

УДК 616.351-006.6-08:[615.277/.28+615.849.1].001.37
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.13-17

ПРИНЦИПИ ВИБОРУ ОПРОМІНЕННЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Чобей С. М.¹, Куценко А. Ю.², Языков О. С.², Бедей Н. В.², Павук Ф. М.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра хірургічних хвороб; ²кафедра онкології, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Злоякісні новоутворення прямої кишки відносяться до групи лідируючих за поширеністю та смертністю серед онкологічних захворювань. Малоінформованість населення, відсутність ефективних скринінгових програм в онкопроктології є основними причинами пізнього виявлення та пізнього звернення хворих на рак прямої кишки по допомогу. У комплексному лікуванні раку прямої кишки променева терапія та хіміопроменева терапія є золотим стандартом лікування, проте важливий вибір правильних способів і підходів залежно від уражених органів. Для попередження та зменшення віддалених негативних впливів опромінення важливим є застосування сучасних 3D технологій планування променевої терапії.

Мета дослідження. Провести аналіз можливих варіантів планування променевої та хіміопроменевої терапії при проведенні неoad'ювантного лікування хворих на місцево-поширений рак прямої кишки для проведення найбільш ефективної методики радіотерапії.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літератури з приводу застосування 3D технології під час планування курсу променевої та хіміопроменевої неoad'ювантної терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

Результати досліджень. Більшість досліджень показали, що при застосуванні VMAT зберігається таке охоплення клінічної мішені, як і IMRT, але при цьому застосування VMAT дозволило знизити обсяги та дозу випромінювання на тонку кишку та сечовий міхур, тим самим знижуючи токсичність ХПТ та покращуючи якість життя пацієнта. Це свідчить про те, що VMAT може бути методом вибору при НХПТ. Завданням променевої терапії є підведення терапевтично ефективної дози на ціль зі зниженням дози в навколишніх здорових органах і тканинах нижче значень, при перевищенні яких ризик виникнення постпроменевих ушкоджень стає неприйнятним.

Висновки. Використання сучасних методів променевої діагностики до початку ПТ при раку прямої кишки, таких як МРТ, дозволяє уточнити ступінь поширеності первинної пухлини, поширення її в навколишню клітковину, залучення у процес регіонарних лімфатичних вузлів. Застосування 3D технологій VMAT, IMRT та 3D CRT значно підвищує ефективність застосування променевої терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

Ключові слова: променева терапія, рак прямої кишки, неoad'ювантна хіміопроменева терапія.

Principles of choice of irradiation in complex treatment of rectal cancer

Chobey S.M., Kutsenko A.Yu., Yazykov O.S., Bedey N.V., Pavuk F.M.

Abstract. Introduction. Malignant neoplasms of the rectum belong to the group leading in terms of prevalence and mortality among oncological diseases. Lack of public awareness, lack of effective screening programs in oncoproctology are the main reasons for late detection and late referral of patients with rectal cancer for help. In the complex treatment of rectal cancer, radiation therapy and chemoradiation therapy are the gold standard of treatment, but it is important to choose the right methods and approaches depending on the affected organs. To prevent and reduce distant negative effects of radiation, it is important to use modern 3D radiation therapy planning technologies.

Aim. To conduct an analysis of possible options for planning radiation and chemoradiation therapy during neoadjuvant treatment of patients with locally advanced rectal cancer for the most effective radiotherapy technique.

Materials and methods. An analysis of the literature on the use of 3D technology during the planning of a course of radiation and chemoradiation neoadjuvant therapy in the complex treatment of rectal cancer was carried out.

Results. Most studies have shown that VMAT maintains the same clinical target coverage as IMRT, but VMAT allows for reduced volumes and radiation dose to the small bowel and bladder, thereby reducing CRT toxicity and improving patient quality of life. This suggests that VMAT may be the method of choice for NHPT. The goal of radiation therapy is to deliver a therapeutically effective dose to the target while reducing the dose in the



surrounding healthy organs and tissues below values, exceeding which the risk of post-radiation damage becomes unacceptable.

Conclusions. The use of modern radiodiagnostic methods before the start of PT for rectal cancer, such as MRI, makes it possible to clarify the degree of spread of the primary tumor, its spread into the surrounding tissue, involvement of regional lymph nodes in the process. The use of 3D VMAT, IMRT and 3D CRT technologies significantly increases the effectiveness of the use of radiation therapy in the complex treatment of rectal cancer.

Key words: radiation therapy, rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy.

Вступ

У 1914 році C] Symonds [1] повідомив про перше використання передопераційної радіотерапії як методу лікування раку прямої кишки (РПК). У серії європейських рандомізованих досліджень (РД) порівнювалися результати лікування з проведенням передопераційної радіотерапії з наступним хірургічним лікуванням з хірургічним лікуванням. Так, A. Gerard та ін. [2], порівняли ефективність лікування у пацієнтів, які пройшли короткий курс передопераційної радіотерапії з сумарною вогнищевою дозою (СВД) 34,5 Гр за 15 фракцій з подальшим хірургічним втручанням, з пацієнтами, яким проводилося лише хірургічне лікування. Результати дослідження показали, що передопераційна променева терапія не вплинула на показники п'ятирічного загального виживання.

Найбільш достовірні дані, що вплинули на тактику лікування РПК, отримані в 1997 р. у шведському дослідженні раку прямої кишки SRCT [3], в якому було рандомізовано 1168 пацієнтів для проведення короткого курсу передопераційної радіотерапії в СВД 25 Гр за 5 фракцій з подальшою операцією або лише для хірургічного лікування. Після п'яти років спостереження частота місцевих рецидивів склала 11% (63 з 553 хворих) у групі з передопераційною променевою терапією (ПТ) та 27% (150 з 557 хворих) у групі, яка отримувала лише хірургічне лікування ($p=0,001$).

Аналіз і узагальнення захворюваності на рак прямої кишки, зростання ускладнень пухлинного процесу, збільшення відсотка пацієнтів похилого й старечого віку роблять дану проблему дуже актуальною й потребують подальшого вдосконалення методів діагностики, етапності проведення обстежень, вибору оптимального підходу до комплексного лікування.

Мета роботи

Провести аналіз можливих варіантів планування променевої та хіміопроменевої терапії при проведенні неоад'ювантного лікування хворих на місцево-поширений рак прямої кишки для проведення найбільш ефективної методики радіотерапії.

Матеріали та методи

Планування обсягу дистанційної променевої терапії хворих на РПК базується на рекомендаціях протоколу №62 International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU) від 1999 [4]. Цей документ має на увазі наявність наступних структур: GTV (Gross Tumor Volume) – видимий обсяг мішені, CTV (Clinical Target Volume) – клінічний обсяг мішені, PTV (Planning Target Volume) – запланований обсяг мішені, OAR (Organ at Risk) – органи ризику.

Mayerson і співавтори у 2009 році запропонували принципи вибору обсягу опромінення при РПК [5], які представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Принципи планування променевої терапії раку прямої кишки

Таргетний об'єм	Визначення та опис
Об'єм пухлини GTV (gross tumor volume)	- Первинна пухлина: весь об'єм пухлини, визначається за даними обстеження - Регіонарні лімфовузли: включають всі лімфовузли розміром $\geq 1,5$ см
Клінічний обсяг високого ризику CTVHR (high-risk clinical target volume)	Включає GTV з мінімальним відступом вниз на 1,5-2 см, усю пряму кишку, очеревинний покрив, пресакральне і ретросакральний простір, але виключає незачеплені кістки, м'язи чи повітря. Слід додати 1-2 см до кордону навколо областей інвазії пухлини до сусідніх органів Слід розглянути захоплення всього пресакрального простору та мезоректуму Повинні бути включені будь-які видимі на комп'ютерній томографії або магнітнорезонансній томографії мезоректальні лімфовузли

Продовження табл. 1

Клінічний обсяг стандартного ризику CTV SR (standard risk clinical target volume)	Охоплює весь мезоректум, праві та ліві внутрішні клубові лімфовузли для Т3 пухлин, праві та ліві зовнішні лімфовузли для Т4 пухлин. Для пухлин Т4 з поширенням на сусідні органи має бути додано 1-2 см у бік інвазії Верхня межа: вся пряма кишка, мезоректум (зазвичай до L5/S1) і, принаймні, на 2 см вище макроскопічного поширення пухлини
Запланований обсяг PTV (planning target volume)	• Нижній кордон: CTV має поширюватися на дно таза або принаймні на 2 см нижче макроскопічного поширення пухлини • Для покриття лімфовузлів повинна бути зроблена межа 0,7 см навколо клубових судин (за винятком м'язів та кісток) • Для покриття зовнішніх клубових судин (для ураження Т4) потрібно розширити кордон на 1 см у передньо-боковому напрямку • Будь-які сусідні невеликі лімфовузли мають бути включені в об'єм • Спереду повинно бути додано 1-1,5 см на сечовий міхур для врахування змін заповнення сечового міхура та прямої кишки • Необхідно 1,8 см ширини обсягу між зовнішніми та внутрішніми клубовими судинами для покриття замикальних лімфовузлів • Кожен CTV + 0,5-1 см залежно від рівня підготовки лікаря, точності відтворення укладання, частоти обробки зображень, а також використання IGRT

Результати досліджень

Такий локальний метод впливу, як променева терапія, має бути адаптований з урахуванням його протипухлинної ефективності та частотою виникнення ранніх та пізніх променевих ушкоджень. Зовсім недавно стандартним методом планування променевої терапії хворих на місцево розповсюджений рак прямої кишки (МРРПК) була 3D-конформна променева терапія – 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT). У останні роки завдяки технічному вдосконаленню обладнання для підведення іонізуючого випромінювання в широкій клінічній практиці стали використовувати сучасні методи променевої терапії, такі як променева терапія з модуляцією інтенсивності (IMRT – Intensity-modulated radiotherapy) [6, 7].

Проведення променевого лікування із застосуванням удосконалених технологій підведення дози іонізуючого випромінювання, а саме – методика IMRT стала золотим стандартом радикального променевого лікування хворих із пухлинами тазової локалізації, зокрема, хворих на рак передміхурової залози, анального каналу, прямої кишки [8, 9]. Використання IMRT дозволяє досягти більш високих показників індексу конформності та гомогенності, ніж менш досконалі методики променевої терапії. Декілька досліджень порівнювали дозиметричні параметри планів IMRT та 3D-конформної променевої терапії в комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки.

IMRT асоціюється з підведенням меншої дози іонізуючого випромінювання до тонкої кишки (медіана дози 24,1 Гр проти 28,6 Гр при 3D CRT) та сечового міхура (медіана дози 38,3 Гр проти 42,6 Гр при 3D CRT) [10]. Це також призвело до покращення клінічних результатів у вигляді зменшення частоти розвитку ранньої токсичності з боку органів травної та сечовидільної систем та шкіри. Незважаючи на переваги планів технології IMRT, 3DCRT все ще є рекомендованим технічним стандартом променевого лікування хворих на рак прямої кишки в силу значно більшої вартості радіотерапії при застосуванні IMRT-технології [11].

У Швеції проведено 2 великі РД (Birgisson et al і Pollack et al.) [12], що включили 1406 пацієнтів. Було доведено, що функція сфінктера погіршується при неоад'ювантній променевої терапії хворих на РПК. При неоад'ювантній радіотерапії до операції випадки анальної інконтиненції траплялися майже вдвічі частіше порівняно з одним лише хірургічним втручанням – 26% та 57%, $p=0,013$ відповідно. На жаль, у дослідженнях, які порівнювали методику IMRT з 3D CRT, не було проаналізовано наслідки променевої терапії та променеве навантаження на внутрішні сфінктери.

Сучасна методика променевої терапії IMRT (а також її окремий випадок – VMAT (volume-modulated arc therapy)) дозволяє значно знизити середню дозу на анальні сфінктери: 35,3 Гр для пацієнтів на рак середньоампулярного відділу прямої кишки порівня-



но 45 Гр при використанні 3D CRT [12]. IMRT дозволяє зосередити вищі дози радіотерапії в пухлини, мінімізуючи дозу в навколишніх нормальних тканинах. Порівняно з традиційною 2D або 3D променевою терапією IMRT показали схоже покриття мішені при одночасному зниженні дози на тонку кишку, сечовий міхур, кістки тазу й головки стегнових кісток.

У мета-аналізі Hartley було розглянуто 3157 хворих на рак прямої кишки і виявлено, що застосування IMRT має потенціал для збільшення дози в ділянці первинної пухлини та зоні регіонарного метастазування при зменшенні дози випромінювання на здорові органи [8, 10]. У дослідженні VENA також порівняли результати застосування VMAT та IMRT у пацієнтів із МРРПК при неoad'ювантній ХПТ.

Дослідження показало, що при застосуванні VMAT зберігається таке ж охоплення клінічної мішені, як і IMRT, але при цьому застосування VMAT дозволило знизити обсяги та дозу випромінювання на тонку кишку та сечовий міхур, тим самим знижуючи токсичність ХПТ та покращуючи якість життя пацієнта [4,12]. Це свідчить про те, що VMAT може бути методом вибору при НХПТ.

Завданням променевої терапії є підведення терапевтично ефективної дози на ціль зі зниженням дози в навколишніх здорових органах і тканинах нижче значень, при перевищенні яких ризик виникнення постпроменевих ушкоджень стає неприйнятним.

Ці дані є основою для вибору обсягу променевого впливу. При цьому важливим є дотримання однакових умов положення пацієнта на площині столу під час виконання комп'ютерно-томографічного дослідження, та на лікувальному столі лінійного прискорювача електронів (ЛПЕ) у процесі променевої терапії.

Висновки

1. Використання сучасних методів променевої діагностики до початку ПТ при раку прямої кишки, таких як МРТ, дозволяє уточнити ступінь поширеності первинної пухлини, поширення її в навколишню клітковину, залучення у процес регіонарних лімфатичних вузлів.

2. Застосування 3D технологій VMAT, IMRT та 3D CRT значно підвищує ефективність застосування променевої терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Symonds CJ. Cancer of rectum; excision after application of radium. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1914;8:152.
2. Gerard A, Buyse MA, Nordlinger BE, Loygue J, Pène FR, Kempf P, Bosset JF, Gignoux MA, Arnaud JP, Desai CL. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Annals of surgery.* 1988 Nov;208(5):606.
3. Swedish Rectal Cancer Trial: improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997;336:980- 987.
4. Prescribing IC. recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). *ICRU report.* 1999;62.
5. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretto P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Annals of oncology.* 2007 Feb 1;18(2):299-304.
6. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, Richter C, Zips D, Bortfeld T. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Reviews Cancer.* 2016 Apr;16(4): 234-49.
7. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL. Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2018 Jul 1;16(7):874-901.
8. Dapper H, Oechsner M, Münch S, Borm K, Peecken J, Mayinger M, Combs SE, Habermehl D. Dosimetric analysis and comparison of reduced longitudinal cranial margins of VMAT-IMRT of rectal cancer. *Radiation Oncology.* 2018 Dec;13(1):1-8.
9. Ng SY, Colborn KL, Cambridge L, Hajj C, Yang TJ, Wu AJ, Goodman KA. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative



- chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Nov 1;121(2):252-7.
10. Van der Valk MJ, Hilling DE, Bastiaannet E, Kranenbarg EM, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJ, Ahlberg M. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2537-45.
 11. Youssef FF, Parikh PJ, DeWees TA, Mutch MG, Tan Jr BR, Grigsby PW, Myerson RJ, Olsen JR. Efficacy and toxicity of rectal cancer reirradiation using IMRT for patients who have received prior pelvic radiation therapy. *Advances in radiation oncology*. 2016 Apr 1;1(2):94-100.
 12. Wen G, Zhang J, Chi F, Chen L, Huang S, Niu S, Gao Y, Wen B, Zhang Y. Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in rectal carcinoma receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*. 2015 Jan 16;4(01):54.

Отримано 22.08.2022 р.