

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И  
МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616.65–006.6:615.849(043.3)(476)

**ЛЕУСИК**  
**Елена Александровна**

**ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ОБЪЕМНОЙ МОДУЛЯЦИЕЙ ИНТЕНСИВНОСТИ  
ИЗЛУЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Минск, 2019

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Научный руководитель** Демешко Павел Дмитриевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией лучевой терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Официальные оппоненты:** Жаврид Эдвард Антонович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Овчинников Владимир Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится «29» мая 2019 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » апреля 2019 г.

И.о. ученого секретаря совета  
по защите диссертаций  
доктор медицинских наук, доцент

А.С. Портянко

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин всего мира, в том числе и Республики Беларусь [GLOBOCAN, 2018; Океанов А.Е. и др., 2018]. В Республике Беларусь с 2014 г. РПЖ вышел на первое место в структуре заболеваемости мужского населения и в 2017 г. составил 19,9%. Показатель смертности от РПЖ также продолжает расти угрожающими темпами [Суконко О.Г. и др., 2016; Океанов А.Е. и др., 2018].

Прогноз заболевания и объем лечения при РПЖ определяются на основании разделения пациентов на группы риска прогрессирования заболевания. Лучевая терапия (ЛТ), наряду с радикальной простатэктомией (РПЭ), является одним из основных методов лечения РПЖ. Однако, согласно данным различных исследований [Pollack A. et al., 2000; Zelefsky M.J. et al., 2001; Peeters S.T. et al., 2005; Kuban D.A. et al., 2008], применение ЛТ в стандартной (70–76 Гр) дозе не дает хороших результатов, особенно у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Преодоление радиорезистентности РПЖ достигается благодаря эскалации дозы ЛТ [Zelefsky M.J. et al., 2001]. Согласно данным мета-анализа, опубликованного Viani G.A. et al. [2009], риск развития биохимического рецидива снижается на 1,8% при повышении дозы ЛТ на 1 Гр. Однако возможность подведения высоких доз излучения ограничивается повышением риска развития лучевых реакций со стороны нормальных тканей [Deamaley D.P. et al., 2007; Kuban D.A. et al., 2008; Syndikus I. et al., 2010]. Поэтому требуется разработка методик ЛТ с эскалацией дозы с удовлетворительным распределением дозы по объему мишени, а также с минимизацией дозовых нагрузок на органы риска с целью снижения вероятности развития лучевых реакций. Снизить частоту постлучевых осложнений может позволить также выбор адекватного объема облучения, который в большой степени зависит от наличия метастатического поражения тазовых лимфатических узлов (МТЛУ), поскольку при низком риске их вовлечения можно ограничиться только локальным облучением предстательной железы.

Выявление МТЛУ является сложной клинической задачей, поскольку томографические методы (КТ и МРТ) недостаточно чувствительны [Heeboll S., Solvig J., Borre M., 2007; Hövels A.M., et al., 2008]. Поэтому решение вопроса об облучении всего таза с профилактической целью основывается на оценке степени риска наличия МТЛУ. Для этого наиболее широко используется формула Роача [Roach M. et al., 1994], рассчитывающая вероятность МТЛУ на основании данных об уровне ПСА и суммы Глисона в биоптате предстательной железы. Однако высказывается мнение, что сдвиг первично выявляемых случаев РПЖ в сторону более локализованных форм после широкого внедрения в практику ПСА-скрининга привел к снижению прогностической значимости данной формулы.

Таким образом, в плане минимизации количества и степени тяжести лучевых реакций, а также риска развития рецидивов после лучевого лечения актуальным является точное прогнозирование вероятности наличия МТЛУ с целью выделения кандидатов для облучения всего таза и снижения количества необоснованных назначений данной процедуры.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Работа выполнена на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках темы 03.22 «Разработать и внедрить методологию обеспечения качества ЛТ онкологических пациентов при использовании высокотехнологичных методик облучения» Государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики» подпрограммы «Онкология» (№ ГР 20132067 от 02.10.2013), срок выполнения — с I кв. 2013 г. по IV кв. 2017 г.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 № 166 (пункт 4. Медицина, фармацевция, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний) и приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 г. № 190 (медицина и фармацевция).

### **Цель и задачи исследования:**

*Цель исследования:* повысить эффективность лечения пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, путем совершенствования подходов к проведению ЛТ и выбора оптимального объема облучения за счет разработки метода прогнозирования метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

#### *Задачи исследования:*

1. Разработать новый метод лучевой терапии с объемной модуляцией интенсивности дозы излучения у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования.

2. В сравнительном аспекте изучить дозиметрические показатели при проведении планирования дистанционной лучевой терапии с эскалацией дозы по методикам 3D-конформной лучевой терапии (3D-CRT), лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT), объемно-модулированной лучевой терапии (VMAT) по стандартным и разработанному методу.

3. В рамках проспективного исследования оценить переносимость (частоту и степень тяжести ранних и поздних лучевых реакций) лучевого лечения с

использованием разработанного метода в условиях эскалации дозы у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования.

4. Разработать прогностическую классификацию риска наличия метастатического поражения тазовых лимфатических узлов на основе предоперационных факторов прогноза и провести ее проспективную валидизацию.

### **Научная новизна**

Разработан новый метод ЛТ с объемной модуляцией дозы излучения с использованием трех компланарных полей у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, который позволяет улучшить результаты лечения путем подведения на первичный очаг высоких доз излучения при снижении лучевой нагрузки на критические органы.

Определены дозиметрические показатели при проведении планирования дистанционной ЛТ с эскалацией дозы по методикам 3D-CRT, IMRT, стандартным и разработанному методу объемно-модулированного облучения и показаны преимущества разработанного метода.

Разработана прогностическая классификация риска наличия МТЛУ на основе предоперационных факторов прогноза и проведена валидизация на проспективном материале, которая показала ее высокую прогностическую эффективность. Разработанная классификация может использоваться при планировании объемов облучения при предлучевой подготовке у пациентов, страдающих РПЖ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанный метод объемно-модулированной лучевой терапии (VMAT3) рака предстательной железы имеет преимущество перед стандартными методами лучевой терапии практически по всем показателям, характеризующим дозовую нагрузку на критические органы и в очаге поражения. При лучшем уровне конформности (индекс конформности (ИК) –  $1,08 \pm 0,05$ ) и сопоставимом уровне гомогенности (индекс гомогенности (ИГ) –  $0,089 \pm 0,03$ ) разработанный метод показал более низкие дозовые нагрузки на критические органы. Средняя курсовая доза, получаемая прямой кишкой, при использовании VMAT3 на 37,8% ниже, чем при 3D-CRT ( $p < 0,001$ ), на 11,3% ниже, чем при IMRT ( $p = 0,038$ ), на 20,6% ниже, чем при VMAT1 ( $p = 0,003$ ) и на 15,3% ниже, чем при VMAT2 ( $p = 0,026$ ). Средняя курсовая доза, получаемая мочевым пузырем, при использовании VMAT3 на 19,2% ниже, чем при 3D-CRT ( $p = 0,018$ ). Разработанный метод позволяет в 1,44 раза сократить продолжительность сеанса облучения по сравнению с методикой IMRT ( $p < 0,001$ ).

2. Проведение лучевой терапии по разработанному методу у пациентов, страдающих раком предстательной железы, позволяет повысить суммарную очаговую дозу (СОД) до 80 Гр без увеличения количества лучевых реакций и осложнений со стороны здоровых тканей по сравнению со стандартными методами

облучения в СОД 74–76 Гр: ранние лучевые реакции III и выше степени тяжести со стороны органов риска не зафиксированы, частота развития ранних реакций II степени со стороны мочевыводящих путей составила 10,0%, по сравнению с 15% при облучении по стандартным методикам без эскалации дозы, поздних — по 10% в каждой группе ( $p = 0,9$ ). Ранних и поздних лучевых реакций со стороны прямой кишки в основной группе не было, в контроле — ранние реакции отмечены в 10% случаев ( $p = 0,6$ ).

3. На основании независимых прогностических факторов (уровень ПСА в сыворотке крови, сумма баллов Глисона и степень местного распространения опухоли) разработана модель прогнозирования вероятности наличия метастатического поражения тазовых лимфоузлов у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы, обладающая, по данным внешней валидации, высокой прогностической точностью (индекс конкордации 0,831 [95% ДИ 0,694–0,968]), которая дает возможность проводить индивидуальную оценку вероятности выявления метастазов в регионарных лимфоузлах, обеспечивая дифференцированный подход к выбору объемов облучения при ЛТ у пациентов, не подвергающихся хирургическому лечению.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в следующем: обоснование темы исследования совместно с руководителем работы, участие в составлении исследовательских протоколов; проведение всестороннего анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования; определение цели и задач исследования; разработка планов лучевого лечения и курация пациентов, включенных в исследование; обработка первичной медицинской документации, формирование электронных баз данных пациентов, страдающих РПЖ и проходивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; осуществление динамического наблюдения за пациентами; статистическая обработка материала, оформление результатов исследования; подготовка и публикация результатов исследования в научных изданиях; оформление заявок на изобретение, участие в подготовке инструкции по применению; оформление диссертационной работы, выводов и практических рекомендаций.

Автор являлась исполнителем по заданию «Разработать и внедрить методологию обеспечения качества ЛТ онкологических пациентов при использовании высокотехнологичных методик облучения» ГНТП «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики» подпрограммы «Онкология».

Автором в соавторстве разработаны: способ определения вероятности метастатического поражения тазовых лимфатических узлов при раке предстательной железы (патент № 21172 опубл. 30.06.2017) [25]; способ дистанционной ЛТ при раке предстательной железы (патент № 21314 опубл. 30.08.2017) [26]; инструкция по применению «Метод дистанционной ЛТ рака

предстательной железы у пациентов с неблагоприятным прогнозом» № 130-1115, утверждена 27.11.2015 г. [23].

Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1, 2, 3, 4, 9].

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на республиканских и международных съездах, конференциях и конгрессах: VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии (16–18 сентября 2014 г., Казань, Россия); IX конгресс Российского общества онкоурологов (1–3 октября 2014 г., Москва, Россия); Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (21 ноября 2014 г., Минск); Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкоурологической патологии» (12 декабря 2014 г., Минск); Научная конференция Белорусского государственного медицинского университета ко Дню науки (27 января 2015 г., Минск); 10-я Юбилейная международная научно-практическая конференция «Клиническая онкорadiология» (18–19 марта 2015 г., Москва); Научно-практическая конференция РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (9 апреля 2015 г., Минск); Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы радиационной онкологии в Украине» (24–25 июня 2015 г., Львов, Украина); X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов (1–2 октября 2015 г., Москва); IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (15–17 июня 2016 г., Минск); X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (23–25 апреля 2018 г., Сочи, Россия).

Разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы у пациентов с неблагоприятным прогнозом», которая внедрена в практику в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минском ГКОД, Витебском ОКОД, Гомельском ОКОД. Результаты исследования внесены в Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований, утвержденные Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.07.2018 г. № 60.

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ: 1 монография, 8 статей в журналах, 13 тезисов докладов и материалов научных конференций, инструкция по применению и клинический протокол. Всего имеется 9 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении

ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общий объем которых составляет 12,8 авторских листа. Получено 2 патента на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения и библиографического списка, содержащего 182 литературных источника и 26 публикаций соискателя. Работа содержит 12 таблиц, иллюстрирована 25 рисунками. Библиографический список и приложения занимают 30 страниц.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

Материалом для исследования послужили данные о 1200 пациентах, которым в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2005–2015 гг. было проведено лечение по поводу РПЖ.

При анализе результатов проведенного исследования использовались современные методы статистического анализа. Анализ результатов исследования проводился с использованием программных пакетов Statistica 7 и SPSS 16.0.

### **Разработка нового метода лучевой терапии VMAT3**

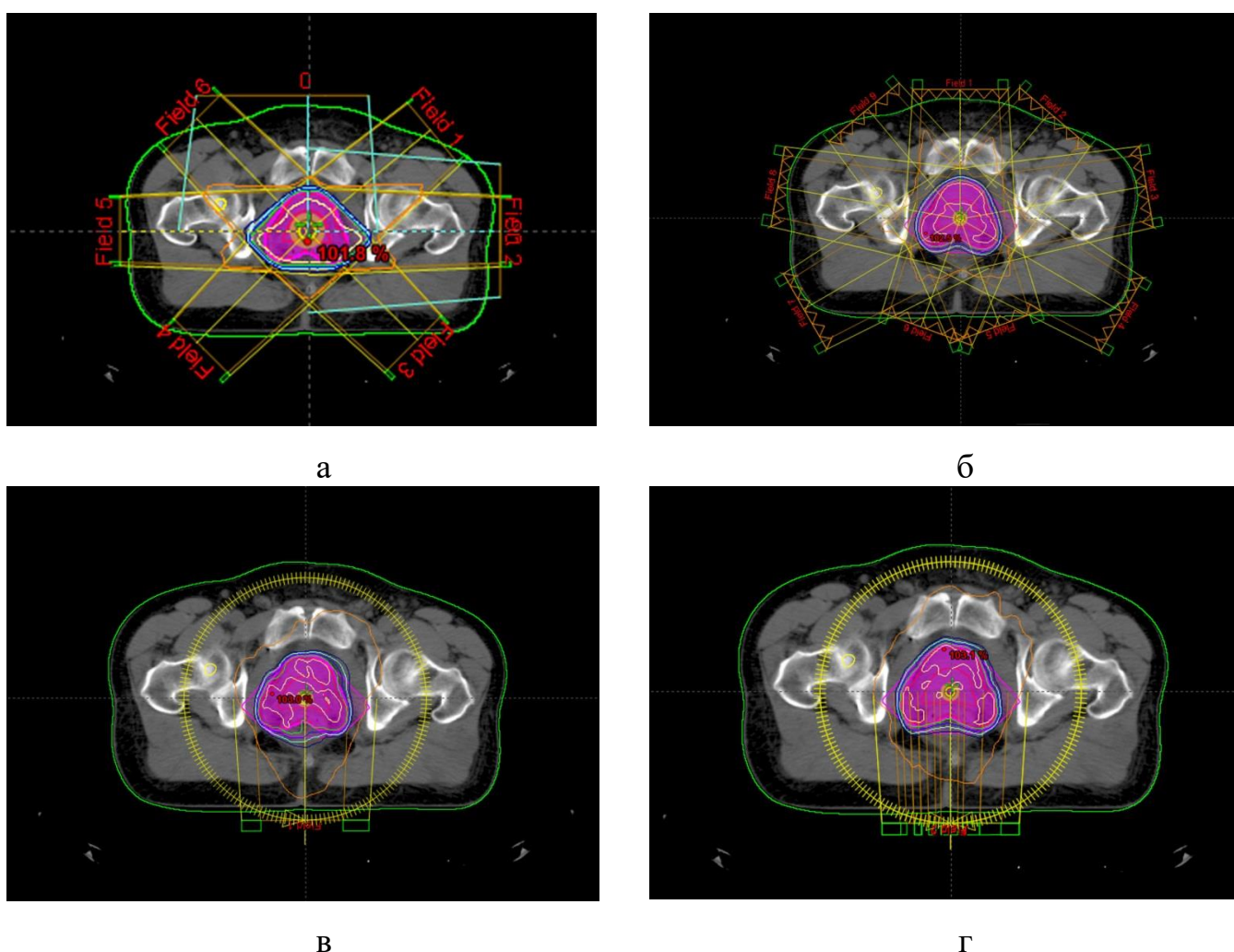
При разработке нового метода ЛТ на первом этапе проведено сравнение дозиметрических показателей, полученных при планировании лечения с использованием различных методик. Материалом для анализа послужили данные 20 пациентов с верифицированным РПЖ с высоким риском прогрессирования заболевания, получавших ЛТ в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Задача состояла в минимизации интегральной дозы излучения, получаемой органами риска пациента при одновременном соблюдении заданных условий покрытия мишени предписанной дозой. С указанной целью был предложен метод объемно-модулированной ЛТ с тремя компланарными полями (VMAT3), дуги вращения которых отличаются от стандартных (патент № 21314) [26].

Всем пациентам для планирования облучения проводилась рентгеновская компьютерная томография в лечебном положении на компьютерном томографе Light Speed (GE, США), толщина томографического слоя составила 5 мм. Планируемый объем облучения (PTV) включал предстательную железу и семенные пузырьки плюс изотропный отступ 1 см. Органами риска являлись мочевого пузырь и прямая кишка. Дозиметрическое планирование осуществлялось на специализированной системе «ECLIPSE», ARIA version 8.6 (Varian Medical System, США) с предписанием дозы на изоцентр согласно рекомендациям ICRU 62. При



проведении оптимизации планов использовали стандартный набор дозо-объемных ограничений, основанных на протоколах QUANTEC и RTOG. Предписанная разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр, СОД — 80 Гр.

Для каждого из пациентов были сгенерированы 5 планов облучения с использованием стандартных методов облучения (рисунок 1) и разработанного метода. При планировании 3D-CRT использовались 6 компланарных полей и 1 изоцентр. Планирование облучения по методике IMRT проводилось на 1 изоцентр с 9 статических полей. Планирование ЛТ по стандартной методике VMAT предполагало подведение запланированной дозы за один (VMAT1) или два (VMAT2) полных оборота штатива линейного ускорителя.

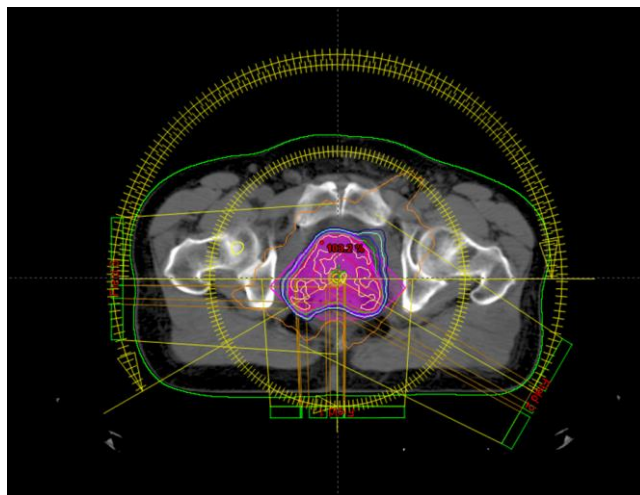


а) 3D-CRT; б) IMRT; в) VMAT1; г) VMAT2

### Рисунок 1. – Планы облучения по стандартным методам

Согласно разработанному методу проведения объемно-модулированной ЛТ с тремя компланарными полями (VMAT3) запланированную дозу облучения подводят к мишени за 3 оборота штатива линейного ускорителя электронов вокруг

одного изоцентра. Первое вращение штатива осуществляется по дуге  $360^\circ$  (от  $180^\circ$  до  $180^\circ$ ), второе вращение — по дуге  $240^\circ$  (от  $240^\circ$  до  $120^\circ$  или от  $120^\circ$  до  $240^\circ$ ), третье вращение — по дуге в  $180^\circ$  (от  $270^\circ$  до  $90^\circ$  или от  $90^\circ$  до  $270^\circ$ ). Первое вращение штатива осуществляется вокруг тела пациента, второе и третье вращения — спереди тела пациента. План облучения по разработанному методу VMAT3 приведен на рисунке 2.



**Рисунок 2. – План облучения по методу VMAT3**

Всего было сформировано 100 планов облучения с последующим их сравнительным анализом, расчет осуществлялся с использованием модуля Helios, ARIA version 8.6 (Varian Medical System, США). Группы были сопоставимы по всем параметрам, влияющим на характер дозового распределения (распространенность и локализация опухолевого процесса, особенности анатомо-топографического строения тела пациентов), т.к. каждый пациент вошел в каждую группу. Проведен анализ показателей, характеризующих качество покрытия дозой мишени, лучевую нагрузку на критические органы (на основе гистограмм доза–объем), а также время, затрачиваемое на проведение сеанса ЛТ (количество мониторинговых единиц (МЕ)).

Проведенный анализ показал, что разработанный метод VMAT3 имеет преимущество перед стандартными методами ЛТ практически по всем показателям, характеризующим дозовую нагрузку на критические органы, конформности и гомогенности дозы в очаге поражения.

Наилучшая конформность облучения достигнута при применении метода VMAT3 (ИК –  $1,08 \pm 0,05$ ), которая статистически значимо отличалась от 3D-CRT ( $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$ ) и IMRT ( $p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,018$ ) Различия между VMAT1, VMAT2 и VMAT3 статистически незначимы. Все методы продемонстрировали высокий уровень гомогенности облучения, несколько хуже он был при облучении с использованием метода VMAT1 (таблица 1).

Статистически значимые различия при оценке дозовой нагрузки на мочевой пузырь получены при сравнении с 3D-CRT в отношении средней дозы на мочевой

пузырь ( $D_{\text{средняя МП}}$ ) (48,0 Гр и 38,8 Гр, соответственно) ( $p=0,018$ ), а также объемов мочевого пузыря ( $V_{\text{МП}}$ ), получивших 20 Гр (78,6% и 62,9%, соответственно), ( $p=0,005$ ) и 40 Гр (58,6% и 43,4%, соответственно), ( $p=0,013$ ).

Важным достоинством разработанного метода является значительное (от 4,8 Гр по сравнению с IMRT до 22,8 Гр по сравнению с 3D-CRT) уменьшение средней дозы излучения, получаемой прямой кишкой ( $D_{\text{средняя ПК}}$ ). Причем все различия статистически значимы.

Таблица 1. – Анализ дозо-объемных показателей ЛТ при использовании различных методик облучения

Показатель	Методика облучения				
	3D-CRT	IMRT	VMAT1	VMAT2	VMAT3
$D_{\text{средняя МП}}$ (Гр) ( $p$ Манна-Уитни)	48,0 (0,018)	39,5 (0,799)	40,9 (0,445)	39,7 (0,620)	38,8
$V_{\text{МП 70 Гр}}$ (%) ( $p$ Манна-Уитни)	31,6 (0,056)	24,2 (0,583)	23,8 (0,820)	23,7 (0,904)	23,3
$V_{\text{МП 40 Гр}}$ (%) ( $p$ Манна-Уитни)	58,6 (0,013)	45,4 (0,547)	47,8 (0,369)	45,9 (0,495)	43,4
$V_{\text{МП 20 Гр}}$ (%) ( $p$ Манна-Уитни)	78,6 (0,005)	63,7 (0,779)	68,4 (0,314)	66,2 (0,512)	62,9
$D_{\text{средняя ПК}}$ (Гр) ( $p$ Манна-Уитни)	60,3 ( $< 0,001$ )	42,3 (0,038)	47,2 (0,003)	44,3 (0,026)	37,5
$V_{\text{ПК 70 Гр}}$ (%) ( $p$ Манна-Уитни)	46,7 ( $< 0,001$ )	23,3 (0,221)	24,7 (0,108)	23,0 (0,314)	20,5
$V_{\text{ПК 40 Гр}}$ (%) ( $p$ Манна-Уитни)	81,2 ( $< 0,001$ )	50,2 (0,091)	55,7 (0,006)	50,3 (0,081)	42,6
$V_{\text{ПК 20 Гр}}$ (%) ( $p$ Манна-Уитни)	90,6 ( $< 0,001$ )	72,2 (0,091)	78,6 (0,004)	74,9 (0,020)	65,7
ME	338,4 ( $< 0,001$ )	1209,5 ( $< 0,001$ )	643,5 ( $< 0,001$ )	781,4 (0,096)	839,6
ИК ( $p$ Манна-Уитни)	1,61 ( $< 0,001$ )	1,12 (0,018)	1,07 (0,414)	1,09 (0,495)	1,08
ИГ ( $p$ Манна-Уитни)	0,087 (0,904)	0,074 (0,028)	0,101 (0,046)	0,080 (0,369)	0,089

Также для метода VMAT3 по сравнению с 3D-CRT получены наименьшие значения объемов прямой кишки, получивших 20 Гр (90,6% и 65,7% соответственно), ( $p < 0,001$ ), 40 Гр (81,2% и 42,6% соответственно), ( $p < 0,001$ ) и 70 Гр (46,7% и 20,5% соответственно), ( $p < 0,001$ ). При этом уровень  $p$  Манна-Уитни  $< 0,05$  установлен при сопоставлении VMAT3 с 3D-CRT по показателю объема прямой кишки, получившего 70 Гр; при сопоставлении VMAT3 с 3D-CRT и VMAT1 по показателю объема прямой кишки, получившего 40 Гр; при сопоставлении VMAT3 с 3D-CRT, VMAT1 и VMAT2 по показателю объема прямой кишки, получившего 20 Гр.

Наименьшая длительность сеанса ЛТ установлена для 3D-CRT — 1,3 мин. Вместе с тем, число мониторинговых единиц для метода VMAT3 (839,6 ME) получилось статистически значимо меньше (в 1,44 раза), чем для IMRT (1209,5 ME), который показал наиболее близкие значения по дозовому распределению. Следует отметить, что длительность сеанса лечения при проведении высокотехнологичной ЛТ, предполагающей наличие резкого градиента дозы на границе облучаемого объема, является крайне важной величиной, поскольку при сокращении длительности облучения снижается вероятность интрафракционного смещения мишени. Уменьшение времени сеанса облучения дает также возможность увеличить пропускную способность линейного ускорителя.

Вторым этапом исследования было проведение сравнительного анализа переносимости ЛТ пациентами с РПЖ, получившими лечение по стандартным методам в СОД 74–76 Гр (20 пациентов) и пациентами, получившими лечение с использованием разработанного метода в СОД 80 Гр (20 пациентов). Набор в группы осуществлялся последовательно путем включения всех пациентов, подлежащих такому лечению. Вначале была набрана контрольная группа, затем все пациенты, по этическим соображениям, включались в группу с использованием разработанного метода, т.к. получены лучшие показатели дозового распределения на первом этапе исследования (сравнение дозиметрических показателей). Переносимость лечения оценивалась по степени тяжести постлучевых реакций со стороны мочевого пузыря и прямой кишки, определяемых по шкале токсичности RTOG и RTOG/EORTC.

Применение разработанного метода VMAT3 в условиях эскалации дозы излучения (СОД 80 Гр) показало удовлетворительную переносимость, которая была даже несколько лучше, чем при стандартных методиках в СОД 74–76 Гр: ранние и поздние лучевые реакции III и выше степени тяжести не зафиксированы (в контрольной группе — поздние лучевые реакции у 5%), частота развития ранних реакций II степени со стороны мочевыводящих путей составила 10,0% (контрольная группа — 15%) ( $p = 0,9$ ), со стороны прямой кишки не отмечалось (в контрольной группе — 10%) ( $p = 0,6$ ). Частота развития поздних реакций II степени составила по 10,0% в обеих группах со стороны мочевыводящих путей.

### Разработка прогностической классификации риска наличия МТЛУ

В исследование включено 1140 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ (таблица 2). Для разработки прогностической классификации были использованы данные 865 мужчин, перенесших в 2005 – 2013 гг. РПЭ со стандартной тазовой лимфаденэктомией (ЛАЭ). Методика стандартной тазовой ЛАЭ заключалась в удалении внутренних и наружных подвздошных лимфоузлов, а также лимфоузлов запирающей ямки от запирающего отверстия до бифуркации общей подвздошной артерии. Валидизация разработанной прогностической классификации была проведена на 275 пациентах, которым в 2014 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова была выполнена РПЭ со стандартной тазовой ЛАЭ по поводу аденокарциномы предстательной железы.

Таблица 2. – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение	
	обучающая выборка	экзаменационная выборка
Количество пациентов	865	275
Возраст (годы):		
Медиана	65	62
Разброс значений	42–79	46–75
Уровень ПСА (нг/мл):		
Медиана	10,8	8,7
Разброс значений	1,0–165,1	0,7–170,0
Клиническая стадия, абс. (%):		
сТ1с-2с	656 (75,8)	157 (57,1)
сТ3а	138 (16,0)	84 (30,5)
сТ3б	71 (8,2)	34 (12,4)
Сумма Глисона, абс. (%):		
≤6	680 (78,6)	181 (65,8)
7	93 (10,8)	73 (26,6)
8–10	92 (10,6)	21 (7,6)

С целью оценки предсказательной значимости клинических (стадии процесса), гистологических (суммы баллов по шкале Глисона) и биохимических (уровня ПСА) факторов были проведены моно- и мультивариантный регрессионные логистические анализы. При этом уровень ПСА был

категоризирован как  $< 10$  нг/мл,  $10\text{--}20$  нг/мл и  $> 20$  нг/мл, степень местной распространенности — как cT1c-2c, cT3a и cT3b, сумма баллов по шкале Глисона — как 7 и менее, 8 и более. Также для указанных показателей вычислены отношения шансов (ОШ), их 95% доверительные интервалы (ДИ) и статистическая значимость.

Точность модели оценена индексом конкордации (c-index), который в случае логистической регрессии определяется площадью под кривой операционных характеристик (area under the curve, AUC). Значение AUC, равное 1 соответствует абсолютному прогнозу, равное 0,5 — эквивалентно случайному выбору.

В обучающей выборке после выполнения послеоперационного гистологического исследования МТЛУ были обнаружены у 66 (7,6%) пациентов.

По данным моновариантного регрессионного логистического анализа, дооперационный уровень ПСА, степень местной распространенности опухоли и сумма баллов по шкале Глисона явились предикторами выявления МТЛУ ( $p < 0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3. – Моновариантный анализ

Переменная	Результаты анализа		
	ОШ	95% ДИ	p
Уровень ПСА до РПЭ:			
< 10 нг/мл	1	–	<0,0001
10–20 нг/мл	7,2	2,7–19,3	
> 20 нг/мл	19,8	7,7–15,2	
Степень местной распространенности опухоли:			
cT1c-2c	1	–	<0,0001
cT3a	3,5	1,9–6,4	
cT3b	7,3	3,8–14,1	
Сумма баллов по шкале Глисона:			
$\geq 8$ против $\leq 7$	3,8	1,8–7,8	0,0003

Далее все рассмотренные факторы прогноза были включены в мультивариантный анализ, в результате которого также явились независимыми предикторами выявления МТЛУ после РПЭ ( $p < 0,05$ ). Для дальнейшего анализа прогностические факторы были стратифицированы по баллам, в качестве которых выступили округленные до целых значений ОШ (таблица 4).

Таблица 4. – Мультивариантный анализ

Переменная	Результаты анализа				
	B*	ОШ	95% ДИ	p	количество баллов
Уровень ПСА до РПЭ:					
< 10 нг/мл	–	1	–	<0,001	1
10–20 нг/мл	1,856	6,4	2,4–17,2		6
> 20 нг/мл	2,542	12,7	4,7–34,4		13
Степень местной распространенности:					
cT1c-2c	–	1	–	0,018	1
cT3a	0,519	1,7	0,9–3,2		2
cT3b	1,036	2,8	1,4–5,8		3
Сумма баллов по шкале Глисона:					
7 и менее	–	1	–	0,043	1
8 и более	0,810	2,2	1,0–4,9		2

\* коэффициент регрессии

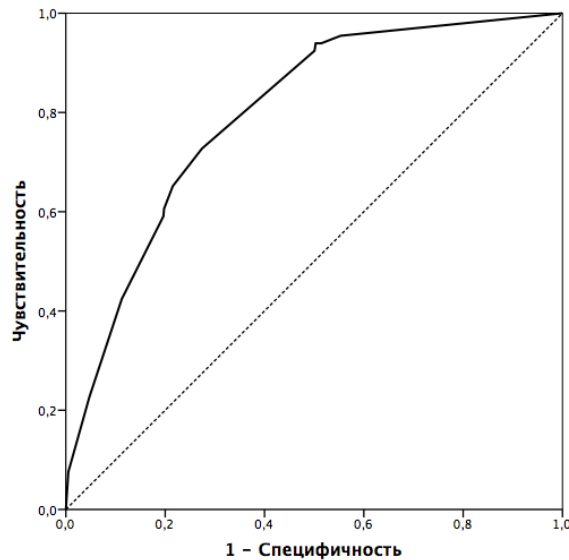
Частота выявления МТЛУ была существенно ниже в группе пациентов с балльной оценкой факторов прогноза менее 10 по сравнению с пациентами, набравшими более 15 баллов (таблица 5).

Таблица 5. – Частота выявления МТЛУ в зависимости от сочетания независимых предикторов (количества баллов)

Балльная оценка сочетания независимых предикторов	Частота выявления МТЛУ		p
	число пациентов с N1/общее число пациентов	% (95% ДИ)	
< 10 баллов	23/650	3,5 (2,3–5,3)	<0,0001
10–15 баллов	15/97	15,5 (9,5–24,1)	
> 15 баллов	28/118	23,7 (16,9–32,2)	

Для оценки диагностической информативности разработанного метода прогнозирования был проведен ROC-анализ (рисунок 3), по результатам которого

точность предложенной классификации в прогнозировании МТЛУ составила 0,796 (95% ДИ 0,746–0,846), что по экспертной шкале для значений AUC расценивается как хорошее (AUC > 0,7 или 70%).



**Рисунок 3. – ROC-кривая при разработке прогностической классификации**

Таким образом, на основании проведенного исследования разработан способ определения вероятности МТЛУ при РПЖ, включающий определение предоперационного уровня ПСА в плазме крови, степени местной распространенности опухоли (критерий Т) и степени ее злокачественности по сумме баллов по шкале Глисона (патент № 21172) [25]. Расчет значения вероятности МТЛУ (Р) осуществляется по формуле 1.

$$P = 1 / (1 + e^{-(3,448 + 0,023 \times \text{ПСА} + 1,015 \times \text{сТ} + 0,94 \times \text{СГ})}), \quad (1)$$

где Р – вероятность МТЛУ;

е – основание натурального логарифма;

ПСА – дооперационный уровень простатспецифического антигена (нг/мл);

сТ — степень местной распространенности опухоли по данным стандартного клинического обследования;

СГ – степень дифференцировки опухоли по шкале суммы баллов Глисона.

При использовании разработанной модели категории сТ и СГ имеют следующие аргументы:

- сТ = 0 при степени местной распространенности опухоли сТ1с–сТ2,
- сТ = 1 при степени местной распространенности опухоли сТ3;
- СГ = 0 при сумме баллов по шкале Глисона от 3 до 7,
- СГ = 1 при сумме баллов по шкале Глисона от 8 до 10.



Частота выявления МТЛУ после РПЭ с тазовой ЛАЭ в экзаменационной группе составила 5,8%. Анализ зависимости частоты обнаружения МТЛУ от сочетания прогностических признаков, использованных в разработанной классификации, выявил их статистически значимую корреляцию. Наибольшая частота МТЛУ наблюдалась при уровне ПСА более 20 нг/мл и составила 33,3% (95% ДИ 17,3–49,4%) ( $p < 0,001$ ), степени местной распространенности сТЗb — 17,7% (95% ДИ 4,8–30,5%) ( $p = 0,005$ ) и сумме баллов по шкале Глисона 8 и более — 28,6% (95% ДИ 9,3–47,9%) ( $p < 0,001$ ).

По результатам валидации наблюдается статистически значимая прямая зависимость между суммой баллов и частотой обнаружения МТЛУ — в группе пациентов с балльной оценкой факторов прогноза менее 10 МТЛУ обнаружены у 1,3% пациентов, в то время как при оценке более 15 баллов — у 40,0% ( $p < 0,0001$ ).

Диагностическая информативность предложенной прогностической классификации на этапе валидации также была оценена при помощи ROC-анализа. AUC составила 0,831 (95% ДИ 0,694–0,968), что свидетельствует о воспроизводимости разработанной модели в экзаменационной выборке и возможности ее использования для определения объемов облучения при ЛТ у пациентов, страдающих РПЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Разработан новый метод объемно-модулированной ЛТ РПЖ с использованием трех компланарных полей, позволяющий обеспечить высокий уровень конформности (ИК –  $1,08 \pm 0,05$ ) и гомогенности (ИГ –  $0,089 \pm 0,03$ ) распределения дозы облучения в мишени [3, 4, 8, 20, 22, 26].

2. Разработанный метод облучения РПЖ с применением объемно-модулированной ЛТ характеризуется снижением средней дозы, получаемой прямой кишкой на 37,8% по сравнению с 3D-CRT ( $p < 0,001$ ), на 11,3% по сравнению с IMRT ( $p = 0,038$ ), на 20,6% и 15,3% по сравнению с облучением по стандартным методикам VMAT с одним и двумя компланарными полями соответственно ( $p < 0,05$ ). Редукция средней дозы, получаемой мочевым пузырем, при использовании разработанного подхода составила 19,2% по сравнению с 3D-CRT ( $p = 0,018$ ) [3, 4, 5, 8, 16, 17, 19, 20, 22].

3. Разработанный метод позволяет провести эскалацию дозы облучения у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, до СОД 80 Гр и удовлетворительно переносится пациентами — лучевые реакции отмечены даже у меньшего количества пациентов, чем при использовании стандартных методов в СОД 74–76 Гр как со стороны прямой кишки ( $p = 0,6$ ), так и мочевого пузыря ( $p = 0,9$ ) [9, 19].

4. Независимыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью наличия МТЛУ у пациентов с впервые выявленным РПЖ, являются: уровень ПСА на момент проведения обследования более 20,0 нг/мл ( $p < 0,001$ ), степень злокачественности опухоли по шкале баллов Глисона 8–10 ( $p = 0,043$ ) и наличие инвазии семенных пузырьков (сТ3b) ( $p = 0,018$ ). Группа пациентов с наличием всех трех факторов характеризуется крайне высоким риском наличия метастатического поражения: частота выявления метастазов по результатам морфологического исследования после тазовой лимфаденэктомии в указанной когорте составила 40,0% [1, 2, 6, 7, 10, 14, 15, 18, 21].

5. Разработана модель прогнозирования вероятности наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах с использованием независимых прогностических факторов, которая показала высокую прогностическую ценность при внешней валидации (индекс конкордации 0,831 [95% ДИ 0,694–0,968]), что свидетельствует о правомочности применения ее на практике для определения объемов облучения при предлучевой подготовке у пациентов, страдающих РПЖ [1, 6, 7, 18, 21, 25].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Лучевую терапию пациентам, страдающим РПЖ, следует проводить фотонным пучком на линейном ускорителе электронов по методу объемно-модулированной ЛТ. Облучение проводится РОД 2 Гр 5 дней в неделю 1 раз в день (40 фракций). СОД составляет 80 Гр. Запланированную дозу облучения подводят к мишени за 3 оборота штатива линейного ускорителя электронов вокруг одного изоцентра. Первое вращение штатива осуществляется по дуге 360°, второе вращение — по дуге 240° (от 240° до 120° или от 120° до 240°), третье вращение — по дуге в 180° (от 270° до 90° или от 90° до 270°). Первое вращение штатива осуществляется вокруг тела пациента. Второе и третье вращения штатива осуществляют спереди тела пациента, тем самым снижая дозовую нагрузку на прямую кишку без ущерба со стороны других структур [23, 24, 26].

Для определения риска наличия МТЛУ у пациентов, страдающих РПЖ с отсутствием интраскопических и клинических данных в пользу наличия регионарных метастазов, которым не выполняется хирургическое вмешательство, а планируется ЛТ, необходимо использовать разработанную прогностическую классификацию риска наличия МТЛУ на основе определения уровня ПСА, суммы Глисона и размера опухоли, которая позволит спрогнозировать наличие МТЛУ и может быть использована при определении тактики лечения пациентов и объемов облучения при ЛТ [25].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Монография

1. Демешко, П. Д. Лучевая диагностика и лучевая терапия рака предстательной железы / П. Д. Демешко, С. А. Красный, Е. А. Леусик. – Минск : Бизнесофсет, 2016. – 160 с.

### Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

2. Прогнозирование метастатического поражения тазовых лимфатических узлов при раке предстательной железы / П. Д. Демешко, О. Г. Суконко, Е. А. Леусик, С. А. Красный, С. Л. Поляков // *Здравоохранение*. – 2015. – № 5. – С. 4–7.

3. Возможности современных методик лучевой терапии в лечении рака предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, И. И. Минайло, М. Н. Петкевич // *Онколог. журн.* – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 96–102.

4. Современная лучевая терапия рака легкого и предстательной железы с использованием высокотехнологичных методик / И. И. Минайло, П. Д. Демешко, Е. А. Леусик, Н. А. Артемова, И. Г. Тарутин, М. Н. Петкевич // *Український радіолог. журн.* – 2015. – Т. XXIII, № 2. – С. 61–64.

5. Леусик, Е. А. Высокотехнологичная лучевая терапия рака предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко // *Мед. панорама*. – 2015. – № 4. – С. 33–36.

6. Леусик, Е. А. Разработка и внешняя валидизация прогностической классификации риска метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, С. А. Красный // *Онкоурология*. – 2015. – Т. 11, № 4 – С. 86–91.

7. Leusik, E. A. Devising and external validation of a prognostic classification of metastatic involvement risk to pelvic lymph nodes in patients with newly diagnosed prostate cancer / E. A. Leusik, P. D. Demeshko, S. A. Krasny // *Cancer Urology*. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 59–64.

8. Леусик, Е. А. Сравнительный анализ дозиметрических показателей различных методик облучения при лучевой терапии рака предстательной железы / Е. А. Леусик // *Онколог. журн.* – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 52–57.

9. Переносимость объемно-модулированной дистанционной лучевой терапии (VMAT) с эскалацией дозы у пациентов, страдающих раком предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, И. А. Шалковская, Е. А. Степанович, Т. Г. Вахомчик, Н. Б. Сплошной // *Онколог. журн.* – 2018. – Т. 12, № 3-4. – С. 77–80.

**Тезисы докладов и материалы конференций**

10. Валидизация формулы Роача в оценке риска наличия метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы / П. Д. Демешко, С. А. Красный, С. Л. Поляков, Е. А. Леусик // VIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Казань, 16–18 сент. 2014 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 694.

11. Предикторы метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы / П. Д. Демешко, С. А. Красный, С. Л. Поляков, Е. А. Леусик // VIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Казань, 16–18 сент. 2014 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 694.

12. Прогностическое значение шкалы PI-RADS у пациентов с негативными результатами первичной мультифокальной биопсии простаты / А. В. Карман, Е. А. Леусик, В. С. Дударев, С. А. Хоружик // Материалы IX конгресса Российского общества онкоурологов, Москва, 1–3 окт. 2014 г. – Москва, 2014. – С. 36–37.

13. Карман, А. В. Диагностические характеристики шкалы PI-RADS у мужчин с отрицательным результатом первичной биопсии предстательной железы / А. В. Карман, С. А. Красный, Е. А. Леусик // «Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований» : сборник научных работ Респ. науч.-практ. конференции, посвященной 40-летию кафедры онкологии, Минск, 21 ноября 2014 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. проф. А. В. Прохорова. – Минск : БГМУ, 2014. – С. 37–38.

14. Леусик, Е. А. Прогностическая классификация вероятности выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, С. А. Красный // Материалы X юбилейного конгресса Российского общества онкоурологов, Москва, 1–2 окт. 2015 г. – Москва, 2015. – С. 50–51.

15. Леусик, Е. А. Разработка прогностической классификации риска метастатического поражения тазовых лимфоузлов у пациентов с впервые выявленным раком простаты / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, С. А. Красный // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 347–348.

16. Использование высокотехнологичной лучевой терапии в лечении рака предстательной железы / И. И. Минайло, П. Д. Демешко, Н. А. Артемова, Е. А. Леусик, М. Н. Петкевич // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 349.

17. Леусик, Е. А. Способ лучевой терапии рака предстательной железы по методике VMAT / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко // IX съезд онкологов и радиологов

стран СНГ и Евразии : тезисы, Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 350–351.

18. Леусик, Е. А. Валидизация прогностической классификации риска выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах при раке предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, С. А. Красный // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 351.

19. Первый опыт применения лучевой терапии по методике VMAT3 при раке предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, И. А. Шалковская, Т. Г. Вахомчик, Е. А. Степанович, Н. Б. Сплошной // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 361.

20. Леусик, Е. А. Разработка модифицированного метода объемно-модулированной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, М. Н. Петкевич // V съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь, посвященный 100-летию Н.Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 47.

21. Леусик, Е. А. Прогнозирование риска метастатического поражения тазовых лимфоузлов у пациентов, страдающих раком предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, С. А. Красный // X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Сочи, 23–25 апреля 2018 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 251.

22. Леусик, Е. А. Анализ дозиметрических показателей различных методик облучения при раке предстательной железы / Е. А. Леусик, П. Д. Демешко, М. Н. Петкевич // X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Сочи, 23–25 апреля 2018 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 458–459.

### **Инструкция по применению и клинический протокол**

23. Метод дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы у пациентов с неблагоприятным прогнозом : инструкция по применению № 130-1115 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.11.2015 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова ; сост.: И. И. Минайло, П. Д. Демешко, С. Л. Поляков, Е. А. Леусик, М. Н. Петкевич. – Минск, 2016. – 5 с.

24. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клинический протокол : в 2 т. : утв. Постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 60 от 06.07.2018 г. / И. В. Ануфреенок, ... Е. А. Леусик [и др.] / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Профессиональные издания, 2019. – Т. 2. – 308 с.

### Патенты

25. Способ определения вероятности метастатического поражения тазовых лимфатических узлов при раке предстательной железы : пат. ВУ № 21172 / П. Д. Демешко, С. А. Красный, Е. А. Леусик. – Оpubл. 30.06.2017.

26. Способ дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы : пат. ВУ № 21314 / М. Н. Петкевич, П. Д. Демешко, Е. А. Леусик. – Оpubл. 30.08.2017.

## РЭЗІЮМЭ

Леусік Алена Аляксандраўна

### Прямянёвая тэрапія з аб'ёмнай мадуляцыяй інтэнсіўнасці выпраменьвання ў пацыентаў, якія пакутуюць на рак прадсталёвай залозы з высокай рызыкай прагрэсавання

**Ключавыя словы:** рак прастаты (РП), прямянёвая тэрапія (ПТ), метастатычнае паражэнне тазавых лімфатычных вузлоў (МТЛВ).

**Мэта даследавання:** павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў, якія пакутуюць на РП з высокай рызыкай прагрэсавання, шляхам удасканалення падыходаў да правядзення ПТ і выбару аптымальнага аб'ёму апраменьвання за кошт распрацоўкі метаду прагназавання МТЛВ.

**Матэрыял і метады даследавання:** Матэрыялам для даследавання паслужылі дадзеныя аб 1200 пацыентах, якім у РНПЦ АМР ім. М.М. Аляксандрава праведзена лячэнне РП. Для статыстычнага аналізу выкарыстоўваліся дадзеныя клінічных, лабараторных і марфалагічных даследаванняў.

**Вынікі і іх навізна:** Распрацаваны метады аб'ёмна-мадуляванай ПТ РП з трыма кампланарнымі палямі, які дазваляе знізіць сярэднюю дозу на прамую кішку на 37,8% у параўнанні з 3D-CRT ( $p < 0,001$ ), на 11,3% у параўнанні з IMRT ( $p = 0,038$ ), на 20,6% і 15,3% у параўнанні з апрамяненнем па стандартных метадах VMAT з адным і двума кампланарнымі палямі адпаведна ( $p < 0,05$ ), а таксама знізіць на 19,2% сярэднюю дозу, што атрымлівае мачавы пузыр, у параўнанні з 3D-CRT ( $p = 0,018$ ). Пры гэтым забяспечваецца высокі ўзровень канформнасці (ІК —  $1,08 \pm 0,05$ ) і гамагеннасці (ІГ —  $0,089 \pm 0,03$ ) размеркавання дозы апрамянення ў мішэні. Распрацаваны метады дазваляе павялічыць сумарную ачаговую дозу (САД) ПТ да 80 Гр без павышэння колькасці прямянёвых рэакцый, якія адзначаны нават у меншай колькасці пацыентаў, чым пры выкарыстанні стандартных метадаў у САД 74–76 Гр як з боку прамой кішкі ( $p = 0,6$ ), так і мачавога пузыра ( $p = 0,9$ ). На падставе незалежных прагнастычных фактараў (узровень ПСА ў сыворотцы крыві, сума балаў Глісона і ступень мясцовага распаўсюджвання пухліны) распрацавана мадэль прагназавання верагоднасці наяўнасці МТЛВ у пацыентаў з упершыню выяўленым РП, якая паказала высокую прагнастычную дакладнасць пры валідізацыі (індэкс канкардацыі 0,831) і можа выкарыстоўвацца пры планаванні аб'ёмаў ПТ.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** прымяненне ва ўсіх анкалагічных установах Рэспублікі Беларусь, у якіх праводзіцца ПТ пацыентам, якія пакутуюць на РП.

**Вобласць ужывання:** анкалогія, прямянёвая дыягностыка, прямянёвая тэрапія.

## РЕЗЮМЕ

Леусик Елена Александровна

**Лучевая терапия с объемной модуляцией интенсивности излучения у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования**

**Ключевые слова:** рак предстательной железы (РПЖ), лучевая терапия (ЛТ), метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (МТЛУ).

**Цель исследования:** повысить эффективность лечения пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, путем совершенствования подходов к проведению ЛТ и выбора оптимального объема облучения за счет разработки метода прогнозирования МТЛУ.

**Материал и методы исследования:** Материалом для исследования послужили данные о 1200 пациентах, которым в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова проведено лечение по поводу РПЖ. Для статанализа использовались данные клинических, лабораторных и морфологических исследований.

**Результаты и их новизна:** Разработан метод объемно-модулированной ЛТ РПЖ с тремя компланарными полями, который позволяет снизить среднюю дозу, получаемую прямой кишкой на 37,8% по сравнению с 3D-CRT ( $p < 0,001$ ), на 11,3% по сравнению с IMRT ( $p = 0,038$ ), на 20,6% и 15,3% по сравнению с облучением по стандартным методикам VMAT с одним и двумя компланарными полями соответственно ( $p < 0,05$ ), а также редуцировать на 19,2% среднюю дозу, получаемую мочевым пузырем, по сравнению с 3D-CRT ( $p = 0,018$ ). При этом обеспечивается высокий уровень конформности (ИК –  $1,08 \pm 0,05$ ) и гомогенности (ИГ –  $0,089 \pm 0,03$ ) распределения дозы облучения в мишени. Разработанный метод позволяет увеличить СОД ЛТ до 80 Гр без повышения числа лучевых реакций, которые отмечены даже у меньшего количества пациентов, чем при использовании стандартных методов в СОД 74–76 Гр как со стороны прямой кишки ( $p = 0,6$ ), так и мочевого пузыря ( $p = 0,9$ ). На основании независимых прогностических факторов (уровень ПСА в сыворотке крови, сумма баллов Глисона и степень местного распространения опухоли) разработана модель прогнозирования вероятности наличия МТЛУ у пациентов с впервые выявленным РПЖ, которая показала высокую прогностическую точность при валидации (индекс конкордации 0,831) и может использоваться при планировании объемов ЛТ.

**Рекомендации по использованию:** применение во всех онкологических учреждениях Республики Беларусь, в которых проводится ЛТ пациентам, страдающим РПЖ.

**Область применения:** онкология, лучевая диагностика, лучевая терапия.



## SUMMARY

**Leusik Elena Alexandrovna**

### **Volumetric modulated arc therapy for prostate cancer patients with high risk of progression**

**Key words:** prostate cancer (PC), radiotherapy (RT), metastatic involvement of pelvic lymph nodes (MPLN).

**Objective of the study:** enhancing the efficacy of treatment for prostate cancer patients with high risk of progression by improving the approaches to RT implementation and selecting the optimal target volume owing to the development of a MPLN prediction method.

**Materials and methods of the study:** The materials of the study are the data on 1200 patients treated for PC at N.N. Alexandrov National Cancer Centre. The findings of clinical, laboratory and pathological examinations were used for statistical analysis.

**Results and their novelty:** A technique of volumetric modulated arc RT with three coplanar fields has been developed for PC, making it possible to reduce the mean rectal dose by 37.8% vs 3D-CRT ( $p < 0.001$ ), by 11.3% vs IMRT ( $p = 0.038$ ), 20.6% and 15.3% vs standard VMAT with one and two coplanar fields, respectively ( $p < 0.05$ ), and also to reduce the mean urinary bladder dose by 19.2% vs 3D-CRT ( $p = 0.018$ ), with securing a high level of conformity (IC  $1.08 \pm 0.05$ ) and homogeneity (IH  $0.089 \pm 0.03$ ) of radiation dose distribution in the target. The designed technique allows to increase the total target dose (TTD) of RT up to 80 Gy without raising the number of radiation morbidities occurring even in a smaller amount of patients than with standard techniques (TTD 74–76 Gy) in both rectum ( $p = 0.6$ ) and urinary bladder ( $p = 0.9$ ). Based on independent prognostic factors (PSA level in blood serum, Gleason score and the extent of local tumor spread), a model was developed for prediction of MPLN probability in patients with newly diagnosed PC which demonstrated its high prognostic precision in validation (concordance index 0.831) and can be used in RT planning.

**Recommendations for use:** to be used in all oncological institutions of the Republic of Belarus providing RT for PC patients.

**Field of application:** oncology, diagnostic radiology, radiotherapy.