

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

СКОМОРОХОВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.2–006–085.849.1/.5

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПЛАНУВАННЯ ТА ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ**

14.01.23 – променева діагностика та променева терапія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник доктор медичних наук, професор
Іванкова Валентина Степанівна,
Національний інститут раку,
завідувач науково-дослідного відділення
радіаційної онкології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук
Макеев Сергій Сергійович,
Державна установа «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України»,
завідувач відділення радіонуклідної діагностики

доктор медичних наук, професор
Баштан Володимир Петрович,
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»,
завідувач кафедри онкології

Захист відбудеться «13» червня 2018 року о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «10» травня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. О. Родзаєвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серед усіх злоякісних новоутворень пухлини ділянки голови та шиї складають від 3 до 6 % (Пачес А. И., 2013; Алиева С. Б., 2016; Kaminsky J., 2016). За даними Національного канцер-реєстру, в Україні щорічно виявляють до 7000 нових випадків злоякісних пухлин ЛОР-органів, серед яких 3,8 % – ураження верхніх дихальних шляхів (ВДШ) (Колеснік О. О., Федоренко З. П., 2017). Найчастіше пухлини діагностують в альвеолярному відростку верхньої щелепи (65–80 %), навколоносових пазухах і порожнині носа (10–23 %), рідше ушкоджуються гратчастий лабіринт, лобова й основна пазухи (1–2 %) (Процик В. С., 2013; Samuels M., 2016). Переважно виявляють плоскоклітинну гістологічну форму раку – від 60 до 92,8 % усіх пухлин цієї локалізації (Мерабишвили В.М., 2016; Сухіна О. М., 2016; Tang L., 2015). Особливостями плоскоклітинних пухлин ВДШ є висока їх агресивність, швидкий інфільтративний ріст і високий рівень регіонарного метастазування (45–80 %).

Тривалий безсимптомний перебіг захворювання, особливо на ранніх стадіях розвитку, у більшості пацієнтів є однією з основних причин пізньої діагностики карцином ВДШ (Титова Г.В., 2016; Пачес А. И., 2013; Галатай О. О., 2014; Zhang M., 2015). Тому результати лікування пухлин ВДШ все ще незадовільні.

Ефективність і якість методів лікування онкологічних хворих, окрім регресії пухлини та виживаності, оцінюють також за частотою і ступенем прояву побічних ефектів, безпосередньо пов'язаних з цими методами. Використання радикального хірургічного методу лікування хворих з пухлинами ВДШ обмежено у зв'язку зі значною їх інвалідизацією та наступною ізоляцією від суспільства (Пачес А. И., 2013; Алиева С. Б., 2016). Тому променева терапія (ПТ) є основним методом лікування хворих цієї категорії. Вибір тактики променевого лікування є особливо важливим і повинен включати усі можливі засоби профілактики ушкоджень з боку здорових органів і тканин, які потрапляють у зону променевого впливу.

Упродовж останніх років розвиток технологій у радіаційній онкології дозволяє значною мірою розширити показання до проведення ПТ у хворих з пухлинами ВДШ. На сьогодні стрімко розвивається новий напрям у ПТ – конформна променева терапія (КПТ) (*conformal radiotherapy* – CRT), яка передбачає можливість формування поля опромінення, відтворюючи точні розміри і конфігурацію пухлинного осередку, що підлягає основному дозовому навантаженню. КПТ вимагає проведення високоточної топометричної підготовки хворих з пухлинами ВДШ, яка дозволяє знизити дозове навантаження на критичні органи (стовбур мозку, хіазма, очі, зоровий нерв та ін.). Удосконалення такої топометрії є принципово новим якісним кроком у процесі оптимізації передпроменевої топометричної підготовки (ПТП) (Скоробогатова О. В., 2017; Moretto F., 2014; Fleckenstein J., 2016).

Останнім часом ефективність променевої терапії, її ускладнення, перебіг та прогнозування захворювання пов'язують з рівнем певних маркерів, які характеризують проліферативні властивості пухлини. Такі маркери можуть бути фактором прогнозу пухлинного захворювання і відповіді пухлини на хіміо- чи променеве лікування. Для визначення ступеня агресивності пухлини і подальшого перебігу хвороби доцільно визначати два маркери одночасно, наприклад, Ki-67 і p-53 (Гасюк Ю. В., 2011; Peltonen H. M., 2010; Chen Y., 2015).

Отже, вивчення можливості оптимізації променевого лікування хворих з пухлинами ВДШ шляхом використання сучасних технологій планування (3D) до КПТ на підставі анатомічної інформації, отриманої за допомогою сучасних методів візуалізації – комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ), а також з урахуванням біологічних властивостей пухлини, є актуальним і головним завданням нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи Національного інституту раку «Визначення ефективності комплексного лікування хворих на рак порожнини рота з використанням одночасного та індукційного хіміопроменевого і хірургічного втручання» (номер державної реєстрації 0116U002405; шифр теми ВН. 14.01.07.166–16; термін виконання 2016–2018 рр.).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів і покращити якість життя шляхом застосування сучасних технологій планування та проведення променевої терапії з урахуванням біологічних властивостей пухлини.

Для досягнення мети були сформовані наступні завдання:

1. Розробити оптимальний комплекс передпроменевої топометричної підготовки хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів з використанням сучасних технологій планування променевої терапії.

2. Провести порівняльну оцінку розподілу дози при використанні 2D, 2D+ і 3D комп'ютерного планування з метою збільшення сумарних осередкових доз на патологічне вогнище та зменшення їх впливу на критичні органи.

3. Оцінити значення прогностичних імуногістохімічних (Ki-67, p-53) і клінічних факторів перебігу та прогнозування ефективності лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів.

4. Вивчити безпосередню ефективність методів променевої терапії залежно від передпроменевої топометричної підготовки хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів.

5. Оцінити вплив методу планування променевої терапії на ступінь і частоту ранніх та пізніх променевих реакцій або ушкоджень з урахуванням факторів несприятливого прогнозу.

6. Вивчити залежність виживаності хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів від методу планування та проведення променевої терапії.

7. Розробити алгоритм передпроменевої топометричної підготовки хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів.

Об'єкт дослідження: пухлини органів верхніх дихальних шляхів.

Предмет дослідження: результати променевого лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, гістологічні та імуногістохімічні, радіологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі дано нове вирішення актуального завдання радіології – підвищення ефективності лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів за рахунок розробленого оптимального комплексу передпроменевої топометричної підготовки хворих з урахуванням факторів несприятливого прогнозу, що значно знизило частоту променевих реакцій та ушкоджень і сприяло підвищенню ефективності променевої терапії та покращенню якості життя хворих.

Вперше розроблено та науково обгрунтовано оптимальне проведення передпроменевої топометричної підготовки хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів на основі використання системи 3D комп'ютерного планування.

Вперше проведено порівняльний аналіз розподілу дози опромінення пухлини і критичних органів при використанні 2D, 2D+ та 3D комп'ютерного планування.

Вперше вивчено вплив методів планування та проведення променевої терапії хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів на її ефективність, ступінь і частоту променевих реакцій та ушкоджень з урахуванням біологічних властивостей пухлини.

Доповнено та конкретизовано наукові дані щодо експресії онкобілків p-53 та Ki-67 при пухлинах верхніх дихальних шляхів залежно від ступеня диференціювання пухлини.

Проведена оцінка значення імуногістохімічних (Ki-67, p-53) прогностичних факторів перебігу онкологічного захворювання верхніх дихальних шляхів.

Розроблено алгоритм передпроменевої топометричної підготовки хворих на злоякісні новоутворення верхніх дихальних шляхів із використанням сучасних технологій.

Практичне значення одержаних результатів. Впровадження в клінічну практику розроблених рекомендацій планування курсу дистанційної променевої терапії (ДПТ) сприяє підвищенню регресії пухлини і виживаності хворих з пухлинами ВДШ.

Впровадження розробленого оптимального комплексу передпроменевої топометричної підготовки хворих з пухлинами ВДШ дає змогу значно знизити променеві реакції та ушкоджень у хворих і покращити якість життя.

Визначення рівня пухлинних маркерів Ki-67 і p-53 дає можливість оцінити ступінь диференціації, агресивності пухлини, визначити прогноз лікування і, за необхідності, вчасно провести його корекцію.

Особистий внесок здобувача. Автор здійснила патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури з теми. Брала участь у теоретичному обґрунтуванні, розробці і практичному застосуванні розроблених методів передпроменевої топометричної підготовки з подальшою променевою терапією. Проводила збір та узагальнення клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів, сформулювала основні положення і висновки. У роботах, написаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: Міжнародних медичних конгресах «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2016; 2018); з'їздах Українського товариства радіологів (УТРО) (Чернівці, 2017); Ольвійських форумах (Севастополь, 2012; Ялта, 2013); Невському радіологічному форумі (Санкт-Петербург, 2017); ХУ Конгресі СФУЛТ (Чернівці, 2014); Національних конгресах з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (Київ, 2013; 2014; 2016; 2018); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); науково-практичних конференціях «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні» (Харків, 2014; Ужгород, 2016).

Публікації. Результати дослідження викладені у 23 наукових працях: 5 статей в наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України та 1 – в міжнародному; 15 – тези та матеріали з'їздів, конгресів, науково-практичних конференцій; 1 інформаційний лист; 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 207 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, шести розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, що містить 240 найменувань, у тому числі 92 кирилицею та 148 латиницею, додатків; ілюстрована 41 таблицею, 25 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. За період з 2006 до 2016 року у відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку проведено лікування 121 хворого з пухлинами ВДШ (T2b-4N0-1M0). Вік пацієнтів, залучених у дослідження, коливався від 20 до 80 років, середній вік хворих складав $(48,9 \pm 1,7)$ років, за статтю переважали чоловіки – 67,8 %, жінки – 32,2 %. Для отримання даних, необхідних для планування ПТ, потрібно було дотримуватися умов, ідентичних умовам проведення надалі ПТ. КТ для планування ПТ проводили з використанням усіх пристосувань (підголовники, фіксуючі пристрої), для необхідного положення хворого під час лікування. Обов'язковим було отримання в якості початкової топометричної інформації набору комп'ютерних сканів по усій висоті поширення процесу і зон профілактичного опромінення.

Для здійснення 3D планування зберігали чітку послідовність на усіх етапах топоетричної підготовки:

- на 1 етапі визначали межі об'єму мішені (первинне вогнище і шляхи лімфатичного відтоку) та критичних органів для проведення подальшого сканування на КТ;

- на 2 етапі – КТ з покроковим скануванням. Крок визначали залежно від конкретної клінічної ситуації з подальшим винесенням референтної точки;

- на 3 етапі здійснювали планування полів опромінення на 3D плануючій системі. Окреслювали Gross Tumor Volume (GTV) – візуально і клінічно визначений макроскопічний об'єм пухлини та Clinical Target Volume (CTV) – клінічний об'єм мішені (первинне вогнище і шляхи лімфатичного відтоку), а також визначали Planning Target Volume (PTV) та критичні органи;

- на 4 етапі проводили оцінку якості плану опромінення за допомогою гістограм доза-об'єм (DVH – Dose Volume Histogram). На основі аналізу DVH обирали оптимальний план із створених, яким вважали той, для якого доза на пухлину максимальна (на PTV – не менше 95 % дози), а на критичні органи – мінімальна. Розподіл дози розраховували і відображали на екрані дисплея спільно з анатомічними структурами. Важливою позитивною властивістю системи планування є можливість побудови реконструйованого цифровим способом знімка пацієнта для кожного з полів опромінення. Такий знімок використовували для подальшого порівняння із зображенням, отриманим на КТ з функцією віртуальної симуляції, для верифікації індивідуального плану опромінення кожного пацієнта. Кінцевий результат оцінювали шляхом порівняння розподілу дози, яка виходила, з формою планованого об'єму мішені і критичних органів;

- на 5 етапі перед першим сеансом КПТ проводили щотижня контрольні рентген-знімки за допомогою системи портальної візуалізації для верифікації укладання пацієнта на стіл лінійного прискорювача і точності проведення ПТ.

Усіх пацієнтів сліпим методом було розподілено на три групи (2 основні групи та 1 група порівняння) залежно від методу планування та режиму ДПТ.

I основна група – 32 пацієнти, які отримували курс ДПТ на апараті лінійний прискорювач електронів (ЛПЕ) Mevatron KD2 з попередньою 2D+ ПТП на рентгенівському комп'ютерному томографі Somatom CR та плануючій системі (ПС) Theraplan Plus, версія 3.5 (MDS Nordion, Канада). Після визначення та розрахунку параметрів плану опромінення за допомогою ПС Theraplan Plus проводили перевірку плану опромінення та винесення міток на шкіру пацієнта за допомогою рентгенівського симулятора. Опромінення осередку проводили за методикою двох перпендикулярних, а іноді з трьох косих полів, відстань джерело-ізоцентр дорівнювала 100 см. Лікування проводили в два етапи, з тритижневою перервою, на пухлинний осередок та шляхи лімфатичного відтоку до сумарної осередкової дози (СОД) 60 Гр (40 Гр + 20 Гр), по 2 Гр за 30 фракцій.

II основна група – 41 пацієнт, які отримували лікування на апараті ЛПЕ Clinac 2100 CD з передпроменевою 3D топометричною підготовкою на КТ Phillipse та ПС Eclipse, з урахуванням анатомо-топографічних особливостей та близького розташування критичних органів, таких як стовбур мозку, хіазма, очі та зоровий нерв. Планування мішені та органів ризику, дозиметричне планування проводили відповідно до рекомендацій RTOG 1106 (*atlases for organs at risk in head and neck radiation therapy*) та основних концепцій Міжнародної комісії з радіаційних одиниць вимірювань (доповіді № 50 і 62). Толерантність дози визначали за рекомендаціями QUANTEC (*quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic*). Хворі отримували курс КПТ на пухлинний осередок та шляхи лімфатичного відтоку без перерви – разова осередкова доза (РОД) 2 Гр, СОД до 60 Гр за 30 фракцій, а при потребі в процесі лікування проводили перепланування.

III група порівняння – 48 пацієнтів, які отримували курс ДПТ на апаратах РОКУС АМ та ТЕРАТРОН на пухлинний осередок та шляхи лімфатичного відтоку: СОД складала 60 Гр (30 Гр + 30 Гр) при РОД 2 Гр за 30 фракцій у два етапи з тритижневою перервою. При передпроменевої 2D топометричній підготовці до конвенціональної ДПТ розрахунок лікувального плану проводився тільки на одному скані на рівні центрів полів опромінення, обраних на рентгенівському симуляторі, після чого інженер-фізик розраховував час опромінення за ізодозними картами або методиками відстань джерело-поверхня чи відстань джерело-пухлина. Після визначення та розрахунку параметрів плану опромінення проводили розмітку на рентгенівському симуляторі.

Для визначення ступеня агресивності пухлини ВДШ і подальшого клінічного перебігу захворювання у пацієнтів визначали рівень двох маркерів Ki-67 і p-53.

При аналізі якісних (дискретних, номінальних) показників порівняння між групами здійснювали за побудовою таблиць спряженості із застосуванням критерію Фішера або χ^2 Пірсона. Значимість відмінностей між групами оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Перевірку нормальності розподілу кількісних змінних вивчали за критерієм Колмогорова-Смірнова, Манна-Уїтраскела-Уолліса та W-Уїлкоксона. Аналіз виживаності в групах проводили за методом Карпан–Меїєг з побудовою кривих виживаності та порівнянням їх за допомогою логрангового критерію. Попарне порівняння виживаності у групах проводили з використанням критерію Гехана–Вілкоксона.

Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сучасний розвиток технологій застосування радіотерапії в онкології дозволяє значною мірою розширити показання до проведення променевої терапії. Під дією іонізуючого випромінювання як у пухлині, так і в нормальних тканинах розвиваються протилежні процеси – ушкодження і відновлення.

Успіх променевої терапії можливий лише тоді, коли в пухлині переважають процеси ушкодження, а в оточуючих її тканинах – відновлення. Застосування КПТ дає можливість знизити дозове навантаження на критичні органи за рахунок високоточної передпроменевої топометричної підготовки і підвести необхідні СОД до вогнища без перерви.

Результати лікування пацієнтів з пухлинами ВДШ оцінювали за регресією пухлини, яку визначали зіставленням динаміки клінічних показників з інформацією, отриманою за допомогою засобів візуалізації. Ступінь регресії пухлини оцінювали відповідно до критеріїв Recist 1.1 (1994 р.) за змінами найбільших розмірів первинного пухлинного вогнища. Найкращий результат позитивного відгуку відзначено у хворих II групи, яким проводили КПТ після 3D топометричної підготовки, – 51,3 % порівняно з хворими I та III групи – 46,9 % і 35,4 %. Прогресування захворювання виявлено частіше у хворих III та I груп – 45,8 % та 34,4 % порівняно з хворими II групи – 21,9 %, що свідчить про переваги лікування пацієнтів II групи (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка лікування хворих з пухлинами ВДШ за ступенем регресії пухлини

Результат	Група хворих, n (%)		
	I	II	III
Повна регресія	6 (18,7) *	9 (21,9) *	6 (12,5) *
Часткова регресія	9 (28,2) *	12 (29,4) *	11 (22,9) *
Стабілізація	6 (18,7) *	11 (26,8) *	9 (18,8) *
Прогресування	11 (34,4) *	9 (21,9) *	22 (45,8) *

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,05$).

Порівняльну оцінку розподілу дози при використанні 2D, 2D+ і 3D комп'ютерного планування, з метою збільшення сумарних осередкових доз на патологічне вогнище та зменшення їх впливу на критичні органи, розраховували шляхом визначення дози в максимальній точці (D_{max}) відповідно при РОД 2 Гр та СОД 60 Гр (табл. 2).

Таблиця 2

Медіана значень дози у максимумі, яка підведена до критичних органів залежно від ППТ підготовки до ПТ хворих з пухлинами ВДШ

Критичні органи	Медіана значень дози у максимумі (D_{max} /Гр)		
	I група 2D+ ППТ (D_{max} /Гр)	II група 3D ППТ (D_{max} /Гр)	III група 2D ППТ (D_{max} /Гр)
Хіазма	54*	48*	54 *
Стовбур мозку	55*	52*	57*
Оптичний нерв	55*	50*	57*
Лінза	18*	6,5*	20*
Око	54*	40,8*	62*

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,05$).

При проведенні порівняльної оцінки розподілу дози при використанні 2D, 2D+ і 3D комп'ютерного планування з метою збільшення сумарної осередкової дози на патологічне вогнище та зменшення впливу на критичні органи використовували критерії толерантності дози відповідно до рекомендацій QUANTEC, які відображені у таблиці 3. У хворих II групи (див. табл. 2) за рахунок 3D топометричної підготовки спостерігалось найменше дозове навантаження на критичні органи, яке не перевищувало допустиму толерантність дози. За рахунок цього променеві реакції були менш вираженими і виникали майже під кінець лікування, яке проводили без перерви. У хворих I та III груп ці показники перевищували толерантні дози і променеві реакції з'являлись раніше, тому перерви в лікуванні були вимушеними.

Таблиця 3

**Толерантність дози відповідно до рекомендацій
QUANTEC (quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic)**

Критичні органи	$D_{max} \leq 54$ Гр (доза в точці максимум не повинна перевищувати 54 Гр)
Хіазма	$D_{max} \leq 54$ Гр
Стовбур мозку	$D_{max} \leq 54$ Гр
Оптичний нерв	$D_{max} \leq 50-54$ Гр
Лінза	$D_{max} \leq 6-10$ Гр
Око	$D_{max} \leq 40-45$ Гр

Променеві реакції оцінювали згідно з класифікацією Радіотерапевтичної онкологічної групи спільно з Європейською організацією з дослідження і лікування раку (RTOG/EORTC, 1995), доповненою критеріями Кооперативної групи дослідників. Загальна реакція організму на променеву терапію була незначною. Контроль показників периферичної крові здійснювали раз на тиждень. Суттєвих відхилень від норми з боку червоної та білої крові не виявлено.

Місцеві променеві реакції у пацієнтів спостерігались у вигляді реактивних змін слизових оболонок та шкіри I–III ступеня, які виникали у пацієнтів I групи при СОД променевої терапії 30–40 Гр, у хворих II групи – при СОД 46–50 Гр, що дозволило пацієнтам цієї групи провести лікування у повному об'ємі без перерви. У III групі променеві реакції виникали вже при СОД 20–26 Гр. У хворих I групи променеві реакції I ступеня проявлялись у 93,74 %, II ступеня – у 71,87 % та III ступеня – у 28,12 %. У хворих II групи променеві реакції I ступеня проявлялись у 41,46 %, II ступеня – у 24,38 %, променеві реакції III ступеня спостерігались тільки з боку слизових оболонок – у 4,87 %, а з боку шкіри взагалі не виявлялись. У хворих III групи променеві реакції I ступеня спостерігались у 89,58 %, II ступеня – у 77,08 %, III ступеня – у 51,21 %.

У хворих I та III груп променевої реакції II ступеня виникали раніше і були більш значними (у 3 рази вищими), ніж у хворих II групи, що свідчить про ефективність високоточної 3D топометричної підготовки пацієнтів II групи. У таблиці 4 представлена токсичність проведеного лікування залежно від режиму ДПТ пацієнтів I–III груп з пухлинами ВДШ.

Таблиця 4

Токсичність лікування залежно від режиму ДПТ пацієнтів I–III груп

Локалізація променевої реакції	Ступінь реакції	Група хворих, n (%)		
		I	II	III
Шкіра (еритема, сухий епідерміт)	I	17 (53,12) *	9 (21,95) *	22 (45,83) *
	II	12 (37,50) *	4 (9,75) *	19 (39,58) *
	III	5 (15,62) *	0 (0,00) *	9 (21,95) *
	IV	–	–	–
Слизова оболонка (риніт, епітеліт, стоматит)	I	13 (40,62) *	8 (19,51) *	21 (43,75) *
	II	11 (34,37) *	6 (14,63) *	18 (37,50) *
	III	4 (12,50) *	2 (4,87) *	12 (29,26) *
	IV	–	–	–

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,05$).

Результати загальної виживаності показали, що через 12 місяців після отриманого лікування у I групі залишилось живими – 95,2 % хворих, у II групі – 94,8 %, а у III групі – 86,9 %. Через 24 місяці спостереження загальна виживаність хворих I групи склала 66,7 % проти 85,0 % хворих II групи і 50,3 % – у хворих III групи.

Через 36 місяців спостереження у II групі залишилось живими 78,9 % хворих, проти 43,5 % хворих I групи і 32,8 % III групи, що свідчить про переваги проведеного методу лікування пацієнтів II групи, тобто у 1,8 рази краща виживаність, ніж у I групі та у 2,4 рази краща, ніж у III групі.

При вивченні частоти виникнення рецидивів встановлено, що в I групі без рецидиву упродовж на 12 місяців спостереження було 87,2 % хворих, проти 76,5 % хворих II групи та 86,9 % III групи відповідно. Через 24 місяці хворих без рецидиву було більше у II групі, ніж в I і III групах: 66,5 % проти 48,4 % та 50,2 % відповідно. Безрецидивний період 36 місяців також вірогідно різнився і становив 29,1 % у I групі проти 47,2 % у II групі та 24,9 % у III групі відповідно (результат у 2 рази кращий у II групі).

На рисунку 1 представлено показники трирічної безрецидивної та трирічної загальної виживаності хворих з пухлинами ВДШ.

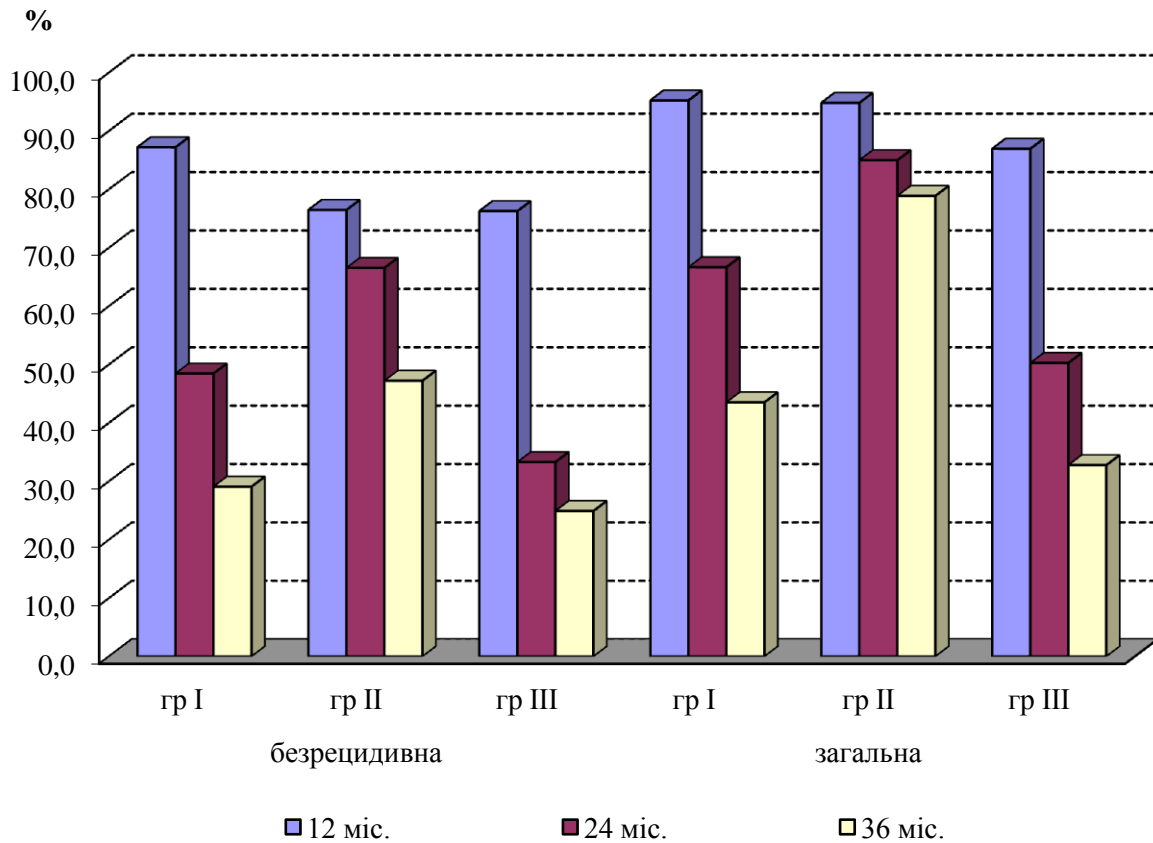


Рис. 1. Показники трирічної безрецидивної та трирічної загальної виживаності хворих з пухлинами ВДШ (за методом Каплан–Мейера)

Проаналізовано результати рецидивування з урахуванням експресії індексу проліферативної активності Ki-67 у хворих з пухлинами ВДШ.

Повна відповідь пухлини на лікування за Recist 1.1 відмічена у пацієнтів II групи при експресії індексу проліферативної активності Ki-67 ($56,0 \pm 2,4$) % у 29,3 % хворих, в III групі при експресії – ($54,3 \pm 3,2$) % у 12,50 % хворих; при частковій відповіді у II групі – експресія індексу проліферативної активності Ki-67 становила ($57,2 \pm 5,4$) % у 14,6 %, в III групі – ($51,4 \pm 5,04$) % у 22,91 % хворих; стабілізація процесу в II групі – у 9,8 % хворих при експресії індексу проліферативної активності Ki-67 ($55,0 \pm 4,7$) %, III група – експресія Ki-67 ($51,3 \pm 3,0$) % у 18,75 % хворих. Ситуація при прогресуванні пухлини інша: у II групі хворих – 7,3 % при експресії індексу проліферативної активності Ki-67 ($56,3 \pm 7,8$) %, у пацієнтів III групи – 16,6 % при експресії Ki-67 ($59,9 \pm 2,9$) %. Отже, позитивний ефект у нашому спостереженні присутній при експресії Ki-67 менше 40,0 %, а прогресування відмічено при експресії Ki-67 понад 55,0 %.

При вивченні виникнення рецидивів і відповіді пухлини на лікування встановлена така залежність: на 1 році спостереження рецидив відзначено у 7,3 % пацієнтів II групи при експресії індексу проліферативної активності Ki-67 ($59,0 \pm 8,5$) % та у 20,8 % пацієнтів III групи при експресії ($54,0 \pm 2,4$) %;

на 2 році спостереження рецидив простежено у 21,9 % пацієнтів II групи при експресії індексу проліферативної активності Ki-67 ($56,1 \pm 2,5$) %, у 29,9 % пацієнтів III групи при ($58,8 \pm 2,7$) %; на 3 році спостереження рецидив мав місце у 9,7 % пацієнтів II групи при експресії ($54,6 \pm 2,3$) % та у 21,9 % III групи – ($54,6 \pm 3,3$) %. Хворих, які на момент спостереження не мали рецидиву, у II групі – 8,3 % при експресії індексу проліферативної активності Ki-67 ($42,8 \pm 2,8$) %, а в III групі – 7,3 % при експресії ($49,0 \pm 8,5$) %. Отже, при експресії вище 54,0 % прогноз життя на перші 3 роки несприятливий.

За даними результатів виживаності за період спостереження у пацієнтів з пухлинами ВДШ при експресії індексу проліферативної активності Ki-67 в перші 12 місяців усі хворі були живі; упродовж 24 місяців у II групі померло 4,8 % при експресії Ki-67 ($55,7 \pm 2,3$) %, у III групі – 20,8 % експресія склала ($58,3 \pm 2,1$) %; упродовж 36 місяців померло ще 7,3 % хворих при експресії Ki-67 ($62,0 \pm 3,5$) % у II групі та 25,0 % при експресії ($55,8 \pm 2,5$) % – у III групі. І живими, на момент закінчення 36 місячного строку спостереження, у II групі залишилось 87,8 % хворих при експресії Ki-67 ($39,0 \pm 7,0$) %, у III групі – 39,6 % при експресії ($42,1 \pm 2,8$) %.

Упродовж 12 міс. після ПТ рецидив спостерігали у II групі – у 7,3 % хворих при експресії Ki-67 – ($59,0 \pm 8,5$) %, а в III групі – у 29,9 % хворих при експресії – ($56,8 \pm 2,6$) %. Трирічна виживаність у хворих II групи удвічі вища – 87,8 % при експресії Ki-67 ($28,7 \pm 2,30$) %, ніж у III групі – 39,6 % при експресії – ($32,8 \pm 2,8$) %, що свідчить про переваги проведеного методу лікування у пацієнтів II групи (табл. 5).

Таблиця 5

Відповідь пухлини на лікування за Recist 1.1 залежно від експресії Ki-67

Відповідь на лікування	Експресія Ki-67			
	II група (n=41)		III група (n=48)	
	n (%)	%	n (%)	%
Регресія (повна відповідь)	12 (29,3)	$34,1 \pm 2,4$	6 (12,5)	$37,3 \pm 3,2$
Прогресія	3 (7,3)	$56,3 \pm 7,8$	8 (16,6)	$59,9 \pm 2,9$
Рецидив упродовж 12 міс. після позитивної відповіді	3 (7,3)	$59,0 \pm 8,5$	11(29,9)	$56,8 \pm 2,6$
Рецидив через 36 міс. після позитивної відповіді	4 (9,7)	$54,0 \pm 2,3$	9 (21,9)	$54,6 \pm 3,3$
Без рецидиву 36 міс.	4(8,3)	$42,8 \pm 2,8$	3 (7,3)	$59,0 \pm 8,5$
2-річна виживаність	10 (29,9)	$38,8 \pm 2,5$	2 (4,1)	$39,0 \pm 7,0$
3-річна виживаність	36(87,8)	$28,7 \pm 2,3$	19 (39,6)	$32,8 \pm 2,8$

Відповідь пухлини на лікування також залежала від експресії онкомаркера p-53 в пухлинах ВДШ у пацієнтів II та III груп: на 1 році спостереження рецидив простежено у 7,3 % пацієнтів II групи при експресії онкомаркера p-53 ($36,7 \pm 3,3$) % та у 20,8 % пацієнтів III групи при експресії ($56,7 \pm 3,3$) %; на 2 році спостереження рецидив простежено у 4,9 % пацієнтів II групи при експресії p-53 ($62,0 \pm 6,0$) %, III група – у 14,6 % пацієнтів експресія ($57,2 \pm 1,8$) %; на 3 році спостереження рецидив мав місце у 9,7 % пацієнтів II групи при експресії онкомаркера p-53 ($53,5 \pm 2,9$) % та у 18,8 % пацієнтів III групи при експресії онкомаркера p-53 ($54,8 \pm 1,7$) %.

На момент спостереження не мали рецидиву в II групі – 9,7 % експресія онкомаркера p-53 складала ($57,7 \pm 5,2$) %, у III групі – 6,3 % при експресії онкомаркера p-53 – ($56,7 \pm 5,2$) %. Отже, при експресії онкомаркера p-53 нижче 54,0 % прогноз життя на перших 3 роки несприятливий.

За даними результатів виживаності за період спостереження у пацієнтів з пухлинами ВДШ при експресії онкомаркера p-53 на першому році усі хворі були живі. Упродовж другого року в II групі померло – 4,9 % хворих при експресії онкомаркера p-53 ($49,0 \pm 6,0$) %, у III групі – 20,8 % – ($51,2 \pm 2,5$) %. На третій рік померло ще 9,8 % хворих II групи при експресії p-53 – ($47,7 \pm 5,4$) %, та 14,6 % при ($55,8 \pm 2,5$) % – III групи.

Живими, на момент закінчення трирічного строку спостереження, у II групі залишилось 87,8 % хворих при експресії онкомаркера p-53 – ($67,3 \pm 1,5$) %, у III групі – 39,6 % при ($54,8 \pm 4,4$) %. На 1 році після лікування рецидив у пацієнтів II групи виник у 7,3 % при експресії онкомаркера p-53 – ($36,7 \pm 3,3$) %, а в пацієнтів III групи – 20,8 % при ($56,7 \pm 3,3$) %; трирічна виживаність у хворих II групи становила – 87,8 % при експресії онкомаркера p-53 ($67,7 \pm 1,5$) %, у III групі – 39,6 % при ($60,0 \pm 1,3$) %, що втричі більше, і свідчить про переваги 3D комп'ютерного планування курсу КПТ (табл. 6).

Таблиця 6

Відповідь пухлини на лікування за Recist 1.1 за експресією p-53

Відповідь на лікування	Експресія p-53			
	II група (n=41)		III група (n=48)	
	n (%)	%	n (%)	%
Регресія (повна відповідь)	12 (29,3)	$65,2 \pm 1,9$	6 (12,5)	$62,5 \pm 1,9$
Прогресія	3 (7,3)	$43,6 \pm 2,9$	8 (16,7)	$44,8 \pm 1,7$
Рецидив упродовж 12 міс. після позитивної відповіді	3 (7,3)	$36,7 \pm 3,3$	10(20,8)	$56,7 \pm 3,3$
Рецидив через 36 міс. після позитивної відповіді	4 (9,7)	$53,5 \pm 2,9$	9 (18,8)	$54,8 \pm 1,7$
Без рецидиву 36 міс.	4(9,7)	$57,7 \pm 5,2$	3 (6,3)	$56,7 \pm 5,2$
2-річна виживаність	2 (4,9)	$62,0 \pm 6,0$	10(20,8)	$61,2 \pm 2,5$
3-річна виживаність	36 (87,8)	$67,7 \pm 1,5$	19 (39,6)	$60,0 \pm 1,3$

Беручи до уваги узагальнені результати відповіді пухлини на лікування (див. табл. 6), варто зазначити, що при надекспресії p-53 більше 59,0 % рецидивування настає пізніше, ніж при експресії у 55,0 % і нижче.

З огляду на те, що результати лікування були як позитивні, так і негативні, аналіз асоційованих зв'язків між експресією Ki-67, p-53 і результатом терапії показав, що на останній, певною мірою, впливають біологічні властивості пухлини, що визначають можливість апоптозу і проліферативної активності клітини.

Порівняльний аналіз в обох групах показав, чим нижчий індекс проліферації Ki-67, тим довший термін ремісії. При позитивній відповіді пухлини за Recist 1.1, тобто повна ремісія, часткова ремісія і стабілізація, однакові, і тільки прогресія захворювання визначається високими значеннями даного показника. Результат, отриманий при аналізі експресії p-53 щодо рецидивування і загального виживання, засвідчує, чим менший рівень p-53, тим менший термін безрецидивного періоду і показник виживаності. У II групі відзначено у 2 рази більшу кількість повних ремісій при високих значеннях p-53 і відповідно зменшення кількості прогресій. Отже, зіставлення результатів лікування з деякими показниками онкомаркерів з урахуванням токсичних реакцій дає підстави вважати, що при наявності високих показників Ki-67 і низьких p-53 кращою є комбінована методика лікування. Тому дані показники можуть використовуватись, як критерії вибору методу абластомної терапії.

Розроблено алгоритм передпроменевої топометричної підготовки хворих з пухлинами ВДШ до проведення КПТ на основі 3D планування:

- на 1 етапі – визначення ділянки мішені для проведення подальшого сканування на КТ;

- на 2 етапі – проводиться КТ з покроковим скануванням. Крок визначався залежно від конкретної клінічної ситуації. Усім пацієнтам виконується фіксування за допомогою спеціальних фіксуючих пристроїв у вигляді іммобілізуючого обладнання (маски, підголовники та клини) з подальшим винесенням референтних міток на іммобілізуючу маску;

- на 3 етапі – здійснюється планування мішені та органів ризику, відповідно до рекомендацій RTOG 1106 (*atlases for organs at risk in head and neck radiation therapy*);

- на 4 етапі – фізик проводить дозиметричне планування відповідно до рекомендацій RTOG 1106 (*atlases for organs at risk in head and neck radiation therapy*), з урахуванням основних концепцій Міжнародної комісії з радіаційних одиниць вимірювань (доповіді № 50 і 62). Толерантність дози визначається відповідно до рекомендацій QUANTEC (*quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic*), після чого лікар погоджує план лікування;

- на 5 етапі – обов'язковим етапом 3D КПТ є проведення контрольних рентгенівських знімків за допомогою системи портальної візуалізації перед першим сеансом ПТ і щотижня – для верифікації укладання пацієнта на стіл лінійного прискорювача, точність проведення ПТ. Після чого проводили курс ПТ. При потребі упродовж курсу лікування проводилося перепланування.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання радіології – підвищення ефективності лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів і покращання якості життя шляхом застосування сучасних технологій планування та проведення променевої терапії з урахуванням біологічних властивостей пухлини.

1. Застосування сучасних технологій планування променевої терапії у хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів дозволяє суттєво знизити променеві реакції та ускладнення. Використання 3D планування дає можливість знизити реакції порівняно з 2D та 2D+ плануванням: ранні променеві реакції з боку шкіри шії вірогідно менш виражені у пацієнтів II групи. Реакції на шкірі III ступеня в I групі виявлено у 15,62 % пацієнтів, у хворих III групи – 18,75 %, а серед пацієнтів II групи реакції III ступеня взагалі відсутні. Реакцій IV ступеня не відмічено ($p < 0,05$).

2. Проведення тривимірного комп'ютерного планування з метою збільшення сумарних осередкових доз на патологічне вогнище і зменшення їх на критичні органи за рахунок зниження променевих реакцій дозволило провести лікування без перерви і зменшити термін лікування на 14–18 діб.

3. Оцінка значення прогностичних імуногістохімічних факторів перебігу онкологічного захворювання верхніх дихальних шляхів (Ki-67, p-53) і клінічних факторів несприятливого прогнозу дозволила прогнозувати можливість виникнення ускладнень після проведеного лікування, визначити залежність загальної та безрецидивної виживаності. При зіставленні результатів лікування з показниками онкомаркерів встановлено, що при наявності високих показників Ki-67 ($56,3 \pm 7,8$) % і низьких p-53 ($43,6 \pm 2,9$) % доцільна комбінована схема лікування. Дані показники можуть використовуватись як критерії вибору методу абластомної терапії.

4. Використання розробленого оптимального комплексу передпроменевої топометричної підготовки у хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів дало можливість підвищити ефективність променевої терапії на 16 %. Позитивний відгук після 3D планування та конформної променевої терапії у хворих II групи становив 51,3 %, порівняно з хворими I та III груп – 46,9 % і 35,4 % відповідно. Прогресування захворювання спостерігали на 23,9 % частіше у хворих III групи і на 12,5 % – у пацієнтів I групи порівняно з хворими II групи, що свідчить про переваги 3D комп'ютерного планування курсу конформної променевої терапії ($p < 0,05$).

5. Дослідження впливу методу планування променевої терапії на ступінь і частоту променевих реакцій з урахуванням факторів несприятливого прогнозу свідчать, що при використанні 3D планування і конформної променевої терапії променеві реакції виникали у 2 рази пізніше (у II групі – при СОД 46–50 Гр, порівняно з III – при СОД 20–26 Гр) і були у 3 рази виразнішими (реакції II ступеня відзначено у 24,38 % пацієнтів II групи і у 77,08 % хворих III групи). Променеві реакції III ступеня у хворих II групи спостерігали тільки з боку слизових оболонок ($p < 0,05$).

6. Вивчено залежність виживаності хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів від методу планування і проведення променевої терапії, яка свідчить про кращу трирічну виживаність хворих II групи: живими залишилось $(78,9 \pm 0,07)$ % хворих, що у 1,8 рази перевищує виживаність хворих I групи $(43,5 \pm 0,08)$ % і у 2,4 рази виживаність хворих III групи $(32,8 \pm 0,07)$ %.

Безрецидивний період 36 місяців також вірогідно різнився і становив $(47,2 \pm 0,09)$ % у II групі, порівняно з $(29,1 \pm 0,08)$ % у I групі та $(24,9 \pm 0,06)$ % у III групі. Це свідчить про переваги методу планування та лікування пацієнтів II групи.

7. Розроблено алгоритм передпроменевої топометричної підготовки хворих з пухлинами ВДШ до проведення конформної променевої терапії на основі 3D планування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для зниження ступеня променевих реакцій рекомендовано проводити ДПТ з використанням сучасного передпроменевого планування.

2. У протоколі лікування хворих з пухлинами ВДШ рекомендована наступна схема: лікування на апараті ЛПЕ з передпроменевою 3D топометричною підготовкою на комп'ютерному томографі та плануючій системі. Перед скануванням на рентгенівському комп'ютерному томографі усім пацієнтам виконувати фіксування за допомогою спеціальних фіксуючих пристроїв у вигляді іммобілізуючого обладнання (маски, підголівники, клини та ін.) з подальшим винесенням референтних міток на іммобілізуючу маску. Після чого проводити комп'ютерне планування на плануючій системі відповідно до рекомендацій RTOG 1106 (*atlases for organs at risk in head and neck radiation therapy*) та проводити верифікацію плану опромінення за рекомендаціями QUANTEC (*quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic*). Курс ПТ проводити без перерви. При необхідності упродовж курсу лікування проводиться перепланування.

3. Для вибору ефективного методу лікування хворих з пухлинами ВДШ рекомендовано враховувати ступінь експресії Ki-67, p-53.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Скоморохова Т.В. Сучасний стан проблеми лікування хворих зі злякисними новоутвореннями верхніх дихальних шляхів (огляд літератури та результати власних досліджень) / Т. В. Скоморохова // Клин. онкологія. – 2017. – № 1 (25). – С. 59–64.

2. Вплив якості топометричної підготовки на ефективність лікування хворих на злякисні новоутворення верхніх дихальних шляхів / В. С. Іванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю. Столярова, Г. В. Галяс // Укр. радіол. журн. – 2017. – Т. 25, вип. 2. – С. 117–122. (*Особистий внесок: аналіз клінічного матеріалу, формулювання висновків, підготовка до друку.*)

3. Современная лучевая терапия в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями верхних дыхательных путей / В. С. Иванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю. Столярова, О. В. Галяс // Евразийский онкол. журн. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 420–428. *(Особистий внесок: добір та аналіз літературних джерел, збір та узагальнення клінічного матеріалу, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку.)*

4. Втілення сучасних технологій у практику променевої терапії хворих на злоякісні пухлини верхніх дихальних шляхів / В. С. Иванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю. Столярова, Н. П. Доценко, А. А. Макаренко, Г. В. Галяс // Укр. радіол. журн. – 2016. – Т. 24, вип. 2. – С. 53–58. *(Особистий внесок: оцінка і узагальнення результатів лікування, підготовка статті до друку.)*

5. Консервативне лікування хворих із місцево-поширеними формами злоякісних новоутворень верхніх дихальних шляхів / В. С. Иванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю. Столярова, М. Ф. Рябов // Клин. онкология. – 2015. – № 3 (19). – С. 85–87. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

6. Забезпечення якості дистанційної променевої терапії у онкологічних хворих / В. С. Иванкова, Т. В. Скоморохова, Г. М. Шевченко, Л. Т. Хруленко, О. Ю. Столярова, О. В. Галяс, І. П. Магдич // Променева діагностика, променева терапія – 2012. – № 2–3. – С. 85–87. *(Особистий внесок: узагальнення клінічного матеріалу, структурування статті.)*

7. Пат. на корисну модель 120419, Україна, МПК (2017.01) А 61 N 5/00. Спосіб лікування хворих на злоякісні новоутворення верхніх дихальних шляхів / Иванкова В. С., Скоморохова Т. В., Столярова О. Ю., Галяс Г. В. ; Національний інститут раку. – № u 2017 05968 ; заявл. 15.06.2017 ; опубл. 25.10.2017. – Бюл. 20.

8. Застосування конформної променевої терапії на фоні хіміорадіомодифікаторів при злоякісних новоутвореннях верхніх дихальних шляхів : інформ. лист / В. С. Иванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю. Столярова, Г. В. Галяс. – Київ, 2017. – 4 с.

9. Променева лікування хворих на місцево поширенні форми злоякісних новоутворень верхніх дихальних шляхів / В. С. Иванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю. Столярова, В. Т. Перепечкіна, А. А. Макаренко // VI з'їзд Українського товариства радіологів (УТРО) : матеріали, м. Харків, 30 червня – 1 липня 2014 р. – Укр. радіол. журн. – 2014. – Т. 22, вип. 2. – С. 95–98.

10. Сучасна променева терапія пухлин органів верхніх дихальних шляхів / В. С. Иванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю. Столярова, М. І. Палій, А. А. Макаренко, В. Т. Перепечкіна // XV конгрес СФУЛТ : матеріали, 16–18 жовтня 2014 р., Чернівці–Київ–Чикаго. – 2014. – С. 351.

11. Порівняльна оцінка ефективності променевого лікування злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів / В. С. Іванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю. Столярова, М. І. Кротевич, М. І. Палій, Н. П. Доценко, В. Т. Перепечкіна, Л. Т. Хруленко // Радіологія в Україні : II Націон. конгрес з міжнар. участю, 26–28 березня 2014 р., м. Київ. – Променева діагностика, променева терапія. – 2014. – № 1–2. – С. 120.

12. Результаты лучевого лечения злокачественных опухолей верхних дыхательных путей / В. С. Иванкова, Т. В. Скоморохова, О. Ю. Столярова, М. И. Кротевич, М. И. Палий // Радіологія в Україні : тези доп. Націон. форуму з міжнар. участю, 23–25 березня 2013 р., м. Київ. – Променева діагностика, променева терапія. – 2013. – № 1–2. – С. 95.

13. Утілення сучасних технологій в практику променевої терапії в онкологічних хворих / Т. В. Скоморохова, В. С. Іванкова, О. Ю. Столярова, М. С. Кротевич, М. І. Палій // Ольвійський форум – 2013 : матеріали наук.-практ. конф. – Наукові праці. Серія «Техногенна безпека». – 2013. – Вип. 198, т. 210. – С. 109–113.

14. Оценка эффективности лучевого лечения злокачественных опухолей верхних дыхательных путей / Т. В. Скоморохова, В. С. Иванкова, Т. В. Хруленко, Г. Н. Шевченко, И. Ю. Лялька, И. П. Отрощенко, Л. Т. Хруленко, Г. Л. Горелина, В. Т. Перепечкина // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ : материалы. 5–7 сентября 2012 г., г. Астана. – Астана, 2012. – С. 841.

15. Променева лікування хворих на місцево-поширені форми злоякісних новоутворень верхніх дихальних шляхів / Т. В. Скоморохова, В. С. Іванкова, Т. В. Хруленко, Г. М. Шевченко, І. Ю. Лялька, І. П. Отрощенко, Л. Т. Хруленко, Г. Л. Гореліна, Н. П. Доценко // Наукові праці. – 2012. – Вип. 173. – С. 98–101.

16. Роль топометричної підготовки в лікуванні хворих на місцево поширені форми злоякісних новоутворень порожнини носа та біляносових синусів / В. С. Іванкова, Т. В. Скоморохова, Т. В. Хруленко, Г. М. Шевченко, Г. Л. Гореліна, І. Ю. Лялька, І. П. Отрощенко, Л. Т. Хруленко, Н. П. Доценко // Ольвійський форум – 2012: Стратегії України в геополітичному просторі : тези міжнар. наук.-практ. конф., Севастополь, 6–10 червня 2012 р. – Миколаїв, 2012. – Т. 3. – С. 28–29.

17. Комбіноване лікування хворих на рак верхньої щелепи / В. С. Іванкова, В. С. Процик, Т. В. Скоморохова, Л. Т. Хруленко, Л. Р. Романова, І. М. Репецька // XI з'їзд онкологів України : матеріали з'їзду. 29 травня–2 червня 2006 р. Судак, АР Крим. – Київ, 2006. – С. 49.

18. Методи підвищення ефективності лікування хворих на рак верхньої щелепи / В. С. Іванкова, В. С. Процик, Т. В. Скоморохова, Л. Т. Хруленко, Л. Р. Романова, І. М. Репецька // IV з'їзд Українського товариства терапевтичних радіологів та радіаційних онкологів. 27–29 вересня 2005 р., Алушта : матеріали з'їзду. – Укр. радіол. журн. – 2005. – Т. 13, вип. 3. – С. 308–310.

19. Порівняльна оцінка ефективності лікування злоякісних пухлин порожнини носа та навколоносових синусів на апараті РОКУС та лінійному прискорювачі “Меватрон КД 2” / В. С. Іванкова, В. С. Процик, Т. В. Скоморохова, Л. Т. Хруленко, Н. П. Доценко, В. Т. Перепечкіна, Т. В. Удатова, Є. В. Коробко, Л. Р. Романова, І. М. Репецька // Актуальні питання радіохемотерапії в онкології : матеріали наук.-практ. конф., 24–25 червня 2004 р., м. Полтава. – Укр. радіол. журн. – 2004. – Т. 12, вип. 2. – С. 166–168.

20. Оптимізація хемопроменевого лікування злоякісних пухлин порожнини носа та придаткових пазух з використанням лінійного прискорювача електронів „Меватрон” КД2 / В. С. Іванкова, В. С. Процик, Т. В. Скоморохова, Л. Т. Хруленко, Є. В. Коробко, Т. В. Удатова, І. М. Репецька, Т. Г. Підлубна, Л. Р. Романова // III Український з'їзд терапевтичних радіологів та радіаційних онкологів. 19–21 червня 2003 р., м. Донецьк : матеріали з'їзду. – Укр. радіол. журн. – 2003. – Т. 11, вип. 2. – С. 182–183.

21. Впровадження нової технології променевого лікування хворих із злоякісними пухлинами головного мозку на лінійному прискорювачі «Меватрон КД2» / О. Б. Князева, Т. В. Удатова, Т. В. Скоморохова, Л. Т. Хруленко, Н. Б. Доценко, Г. Ю. Чорнай, Т. І. Лошак, Л. Р. Романова, Є. В. Коробко // Там само. – С. 193–194.

22. Скоморохова Т. В. Оптимізація лучевого лікування злоякісних опухолей лицевой части черепа / Т. В. Скоморохова // Променева діагностика, променева терапія : зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. – Київ, 2003. – Вип. 15. – С. 109–114.

АНОТАЦІЯ

Скоморохова Т. В. Оптимізація планування та променевого лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія. – Національний інститут раку, Київ, 2018.

Проаналізовано результати обстеження і лікування 121 хворого з пухлинами ВДШ T2b-4N0-1M0:

– I група – 32 пацієнти отримували курс ДПТ на апараті ЛПЕ Mevatron KD2 з 2D+ ПТП на комп'ютерному рентгенівському томографі Somatom CR та плануючій системі Theraplan Plus, версія 3.5 (MDS Nordion, Канада);

– II група – 41 пацієнт, лікування проводили на ЛПЕ Clinac 2100 з 3D ПТП на КТ з функцією віртуальної симуляції, системою комп'ютерного планування Eclipse, розпочинали з генерування тривимірної моделі пацієнта, використовували серію паралельних комп'ютерних томографій, сканів. Анатомічні структури і об'єм мішені визначали на сканах вручну;

– III група – 48 хворих, які отримували курс ДЛТ на апаратах РОКУС АМ та ТЕРАТРОН з 2D ПТП на рентгеноскопічному апараті типу Симулятор.

Зіставлення результатів лікування з показниками онкомаркерів за урахування токсичних реакцій дає підставу вважати, що при наявності високого показника Ki-67 і низького p-53 кращою є комбінована методика, показники використовували як критерії вибору методу абластотної терапії.

Ключові слова: пухлини верхніх дихальних шляхів, передпроменева топометрична підготовка, мішень опромінення, пухлинне вогнище, дистанційна променева терапія, тумороцидна доза, експресія маркерів Ki-67 і p-53.

АННОТАЦІЯ

Скоморохова Т. В. Оптимизация планирования и лучевого лечения больных с опухолями верхних дыхательных путей. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика и лучевая терапия. – Национальный институт рака, Киев, 2018.

Проанализированы результаты лечения 121 больного с опухолями верхних дыхательных путей T2b-4N0-1M0: I группа – 32 пациента, которые получали курс ДЛТ на аппарате ЛПЭ Mevatron KD2 с предварительной предлучевой 2D+ топометрической подготовкой на компьютерном рентгеновском томографе Somatom CR и планирующей системе Theraplan Plus, версия 3.5 (MDS Nordion, Канада); II группа – 41 пациент, лечение проводили на ЛПЭ Clinac 2100 с предлучевой 3D топометрической подготовкой на КТ с функцией виртуальной симуляции, системой компьютерного планирования Eclipse.

Процесс планирования начинался с генерирования трехмерной модели пациента, использовалась серия параллельных компьютерных томографических сканов. Анатомические структуры и планируемый объем мишени определяли на каждом из сканов вручную; III группа – 48 больных получали курс ДЛТ на аппаратах РОКУС АМ и ТераТрон с предварительной предлучевой 2D топометрической подготовкой на рентгеноскопическом аппарате типа Симулятор.

Сравнительный анализ показал, чем ниже индекс пролиферации Ki-67, тем длиннее срок ремиссии в группах. При положительном ответе опухоли по Recist 1.1, то есть полная регрессия, частичная регрессия и стабилизация одинаковы, и только прогрессия заболевания определяется высокими значениями данного показателя.

Результат экспрессии p-53 показывает, чем ниже уровень p-53, тем меньше безрецидивный период и выживаемость. Во второй группе отмечено в 2 раза больше полных регрессий и снижение количества прогрессии при высоких значениях p-53. Сопоставление результатов лечения и показателей онкомаркеров с учетом токсических реакций показало: при высоких показателях Ki-67 и p-53 оптимальна комбинированная методика лечения и их можно использовать при выборе метода абластотної терапії.

Анализ ассоциированных связей между экспрессией Ki-67, p-53 и результатом терапии показал определенное влияние биологических свойств опухоли, определяющих возможность апоптоза и пролиферативной активности клетки. Разработан алгоритм предлучевой топометрической подготовки больных с опухолями верхних дыхательных путей для проведения конформной лучевой терапии на основе 3D планирования: на 1 этапе – определение участка мишени для дальнейшего сканирования на КТ; на 2 этапе – КТ с пошаговым сканированием в зависимости от клинической ситуации, фиксирование с помощью специальных фиксирующих устройств (маски, подголовники и клинья) с вынесением референтных меток на иммобилизирующую маску; на 3 этапе – планирование мишени и органов риска, согласно рекомендациям RTOG 1106; на 4 этапе – дозиметрическое планирование в соответствии с рекомендациями RTOG 1106, с учетом основных концепций Международной комиссии по радиационным единицам измерений. Толерантность дозы и план лечения определяли согласно рекомендаций QUANTEC; на 5 этапе – обязательное 3D КЛТ проведение контрольных рентген-снимков с помощью системы порталной визуализации перед первым сеансом и еженедельно – для верификации положения пациента на столе линейного ускорителя, точность проведения ЛТ. При необходимости на протяжении курса лечения проводилась перепланирование.

Ключевые слова: опухоли верхних дыхательных путей, предлучевая топометрическая подготовка, мишень облучения, опухолевый очаг, дистанционная лучевая терапия, тумороцидная доза, экспрессия маркеров Ki-67 и p-53.

ABSTRACT

Skomorokhova T. Optimization of planning and radiation treatment of patients with tumors of upper respiratory tracts.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.23 – Radiodiagnosis and radiation therapy. – National Cancer Institute, Kyiv, 2018.

The results of the examination and treatment of 121 patients with tumors of upper respiratory tracts (URT) T2b-4N0-1M0 were analyzed. The first group included 32 patients who received the external beam radiation (EBR) course on a linear accelerator (LA) Mevatron KD2 LPD device with a 2D + topometric preparation (TP) on a computer X-ray tomograph Somatom CR and with the Planning System Theraplan Plus version 3.5 (MDS Nordion, Canada). The second group included 41 patients who received the treatment on the LA Clinac 2100 with 3D simulator TP on computed tomography (CT) with the function of virtual simulation, computer planning system the Eclipse, started with the generation of a three-dimensional patient model, using a series of parallel scans on CT.

The anatomical structures and target volume were determined on the scans manually. The third group included 48 patients who received the course of EBR on the ROKUS AM and TERRTRON with 2D TP on an X-ray apparatus such as the Simulator.

Comparison of treatment results with the oncomarkers taking into account toxic reactions, entitled to suggest that the best approach in the presence of high KI-67 and low p-53 is simultaneous method, the indicators were used as criteria for the choice of ablast therapy.

Key words: tumor of upper respiratory tracts, pretreatment topometric preparation, target of radiation, tumor site, external beam radiation, antitumor dose, Ki-67 and p-53 expression

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

2D	–	двовимірна
2D+	–	двовимірна+
3D	–	тривимірна
CTV	–	Clinical Target Volume (клінічний об'єм мішені)
Dmax	–	доза в максимальній точці
DVH	–	Dosa Volume Histogram
GTV	–	Gross Tumor Volume (макроскопічний об'єм пухлини)
PTV	–	Planning Target Volume (планований об'єм мішені)
QUANTEC	–	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RTOG	–	Risk in Head and Neck Radiation Therapy
ВДШ	–	верхні дихальні шляхи
Гр	–	Грей
ДПТ	–	дистанційна променева терапія
КПТ	–	конформна променева терапія
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛПЕ	–	лінійний прискорювач електронів
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
ПТП	–	передпроменева топометрична підготовка
ПС	–	плануюча система
ПТ	–	променева терапія
РОД	–	разова осередкова доза
СОД	–	сумарна осередкова доза