

Сравнительный дозиметрический анализ протонного и фотонного облучения ложа поджелудочной железы и зон регионарного лимфооттока подтверждают однозначное преимущество протонов

В 2013 г. в Чехии было диагностировано 2056 случаев рака поджелудочной железы. Заболеваемость резко возрастает в возрастных категориях старше 50 лет. Тем не менее в течение последних 15 лет отсутствует однозначная тенденция к изменению ее уровня.

Смертность в цифровом выражении приближается к заболеваемости, в 2013 г. умерло 1786 больных. Эти показатели достоверно подтверждают неблагоприятный прогноз опухолей поджелудочной железы, но не говорят ничего о том, как долго больной живет с болезнью и о возможностях повлиять на течение болезни. Возможности расширяются.

Кроме того, группа опухолей поджелудочной железы далеко не однородна. Около 5% опухолей поджелудочной железы образуют нейроэндокринные опухоли, прогноз которых значительно благоприятнее, и тактика лечения совершенно иная. Преобладающая группа эпителиальных опухолей экзокринной части поджелудочной железы включает в себя и менее частые формы, относящиеся к группе кистозных и муцинозных опухолей. Данные опухоли отличаются более благоприятным прогнозом; кроме того, некоторые являются доброкачественными. Лучевая терапия для лечения нейроэндокринных опухолей и кистозных опухолей не применяется.

Современные возможности лечения

Исторически основную роль в лечении локализованных стадий рака поджелудочной железы играют хирургические методы – тотальная или парциальная панкреатэктомия. При опухолях головки поджелудочной железы, которые встречаются наиболее часто, выполняется наряду с этим

дуоденэктомия и восстановление непрерывности с помощью анастомозов (гепатоеюно-, гастроеюно-, панкреатоеюно- или панкреатогастроанастомоза). Эффективна лишь радикальная резекция. После резекций типа R1 и R2 возникают ранние рецидивы заболевания, и влияние хирургического вмешательства на продолжительность выживания сводится к минимуму¹⁾.

Клинические исследования, проводившиеся в течение последних 20 лет, подтвердили положительный эффект послеоперационной химиотерапии, комбинированной с облучением (исследования GITSG, EORTC и последующие анализы)^{2,3)}. Стандартные лечебные методы, которые в настоящее время опираются на международный консенсус, предусматривают хирургическое лечение, лучевую терапию и химиотерапию как неотделимые друг от друга компоненты⁴⁾.

Возможности традиционной лучевой терапии после операций по поводу опухолей поджелудочной железы ограничены, а риск побочных эффектов высок

Цель пострезекционного облучения – снижение риска рецидива заболевания. Целевой объем охватывает ложе поджелудочной железы и зоны регионарного лимфооттока. Методика определения зон лимфооттока с риском поражения публиковалась⁵⁾.

Терапевтическая широта послеоперационной лучевой терапии рака поджелудочной железы минимальна вследствие анатомических особенностей и сложности лимфатической системы подпеченочной области.



Д-р мед. Павел Витек,
канд. наук, МВА
**радиационный
онколог**

Закончил Факультет общей медицины Карлового университета в Праге. Работал в терапевтическом отделении больницы Кладно, в Отделении клинической онкологии Общей факультетской больницы 2 в Праге, а также

в Институте радиационной онкологии Факультетской больницы На Буловку в Праге, с 1996 является главврачом стационарного отделения института. В своей диссертации занимался механизмам взаимодействия химеотерапии и ионизирующего излучения. Читает лекции на 1-ом медицинском факультете Карлового университета в Праге и Институте дополнительного образования врачей и фармацевтов, регулярно выступает на чешских и зарубежных конференциях, пишет статьи для специализированных печатных изданий. Специализируется на область опухолей пищеварительного тракта, нейроэндокринных опухолей и диссеминированных опухолей брюшины.

Более на : www.ptc.cz

Редактор : lucie.halgasova@ptc.cz

При использовании стандартных методов фотонного облучения (3D-CRT, IMRT) риск побочных эффектов высок. К ранним побочным эффектам относятся, в частности, желудочно-кишечные осложнения, острый постлучевой гастрит и энтерит. Нередки также ранние осложнения в области кроветворения – лейкопения, тромбоцитопения, а спустя некоторое время – также анемия^{6,7,8,9}. **Поздние побочные эффекты связаны с постлучевым поражением печени, почек или полых органов – желудка и кишечника.** Статистика поздних побочных эффектов неполная из-за низкой выживаемости больных. Кроме того, дозы облучения в рассматриваемых совокупностях не превышают 50–56 Гр и последовательно соблюдаются dose constraints, что снижает риски.

Данные же стереотаксической радиотерапии, IMRT и 3D CRT подтверждают, что увеличение доз в целевом объеме обладает потенциалом для повышения эффективности и, естественно, токсичности^{10,11}. Дозы, применяемые в настоящее время при послеоперационной и самостоятельной радиотерапии (химиорадиотерапии), субмаксимальны и ограничиваются постлучевой токсичностью.

Протонная терапия в статистически значимой степени снижает дозы облучения критических органов

Сравнительные дозиметрические анализы протонного и фотонного облучения ложа поджелудочной железы и зон регионарного лимфооттока подтверждают однозначное преимущество протонов. **Дозы облучения, приходящиеся на печень, почки, тонкий кишечник, желудок и спинной мозг, снижаются в статистически значимой степени.**

При протонной терапии общую дозу можно увеличить и даже применять крупные фракции облучения. Общее же время облучения можно уменьшить на 50%.

Послеоперационная протонная радиотерапия в пражском Центре протонной терапии

В пражском Центре протонной терапии (РТС) разработана методика послеоперационного облучения ложа поджелудочной железы и зон регионарного лимфооттока. Облучаемый объем определяется в соответствии со стандартами RTOG16).

Техника применения пучка излучения PBS (Pencil Beam Scanning) характеризуется весьма благоприятными дозиметрическими параметрами, позволяющими снизить токсичность.

Послеоперационное облучение можно применять в диапазоне 20–25 фракций, доза за фракцию составляет 2,0–2,5 CGE.

Послеоперационное облучение всегда комбинируется с химиотерапией. Последняя применяется в форме таблеток (капецитабин) или инфузий (гемцитабин) в течение периода облучения. Послеоперационное

облучение дополняется впоследствии стандартной вспомогательной химиотерапией.

При послеоперационном облучении ложа поджелудочной железы необходимо соблюдать важный принцип: **облучение не заменяет послеоперационную химиотерапию**, проводимую центрами клинической онкологии. **Оба компонента важны, дополняют друг друга и повышают эффективность лечения.**

Пражский Центр протонной терапии сотрудничает с хирургами и онкологами, обеспечивая взаимосвязь всех комплементарных методик.

Опыт использования протонной лучевой терапии

Радиотерапия тяжелыми частицами, преимущественно протонами, была опробована на практике в нескольких клиниках США и Японии. Несколько других учреждений занимались моделированием распределения дозы. Опубликованные работы основаны на анализе результатов лечения десятков пациентов. Эти результаты можно обобщить следующим образом:

- Возможность эффективного распределения дозы и увеличения очаговой дозы облучения ложа поджелудочной железы до 70 Гр с одновременным облучением всех лимфатических узлов, подверженных риску поражения доказана^{12,13}.
- При клиническом исследовании фазы I/II была подтверждена эффективность и безопасность режима облучения с постепенным увеличением дозы за фракцию. Эти благоприятные результаты дают основание для увеличения общей дозы и укорочения времени облучения^{14,15}.
- Интегральные дозы в зонах риска значительно ниже (более чем на 50%) по сравнению с фотонным облучением¹².
- Протонную терапию можно без опасений сочетать со стандартной химиотерапией.
- Токсичность протонного облучения, согласно имеющимся отзывам, более низкая, в области ранних и поздних побочных эффектов.

Литература:

1. Howard T.J., Krug J.E., Yu J., Zyromski N.J. et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J. Gastrointest Surg.* 2006; 10:1338-45
2. Morganti A.G., Falconi M., van Stiphout R., Mattiucci G-C. et al. Multiinstitutional pooled analysis on adjuvant chemoraditaiton in pancreatic cancer *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90:911-917
3. Garofalo M.C., Regine W.F., Tan M.T. On statistical reanalysis, the EORTC trial is a positive trial for adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer *Annals of Surgery* 2006; 244:332-333
4. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
5. Caravatta L., Sallustio G., Pacelli F., Padulla G.D.A. et al. Clinical target volume delinetation uncluding elective nodal irradiation in preoperative and definitive radiotherapy of pancreatic cancer. *Radiation Oncology* 2012; 7:86
6. Katz H.G.M., Fleming J.B., Lee E.J., Pisters P.W.T. Current status of adjuvant therapy for pancreatic cancer *The Oncologist* 2010; 15:1205-1213
7. Le Scodan R., Mornex F., Girard N. Mercier C. et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: Feasibility, tratment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review *Ann. Oncol.* 2009; 20:1387-1396
8. Leone F., Gatti M., Massucco P., Colombi F. et al. Induction gemcitabine and oxaliplatin therapy followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external-beam radiation for neoadjuvant treatment of locally advanced pancreatic cancer: A single institutional experience. *Cancer.* 2012 Jul 6. doi: 10.1002/cncr.27736. [Epub ahead of print]
9. Blackstock A.W., Tepper J.E., Niedwiecki D., Hollis D.R. et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas *Int. J. Gastrointest Cancer.* 2003;34:107-16
10. Ceha H.M., van Thienhoven G., Gouma D.J., Veenhof C.H.N. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma *Cancer* 2000; 89:2222-2229
11. Wei Q., Yu W., Rosati Lm., Herman J.M. Advances of stereotactic body radiotherapy in pancreatic cancer *Chinese Journal of Cancer Research* 2015; 27:349-357
12. Nichols R.C., Huh S.N., Prado K.L., Yi B.Y. et al. Protons offer reduced normal-tissue exposure for patients receiving postoperative radiotherapy for resected pancreatic head cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83:158-163
13. Ling T.C., Slatter J.M., Mifflin R., Nookala P. et al. Evaluation of normal tissue exposure in patients receiving radiotherapy for pancreatic cancer based on RTOG 0848 *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2015; 6:108-114
14. Bouchard M., Amos R.A., Briere T.M., Beddar S. et al. Dose escalation with proton or photon radiation treatment for pancreatic cancer *Radiother Oncol.* 2009; 92:238-43
15. Kozak K.R., Kachnic L.A., Adams J., Crowley E.M. Dosimetric feasibility of hypofractionated proton radiotherapy for neoadjuvant pancreatic cancer treatment *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68:1557-66
16. <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/PancreasAtlas.aspx>



55th Annual Conference of the
Particle Therapy Co-operative Group
PRAGUE 22 - 28 MAY 2016

Proton Therapy Center Czech is host
of the conference taking place in Prague

www.ptcog55.org