 2017, Krishnan, S. 2007).

В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению рака поджелудочной железы 2018г., рекомендациями NCCN (Version 1.2019), дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является одним из компонентов комплексного лечения местнораспространенных и рецидивных опухолей поджелудочной железы.

В то же время, низкая эффективность, продолжительность и тяжелая переносимость комплексного лечения при использовании лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы излучения заставляют лучевых терапевтов искать другие варианты лучевой терапии.

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) представляет собой относительно новую разработку в области лучевого лечения и показывает высокие результаты локального контроля при лечении опухолей различных локализаций. Экстракраниальная СТЛТ – метод дистанционной лучевой терапии, использующий более точное высококонформное подведение высокой дозы излучения к экстракраниальной мишени за небольшое количество фракций (1-5).

Специализированное планирование позволяет достигнуть высокой дозы внутри мишени и высокого градиента дозы за ее пределами (Американская Радиологическая Коллегия(ACR) и Американское Общество Радиационной Онкологии (ASTRO) 2014г.).

У пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое лечение первичной или рецидивной опухоли, СТЛТ является неинвазивным методом локального контроля опухоли (Balaban, E.P. 2016, Bernard, M.E. 2018, Rwigema, J.C. 2011, Schellenberg, D. 2011). Сложность планирования и лечения обусловлена подвижностью поджелудочной железы при дыхании и при перистальтике кишечника, а так же тесное прилегание поджелудочной железы к стенке двенадцатиперстной кишки, желудку.

В настоящий момент остаются неясными вопросы разовых и суммарных очаговых доз при стереотаксической лучевой терапии, наиболее оптимальной методики лучевой терапии и необходимости минимизации ранних и поздних лучевых повреждений.

Все вышеизложенное определяет актуальность, научную и практическую значимость настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов комплексного лечения больных местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы путем усовершенствования методики стереотаксической лучевой терапии.

Задачи исследования

1. Разработать и клинически апробировать методику стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования у больных местно-распространённым и рецидивным раком поджелудочной железы.
2. Разработать протокол топометрической подготовки и планирования стереотаксической лучевой терапии пациентов вошедших в исследование.
3. Провести сравнительную оценку результатов лечения пациентов с местно-распространенным и рецидивным РПЖЖ при включении в программу комплексного лечения стереотаксической лучевой терапии и лучевой терапии в классическом режиме фракционирования по критериям общей выживаемости, локального контроля.
4. Оценить динамику болевого синдрома у пациентов с местно-распространенным и рецидивным РПЖЖ по шкале вербальных оценок (ШВО) при включении в программу комплексного лечения стереотаксической лучевой терапии и лучевой терапии в классическом режиме фракционирования.

5. Проанализировать частоту и характер постлучевых повреждений нормальных тканей у больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы в зависимости от технологии проведения лучевой терапии.

Методы и методология исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. В исследование вошли больные местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы, находившиеся на лечении в радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в период 2000 – 2015гг. включительно.

В научное исследование были включены 103 больных, из которых 77 имели местнораспространенный рак поджелудочной железы, 26 пациентов были с рецидивным раком поджелудочной железы после различных радикальных хирургических вмешательств на поджелудочной железе, получивших в планах комплексного лечения лучевую терапию в режиме классического фракционирования или гипофракционную стереотаксическую лучевую терапию. В процессе исследования оценивались морфологические, лабораторные, диагностические и клинические данные на момент подготовки, к проведению лучевой терапии местнораспространенного и рецидивного рака поджелудочной железы: пол, возраст, общее состояние больных, морфологическая характеристика опухоли, распространение опухолевого процесса, предшествующее лучевой терапии лечение (хирургическое, лекарственное), величина разовой и суммарной очаговых доз, технологические аспекты выполнения стереотаксической радиотерапии.

ПЭТ/КТ исследование проводилось у пациентов проспективной группы. На основании данных диагностического обследования уточнялась исходная локализация опухоли, распространенность опухолевого процесса, состояние регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов.

В радиологическом отделении ФГБУ НМИЦ им Н.Н.Блохина была разработана методика стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования дозы излучения для лечения пациентов с местнораспространенным и рецидивным РПЖЖ. Методика заключается в подведении только к поражению первичной или рецидивной опухоли поджелудочной железы и пораженным лимфатическим узлам, РОД 7,5Гр до СОД 37,5Гр в режиме ежедневного подведения дозы излучения.

Подведенная доза на опухолевую ткань в нашем исследовании (используя среднее 37,5 Гр за 5 фракций) составила 78 иГр, в соответствии с линейно-квадратичной моделью, что значительно выше, в сравнении с методикой классического режима фракционирования.

Мы сочли этот дозовый режим фракционирования оптимальным, так как он обладает высоким канцерогенным эффектом, эквивалент суммарной дозы больше 70Гр без превышения толерантной дозы на нормальные ткани согласно рекомендациям группы QUANTEC (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Оценка достоверности различий в результатах проведенного лечения групп I и II проводилась с использованием критерия Хи-квадрата с поправкой Йейтса, использовались таблицы сопряженности с точным критерием Фишера - односторонним и двухсторонним. Определение достоверности средних различий производилось при помощи t-критерий Стьюдента с 2-х сторонней доверительной вероятностью совпадения. Оценка показателей общей выживаемости проводилась методом Kaplan-Meier. Различия в показателях выживаемости считались достоверными при $p < 0,05$. В ходе проведенного статистического анализа все различия в результатах лечения были статистически достоверны.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале с использованием современных возможностей лучевой терапии разработана и клинически апробирована оригинальная высокоэффективная методика стереотаксической радиотерапии в программе комплексного лечения больных с местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы.

Впервые проведена оценка стереотаксической радиотерапии больных с местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы и показано, что использование современных технологий лучевой терапии позволяет выполнять более эффективное лечение с приемлемой токсичностью.

Разработанный протокол предлучевой подготовки, контроль дыхательных движений (проведение и подготовка стереотаксической лучевой терапии на вдохе), внедрение персонализированного подхода в зависимости от анатомических особенностей пациента различных вариантов высоко модулированного дозиметрического планирования даёт возможность уменьшить объем облучения мишени, уменьшить нагрузку на органы риска и увеличить изозффективную СОД, что приводит к повышению эффективности и уменьшению токсичности лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного клинического исследования позволяют выбрать наиболее эффективный, безопасный вариант стереотаксической радиотерапии местнораспространенного рака поджелудочной железы при меньшей степени выраженности сопутствующих

посттерапевтических реакций и осложнений, улучшить локальный контроль, ближайшие и отдаленные результаты лечения этого тяжелого контингента больных.

Личный вклад

Личный вклад соискателя состоит в планировании и осуществлении всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном участии в лечении и сборе данных о 103 больных с местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы в радиологическом отделении НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены все публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – Онкология, области исследований п.5. «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохирургии» и паспорту специальности 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия, области исследований п.2. «Лучевая терапия: клиническая онкология: различные варианты лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения».

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые на большом клиническом материале с использованием современных возможностей лучевой терапии разработана и клинически апробирована эффективная программа комплексного лечения больных с местно-распространенным и рецидивным раком поджелудочной железы. Современные технологии лучевой терапии IMRT, VMAT позволили разработать и внедрить новую методику стереотаксической лучевой терапии, с помощью которой можно подвести высокую дозу только на опухолевую ткань, при снижении дозы и объемов лучевой терапии на нормальные ткани,

2. Основным из аспектов возможности подведения высоких доз к опухоли является методология проведения стереотаксической лучевой терапии: пациентам подгруппы стереотаксической гипофракционной ЛТ нами впервые при проведении предлучевой подготовки с целью более четкой визуализации желудка и двенадцатиперстной кишки было проведено одновременное контрастирование per os раствором йодсодержащего контраста и внутривенного контрастирования, объединение с ПЭТ/КТ изображением. При реализации гипофракционной стереотаксической лучевой терапии использовалась задержка дыхания на

вдохе, которая позволила ограничить движение органов, входящих в объем облучения. Все вышеперечисленное позволило уменьшить объем РТВ, что особенно важно при тесном прилегании 12-ти перстной кишки к поджелудочной железе.

3. Впервые проведена оценка стереотаксической радиотерапии больных с местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы и показана эффективность и безопасность данного варианта лечения. Повышен локальный контроль по сравнению с традиционной методикой, однолетний контроль увеличился с 41% до 78%, 2-х летний с 31% до 59% и 3-х летний с 5% до 18%, при местнораспространенным РПЖЖ и при рецидивах заболевания - с 33,3% до 78,2%, с 29,3% до 61% и 18% до 43%, соответственно, при снижении токсичности. Поздняя токсичность 2 и 3 степени со стороны органов пищеварительного тракта по шкале RTOG/EORTC у больных МРРПЖЖ отмечена у 33% при СТЛТ против 74% в группе с традиционным фракционированием. Та же тенденция отмечена у пациентов с рецидивным РПЖЖ - 2 и 3 степени лучевых повреждений зарегистрированы в 36% случаев при проведении СТЛТ в сравнении с 63% - при классическом фракционировании дозы.

4. Одним из важных аспектов проведения стереотаксической лучевой терапии является повышение качества жизни пациентов. Разработанная методика стереотаксической лучевой терапии сокращает курс лучевого лечения с 5 недель до 5 дней. Возможно его проведение между курсами ХТ не сокращая запланированного интервала.

5. Оценка динамики болевого синдрома показала преимущество стереотаксической лучевой терапии. Купирование всех видов болевого синдрома при стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией увеличилось с 38,8% до 70% при местно-распространённом раке поджелудочной железы и с 33,4% до 64% при рецидивном раке поджелудочной железы.

Внедрение результатов исследования

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного ретроспективного и проспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объём и качество материала являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Результаты исследования внедрены в клиническую практику радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Разработанная методика стереотаксической лучевой терапии при местнораспространённом и рецидивном раке поджелудочной железы внедрена в клиническую практику радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава

России. Результаты исследования доложены на следующих конгрессах и конференциях: «XVIII Российский онкологический конгресс» 11-13 г. ноября, 2014г., г.Москва; «III форум ESTRO» 24-28 апреля, 2015г., г.Барселона; «IX съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии» 15-17 июня, 2016г., г.Минск; «XX онкологический конгрессе» 15-17 ноября, 2016г., г.Москва; «Конкурс молодых учёных НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова» - III место, 24 апреля, 2017., г.Санкт-Петербург; «III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 23-25 июня, 2017г., г.Санкт-Петербург; «Первый Международный Форум онкологии и радиологии», 23-28 сентября 2018, Москва; «II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 15-16 февраля 2019 года, Москва.

Апробация

Диссертация апробирована 11 сентября 2018 года на совместной научной конференции отделения радиологического, отделения ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР, отделения радиохирургии, отделения хирургического №7 (опухолей печени и поджелудочной железы), отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ онкологии клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в 8 научных публикациях, из них 4 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 159 страницах и содержит следующие разделы: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты лечения и их обсуждения, ранние и поздние лучевые реакции), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 29 рисунками. Перечень используемой литературы включает 219 источников, из которых 29 – отечественных и 190 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Результаты нашей работы основываются на анализе клинического материала, включающего 103 больных, из которых 77 с местнораспространенным раком поджелудочной железы, 26 с рецидивным раком поджелудочной железы после различных радикальных вмешательств на поджелудочной железе. Работа состоит из ретроспективной части исследования и проспективной контролируемой.

Непосредственным объектом исследования были больные с местнораспространенными рецидивным раком поджелудочной железы, получивших в планах комплексного лечения лучевую терапию в режиме классического фракционирования или стереотаксическую лучевую терапию.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две основные группы. В первую группу вошли пациенты с местнораспространенным раком поджелудочной железы (n=77). Во вторую группу вошли пациенты с рецидивным раком поджелудочной железы (n=26). Две основные группы были разделены на 2 подгруппы, сравнимые по схеме проводимой лучевой терапии: 1а (n=37) и 2а (n=15), пациенты которых получили ЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 54-60 Гр.); 1б (n=40) и 2б (n=11), пациенты которых получили стереотаксическую лучевую терапию в режиме гиподифракционирования (РОД 7,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5Гр).

Всем пациентам ЛТ проводилась в составе комплексного лечения после окончания курсов полихимиотерапии. Количество курсов проведенной полихимиотерапии колебалось в пределах 2-12, среднее значение –7. Химиотерапия по схемам (гемцитабин, фторурацил) была проведена 69 больным(67%). Полихимиотерапия по схеме FOLFIRINOX была проведена 34 больным(33%).

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных с местнораспространенным раком поджелудочной железы (группа 1, n=77).

Схема лечения		1а подгруппа (ЛТ в режиме классического фракционирования)	1б подгруппа (ЛТ в режиме гиподифракционирования)	Всего	Р
Число больных		37	40	77	
Пол	м	23 (62%)	26 (65%)	49 (63,6%)	0,79 (>0,05)
	ж	14 (38%)	14 (35%)	28 (36,4%)	
Возраст, годы	45-59	19 (51,3%)	20 (50%)	39 (50,6%)	0,85 (>0,05)
	60-74	15 (40,5%)	17 (42,5%)	32 (41,5%)	
	75-90	3 (8,2%)	3 (7,5%)	6 (7,9%)	
Медиана возраста, годы		58	61		59,5
Статус ECOG	1	9 (24,3%)	11 (27,5%)	20 (26%)	0,75 (>0,05)
	2	28 (75,7%)	29 (72,5%)	57 (74%)	
Стадия заболевания	Па	6 (16,2%)	7 (17,5%)	13 (16,9%)	0,71 (>0,05)
	Пб	8 (21,6%)	10 (25%)	18 (23,4%)	
	III	23 (62,2%)	23 (57,5%)	46 (59,7%)	

Локализация первичной опухоли	головка	22 (59,5%)	29 (72,5%)	51 (66,2%)	0,07 (>0,05)
	тело	5 (13,5%)	7 (17,5%)	12 (15,6%)	
	Тело и хвост	7 (18,9%)	2 (5%)	9 (11,7%)	
	Головка и тело	3 (8,1%)	2 (5%)	5 (6,5%)	
Степень дифференцировки аденокарциномы	Низкая	2(5%)	2(5%)	4 (5,2%)	0,67 (>0,05)
	умеренная	23(62 %)	27 (67,5%)	50 (64,9%)	
	высокая	12(33%)	11(27,5%)	23 (29,9%)	
Уровень СА - 19-9	До 40	6 (16,2%)	10 (25%)	16 (20,8%)	0,22 (>0,05)
	От 40 до 100	20 (54,1%)	18 (45%)	38 (49,4%)	
	От 100 до 500	11 (29,7%)	12 (30%)	23 (29,8%)	
Схемы ПХТ	FOLFIRIN OX	10 (27%)	18 (45%)	28(36,36%)	0,1 (>0,05)
	Гемцитабин	13 (35%)	12 (30%)	25(32,46%)	
	5 - ФУ	14(38%)	10 (25%)	24 (31,1%)	

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных с рецидивным раком поджелудочной железы (группа 2, n=26).

Схема лечения		2а подгруппа (ЛТ в режиме классического фракционирования)	2б подгруппа (ЛТ в режиме гипофракционирования)	всего	р
Число больных		15	11	26	
Пол	м	7 (46,7%)	5 (45,4%)	12 (46%)	0,95 (>0,05)
	ж	8 (53,3%)	6 (54,6%)	14 (54%)	
Возраст, годы	45-59	6 (40%)	5 (45,5%)	11 (42,3%)	0,54 (>0,05)
	60-74	7 (46,7%)	5 (45,5%)	12 (46,2%)	
	75-90	2 (13,3%)	1 (9%)	3 (11,5%)	
Медиана		57	61		59
Статус ECOG	1	5 (33,4%)	4 (36,4%)	9 (34,6%)	0,87 (>0,05)
	2	10 (66,6%)	7 (63,6%)	17 (65,4%)	

Исходная стадия заболевания	IIa	4 (26,7%)	3 (27,3%)	7 (27%)	0,54 (>0,05)
	IIb	6 (40%)	5 (45,4%)	11 (42,3%)	
	III	5 (33,3%)	3 (27,3%)	8 (30,7%)	
Локализация первичной опухоли	головка	13 (86,7%)	7 (63,63%)	20 (76,9%)	0,35 (>0,05)
	тело	0	3 (27,27%)	3 (11,5%)	
	Тело и хвост	2 (13,3%)	1 (9,09%)	3 (11,5%)	
	Головка и тело	0	0	0 (0%)	
Степень дифференцировки аденокарциномы	Низкая	2 (13,3%)	1 (9,1%)	3 (11,5%)	0,49 (>0,05)
	умеренная	3 (20%)	3 (27,3%)	6 (23,1%)	
	высокая	10 (66,7%)	7 (63,6%)	17 (25,4%)	
Уровень СА 19-9	До 40	3 (20%)	3 (27,3%)	6 (23,1%)	0,5 (>0,05)
	От 40 до 100	8 (53,3%)	5 (45,5%)	13 (50%)	
	От 100 до 500	4 (26,7%)	3 (27,3%)	7 (26,9%)	
Схемы ПХТ	FOLFIRINOX	3 (20%)	3 (27,3%)	6 (23,1%)	0,5 (>0,05)
	Гемцитабин	5 (33,3%)	3 (27,2%)	8 (30,7%)	
	5 - ФУ	7 (46,6%)	5 (45,5%)	12(46,2%)	

Таблица 3 – Наличие болевого синдрома у больных местнораспространенными рецидивным раком поджелудочной железы до начала ЛТ по шкале вербальных оценок (ШВО).

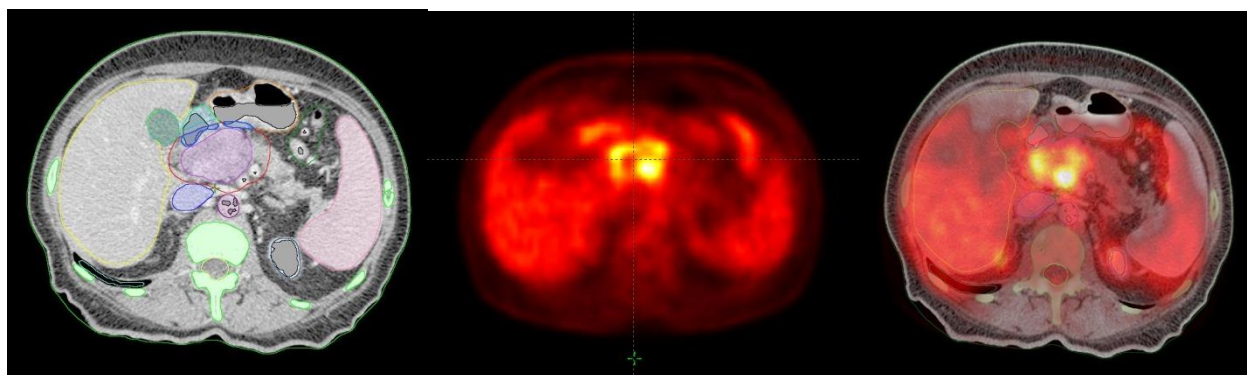
	1 группа (n=77)		2 группа (n=26)	
	Ia (n=37)	Ib (n=40)	IIa (n=15)	IIb (n=11)
0 баллов — боли нет	8 (21,6%)	8 (20%)	4 (26,6%)	2 (18,2%)
1 балл — слабая боль	4 (10,8%)	5 (12,5%)	2 (13,3%)	2 (18,2%)
2 балла — боль умеренная	20 (54%)	21 (52,5%)	7 (46,8%)	5 (45,4%)
3 балла — боль сильная	5 (13,5%)	6 (15%)	2 (13,3%)	2 (18,2%)
4 балла — нестерпимая, самая сильная боль	0	0	0	0
P	0,97 (> 0,05)		0,81 (> 0,05)	

Показанием к проведению стереотаксической радиотерапии является неоперабельная или нерезектабельная форма рака поджелудочной железы T1-4N0-1M0, а также рецидив заболевания, после, ранее проведенного, хирургического лечения. Размер новообразования до 6,0 см, при выполнении условий соблюдения толерантности здоровых органов (печени, полых органов желудочно-кишечного тракта, почек, спинного мозга). Опухолевый процесс должен быть верифицирован патоморфологически. При оценке показаний к проведению стереотаксической радиотерапии рака поджелудочной железы должны быть рассмотрены все возможности комплексного лечения процесса для достижения наилучших результатов и наибольшей безопасности лечения.

Всем пациентам в рамках предлучевой подготовки проводилась КТ в положении на спине с шагом сканирования 3 мм. Границами зон сканирования являлись позвонки от Th5-Th6 до L5. Положение пациента при проведении КТ полностью воспроизводилось во время всех сеансов лучевого лечения.

Пациентам подгрупп стерееотаксической гипофракционной ЛТ нами впервые при проведении предлучевой подготовки с целью более четкой визуализации желудка и двенадцатиперстной кишки было проведено одновременное контрастирование per os раствором йодсодержащего контраста и внутривенного контрастирования (омнипак). Для лучшей визуализации опухоли поджелудочной железы и оконтуривания мишени выбиралась венозная фаза наполнения сосудов.

Во время предлучевой подготовки и проведения сеансов лечения, использовалась система контроля дыхательных движений (пациент задерживал дыхание на вдохе под контролем системы RPM (Real – time Position Management)). В качестве фиксирующего приспособления при проведении КТ и лучевой терапии использовался индивидуальный вакуумный матрац.



А

Б

В

Рисунок 1 - Объединение изображений ПЭТ/КТ с КТ-топометрией. А - КТ топометрия, Б – ПЭТ/КТ, В - результат объединения изображений КТ и ПЭТ/КТ.

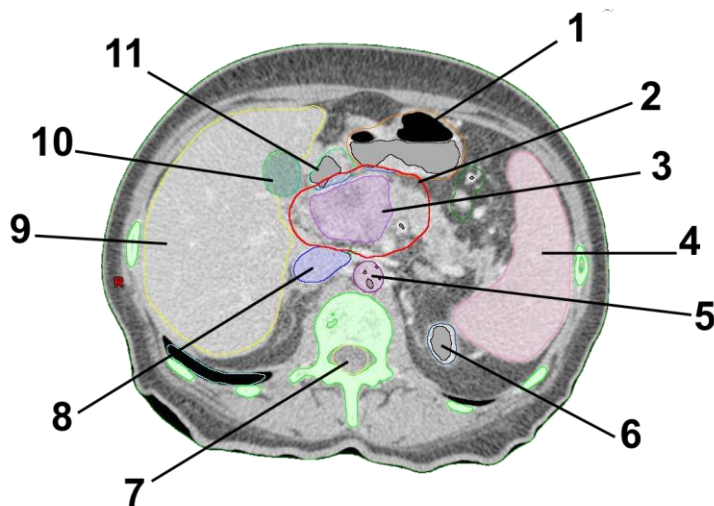


Рисунок 2 – Пример оконтуривания.

1 - Желудок **2** - PTV **3** - CTV **4** - Селезёнка **5** - Аорта **6** - Левая почка **7** - Спинальный мозг **8** - Нижняя полая вена **9** - Печень **10** - Желчный пузырь **11** - Двенадцатиперстная кишка

Были выделены 3 объема облучения и структуры согласно протоколу протоколу Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU 62, 83).

Выбор методики планирования стереотаксической гипофракционной лучевой терапии

У пациентов получавших лучевую терапию в режиме классического фракционирования проводилось стандартное 3D конформное физико-дозиметрическое планирование, включая статическое многопольное планирование с разным вкладом полей и использованием многолепесткового коллиматора, клиновидных фильтров.

Для методики стереотаксической гипофракционной лучевой терапии мы использовали инверсное планирование, которое основано на задании физических и биологических функций, обеспечивающее получение объемом мишени предписанной дозы и минимизирующее лучевую нагрузку на органы риска.

При сравнении различных вариантов дозиметрического планирования (3D, IMRT, VMAT) высокомодулированное дозиметрическое планирование дает возможность улучшения покрытия мишени на 8-10% по сравнению с 3D планированием, при сохранении толерантности доз на органы риска.

С учетом выраженного преимущества высокомодулированного планирования дальнейшее сравнение нами было произведено на 5 пациентах методик VMAT и IMRT.

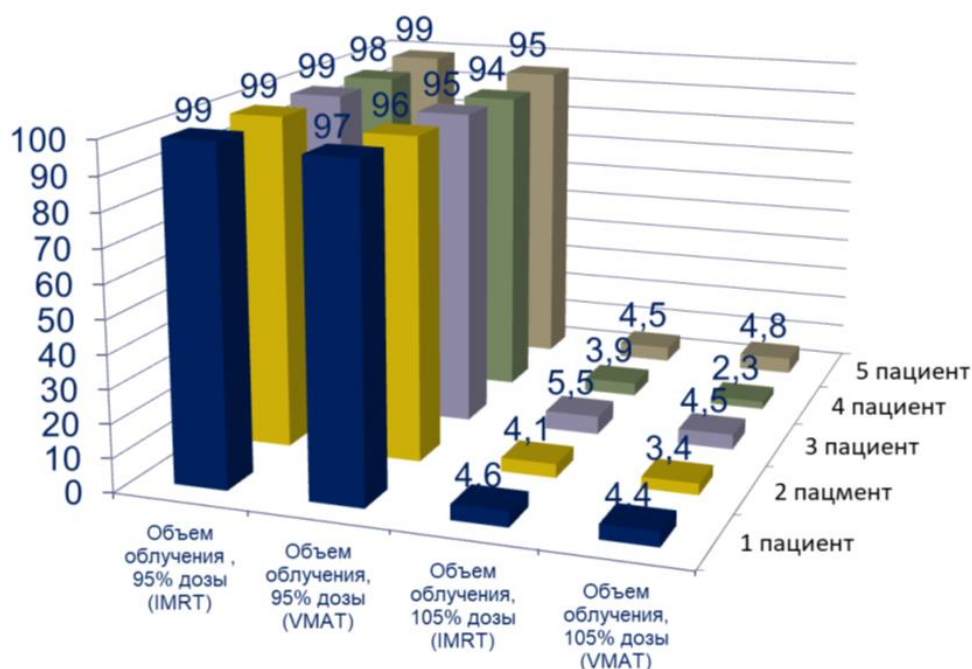


Рисунок 3 - Сравнительные данные анализа покрытия PTV (5 пациентов).

В результате анализа данных 5 пациентов прослеживается следующая тенденция: при использовании IMRT дозовая нагрузка на окружающие ткани оказывается ниже, чем при VMAT (Rapid Arc). Это объясняется тем, что при IMRT можно задать подходящие углы гантри, полностью исключая направления по критическим органам. При использовании методики VMAT (Rapid Arc) облучение происходит со всех направлений, с различной интенсивностью. При облучении методикой VMAT (Rapid Arc) распределение дозы стремится к однородному, полностью отсутствуют стыки пучков.

Другим важным отличием IMRT и VMAT (Rapid Arc) является продолжительность процедуры облучения: при VMAT (Rapid Arc) благодаря непрерывному отпуску дозы по ходу движения гантри и лепестков время облучения меньше, в то время как при IMRT значительная часть времени уходит на перемещение гантри в заданный угол и установку лепестков в заданное положение.

За более длительное время процедуры облучения при IMRT планировании происходит большее смещение органов за счет их движения, изменение их взаимной топологии и, следовательно, размытию изодозных кривых в облучаемом объеме. Это особенно критично при близком расположении двенадцатиперстной кишки и желудка по отношению к поджелудочной железе. Экономическая целесообразность VMAT (Rapid Arc): короткое время процедуры позволяет пролечить большее количество пациентов.

Комплексный подход для решения задач планирования у больных раком поджелудочной железы, позволил детализировать особенности опухоли, уточнить зону её распространения,

выбрать оптимальный объем облучения, методику физико-дозиметрического расчета, что крайне важно для планирования прецизионной стереотаксической лучевой терапии с применением высоких доз облучения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Применение стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией достоверно повысило частоту локального контроля: в группах больных с местнораспространённым раком поджелудочной железы однолетний контроль увеличился с 41% до 78%, 2-х летний с 31% до 59% и 3-х летний с 5% до 18%; при рецидивах заболевания - с 33,3% до 78,2%, с 29,3% до 61% и 18% до 43%, соответственно.

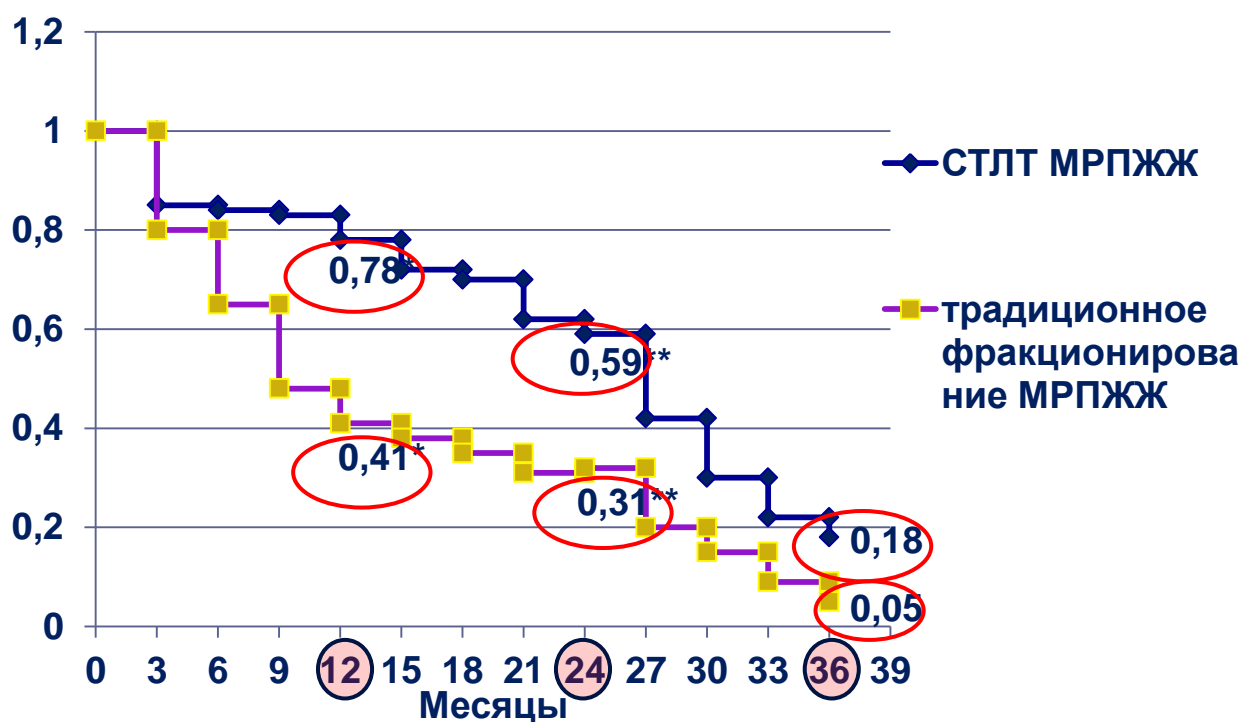


Рисунок 4 - Локальный контроль в течение 36 месяцев после проведения лучевой терапии у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы. ($p^*=0,02$ ($<0,05$), $p^{**}=0,028$ ($<0,05$), $p=0,04$ ($<0,05$)).

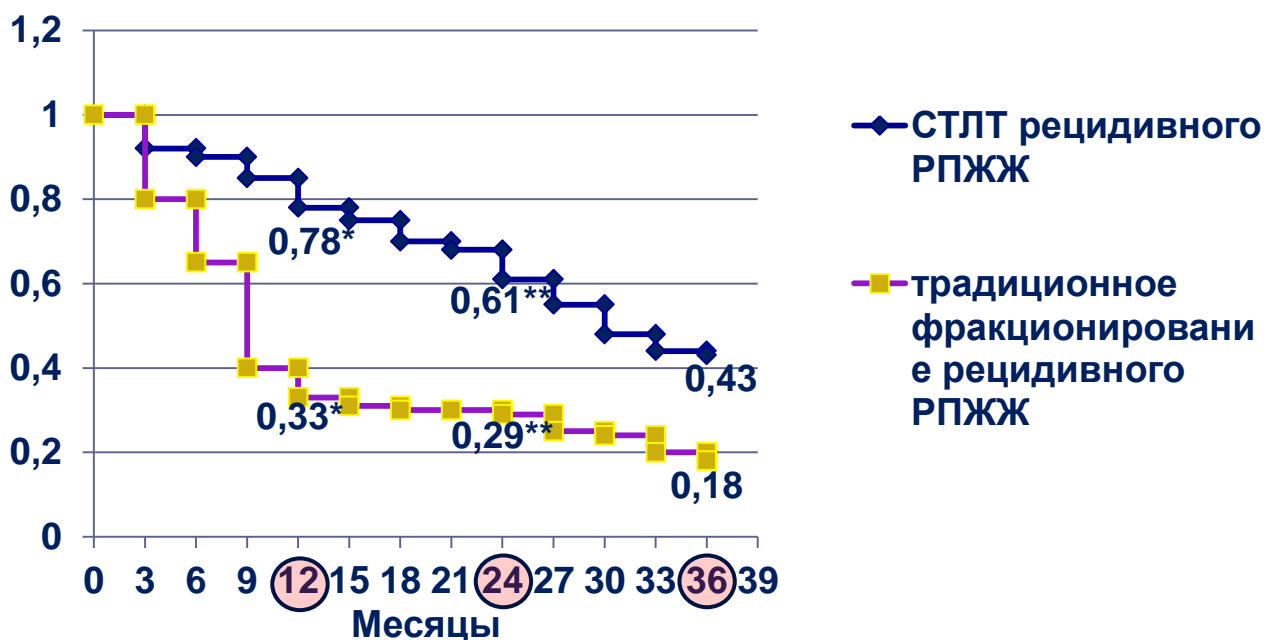


Рисунок 5 – Локальный контроль в течение 36 месяцев после проведения лучевой терапии у 26 пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы. ($p^*=0,04$ ($<0,05$), $p^{**}=0,045$ ($<0,05$), $p=0,047$ ($<0,05$)).

Проведённый анализ результатов общей выживаемости больных местнораспространённым раком поджелудочной железы показал, что кумулятивная выживаемость лучше при применении СТЛТ. Одногодичная общая выживаемость при местнораспространённом РПЖЖ при СТЛТ 95%, в контрольной группе 54% ($p=0,03$). Двух-трех летняя выживаемость при СТЛТ в сравнении с традиционным фракционированием (65% и 35,1%, 20% и 13,5% соответственно, медиана выживаемости составила 25 мес., по сравнению с 16 мес. при традиционной ЛТ ($p=0,008$)).

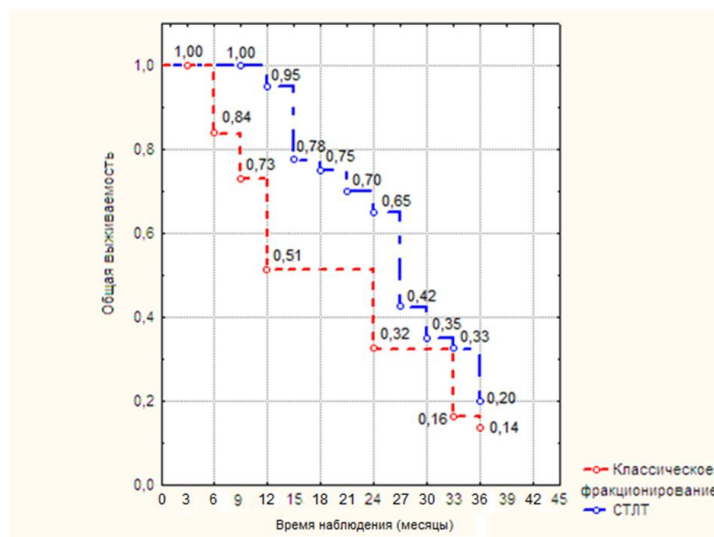


Рисунок 6 - Общая выживаемость 77 больных местнораспространённым раком поджелудочной железы в зависимости от метода ЛТ (Kaplan-Meier). Медиа навывживаемости 1 а подгруппа (классическое фракционирование) 16мес., 1б подгруппа (СТЛТ) 25мес.

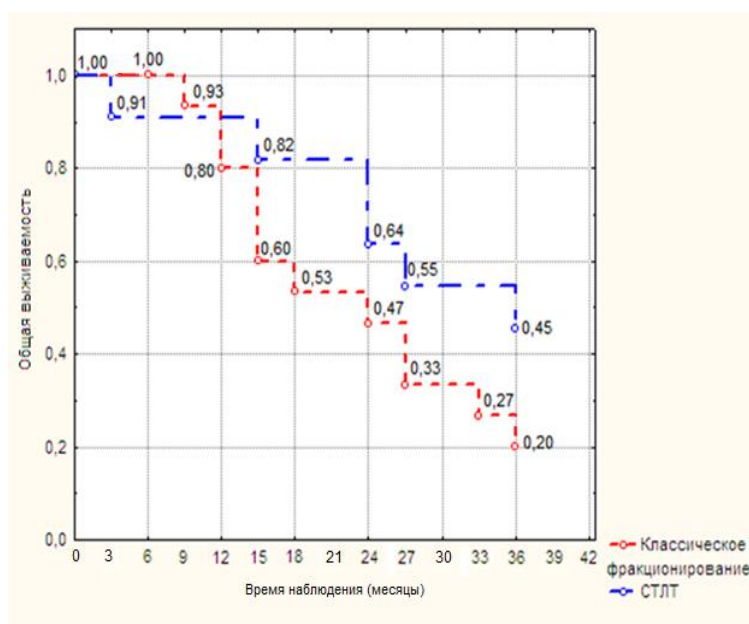
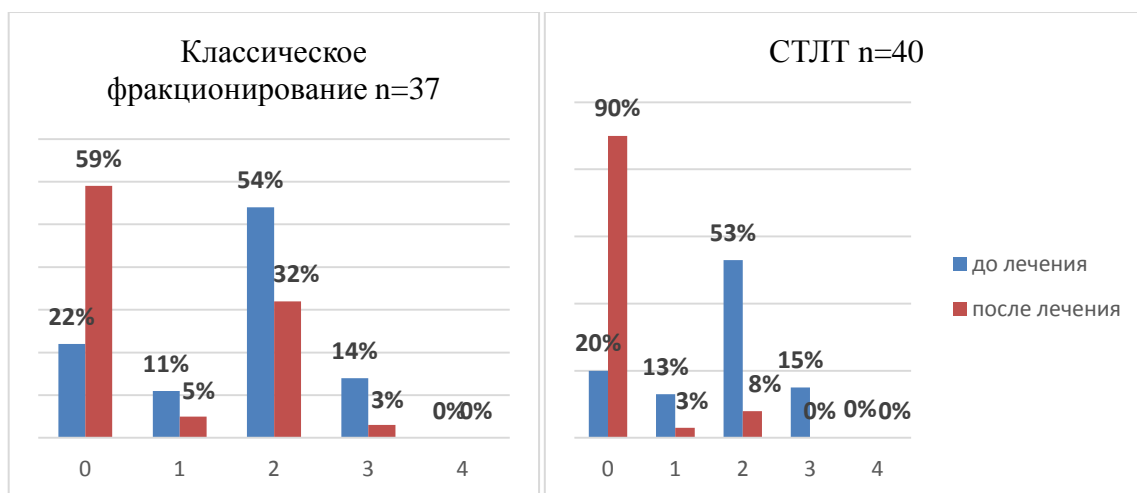


Рисунок 7 - Общая выживаемость больных рецидивным раком поджелудочной железы в зависимости от метода лечения (Kaplan-Meier). Подгруппа 2а (классическое фракционирование) - медиана выживаемости 19,5мес., подгруппа 2б (СТЛТ)- 28,5мес.

Такая же тенденция при рецидивном РПЖЖ. Одногодичная выживаемость составляет в группе с СТЛТ 82%, традиционным фракционированием 80% ($p=0,042$), двухлетняя и трехлетняя выживаемость 64% и 47%, 45% и 20% соответственно ($p=0,044$). Медиана выживаемости при СТЛТ 28.5 мес. по сравнению с 19,5 при классике.

Купирование болевого синдрома при раке поджелудочной железы является важной задачей современной онкологии. Результаты купирования болевого синдрома оценивались нами через 3 мес. после окончания курса лучевой терапии.

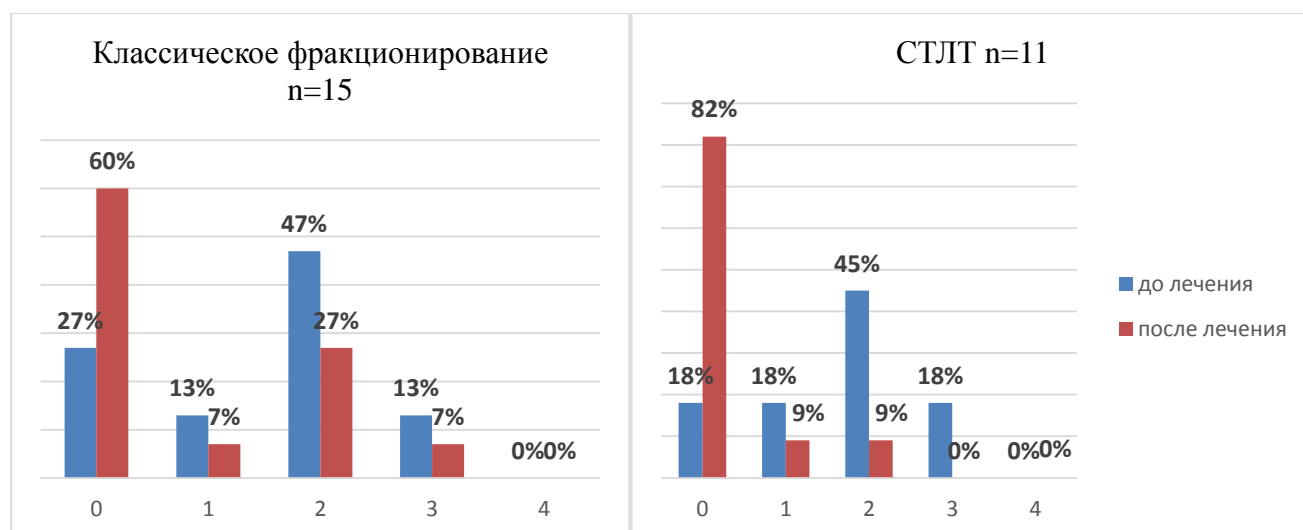


1а подгруппа

1б подгруппа

Рисунок 8 - Динамика болевого синдрома у 77 больных местнораспространенным раком поджелудочной железы через 3 мес. после лучевой терапии (группа 1) $p=0,0002$ ($<0,05$). Шкала вербальных оценок: 0- боли нет; 1- слабая боль; 2- боль умеренная; 3- боль сильная; 4- нестерпимая, самая сильная боль.

После СТЛТ в 90% случаев местнораспространенного рака поджелудочной железы наблюдалось отсутствие болевого синдрома. Слабый и умеренный болевой синдром наблюдался только в 3% и 8% случаев после стереотаксической лучевой терапии. Тогда как после традиционного фракционирования отсутствие боли у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы наблюдалось только в 60% случаев, а умеренный и сильный болевой синдром присутствовал в 32% и 3% случаев.



2а подгруппа

2б подгруппа

Рисунок 9 - Динамика болевого синдрома у 26 больных с рецидивным раком поджелудочной железы через 3 мес. после лучевой терапии (группа 2) $p=0,03$ ($<0,05$). Шкала вербальных оценок: 0- боли нет; 1- слабая боль; 2- боль умеренная; 3- боль сильная; 4- нестерпимая, самая сильная боль.

При рецидивном раке после стереотаксической ЛТ болевой синдром отсутствовал в 82% случаев, а умеренный и сильный болевой синдром наблюдался в одинаковом соотношении у 9% пациентов. Тогда как после традиционного фракционирования только у 60% пациентов отсутствовала боль, а умеренная и сильная боль встречалась в 27% и 7% случаев.

Анализ снижения болевого синдрома после курса лучевой терапии показал преимущество СТЛТ перед классическим фракционированием в значительно более коротком курсе (5 дней против 20-25) с более высокой эффективностью.

РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ

При анализе характера и частоты ранних лучевых реакций со стороны органов пищеварительной системы можно отметить, что у пациентов с местнораспространенным РПЖЖ при проведении СТЛТ преимущественно встречалась токсичность 1 и 2 степени (32,5%, 62,5% соответственно), тогда как при классическом фракционировании была отмечена токсичность только 2 и 3 степени (43,2% и 56,8%), что достоверно выше.

У пациентов с рецидивным РПЖЖ также при проведении СТЛТ чаще встречалась токсичность 1 и 2 степени (27,4% и 63,6%), а в контрольной группе преимущественно отмечена токсичность 2 и 3 степени.

Необходимо отметить, что при анализе историй болезни у всех пациентов получавших лучевую терапию в классическом фракционировании проводились вынужденные перерывы на дозе 30-32 Гр от 10 до 18 дней, что безусловно сказывалось как на качестве жизни, так и возможности продолжения системной терапии.

Поздняя токсичность в группах с местнораспространенным РПЖЖ была оценена у 71 человека и с рецидивным раком у 26 человек. При анализе поздней токсичности после проведения лучевой терапии в различных режимах фракционирования на область поджелудочной железы необходимо отметить, что СТЛТ также более предпочтительно по сравнению с классическим фракционированием, т.к. наблюдаются статистически значимые различия между двумя группами. При СТЛТ поздняя токсичность наблюдалась 0-2 степени с преобладанием 1 степени (66,7%) с местнораспространенным РПЖЖ и 63,8% у пациентов с рецидивным РПЖЖ. При классическом фракционировании поздняя токсичность наблюдалась 0-3 степени. Наибольшая частота отмечалась 2 степени: 43,7% у пациентов с местнораспространенным РПЖЖ и 40% у пациентов с рецидивным РПЖЖ.

Резюмируя более низкую частоту ранних и поздних лучевых реакций при методике СТЛТ необходимо отметить, что несмотря на гиподифракционную доставку дозы, использование современных диагностических подходов к предлучевой подготовке, определение точности

опухолевого поражения, выбор современных методик планирования IMRT, VMAT (RapidArc) по сравнению с классическим фракционированием, где использовалось 3D планирование, можно говорить о безопасности методики СТЛТ.

ВЫВОДЫ

1. Впервые в России на большом количестве пациентов усовершенствована методика стереотаксической лучевой терапии, которая позволила сократить курс лучевого лечения с 5 недель до 5 дней, не ухудшив онкологические результаты лечения.

2. Разработанный протокол предлучевой подготовки, внедрение различных вариантов высокомодулированного дозиметрического планирования даёт возможность улучшения покрытия мишени на 8-10% по сравнению с 3D планированием при сохранении толерантности доз на органы риска. Выбор методики высокомодулированного облучения должен быть персонализирован в зависимости от анатомических особенностей пациента.

3. Применение стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией достоверно повысило частоту локального контроля: в группах больных с местнораспространённым раком поджелудочной железы однолетний контроль увеличился с 41% до 78% ($p=0,02$), 2-х летний с 31% до 59% ($p=0,028$) и 3-х летний с 5% до 18% ($p=0,04$); при рецидивах заболевания - с 33,3% до 78,2% ($p=0,04$), с 29,3% до 61% ($p=0,045$) и 18% до 43% ($p=0,047$), соответственно. Одногодичная выживаемость при местнораспространённом РПЖЖ при СТЛТ 95%, в контрольной группе 54% ($p=0,03$) двух- и трехлетней выживаемости при СТЛТ в сравнении с традиционным фракционированием (65% и 35,1%, 20% и 13,5% соответственно) ($p=0,008$). При рецидивном РПЖЖ одногодичная выживаемость составляет в группе с СТЛТ 82%, традиционным фракционированием 80% ($p=0,042$), двухлетняя и трехлетняя выживаемость 64% и 47%, 45% и 20% соответственно ($p=0,044$).

4. Оценка динамики болевого синдрома показала преимущество стереотаксической лучевой терапии. Купирование всех видов болевого синдрома при стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией увеличилось с 38,8% до 70% ($p=0,0002$) при местно-распространённом раке поджелудочной железы и с 33,4% до 64% ($p=0,03$) при рецидивном раке поджелудочной железы.

5. Разработанная методика СТЛТ позволила снизить частоту ранних и поздних лучевых реакций. У пациентов с местнораспространённым раком поджелудочной железы при проведении стереотаксической лучевой терапии частота ранней токсичности со стороны органов пищеварительного тракта 1 и 2 степени по шкале RTOG/EORTC составила 32,5%, 62,5% соответственно, тогда как при классическом фракционировании 1 степень не была

отмечена ни у одного пациента, а токсичность 2 и 3 степеней составила 43,2% и 56,8%, соответственно ($p=0,0001$). У пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы при проведении стереотаксической лучевой терапии ранняя токсичность 1 и 2 степени выявлена у 27,4% и 63,6%, при классическом фракционировании ранняя токсичность 2 и 3 степени составила 40% и 46,7% ($p=0,02$). Поздняя токсичность 2 и 3 степени со стороны органов пищеварительного тракта по шкале RTOG/EORTC у больных МРРПЖЖ отмечена у 33% при СТЛТ против 74% в группе с традиционным фракционированием ($p=0,0001$). Та же тенденция отмечена у пациентов с рецидивным РПЖЖ - 2 и 3 степени лучевых повреждений зарегистрированы в 36% случаев при проведении СТЛТ в сравнении с 63% - при классическом фракционировании дозы ($p=0,002$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лучевая терапия пациентов с местнораспространенным и рецидивным РПЖЖ методикой СТЛТ в режиме гипофракционирования может быть реализована в радиотерапевтических отделениях 2,3 уровней медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.

2. Методика СТЛТ больных с местнораспространенным и рецидивным РПЖЖ в режиме гипофракционирования заключается в подведении дозы излучения только к поражению первичной или рецидивной опухоли поджелудочной железы и пораженных лимфатических узлов, РОД=7,5Гр до СОД=37,5Гр (78,75 иГр) в ежедневном режиме на линейных ускорителях с применением многолепесткового коллиматора, по технологии IMRT, VMAT, что значительно превышает СОД, в режиме классической дозы излучения и позволило сократить курс лучевого лечения с 27-30 до 5 фракций.

3. До начала лучевого лечения необходимо проведение ЭФГДС с целью исследования состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки для выявления возможного прорастания опухоли исходящей из поджелудочной железы, наличия язв слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, и различных воспалительных и диспластических процессов. Прорастание опухоли в соседние органы является диагностически неблагоприятным признаком для проведения лучевой терапии. Наличие воспалительных и язвенных изменений на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки является показанием для проведения противовоспалительного лечения до начала стереотаксической лучевой терапии.

4. Компьютерная томография пациента проводится в положении, соответствующем лечебному с использованием иммобилизационных приспособлений. При выполнении КТ-топометрии проводится контрастирование per os препаратом йодированного, контрастного

вещества и выполнение внутривенного контрастного усиления. Диапазон сканирования включает всю поджелудочную железу + 15-20 см выше и ниже опухоли. Спиральное КТ выполняется с шагом 3 мм. Для оконтуривания мишени выбирается венозная фаза наполнения сосудов. Опционально использование системы контроля дыхательных движений с задержкой дыхания на вдохе.

5. Выбор клинического объема облучения у больных местнораспространенным и рецидивным РПЖЖ основывается на диагностических данных, включающих: КТ, МРТ, ПЭТ – КТ.

6. GTV включает только опухолевое поражение по данным КТ и ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ); CTV совпадает с GTV. Зона регионарного лимфооттока профилактически не включается в объем CTV, лимфатические узлы включаются только в случае их поражения; PTV включает CTV с отступами: 11-13 мм в направлении superior-inferior; 6-10 мм по направлениям dexter-sinister, anterior-posterior; OR: двенадцатиперстная кишка, желудок, тонкий кишечник, почки, печень, спинной мозг. PTV индивидуализируется в случае близкого (менее 5 мм) прилегания к органам риска; расчет дозиметрической программы радиотерапии следует осуществлять с помощью компьютерной трехмерной системы планирования. Верификация плана; дозы облучения: РОД 7,5 Гр, СОД 37,5 Гр пучком фотонов, IMRT, VMAT (Rapid Arc).

Ограничения: Желудок- $D_{max} < 32$ Гр, объем, получающий 18 Гр, не должен превышать 10 см^3 ; двенадцатиперстная кишка- $D_{max} < 32$ Гр, объем, получающий 12,5 Гр, не должен превышать 10 см^3 , а объем, получающий 18 Гр, не должен превышать 5 см^3 ; максимальная доза на тощую и подвздошную кишку не должна превышать 35 Гр, объем, получающий 19,5 Гр, не должен превышать 5 см^3 ; максимальная доза на ободочную кишку не должна превышать 38 Гр, объем, получающий 25 Гр, не должен превышать 20 см^3 . Хотя бы 700 см^3 объема печени должны получать менее 21 Гр; хотя бы 200 см^3 объема коркового вещества почки должны получать менее 17,5 Гр; максимальная доза на спинной мозг не должна превышать 30 Гр, объем, получающий 23 Гр, не должен превышать $0,35 \text{ см}^3$, а объем, получающий 14,5 Гр, не должен превышать $1,2 \text{ см}^3$; визуализация проводится ежедневно, перед каждым сеансом лучевой терапии, в коническом пучке методом совмещения по мягким тканям с последующей коррекцией координат терапевтического стола.

Для более точной визуализации таких органов риска, как желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, с учётом их выраженной подвижности, за 10 минут перед визуализацией в коническом пучке проводится контрастирование *per os* йодсодержащим препаратом.

На протяжении всего курса СТЛТ больным следует назначать поддерживающую общеукрепляющую и противовоспалительную терапию для профилактики и лечения острых и хронических лучевых повреждений пищеварительной системе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ткачёв, С.И. Возможности стереотаксической лучевой терапии при паллиативном лечении больных раком поджелудочной железы. / С.И. Ткачёв, С.В. Медведев, Я.Р. Знаткова, Д.С. Ноговицын, П.В. Булычкин, Т.В. Юрьева, Р.А. Гутник, И.П. Яжгунович, А.В. Бердник, Ю.Б. Быкова, Д.И. Федосеенко, И.С. Базин // Вопросы онкологии – 2015. – №1(61).- С.121-124.
2. Назаренко, А.В. Оценка эффективности стереотаксической лучевой терапии в комплексном лечении пациентов с местнораспространенным и рецидивным нерезектабельным раком поджелудочной железы /А.В. Назаренко, Я.Р. Знаткова, И.В. Сагайдак, С.И. Ткачев // Медицинский Альманах. – 2018. – №6. – С.175-177.
3. Назаренко, А.В. Применение стереотаксической лучевой терапии для снятия болевого синдрома у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы. / А.В. Назаренко, Я.Р. Знаткова, И.В. Сагайдак, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. –Т.11 – №3 – С. 208-212.
4. Назаренко, А.В. Физико-дозиметрическое планирование в стереотаксической лучевой терапии рака поджелудочной железы./ А.В. Назаренко, Я.Р. Знаткова, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева // Медицинский алфавит, серия «Диагностика и онкотерапия». – 2018. – Т.2 – С.49-53.