

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ПЕТУХОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСА МЕТОДИК ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ОСТРОЙ
ТОКСИЧНОСТИ ЭТАПА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Черных Марина Васильевна

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Показания к проведению лучевой и химиолучевой терапии у больных местнораспространённым раком прямой кишки и рекомендованные схемы лечения	12
1.2. Токсичность лучевой и химиолучевой терапии	16
1.3. Модифицируемые факторы риска и оценка их влияния на частоту развития острой лучевой токсичности.....	18
1.4. Особенности применения фиксирующего устройства для иммобилизации пациента в прон-позиции	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	31
2.1. Топометрическая подготовка	33
2.2. Оконтуривание мишени и органов риска.....	34
2.3. Критерии дозового распределения в мишени и критерии расчетных дозовых нагрузок на органы риска.....	36
2.4. Методика проведение химиолучевой терапии, оценка острой лучевой токсичности	37
2.5. Статистический анализ результатов	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
3.1. Характеристика исследуемых групп	40
3.2. Оценка клинического целевого объема (CTV), объемов органов риска, средних расчетных дозовых нагрузок на органы риска	41
3.3. Анализ расчетных дозовых нагрузок на органы риска в зависимости от положения пациента	46
3.4. Анализ межфракционных смещений во время сеансов лучевой терапии и определение отступов при переходе от CTV к PTV	50
3.4. Оценка острой токсичности химиолучевой терапии	52
ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	65

ВЫВОДЫ	71
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	72
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	73
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	75
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	85
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Учебно-методическое пособие по проведению лучевой терапии у больных раком прямой кишки	85

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологических заболеваний в России и в мире. По данным международного агентства по изучению рака в 2020 году во всем мире зарегистрировано более 1,9 млн случаев колоректального рака, что составляет 9,8% всех случаев злокачественных новообразований у лиц обоего пола [46]. В России колоректальный рак по абсолютному числу случаев заболевания входит в тройку лидирующих злокачественных образований у мужчин (32 234 случая в 2020 году) и женщин (36 030 случаев в 2020 году) [8]. Ограничением при проведении анализа эпидемиологических показателей колоректального рака в России является тот факт, что в статистических справочниках рак ректосигмоидного соединения и прямой кишки объединен с раком анального канала. Отделить эпидемиологические данные о раке ректосигмоидного соединения и прямой кишки от данных о раке анального канала не представляется возможным, однако рак анального канала встречается крайне редко и в мире за 2020 год зарегистрировано всего 50,9 тыс. случаев заболеваний [46], поэтому искажение обсуждаемых показателей колоректального рака не значимо. Стандартизованный показатель заболеваемости при раке ректосигмоидного соединения, прямой кишки и анального канала в России в 2020 году составил 10,49 случая на 100 тыс. человек, а «грубый» – 19,40 случая [8].

На долю опухолей прямой кишки приходится около 30% случаев колоректального рака. В России в 2020 году рак прямой кишки по числу вновь выявленных случаев занял пятое (5,6%) и шестое (4,8%) места среди мужского и женского населения соответственно [13]. Тревожным фактом является высокий уровень летальности на первом году жизни после установления диагноза, обусловленный тем, что при первичном обращении пациентов к врачу доля

больных с III стадией колоректального рака составляет около 25–26%, с IV стадией – около 23% [8].

Предоперационная (неoadьювантная) лучевая терапия в комбинации с химиотерапией фторпиримидинами либо в самостоятельном варианте является неотъемлемой составляющей комплексного лечения местнораспространённого рака прямой кишки (МРРПК). Основная цель неoadьювантной терапии заключается в снижении частоты местных рецидивов. Лучевая или химиолучевая терапия направлена на уменьшение объема опухоли и распространенности опухолевого процесса, на достижение на хирургическом этапе лечения резекции R0 после удаления опухоли и всех регионарных лимфатических узлов с мезоректальной клетчаткой [11, 38]. У больных МРРПК во время проведения лучевой терапии в поле облучения неминуемо попадают окружающие прямую кишку здоровые ткани органов малого таза, такие как петли тонкой кишки, дистальный отдел толстой кишки, мочевого пузыря. Для этих органов риска установлены ограничения по лучевой нагрузке. Побочные явления со стороны желудочно-кишечного и урогенитального тракта при проведении лучевой терапии на область малого таза, характеризующиеся как токсичность различной степени тяжести, возникают почти у половины пациентов [10, 41, 64].

В разделах клинических рекомендаций, посвященных проведению лучевой терапии при лечении больных с раком прямой кишки, установлены показания к лучевой и химиолучевой терапии, суммарные очаговые дозы и режимы фракционирования, определены объемы, которые необходимо включать в облучение в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Вместе с этим не упоминаются варианты топометрической подготовки, детально не освещены методики планирования конформной лучевой терапии и оптимальная кратность визуализации во время сеансов лечения. Всё вышеперечисленное является предметом обсуждений в большом количестве исследований, так как напрямую влияет на частоту возникновения острых лучевых реакций и, возможно, на эффективность этапа лучевого лечения. Практически полное отсутствие отечественных публикаций на тему оптимизации методов снижения

острой токсичности этапа лучевой терапии в лечении больных с МРРПК побудило детально рассмотреть этот вопрос.

Цель исследования

Оптимизация методик проведения топометрической подготовки, оконтуривания, планирования и реализации этапа лучевой терапии, направленных на снижение острой лучевой токсичности у больных местнораспространённым раком прямой кишки.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку клинических объемов облучения (СТВ), объемов органов риска (тонкой кишки и мочевого пузыря), величин средних расчетных дозовых нагрузок на органы риска в зависимости от способа позиционирования пациента при проведении лучевой терапии у больных местнораспространённым раком прямой кишки.

2. Провести сравнительную оценку критериев доза-объем для тонкой кишки и мочевого пузыря в зависимости от способа позиционирования пациента при проведении лучевой терапии у больных местнораспространённым раком прямой кишки.

3. Провести сравнительную оценку частоты возникновения и степени выраженности острой лучевой токсичности в зависимости от способа позиционирования пациента при проведении лучевой терапии у больных местнораспространённым раком прямой кишки.

4. Разработать оптимальный алгоритм проведения предлучевой топометрической подготовки, оконтуривания, планирования и реализации этапа лучевой терапии у больных местнораспространённым раком прямой кишки.

Научная новизна

В ходе исследования проведена оценка способов позиционирования пациента на лечебном столе время проведения лучевой терапии у больных местнораспространённым раком прямой кишки путем сравнения двух подходов позиционирования: инновационного в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard и стандартного в положении «лёжа на спине». Проведена оценка частоты и выраженности острой токсичности этапа лучевой терапии у больных местнораспространённым раком прямой кишки. Проанализирован вклад фиксирующего устройства типа BellyBoard в снижении острой лучевой токсичности.

На основании данных, полученных в ходе исследования разработано учебно-методическое пособие по проведению лучевой терапии у больных раком прямой кишки. Учебно-методическое пособие содержит практические рекомендации по проведению предлучевой топометрической подготовки с различными вариантами позиционирования пациента на лечебном столе, методику оконтуривания целевых объемов облучения и органов риска, способы планирования лучевой терапии, выбор кратности визуального контроля во время сеансов лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанные рекомендации позволяют оптимизировать и персонализировать этап лучевого лечения у больных местнораспространённым раком прямой кишки, что в свою очередь ожидаемо приведет к снижению частоты и выраженности острой лучевой токсичности.

Методология и методы исследования

Был выбран дизайн когортного нерандомизированного проспективного исследования, включающего пациентов с местнораспространённым раком прямой

кишки, которым проводилась неoadьювантная химиолучевая терапия. Пациентов планировалось распределить на 3 группы: одна группа пациентов, пролеченных в положении «лёжа на спине» с визуальным контролем не менее 2 раз в неделю и две группы пациентов, пролеченных в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard с разной кратностью визуального контроля (не менее 2 раз в неделю и перед каждым сеансом лечения).

Первичной конечной точкой исследования была определена острая токсичность химиолучевой терапии. Вторичными конечными точкам исследования были определены расчетные критерии доза-объем на органы риска (тонкую кишку и мочевой пузырь) в зависимости от положения пациента во время лечения и расчетные значения отступов при переходе от CTV к PTV на основе анализа межфракционных смещений в зависимости от способа позиционирования пациента и кратности визуального контроля во время сеансов лечения.

Острая токсичность химиолучевой терапии оценивалась по шкале CTCAEv5.0. Согласно статистической гипотезе, с целью снижения острой лучевой токсичности 3-4 степени (по шкале CTCAEv5.0) с 30% при стандартной методике проведения химиолучевой терапии до планируемых 10% при новых подходах в исследуемых и контрольной группах должно насчитываться не менее 47 больных (размер выборки 42 достигает 90,768% мощности для обнаружения разницы $(P1-P0) -0,2000$ с помощью двустороннего точного теста с уровнем значимости (альфа) 0,050. Эти результаты предполагают, что доля населения при нулевой гипотезе ($P0$) составляет 0,3000. Учитывая возможную потерю данных, к выборке добавляется 10%). Для снижения острой лучевой токсичности 2 степени с 70% до 40% достаточно 29 больных (размер выборки 26 достигает 90,768% мощности для обнаружения разницы $(P1-P0) -0,3000$ с помощью двустороннего точного теста с уровнем значимости (альфа) 0,050. Эти результаты предполагают, что доля населения при нулевой гипотезе ($P0$) составляет 0,7000. Учитывая возможную потерю данных, к выборке добавляется 10%).

Для подсчета необходимого количества пациентов с целью удовлетворения критериям статистической гипотезы было использовано программное обеспечение NCSS PASS 11 версия 11.0.8. Для статистического анализа данных и построения диаграмм было использовано программное обеспечение STATTECH версия 3.1.4.

Положения, выносимые на защиту

1. Positionирование пациента во время лечения в положении «лёжа на животе» с использованием фиксирующего устройства типа BellyBoard не влияет на количественное уменьшение объема тонкой кишки по сравнению с позиционированием пациента во время лечения в положении «лёжа на спине»

2. Positionирование пациента во время лечения в положении «лёжа на животе» с использованием устройства типа BellyBoard достоверно снижает среднюю расчетную дозу на объем тонкой кишки и снижает среднюю расчетную дозу на объем мочевого пузыря по сравнению с позиционированием пациента во время лечения в положении «лёжа на спине»

3. Positionирование пациента во время лечения в положении «лёжа на животе» с использованием устройства типа BellyBoard достоверно снижает частоту развития острой урогенитальной токсичности и достоверно снижает частоту развития острого лучевого цистита 2 степени по сравнению с позиционированием пациента во время лечения в положении «лёжа на спине»

4. Positionирование пациента во время лечения в положении «лёжа на животе» с использованием устройства типа BellyBoard достоверно снижает частоту развития острого лучевого энтероколита 3 степени по сравнению с позиционированием пациента во время лечения в положении «лёжа на спине»

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследований: п. 7 Разработка и

совершенствование различных вариантов лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения.

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативная выборка пациентов согласно статистической гипотезе для проведения сравнительного анализа частоты возникновения острой лучевой токсичности свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции с участием отделения радиотерапии, отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения абдоминальной онкологии №1, дневного стационара радиотерапевтического НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 26 сентября 2023 года.

Материалы диссертации были доложены на научной конференции RUSSCO «Опухоли ЖКТ» (Москва, 15-17 апреля 2021 г.), на VI Международном форуме онкологии и радиотерапии «For Life» (Москва, 12-14 сентября 2023 г.).

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования представлены в 3 печатных работах, 2 статьи из которых опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах и состоит из введения, 3 глав, обсуждения и заключения, выводов, списка литературы. Библиографический указатель состоит из 82 источников литературы. Диссертационная работа содержит 11 рисунков, 24 таблицы и 1 приложение.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Показания к проведению лучевой и химиолучевой терапии у больных местнораспространённым раком прямой кишки и рекомендованные схемы лечения

Местнораспространённый рак прямой кишки, согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям, требует комплексного подхода в лечении – последовательное использование неoadъювантной лучевой или химиолучевой терапии, хирургического удаления опухоли и всех регионарных лимфатических узлов с мезоректальной клетчаткой, адъювантной химиотерапии [15, 38]. Неoadъювантная химиолучевая терапия направлена на снижение частоты рецидивов после этапа хирургического лечения за счет уменьшения объема опухоли, количества регионарных лимфоузлов, распространенности процесса, включает в себя комбинацию лучевой терапии и химиотерапии [5, 16, 28]. Выбор тактики лечения больных МРРПК определяется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта. Европейское общество медицинских онкологов (ESMO) рекомендует неoadъювантную терапию в случаях распространенного заболевания, поражения регионарных лимфатических узлов и в ситуациях, когда выполнение радикального хирургического вмешательства находится под вопросом (вовлечение циркулярного края резекции – CRM+) [37]. В случаях вовлечения анальных сфинктеров неoadъювантная терапия позволяет уменьшить размер опухоли, освобождая потенциальный край резекции, тем самым позволяет сохранить анальные сфинктеры [22, 57]. У ряда пролеченных пациентов отмечается полный морфологический ответ опухоли (замещение опухоли фиброзной тканью) после лучевой терапии. Представления о том, что химиолучевое лечение в ряде случаев приводит к полному клиническому и морфологическому ответу у больных МРРПК, позволили заложить предпосылки формулирования концепции органосохранного (неоперативного) лечения,

получившего второе название – стратегии «Watch-and-Wait» [13]. Анализ национальной базы данных по раку в 2017 году показал, что частота морфологического полного ответа составила 13% в общей когорте пациентов из 27532 человек [55]. По данным многочисленных клинических исследований [17, 58] частота полного ответа после химиолучевой терапии достигает 25%. В проспективных исследованиях предпринимаются попытки проследить увеличение частоты морфологического полного ответа в комбинированных режимах лучевой терапии и химиотерапии (ХТ) [20]. Степень лечебного патоморфоза после неoadьювантной химиолучевой терапии значительно влияет на показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Анализ отдаленных результатов лечения показал, что 5-летняя ОВ в группе с I-II степенью лечебного патоморфоза составила $61,8 \pm 8,3\%$, а в группе с III-IV степенью лечебного патоморфоза – $94,4 \pm 5,4\%$. 5-летняя БРВ составила $54,4 \pm 8,7\%$ в группе с I-II степенью лечебного патоморфоза и $89,5 \pm 7,0\%$ в группе с III-IV степенью [4].

Клинические рекомендации Минздрава России по лечению рака прямой кишки [12] определяют применение неoadьювантной лучевой или химиолучевой терапии с целью улучшения локального контроля заболевания всем больным с впервые диагностированным раком прямой кишки с клиническими стадиями по TNM8: сТлюбоеN1-2M0 для нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, сТ2-4N0M0 для нижнеампулярного отдела прямой кишки, сТ3с-4N0M0 для среднеампулярного отдела прямой кишки, сТлюбоеN2M0 и сТ4bN0-2M0 для верхнеампулярного отдела прямой кишки; а также пациенты с резектабельными отдаленными метастазами и благоприятным прогнозом с аналогичным клиническими стадиями T и N.

Рекомендуется использование следующих режимов лучевой и химиолучевой терапии: 1) курс дистанционной конформной лучевой терапии на первичную опухоль и зону регионарного метастазирования РД 5 Гр, 5 фракций до СД 25 Гр в течение 5 последовательных дней, или 2) курс дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией аналогами

пиримидина в РД 1,8-2 Гр до СД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования, до СД 50-54 Гр на первичную опухоль, лечение ежедневно 5 раз в неделю. Назначаемые химиотерапевтические препараты включают в себя производные фторпиримидинов (5-фторурацил или капецитабин) [9].

В срок не позднее 8 недель проводится оценка эффекта от проведенного лучевого лечения. Изменение размера первичной опухоли, уменьшение количества и размеров метастатически измененных лимфатических узлов – субъективные параметры [1, 7]. С целью объективизации оценки ответа на лечение по данным диагностических методов обследования была предложена шкала RECIST, основанная на динамике уменьшения опухолевой ткани после лечения [74]. С 2009 года после первого пересмотра была введена шкала RECIST 1.1 [36]. Шкала основана на оценке динамики изменения размеров контрольных («целевых») и нецелевых очагов, в результате чего опухолевый процесс классифицируется на «полный ответ», «частичный ответ», «стабилизацию», «прогрессирование заболевания» и «невозможно оценить». В 2011 году на основании данных пациентов исследования MERCURY, Patel и соавт., проанализировав существовавшие шкалы морфологического ответа [35, 76], разработали новый метод оценки эффективности неoadьювантного лечения больных раком прямой кишки на основании МРТ – mrTRG [68]. Несмотря на высокую информативность МРТ для оценки ответа на лучевое лечение, разница между морфологическим ответом и клиническим, основанным на данных МРТ, остается значительной, что не делает их тождественными [7, 18, 72].

В срок до 12 недель больные МРРПК подлежат хирургическому лечению [2, 12]. При отсутствии осложнений 3-4 степени после проведения курса лучевой или химиолучевой терапии возможно дополнительное проведение химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX во время интервала до хирургического лечения (при условии продолжительности интервала не более 18 недель) [50, 54, 56].

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию тотальной неoadьювантной терапии при МРРПК, сочетающей в себе лучевую терапию с индукционной или консолидирующей ХТ [9]. Согласно клиническим

рекомендациям Минздрава России пациентам после проведенного курса лучевой терапии РД 5 Гр до СД 25 Гр с целью достижения максимального эффекта и снижения риска осложнений следует выполнять хирургическое лечение через 6-18 недель, в период интервала до хирургического лечения предпочтительно проведение консолидирующей химиотерапии по схеме FOLFOX (не более 9 курсов) или XELOX (не более 6 курсов) [47, 65]. Рекомендуется рассмотреть возможность проведения тотальной неoadьювантной (или периоперационной) химиотерапии пациентам с раком прямой кишки с клиническими стадиями по TNM8 cT4NлюбаяM0 и cTлюбаяN1-2M0 с целью достижения более выраженной регрессии опухоли, повышения возможности проведения химиотерапевтического лечения в полном объеме и с целью увеличения безрецидивной выживаемости. Под тотальной неoadьювантной терапией подразумевается проведение курса химиотерапии на дооперационном этапе (до или после лучевой или химиолучевой терапии). Данный подход является предпочтительным, так как позволяет повысить вероятность достижения полного морфологического ответа на лечение и улучшить отдаленные результаты у отдельной когорты пациентов. Количество курсов химиотерапии выбирается согласно принципам назначения адьювантной химиотерапии. Периоперационная химиотерапия подразумевает проведение части курсов химиотерапии на дооперационном, а части – на послеоперационном этапе. В проведенных метаанализах и рандомизированных исследованиях продемонстрировано достоверное повышение вероятности достижения полного патоморфологического ответа при использовании тотальной неoadьювантной терапии, а также общей и безрецидивной выживаемости в ряде исследований. Однако включение в исследования разнородных вариантов тотальной неoadьювантной терапии (разное количество курсов химиотерапии, разные схемы лучевой терапии и разная последовательность лучевой и химиотерапии) не позволяют рекомендовать единый стандартизированный режим лечения [69, 71, 82].

1.2. Токсичность лучевой и химиолучевой терапии

Несомненно, польза от проводимой неoadьювантной лучевой или химиолучевой терапии при лечении МРРПК должна превышать риск развития у больных серьезных побочных эффектов. Во время проведения этапа лучевого лечения у больных МРРПК в поле облучения неминуемо попадают окружающие прямую кишку здоровые ткани органов малого таза, такие как петли тонкой кишки, дистальный отдел толстой кишки, мочевого пузыря, для которых установлены ограничения по лучевой нагрузке. Побочные явления со стороны желудочно-кишечного и урогенитального тракта при проведении лучевой терапии на область малого таза, характеризующиеся как токсичность различной степени тяжести, возникают почти у половины пациентов [41, 64].

Острая лучевая токсичность может возникнуть во время сеансов лучевой терапии или в течение 3-х месяцев после их окончания. Если нежелательные явления проявляются позднее 3-х месяцев с даты окончания лучевой терапии, они описываются как поздние лучевые повреждения. При проведении лучевой или химиолучевой терапии у больных МРРПК наиболее часто встречаемой является гастроинтестинальная токсичность. Частота возникновения острой гастроинтестинальной токсичности при проведении химиолучевой терапии у больных МРРПК по разным данным колеблется от 3% до 40%; у 15-30% пациентов развивается острая токсичность ≥ 3 степени [45, 63, 67]. Острая гастроинтестинальная токсичность может начать проявляться с третьей или четвертой недели лучевой терапии симптомами диареи, спазмов и болей в животе, симптомами ложных позывов на дефекацию, обильным выделением крови и слизи, недержанием кала, геморроидальным кровотечением [41, 62].

Поздние проявления гастроинтестинальной токсичности могут развиваться по крайней мере через 6 месяцев или спустя годы после лучевой терапии и обычно характеризуются симптомами перемежающейся диареи, нарушением моторики кишечника, непереносимостью пищи, нарушением всасывания питательных

веществ или недержанием кала, редко свищами, перфорацией, непроходимостью и кровотечением [41, 73].

Лучевая терапия на область малого таза может приводить к возникновению у больных урогенитальной токсичности со стороны мочеполовой системы, которая проявляется различными симптомами дизурии, спазмами и болью при мочеиспускании, гематурией, недержанием мочи [41, 62].

Дерматологическая токсичность может возникнуть у пациентов, которым проводится лучевая терапия по поводу опухоли, локализованной в нижеампулярном отделе прямой кишки в связи с тем, что границы поля облучения могут выходить на кожу перианальной области и кожу внутренней поверхности бедер. Лучевой эпидермит может проявляться сухостью, гиперемией, отеком кожи, появлением мокнущей поверхности с серозным отделяемым. В проекции полей облучения на поверхности кожи поясничной области, передней брюшной стенки и лобковой области может появиться пигментация [41, 62].

Проведение лучевой терапии у больных МРРПК в ряде случаев сопряжено с различными проявлениями гематологической токсичности, которая может усугубляться одновременным или последовательным применением химиотерапии фторпиримидинами [28]. Лучевая терапия у больных МРРПК значительно повышает риск функциональных проблем после лечения (ОШ=5,00, 95: ДИ 2,73-9,13, $p < 0,00001$) [48].

Факторы риска развития лучевой токсичности можно разделить на две группы: немодифицируемые факторы, связанные с пациентом и модифицируемые факторы, связанные с проводимым лечением. Немодифицируемые факторы представляют собой последствия ранее проведенных хирургических вмешательств на брюшной полости и малом тазу, низкий индекс массы тела, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, сахарный диабет, хронические заболевания кишечника), пожилой возраст, женский пол, локализацию опухоли и стадию заболевания. Модифицируемые факторы включают в себя подводимую суммарную дозу облучения и схему ее

фракционирования, объем органов риска (тонкой кишки и мочевого пузыря) в зоне облучения, а также превышение толерантных доз на указанные органы риска, одновременное применение химиотерапии.

В ряде исследований рассмотрены патофизиологические механизмы развития острой лучевой токсичности. Лучевой энтероколит является следствием прямого цитотоксического действия радиации на быстро делящийся эпителий кишечника, особенно на стволовые клетки крипт. Апоптоз, опосредованный сверхэкспрессией p53 и подавлением Bcl-2, играет центральную роль в этом процессе. Возникающий в результате мукозит нарушает барьерную функцию кишечника и может привести к транслокации внутрипросветных бактерий. В последнее время появляется все больше данных о том, что повреждение эндотелия микроциркуляторного русла, питающего кишечник, играет роль в развитии лучевого энтероколита [43]. Сложное взаимодействие между радиационно-индуцированным снижением тромбомодулина в клетках эндотелия, избыточной активацией тромбина и изменением адгезивных свойств тромбоцитов приводит к повышению тромбофильности эндотелия, что, как полагают, является причиной не только острого, но также и хронического лучевого энтероколита [43]. Считается, что диарея, с которой сталкиваются большинство пациентов при развитии лучевого энтероколита, является результатом комбинированного подавления Na⁺/K⁺ насоса и нарушения моторики кишечника, что приводит к избыточному бактериальному росту. [30, 77].

1.3. Модифицируемые факторы риска и оценка их влияния на частоту развития острой лучевой токсичности

Частота и степень выраженности симптомов острой лучевой токсичности связаны с целым рядом модифицируемых факторов: выбором фиксирующих устройств при топометрической подготовке, суммарной очаговой дозой и методом ее фракционирования, технологией подведения дозы к планируемому

объему, методами и кратностью визуального контроля при проведении сеансов лучевой терапии.

Важным этапом оптимальной топометрической подготовки перед лечением является самостоятельная подготовка больных к проведению КТ-топометрии, включающая соблюдение диеты, снижающей газообразование, при необходимости использование ветрогонных средств, опорожнение прямой кишки накануне проведения КТ-топометрии. Подготовка преследует несколько целей: с одной стороны физически уменьшить объем прямой кишки и петель тонкой кишки в области малого таза, с другой стороны точно визуализировать мишень и органы риска в области облучения. Важно также придерживаться умеренного наполнения мочевого пузыря с целью минимизации приходящейся на него лучевой нагрузки [29, 39]. Для корректного оконтуривания тонкой кишки по КТ-изображениям в процессе топометрической подготовки может применяться пероральное контрастирование рентгенконтрастными препаратами [33].

В ряде проспективных исследований получены доказательства взаимосвязи между объемом облученной тонкой кишки и степенью выраженности симптомов гастроинтестинальной токсичности. Описана зависимость дозы от объема при промежуточных и низких уровнях дозы между объемом облученной тонкой кишки и частотой развития острой токсичности ≥ 3 степени. Baglan и соавт. были первыми, кто продемонстрировал эту прямую связь, используя 3D-планы, и определили, что объем тонкой кишки, получающий ≥ 15 Гр (V15), был напрямую связан с проявлением гастроинтестинальной токсичности ≥ 3 степени [24].

Важнейшей составляющей в корректном определении границ органов, и как следствие, в точном оконтуривании и оптимальном дозиметрическом планировании является использование диагностических или топометрических магнитно-резонансных изображений (МР-изображений). Благодаря высокой контрастности мягких тканей, МР-изображения обеспечивают визуализацию и анатомическое разделение структур, связанных с терапевтическим риском, таких как мезоректальная фасция, регионарные лимфатические узлы и сосудистые структуры у больных с МРРПК [33]. МРТ является основным методом

стадирования рака прямой кишки и оценки трансформации опухолевой ткани после неoadьювантного лечения [2]. В случае выявления критериев, диктующих необходимость проведения неoadьювантной терапии, в дополнение к T- и N-критериям МРТ позволяет определять еще два параметра: экстрамуральную сосудистую инвазию (EMVI) и вовлеченность циркулярного края резекции (CRM), что в свою очередь определяет в ряде случаев необходимость проведения этапа лучевого лечения, влияет на выбор клинического целевого объема облучения (CTV) и предписание суммарной дозы [58]. Для оценки реализации ответа опухоли на неoadьювантное лечение и исследования трансформации опухолевой ткани существует ряд диагностических методов, ведущим из которых является МРТ за счет высокой контрастности мягких тканей и возможности разграничения фиброзного и остаточного опухолевого компонента как в первичной опухоли, так и в пораженных лимфоузлах.

Группой ученых Университета исследования рака в Лондоне опубликованы результаты сравнительной оценки оконтуривания мишеней при раке прямой кишки по КТ и МРТ изображениям, согласно которым оконтуривание по МРТ изображениям обеспечивало более точное определение объема опухоли (GTV) и, в свою очередь, снижение клинического целевого объема (CTV) в сравнении с оконтуриванием только по КТ изображениям [49]. Все современные системы планирования поддерживают функцию совмещения (фьюзинга) КТ, МРТ и ПЭТ-КТ изображений. В настоящее время дозиметрическое планирование на большинстве доступных систем осуществляется по КТ-изображениям.

Параллельно изучалось влияние положения пациента на лечебном столе линейного ускорителя при проведении сеансов лучевой терапии в контексте снижения дозы на тонкую кишку при лечении больных МРРПК. Традиционно больные раком прямой кишки проходят лучевую терапию в положении «лёжа на спине». Способ иммобилизации пациента в положении «лёжа на животе» (в prone-позиции) используется сравнительно давно, наиболее ранние публикации датируются 1993-1995 годами [32, 59]. Однако, несмотря на очевидные

преимущества, до настоящего времени в России лечение в прон-позиции расценивается как новшество и широкого применения не получило.

Устройство для иммобилизации пациента в прон-позиции типа BellyBoard – это простой метод физического вытеснения тонкой кишки из зоны облучения в области малого таза. Модель фиксирующего устройства типа BellyBoard представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Модель устройства для иммобилизации пациента в прон-позиции типа BellyBoard

Устройство представляет собой деку, изготовленную, как правило, из упругого малодеформируемого материала, имеющую апертуру, которая позволяет силой тяжести вытеснить петли кишечника за пределы малого таза. Важным аспектом успешного применения данного устройства является оптимальное расположение пациента – нижняя граница апертуры должна находиться в проекции нижнего края крестцово-подвздошного сочленения [81]. Ограничением для иммобилизации пациента в прон-позиции может стать невозможность лежать на животе.

Ряд исследований доказывают, что иммобилизация в прон-позиции значительно уменьшает объем тонкой кишки, получающей предписанные дозы облучения. В проспективном исследовании группой ученых из Южной Кореи проведена оценка влияния положения пациента на изменение объема тонкой кишки, входящей в зону облучения, дополнительно оценивалось влияние степени наполнения мочевого пузыря [51]. Авторами работы сделаны выводы о том, что лечение в прон-позиции было эффективным с целью физического уменьшения объема тонкой кишки в области облучения. Одновременно с этим был продемонстрирован эффект в уменьшении облучаемого объема тонкой кишки в сочетании с контролируемым наполнением мочевого пузыря. Использование устройства BellyBoard и наполненного мочевого пузыря достоверно уменьшало объем облученной тонкой кишки при всех уровнях доз ($p < 0,05$).

Систематический обзор публикаций, касающихся влияния положения пациента на объем тонкой кишки, и связанной с этим частотой развития острой гастроинтестинальной токсичности при облучении малого таза, был проведен исследователями из Университета Groningen, Нидерланды [81]. Данные демонстрируют, что лечение в положении «лёжа на животе» может привести к уменьшению объема облучаемой тонкой кишки по сравнению с положением «лёжа на спине», но более значительное снижение объема тонкой кишки может быть достигнуто за счет дополнительного использования устройства типа BellyBoard как для методики планирования 3DCRT, так и для методики IMRT. Положение пациента во время сеансов лечения не влияло на покрытие предписанной дозой планируемого объема облучения (PTV) для больных раком прямой кишки.

В ряде исследований предпринимались попытки оценить оптимальную схему лечения в отношении как выбора положения пациента во время лечения, так и выбора методики облучения. Группа ученых из Австралии проанализировала планы лечения пациентов с МРРПК, которым проводилась неoadьювантная химиолучевая терапия [80]. В рамках предлучевой подготовки проводилась КТ-топометрия в положении «лёжа на животе», а затем в положении

«лёжа на спине». Были заполнены анкеты, оценивающие комфортность каждого варианта для пациента. Для каждого способа позиционирования были рассчитаны планы 3DCRT в СД 50,4 Гр (1,8 Гр за фракцию). Сравнивались параметры доза–объем с шагом 5 Гр для тонкой кишки, толстой кишки и стенки мочевого пузыря. Значения объемов тонкой кишки, получивших 5 Гр (V5), 10 Гр (V10), 15 Гр (V15) и 20 Гр (V20) были значительно выше в положении «лёжа на спине» (398, 366, 245, 151 см³ против 243, 213, 161, 122 см³ для положения «лёжа на животе» соответственно; $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,025$). Значения объемов толстой кишки, получивших 5 Гр (V5), 10 Гр (V10) и 15 Гр (V15) были значительно выше в положении «лёжа на спине» (266, 209, 147 см³ против 175, 139, 108 см³ в положении «лёжа на животе» соответственно; $p = 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,003$). Наблюдалась значительная разница в показателях комфорта в пользу положения «лёжа на спине» ($p = 0,015$). Авторы пришли к выводу, что значительное увеличение дозы на тонкую и толстую кишку наблюдалось при позиционировании в положении «лёжа на спине». Авторами сделано заключение, что лечение в положении «лёжа на животе» с использованием устройства типа BellyBoard и методики планирования 3DCRT достоверно снижало острую токсичность лучевой терапии. Оба варианта позиционирования соответствовали заданному покрытию РТV предписанными дозами. Положение «лёжа на спине» было более комфортно для пациента.

Исследователи из Университета Аризоны пришли к выводу, что лечение в положении «лёжа на животе» в сочетании с методикой IMRT последовательно уменьшает объем тонкой кишки, который получает широкий диапазон предписанных доз облучения [42]. Лечение в прон-позиции было связано со значительно меньшими объемами тонкой кишки, получающими >20 Гр в сравнении с положением «лёжа на спине». В среднем, положение «лёжа на животе» уменьшало объем тонкой кишки, получающий заданную дозу излучения на 28% по сравнению с положением «лёжа на спине». В этом исследовании дозовое покрытие мишени на протяжении всего курса лечения было одинаковым в обоих положениях со средней минимальной дозой на СТВ 88% от предписанной

дозы для положения «лёжа на животе» и 89% для положения «лёжа на животе» ($p=0,54$). Отклонения между запланированной и доставленной дозами на СТВ существенно не отличались в зависимости от способа позиционирования. Минимальная доза на СТВ при планировании для положения «лёжа на животе» составила 93,5%, для положения «лёжа на спине» – 91,6% ($p=0,154$). При лечении в положении «лёжа на спине» величина дозы на тонкую кишку была обратно пропорциональна степени заполненности мочевого пузыря ($p=0,001-0,013$; $p>0,15$ для положения «лёжа на животе»). Для 96% сеансов объем тонкой кишки, который получал расчетную дозу, отклонялся $>10\%$ от плана. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение в положение «лёжа на животе» с применением методики планирования IMRT с контролем визуализации (IGRT), является эффективным комбинированным методом, позволяющим снизить дозовую нагрузку на тонкую кишку.

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), благодаря своей способности обеспечивать конформный план лучевой терапии с высокими градиентами доз между облучаемым объемом и нормальными тканями, часто применяется при лечении различных злокачественных новообразованиях малого таза. На сегодняшний день ни одно исследование фазы III не задавалось целью оценить преимущество IMRT по сравнению с трехмерной конформной лучевой терапией (3DCRT) с точки зрения токсичности и исходов при химиолучевой терапии у больных с МРРПК. Однако было показано, что острая гастроинтестинальная токсичность, в частности диарея и энтероколит, имеют тесную взаимосвязь с расчетной дозовой нагрузкой и объемом облученной тонкой кишки [27]. Методика IMRT может рассматриваться как потенциальный стандарт для химиолучевой терапии у пациентов с МРРПК в отношении снижения дозовой нагрузки на тонкую кишку и мочевого пузыря, а также в отношении клинических доказательств снижения токсичности [49, 70].

В ретроспективном исследовании Memorial Sloan Kettering Cancer Center проанализированы результаты лечения 301 больного с МРРПК, которым проводилась неoadьювантная химиолучевая терапия (в средней СД 50 Гр) в

период с 2007 по 2014 год [63]. 203 пациента (67,4%) были пролечены методикой IMRT и 98 пациентов (32,6%) – методикой 3DCRT. Диарея 2 степени в группе пациентов 3DCRT отмечалась в 2 раза чаще по сравнению с группой IMRT (22% против 10%, $p=0,004$), также в группе 3DCRT риск развития диареи ≥ 3 степени был в 2,7 раза выше по сравнению с группой IMRT, даже после корректировки с учетом характеристик пациента и используемого химиотерапевтического препарата (OR 2,71, $p=0,01$). В группе IMRT реже отмечалась урогенитальная токсичность 2 степени (6% против 13% в группе 3DCRT, $p=0,04$), наблюдалась тенденция к снижению проктита 2 степени в группе IMRT (22% против 32% в группе 3DCRT, $p=0,07$). Авторы приходят к заключению, что применение методики IMRT способствует значительному снижению острой гастроинтестинальной токсичности 2 степени и острой урогенитальной токсичности 2 степени при проведении химиолучевой терапии у больных МРРПК.

В ретроспективном исследовании из University Medical Center Göttingen авторы сравнивали методики объемно-модулированной лучевой терапии (VMAT) и 3DCRT у пациентов, которым проводилась неoadъювантная химиолучевая терапия по поводу МРРПК [34]. В исследовании приняли участие 188 пациентов: дистанционное облучение малого таза 50,4/1,8Гр с использованием технологии VMAT проведено 81 пациенту, с использованием технологии 3DCRT – 107 пациентам. Лечение проводилось на фоне двух циклов 5-фторурацила в обеих группах. Лечение методикой VMAT существенно снизило острую лучевую токсичность ≥ 3 степени (5% в группе VMAT против 20% в группе 3DCRT ($p=0,0081$)) и позднюю лучевую токсичность ≥ 3 степени (6% в группе VMAT против 22% в группе 3DCRT ($p=0,0039$)). В отношении конкретных симптомов различия были обнаружены в дерматологической токсичности: в группе 3DCRT наблюдалась значительно более высокая доля кожных реакций ≥ 3 степени (7% в группе 3DCRT против 0% в группе VMAT ($p=0,019$)) и проктите (проктит ≥ 3 степени чаще наблюдался в группе 3DCRT 12% против 2% в группе VMAT ($p=0,0153$)).

Мета-анализ, проведенный группой ученых Сеульского национального медицинского университета, содержал результаты лечения 859 больных с МРРПК, большинству из которых (98,7%) проводилась неoadъювантная химиолучевая терапия [78]. Анализ результатов лечения показал, что методика IMRT значительно снижала острую лучевую токсичность по сравнению с методикой 3DCRT. В мета-анализе использование методики IMRT снижало общую острую гастроинтестинальную токсичность ≥ 2 степени, отдельно диарею и проктит (ORs 0,38, 0,32 и 0,60 соответственно; все $p < 0,05$) по сравнению с использованием методики 3DCRT. Объединенный анализ шести исследований показал, что у пациентов, лечение которых планировалось с использованием методики IMRT, наблюдалась более низкая частота острой гастроинтестинальной токсичности ≥ 3 степени, отдельно диареи и проктита (для всех $p < 0,05$).

В Кокрановской библиотеке представлен систематический обзор, посвященный оценке модифицируемых факторов, влияющих на снижение острых и поздних проявлений гастроинтестинальной токсичности при облучении малого таза [52]. В указанном обзоре проведен анализ 92 рандомизированных клинических исследований с участием более 10000 пациентов. Методика проведения лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией (3DCRT) может снизить частоту острой лучевой токсичности (ОР 0,48, ДИ 95% от 0,26 до 0,88; участники=444; исследования=4; $I^2=77\%$; доказательства низкой определенности) и поздней лучевой токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта ≥ 2 степени (ОР 0,37, 95% ДИ от 0,21 до 0,65; участники=332; исследования=2; $I^2=0\%$; доказательства низкой определенности).

В стремлении к снижению острой лучевой токсичности за счет более конформных планов IMRT и позиционирования в прон-позиции, не стоит забывать о необходимости определения оптимальной кратности визуального контроля во время сеансов лучевой терапии с целью достичь предписанного дозового покрытия PTV и CTV. Лучевая терапия с визуальным контролем (IGRT) реализуется различными доступными методами в зависимости от оснащенности

комплекса для проведения лучевой терапии. IGRT представляет собой сопоставление данных компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ) с данными КТ-изображений, используемых для планирования, либо плоских рентгенограмм с киловольтными (KV) или мегавольными (MV) изображениями с цифровыми реконструированными рентгенограммами с планирующих КТ-изображений [31]. Целью визуального контроля лечения является повышение точности определения мишени облучения для снижения возможного токсического воздействия на окружающие ткани и органы. Рутинное применение методик IMRT и VMAT, использующих линейные ускорители для создания трехмерной карты дозы облучения, специфичной для местоположения мишени, ее формы и характеристик движения, требует обязательного контроля IGRT. Помимо прочего, IGRT позволяет накапливать объем данных, получаемых на протяжении всего курса лечения. Эта информация позволяет проводить оценку межфракционных смещений и совершенствовать технологию проведения лучевой терапии [6, 60].

В настоящее время каждый центр лучевой терапии вправе самостоятельно определять кратность визуального контроля и величину отступов при переходе от STV к PTV на основе оценки погрешностей укладки пациентов во время сеансов лучевой терапии [21]. В ряде современных терапевтических аппаратов тоннельного типа контроль визуализации проводится в обязательном порядке перед каждым сеансом облучения.

Рутинная практика применения современных методик конформной лучевой терапии, таких как IMRT и VMAT, требует, помимо прочего, стабильную и воспроизводимую укладку пациента на лечебном столе линейного ускорителя. Точность позиционирования может быть дополнительно обеспечена иммобилизацией пациента при помощи индивидуального термопластического фиксатора («маски»). Термопластический фиксатор обеспечивает стабильную иммобилизацию пациента относительно лечебного стола, препятствует смещению тела пациента, а в случае облучения зоны малого таза – смещению передней брюшной стенки с избыточной подкожно-жировой клетчаткой у тучных

пациентов с высоким ИМТ. Ещё одним возможным вариантом иммобилизации пациента с целью обеспечения воспроизводимости укладки может быть способ позиционирования на лечебном столе при помощи индивидуально смоделированного вакуумного матраса.

1.4. Особенности применения фиксирующего устройства для иммобилизации пациента в прон-позиции

Важнейшим критерием проведения этапа лучевой терапии становится реализация модели максимальной эффективности при минимальной токсичности. При облучении злокачественных новообразований органов малого таза лимитирующими органами риска становятся тонкая кишка и мочевого пузыря, для которых определены «обязательные» и «идеальные» расчетные критерии дозовых нагрузок. Одной из ветвей научных изысканий на пути снижения лучевой токсичности стала задача физического вытеснения петель тонкой кишки из зоны облучения. Как уже было отмечено выше, устройство для иммобилизации в прон-позиции типа BellyBoard было предложено сравнительно давно, более 35 лет назад. На протяжении этого периода времени в мире проводились исследования с целью оценить влияние положения пациента во время лечения на частоту развития острой лучевой токсичности. В ряде исследований [53, 80, 81] было продемонстрировано достоверно значимое снижение частоты развития острой токсичности лучевой терапии у больных МРРПК при позиционировании в положении «лёжа на животе» по сравнению с позиционированием в положении «лёжа на спине». Проводились исследования по оценке точности и воспроизводимости укладки пациента на фиксирующем устройстве типа BellyBoard [23].

При позиционировании пациента относительно апертуры устройства типа BellyBoard важно определить оптимальное положение, при котором за счет силы тяжести происходит максимальное физическое вытеснение петель тонкой кишки из предполагаемой зоны облучения. Для унификации рекомендаций по укладке

пациента на устройстве BellyBoard предлагались различные варианты анатомических ориентиров для определения оптимального положения тела пациента относительно апертуры фиксирующего устройства. Анатомическим ориентиром может служить лонное сочленение, которое требуется совместить с наиболее выступающей частью деки BellyBoard. Однако этот анатомический ориентир не всегда позволяет оптимально расположить пациента на фиксирующем устройстве. В случае, когда позиционирование по приведенному алгоритму не позволяет в достаточной мере обеспечить вытеснение петель тонкой кишки из предполагаемой зоны облучения, проводится коррекция положения по КТ-топограмме путем смещения пациента вдоль деки BellyBoard с целью сопоставления верхней границы крестцово-подвздошного сочленения с наиболее выступающей частью фиксирующего устройства (Рисунок 2).



Совмещение выступающей части
BellyBoard
с лонным сочленением



Совмещение выступающей части
BellyBoard с верхним краем
крестцово-подвздошного сочленения

Рисунок 2 – Алгоритм определения оптимального положения пациента в прон-позиции на фиксирующем устройстве типа BellyBoard

В результате всестороннего анализа модифицируемых факторов риска, становится очевидным, что основными факторами, продемонстрировавшими доказанную эффективность в снижении острой токсичности лучевой терапии, являются: способ позиционирования пациента в прон-позиции на фиксирующем устройстве типа BellyBoard, планирование лучевой терапии с использованием методик IMRT и VMAT, сочетание прон-позиции и высоко конформных планов лечения.

В ряде приведенных исследований продемонстрировано снижение объема тонкой кишки, попадающей в зону облучения при позиционировании в положении «лёжа на животе» по сравнению с положением «лёжа на спине». Наряду с этим отсутствуют указания на технологию оконтуривания петель тонкой кишки (оконтуривание петель тонкой и толстой кишки по отдельности либо единым блоком), не конкретизируется оптимальное положение пациента относительно апертуры BellyBoard, не указаны рекомендованные отступы при переходе от СTV к РTV в зависимости от типа фиксирующего устройства и кратности визуального контроля во время сеансов лечения.

Таким образом, проблема выбора способа позиционирования, методики оконтуривания целевых объемов облучения и органов риска, предпочтительных технологий планирования лучевой терапии, оценки оптимальной кратности визуального контроля в зависимости от положения пациента во время сеансов лечения послужила основанием для проведения собственного исследования и разработки учебно-методического пособия по проведению лучевой терапии у больных раком прямой кишки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное нерандомизированное проспективное исследование, включавшее пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки, которым проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия.

Основным исследуемым показателем была острая лучевая токсичность, для которой статистическая гипотеза предполагала ее значимое снижение (для 3 степени и выше с 30% до 10%, для 2 степени с 70% до 40%) при использовании нового комплексного подхода в проведении химиолучевой терапии. Для остальных показателей: расчетных дозовых нагрузок на органы риска (тонкую кишку и мочевого пузыря) в зависимости от положения пациента во время лечения статистическая гипотеза предполагала снижение этих показателей при позиционировании пациента на новом фиксирующем устройстве. Для величин межфракционных смещений статистическая гипотеза не оценивалась.

Критерии включения: пациенты с морфологически верифицированным раком прямой кишки со стадиями заболевания I-IIIc (cT2-4bN0-2bM0) по классификации TNM8, которым проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия (курс дистанционной конформной лучевой терапии в РД 2 Гр до СД 46 Гр на зоны регионарного метастазирования и до СД 50-54 Гр на зону первичной опухоли с кратностью 5 дней в неделю на фоне химиотерапии фторпиримидинами). Критерии исключения: отсутствие морфологической верификации опухоли, предшествующее хирургическое лечение по поводу рака прямой кишки, короткий курс лучевой терапии в режиме РД 5 Гр за 5 фракций в течение 5 дней, отсутствие данных МРТ малого таза до лечения, первично-множественные синхронные злокачественные новообразования, пациенты с отдаленными метастазами (M1 по классификации TNM8).

С целью получения и первичной оценки материала для анализа была проведена выборка историй болезней пациентов, соответствующих критериям включения в исследование в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России и архиве ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, которым проводилась химиолучевая терапия в период с февраля 2019 г. по январь 2022 г. Сопоставление пациентов проходило на основании проведения химиолучевой терапии в анамнезе, периода лечения, цели химиолучевой терапии (неoadьювантная или адьювантная), разовой и суммарной дозы лучевой терапии, способа позиционирования пациента во время проведения лучевой терапии (позиционирование «лёжа на спине» или «лёжа на животе»), кратности визуального контроля во время лечения (перед каждым сеансом лечения или визуальный контроль только части сеансов лечения), лечебного учреждения, в котором проходило лечение и характера опухоли (первичная или рецидивная). Полученная информация заносилась в электронную базу данных.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, было проведено комплексное обследование перед началом курса неoadьювантной химиолучевой терапии. Диагноз рака прямой кишки ставился после морфологической верификации на основании материалов биопсии. Для оценки расстояния до дистального полюса опухоли от анального края, определения глубины врастания опухоли в стенку кишки и прилежащие структуры, а также для определения вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов, интра- и экстрамуральных сосудов, глубины инвазии в мезоректальную клетчатку и расстояния до мезоректальной фасции, вовлеченности циркулярного края резекции всем пациентам выполнялась МРТ органов малого таза (использование внутривенного контрастирования не было обязательным). Для исключения отдаленных метастазов в органы грудной клетки и в органы брюшной полости выполнялась КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Отобранные пациенты были распределены на три группы по способам позиционирования и методам визуального контроля во время лечения:

1) группа А – пациенты, пролеченные в положении «лёжа на спине» с визуальным контролем не менее 2 раз в неделю,

2) группа В – пациенты, пролеченные в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard с визуальным контролем не менее 2 раз в неделю,

3) группа С – пациенты, пролеченные в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard с визуальным контролем перед каждым сеансом лечения.

2.1. Топометрическая подготовка

Предлучевая топометрическая подготовка проводилась на мультиспиральных компьютерных томографах с шагом сканирования ≤ 5 мм. Верхняя граница зоны сканирования начиналась на уровне Th12 позвонка, нижняя граница располагалась на уровне средней трети бедренных костей, латеральная граница – границы тела пациента. Разметка проводилась после предварительного опорожнения прямой кишки, со средним наполнением мочевого пузыря, для чего рекомендовалось опорожнить мочевой пузырь за час до процедуры и выпить 500 мл воды. Подобный алгоритм требовалось соблюдать при лечении. Изоцентр располагался в центре облучаемого объема. На кожу больного наносили центральную и две боковых метки в области изоцентра в одной плоскости. Дополнительно уровень меток отмечали по линейке на фиксирующем приспособлении.

Полученные КТ-изображения импортировались в планирующую систему. С целью точного формирования объемов облучения, КТ-изображения сопоставлялись с диагностическими изображениями МРТ, для этой цели использовались T2-взвешенные последовательности. При наличии диагностического ПЭТ-КТ исследования выполнялось его совмещение с разметочными КТ-снимками.

2.2. Оконтуривание мишени и органов риска

Оконтуривание таргетных объемов облучения проводилось согласно рекомендациям RTOG0822 [44]. Подробное определение и описание таргетных объемов представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Определение и описание таргетных объемов облучения

Таргетный объем	Определение и описание
GTV (объем опухоли и поражённых лимфатических узлов)	<p>Первичная опухоль: вся окружность прямой кишки на протяжении, где определяется первичная опухоль. Также обязательно включает паратуморальные абсцессы, свищевые ходы.</p> <p>Регионарные лимфоузлы: включает в себя все лимфоузлы ≥ 1 см по короткой оси, МРТ/ПЭТ позитивные, либо лимфоузлы, поражение которых доказано морфологически.</p>
Клинический объем стандартного риска (CTV46)	<p>Включает в себя GTV с циркулярным отступом минимум 1 см, но исключать незатронутые кости, мышцы (если нет признаков распространения на указанные структуры), обязательно охватывать весь мезоректум, правые и левые внутренние подвздошные лимфоузлы, пресакральное пространство.</p> <p>Должен быть добавлен отступ 1-2 см в сторону поражённых органов при T4 опухолях.</p> <p>Краниальная граница обязательно включает мезоректум и отступ не менее 2 см выше границы макроскопического распространения опухоли и/или лимфатических узлов.</p> <p>Каудальная граница CTV должна распространяться на дно таза или, по крайней мере, на 2 см ниже макроскопической опухоли, но не переходя на ткани промежности.</p> <p>Для покрытия лимфоузлов должен быть сделан отступ 0,7 см вокруг подвздошных сосудов (за исключением мышц и костей)</p> <p>Для покрытия наружных подвздошных сосудов требуется дополнительная граница 1 см в переднем-боковом направлении.</p> <p>Любые соседние небольшие лимфоузлы должны быть включены.</p>

	<p>Спереди должен быть добавлен отступ 1-1,5 см на мочевой пузырь для учета изменений заполнения мочевого пузыря и прямой кишки (при отсутствии ежедневного визуального контроля).</p> <p>Также обязательно включают паратуморальные абсцессы, свищевые ходы с циркулярным отступом не менее 1 см, исключая непоражённые анатомические структуры.</p>
Клинический объем высокого риска (CTV50/CTV54)	<p>Включает в себя GTV с циркулярным отступом 2 см и должен включать в себя всю прямую кишку, мезоректальную клетчатку, пресакральное пространство в рамках циркулярного отступа, но исключает незатронутые кости, мышцы и окружающие органы (если нет признаков распространения на указанные структуры).</p> <p>Включает в себя GTV пораженных лимфоузлов с циркулярным отступом 1 см, но исключает незатронутые кости, мышцы (если нет признаков распространения на указанные структуры).</p> <p>Объём не должен выходить за пределы CTV46, его необязательно расширять до границ CTV46.</p>
Планируемый объем (PTV)	Каждый объем CTV + 0,7 см в вертикальном и продольном направлении, + 0,5 см в поперечном направлении.

Оконтуривание органов риска – петель тонкой кишки, мочевого пузыря, головок бедренных костей проводилось согласно RTOG atlas [40]. При этом петли тонкой кишки оконтуривались единым блоком (bowel bag) с верхней границей на 2 см выше уровня PTV.

Во всех группах планирование лучевой терапии осуществлялось при помощи техники IMRT/VMAT. Планирование последовательного «буста» осуществлялось при помощи техники 3DCRT (с использованием техники FiF (поле в поле), клиньев, а также комбинаций энергий, с целью снижения нагрузки на мочевой пузырь. При невозможности достичь оптимального распределения дозы в мишени и органах риска, для «буста» применялась техника IMRT/VMAT.

2.3. Критерии дозового распределения в мишени и критерии расчетных дозовых нагрузок на органы риска

Критерии дозового распределения в мишени (PTV) предписывались согласно протоколу RTOG0822 [44].

Обязательные критерии покрытия мишени:

$\geq 98\%$ PTV получает $\geq 90\%$ предписанной дозы

$\leq 15\%$ PTV получает $\geq 105\%$ предписанной дозы

$\leq 10\%$ PTV получает $\geq 110\%$ предписанной дозы

«Идеальные» критерии покрытия мишени

$\geq 98\%$ PTV получает $\geq 93\%$ предписанной дозы

$\leq 10\%$ PTV получает $\geq 105\%$ предписанной дозы

$\leq 5\%$ PTV получает $\geq 115\%$ предписанной дозы

Критерии расчетных дозовых нагрузок на органы риска оценивались согласно протоколу RTOG0822 [44] (Таблица 2).

Таблица 2 – Критерии расчетной дозовой нагрузки на органы риска

Органы риска	Обязательные критерии прохождения
Тонкая кишка	V35 < 230cc V40 < 130cc V45 < 90cc
Мочевой пузырь	V40 < 55% V45 < 30% Dmax < 50 Гр
Органы риска	«Идеальные» критерии прохождения
Тонкая кишка	V35 < 180cc V40 < 100cc V45 < 65 cc Dmax < 50 Гр
Мочевой пузырь	V40 < 40% V45 < 15% Dmax < 50 Гр

2.4. Методика проведение химиолучевой терапии, оценка острой лучевой токсичности

Дистанционная лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях электронов с использованием многолепестковых коллиматоров и динамических клиновидных фильтров с энергией фотонов 6 МэВ в режиме классического фракционирования дозы, всего 25-27 фракций в режиме 5 дней в неделю фракциями по 2 Гр до суммарной дозы 46 Гр на зону стандартного риска и последовательный «буст» до суммарной дозы 50 Гр на зону высокого риска. Суммарная доза на зону высокого риска эскалировалась до 54 Гр в случае Т4 опухолей и наличии положительно циркулярного края резекции (CRM+). Во всех случаях использовалась комбинация с химиотерапевтическим препаратом – капецитабин 825 мг/м^2 2 раза в сутки в дни лечения. Укладка больных на лечебном столе линейных ускорителей осуществлялась аналогично, как во время предлучевой топометрической подготовки. Визуальный контроль во время сеансов лечения (IGRT) в группе А и в группе В осуществлялся с помощью компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ) не реже 2 раз в неделю, в группе С осуществлялся с помощью планарных мегавольтных рентгенограмм (MVCT) перед каждым сеансом лечения.

Качество укладки пациентов во время проведения сеансов лучевой терапии оценивалось по величине межфракционных смещений путем исследования доступных в системе планирования данных о положениях терапевтического стола при визуальном контроле укладки и после совмещения по изображениям СВСТ / MVCT. Величина межфракционных смещений позволяет расчетным путем определить оптимальный отступ при переходе от СTV к РTV. Величины смещений для каждого направления (вертикальное, продольное, поперечное) определялись согласно разработанной van Herk [75] методике путем анализа систематической и случайной компонент смещения по данным IGRT.

Острая лучевая токсичность (гастроинтестинальная, урогенитальная и гематологическая) оценивалась по шкале СТСАЕ v5.0 [62].

2.5. Статистический анализ результатов

В исследовании пороговое значение p -value, ниже которого показатели считались статистически значимыми, было принято 0,05. Проверка на нормальность выполнялась по следующему алгоритму: предварительно данные проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро-Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$). В случае соответствия нормальному распределению описание и анализ выполнялись параметрическими методами. При распределении, отличном от нормального, описание и анализ выполнялись непараметрическими методами.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t -критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Для статистического анализа данных и построения диаграмм было использовано программное обеспечение STATTECH версия 3.1.4 (ООО “Статтех”, Россия).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика исследуемых групп

После обработки электронной базы данных отобраны и проанализированы 156 пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки, которым проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия. Пациенты были распределены на три группы в зависимости от варианта позиционирования и метода визуального контроля во время лечения:

- 48 пациентов в группу А (лечение в положении «лёжа на спине» с визуальным контролем не менее 2 раз в неделю),
- 52 пациента в группу В (лечение в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard с визуальным контролем не менее 2 раз в неделю),
- 56 пациентов в группу С (лечение в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard с визуальным контролем перед каждым сеансом лечения).

При сравнении пациентов по основным характеристикам, группы оказались сопоставимы по клиническим параметрам и характеристикам опухоли (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристики пациентов

Параметр	Группа А	Группа В	Группа С	p
Возраст, М ± SD	60 ± 13	62 ± 10	62 ± 10	0,671
Пол, n (%)				
женский	18 (37,5%)	23 (44,2%)	27 (48,2%)	0,543
мужской	30 (62,5%)	29 (55,8%)	29 (51,8%)	
ИМТ, Ме (Q ₁ – Q ₃)	24,73 (22,46 – 27,84)	26,51 (24,28 – 29,02)	25,88 (23,44 – 29,66)	0,084

сTNM8, n (%)				
I	5 (10,4)	6 (11,5)	8 (14,3)	0,512
IIA	7 (14,6)	2 (3,8)	6 (10,7)	
IIB	2 (4,2)	3 (5,8)	0 (0,0)	
IIC	2 (4,2)	1 (1,9)	1 (1,8)	
IIIA	5 (10,4)	2 (3,8)	5 (8,9)	
IIIB	18 (37,5)	21 (40,4)	24 (42,9)	
IIIC	9 (18,8)	17 (32,7)	12 (21,4)	
Локализация, n (%)				
нижнеампулярный	13 (27,1)	17 (32,7)	24 (42,9)	0,423
среднеампулярный	27 (56,2)	30 (57,7)	26 (46,4)	
верхнеампулярный	8 (16,7)	5 (9,6)	6 (10,7)	

3.2. Оценка клинического целевого объема (CTV), объемов органов риска, средних расчетных дозовых нагрузок на органы риска

Был проведен сравнительный анализ клинического целевого объема (CTV) в трёх группах, данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение клинического целевого объема (CTV) в группах

	Клинический целевой объем CTV, (см ³)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа А	915,2	815,0 – 1061,7	48	p Группа В–Группа А =0,014
Группа В	820,3	710,1 – 917,1	52	
Группа С	841,0	770,2 – 995,3	56	

Согласно полученным данным при сравнении клинического целевого объема (СТV) в трёх группах были выявлены существенные различия ($p=0,018$): в группе А при позиционировании пациентов в положении «лёжа на спине» медиана клинического целевого объема была достоверно выше по сравнению с группами В и С при позиционировании пациентов в положении «лёжа на животе». Графическая интерпретация представлена на рисунке 3.

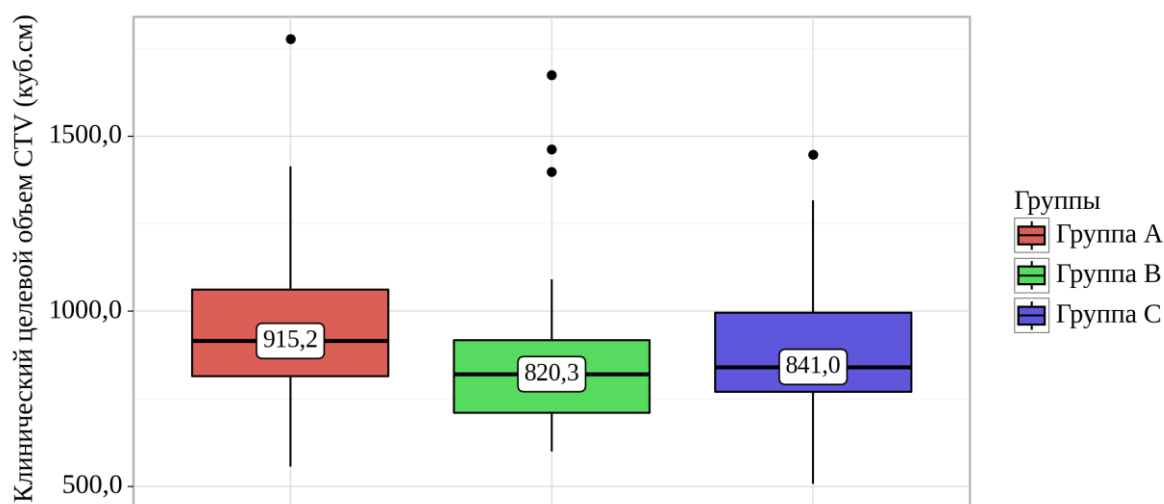


Рисунок 3 – Анализ клинического целевого объема СТV в группах

Был проведен анализ оконтуренного объема тонкой кишки в трёх группах, данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение оконтуренного объема тонкой кишки в группах

	Объем тонкой кишки, (см ³)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа А	774,8	568,1 – 1049,0	48	<0,001 P Группа С–Группа А
Группа В	803,1	620,3 – 1211,5	52	
Группа С	1814,2	1396,8 – 2025,4	56	<0,001 P Группа С–Группа В

При сопоставлении оконтуренных объемов тонкой кишки в трёх группах были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Графическая интерпретация отображена на рисунке 4.

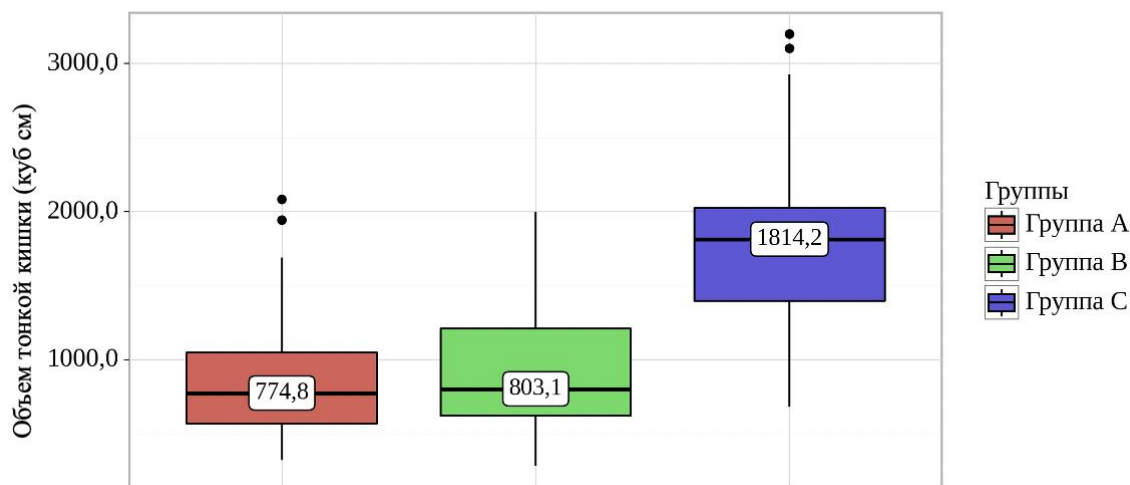


Рисунок 4 – Анализ оконтуренного объема тонкой кишки в группах

Обращает на себя внимание тот факт, что в группах В и С, в которых пациенты позиционировались одинаково в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard, оконтуренные объемы тонкой кишки отличаются более чем в 2 раза.

Был проведен анализ оконтуренного объема мочевого пузыря в трёх группах, данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Анализ оконтуренного объема мочевого пузыря в группах

	Объем мочевого пузыря, (см ³)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа А	98,5	81,4 – 137,8	48	0,044
Группа В	122,7	91,6 – 167,1	52	
Группа С	127,1	90,0 – 198,0	56	

В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении оконтуренного объема мочевого пузыря в трёх группах были установлены

существенные различия ($p=0,044$). Графическая интерпретация отображена на рисунке 5.

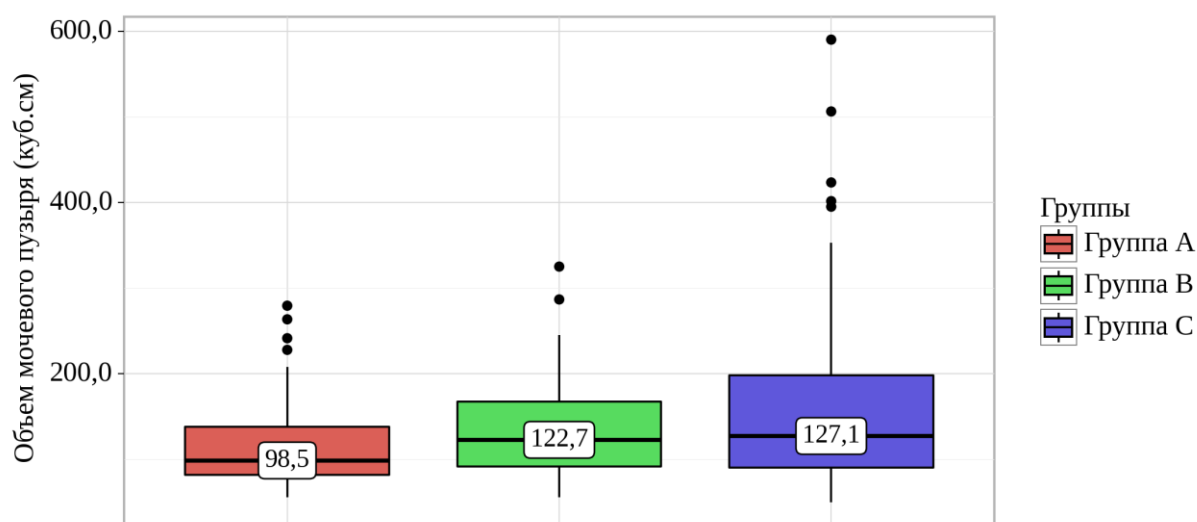


Рисунок 5 – Анализ оконтуренного объема мочевого пузыря в группах

Проведен анализ средней расчетной дозы на тонкую кишку в трёх группах, данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Анализ средней расчетной дозы на тонкую кишку в группах

	Средняя расчетная доза на тонкую кишку, (Гр)			p
	M ± SD	95% ДИ	n	
Группа А	24,81 ± 7,56	22,62 – 27,01	48	<0,001 p Группа А – Группа В =0,001
Группа В	18,71 ± 5,85	17,08 – 20,33	52	
Группа С	14,40 ± 5,35	12,97 – 15,83	56	p Группа В – Группа С =0,001

При оценке средней расчетной дозы на тонкую кишку в группах были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Графическая интерпретация представлена на рисунке 6.

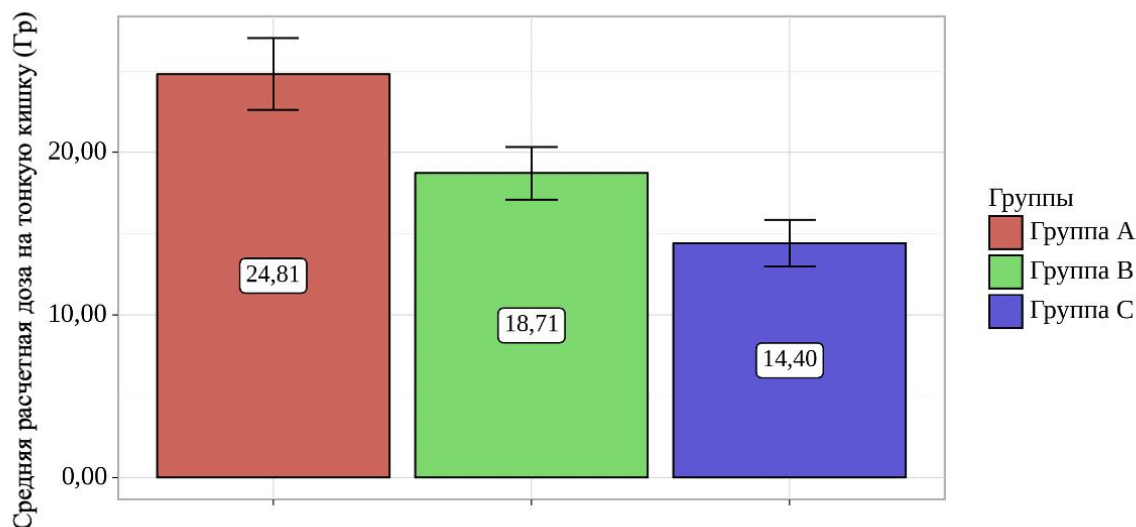


Рисунок 6 – Анализ средней расчетной дозы на тонкую кишку

Проведен анализ средней расчетной дозы на мочевой пузырь в трёх группах, данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Анализ средней расчетной дозы на мочевой пузырь в группах

Категории	Средняя расчетная доза на мочевой пузырь, (Гр)			p
	M ± SD	95% ДИ	n	
Группа А	32,92 ± 5,42	31,35 – 34,49	48	<0,001 p Группа А – Группа В
Группа В	26,10 ± 6,91	24,18 – 28,03	52	
Группа С	27,20 ± 5,57	25,70 – 28,69	56	p Группа А – Группа С =0,001

В результате сопоставления средней расчетной дозы на мочевой пузырь в группах были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Графическая интерпретация представлена на рисунке 7.

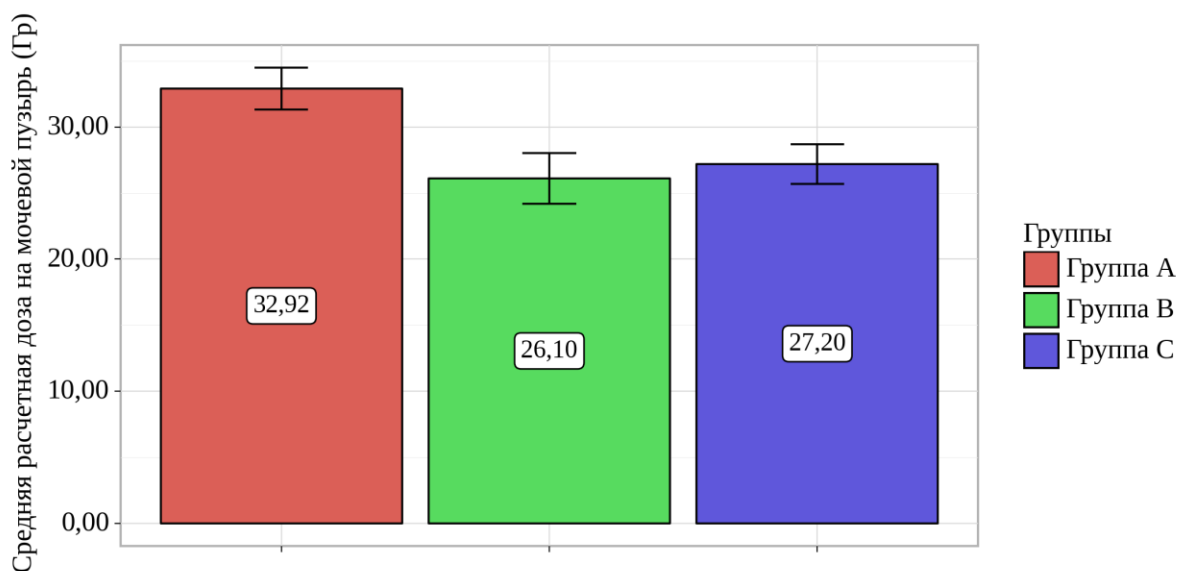


Рисунок 7 – Анализ средней расчетной дозы на мочевой пузырь в группах

Необходимо отметить, что в группе А по сравнению с группами В и С, расчетные дозы на тонкую кишку и мочевой пузырь оказались самыми высокими.

3.3. Анализ расчетных дозовых нагрузок на органы риска в зависимости от положения пациента

С целью проведения анализа влияния положения пациента на величины расчетных дозовых нагрузок на органы риска, все пациенты были разделены на две группы в зависимости от способа позиционирования: в положении «лёжа на спине» и в положении «лёжа на животе».

Был выполнен анализ объемов тонкой кишки для расчетных доз 35 Гр (V35), 40 Гр (V40), 45 Гр (V45) в зависимости от положения пациента на лечебном столе. Сводные данные представлены в таблице 9.

Согласно полученным данными для обоих способов позиционирования установлены статистически значимые различия в объемах тонкой кишки, получающих соответствующие дозы (для V35 $p < 0,001$, для V40 $p = 0,001$, для V45 $p < 0,001$). В группе пациентов с вариантом позиционирования в положении «лёжа

на животе» объемы тонкой кишки, получающих расчетные дозы 35, 40 и 45 Гр оказались достоверно ниже в сравнении с группой пациентов с вариантом позиционирования в положении «лёжа на спине».

Таблица 9 – Анализ расчетной дозовой нагрузки на тонкую кишку в зависимости от положения

Показатели	Категории	Данные			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
V35 тонкой кишки, (см ³)	в положении лёжа на спине	185,70 ± 51,74	170,67 – 200,72	48	<0,001
	в положении лёжа на животе	147,30 ± 88,23	130,47 – 164,13	108	
V40 тонкой кишки, (см ³)	в положении лёжа на спине	121,55	90,05 – 170,34	48	0,001
	в положении лёжа на животе	86,15	49,07 – 131,81	108	
V45 тонкой кишки, (см ³)	в положении лёжа на спине	76,66	60,98 – 89,46	48	<0,001
	в положении лёжа на животе	41,19	18,76 – 75,11	108	

Был выполнен анализ объемов мочевого пузыря для расчетных доз 40 Гр (V40) и 45 Гр (V45) в зависимости от положения пациента на лечебном столе. Сводные данные представлены в таблице 10.

Согласно представленным данным для обоих способов позиционирования установлены статистически значимые различия в объемах мочевого пузыря, получающих соответствующие дозы (для V40 p<0,001, для V45 p<0,001). В группе пациентов с вариантом позиционирования в положении «лёжа на животе» объемы мочевого пузыря, получающих расчетные дозы 40 и 45 Гр оказались достоверно ниже в сравнении с группой пациентов с вариантом позиционирования в положении «лёжа на спине».

Таблица 10 – Анализ расчетной дозовой нагрузки на мочевой пузырь в зависимости положения пациента

Показатели	Категории	Данные			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
V40 мочевого пузыря, (%)	в положении лёжа на спине	31,54	27,04 – 40,19	48	<0,001
	в положении лёжа на животе	25,21	17,33 – 31,07	108	
V45 мочевого пузыря, (%)	в положении лёжа на спине	16,29	12,53 – 22,11	48	<0,001
	в положении лёжа на животе	11,30	5,47 – 15,13	108	

Была проведена оценка объемов тонкой кишки для расчетных доз 35 Гр (V35), 40 Гр (V40), 45 Гр (V45) на соответствие обязательным критериями дозовых нагрузок (критерии доза-объем) в зависимости от варианта позиционирования пациента. Сводные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Анализ соответствия расчетных критериев для объемов тонкой кишки V35, V40 и V45 обязательным критериям дозовых нагрузок

Показатели	Категории	Позиционирование, n (%)		p
		в положении лёжа на спине	в положении лёжа на животе	
Ограничения для V35 тонкой кишки, (см ³)	превышает 230	13 (43,3)	17 (56,7)	0,013 P Превышает 230 – Не превышает 180 =0,049 P В пределах от 230 до 180 – Не превышает 180 =0,037
	в пределах от 230 до 180	13 (46,4)	15 (53,6)	
	не превышает 180	22 (22,4)	76 (77,6)	
Ограничения для V40 тонкой кишки, (см ³)	превышает 130	13 (32,5)	27 (67,5)	0,002 P В пределах от 130 до 100 – Не превышает 100 <0,001
	в пределах от 130 до 100	18 (54,5)	15 (45,5)	
	не превышает 100	17 (20,5)	66 (79,5)	

Ограничения для V40 тонкой кишки, (см ³)	превышает 130	13 (32,5)	27 (67,5)	P В пределах от 130 до 100 – Не превышает 100 <0,001
	в пределах от 130 до 100	18 (54,5)	15 (45,5)	
	не превышает 100	17 (20,5)	66 (79,5)	
Ограничения для V45 тонкой кишки, (см ³)	превышает 90	12 (38,7)	19 (61,3)	P Превышает 90 – Не превышает 65 =0,022 P В пределах от 90 до 65 – Не превышает 65 <0,001
	в пределах от 90 до 65	21 (60,0)	14 (40,0)	
	не превышает 65	15 (16,7)	75 (83,3)	

Исходя из полученных данных, при сопоставлении объемов тонкой кишки для расчетных доз 35 Гр (V35), 40 Гр (V40), 45 Гр (V45) на соответствие обязательным критериям, были выявлены статистически значимые различия при позиционировании пациента в положении «лёжа на спине» и в положении «лёжа на животе» (для V35 $p=0,013$, для V40 $p=0,002$, для V45 $p<0,001$ соответственно).

Была проведена оценка объемов мочевого пузыря для расчетных доз 40 Гр (V40) и 45 Гр (V45) на соответствие обязательным критериям дозовых нагрузок (критерии доза-объем) в зависимости от положения пациента на лечебном столе. Сводные данные представлены в таблице 12.

Исходя из полученных данных, при сопоставлении объемов мочевого пузыря для расчетной дозы 45 Гр (V45) на соответствие обязательным критериям были выявлены статистически значимые различия для позиционирования пациента в положении «лёжа на спине» и в положении «лёжа на животе» ($p<0,001$).

При сопоставлении объемов мочевого пузыря для расчетной дозы 40 Гр (V40) на соответствие обязательным критериям нам не удалось установить

статистически значимых различий в зависимости от способа позиционирования ($p=0,134$).

Таблица 12 – Анализ соответствия расчетных критериев для объемов мочевого пузыря V40 и V45 обязательным критериям дозовых нагрузок

Показатели	Категории	Позиционирование, n (%)		p
		в положении лёжа на спине	в положении лёжа на животе	
Ограничения для V40 мочевого пузыря, (%)	превышает 55	3 (60,0)	2 (40,0)	0,134
	в пределах от 55 до 40	9 (42,9)	12 (57,1)	
	не превышает 40	36 (27,7)	94 (72,3)	
Ограничения для V45 мочевого пузыря, (%)	превышает 30	7 (46,7)	8 (53,3)	$<0,001$ P Превышает 30 – Не превышает 15 =0,014 P В пределах от 30 до 15 – Не превышает 15 $<0,001$
	в пределах от 30 до 15	25 (56,8)	19 (43,2)	
	не превышает 15	16 (16,5)	81 (83,5)	

3.4. Анализ межфракционных смещений во время сеансов лучевой терапии и определение отступов при переходе от CTV к PTV

Анализ межфракционных смещений с целью определения расчетных отступов для перехода от CTV к PTV в трёх группах проводился по методике van Herk для каждого направления (передне-заднего (вертикального), кранио-каудального (продольного), латерального (поперечного) путем анализа систематической и случайной компонент смещения по данным СВСТ или MVCT.

Была выполнена оценка среднего количества визуализаций СВСТ и MVCT в трёх группах, данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Анализ количества визуализаций СВСТ и MVCT в группах

	Общее количество визуализаций СВСТ и MVCT		
	M ± SD	95% ДИ	n
Группа А	11 ± 1	11 – 11	48
Группа В	11 ± 1	11 – 11	52
Группа С	26 ± 1	26 – 27	56

Были проанализированы данные визуального контроля укладки пациентов во время проведения лучевой терапии: в группе А – 526 сеансов лечения путем анализа изображений СВСТ, в группе В – 583 сеансов лечения путем анализа изображений СВСТ, в группе С – 1472 сеансов лечения путем анализа изображений MVCT.

Результаты анализа межфракционных смещений и расчетных отступов для перехода от СТВ к РТВ по методике van Herk в трёх группах представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Анализ межфракционных смещений и расчетных отступов для перехода от СТВ к РТВ в группах

Группа А			
Параметр, [см]	Направление		
	вертикальное	продольное	поперечное
Средняя погрешность укладки в популяции (Мпоп)	0,39	0,40	0,36
Систематическая погрешность в популяции (Σукладки)	0,12	0,14	0,13
Случайная ошибка в популяции (σукладки)	0,26	0,31	0,26
Отступ для перехода от СТВ к РТВ	0,48	0,56	0,51
Группа В			
Параметр, [см]	Направление		
	вертикальное	продольное	поперечное
Средняя погрешность укладки в популяции (Мпоп)	0,56	0,47	0,48

Систематическая погрешность в популяции (Σ укладки)	0,25	0,20	0,18
Случайная ошибка в популяции (σ укладки)	0,36	0,35	0,36
Отступ для перехода от CTV к PTV	0,87	0,73	0,69
Группа С			
Параметр, [см]	Направление		
	вертикальное	продольное	поперечное
Средняя погрешность укладки в популяции (Mпоп)	0,41	0,39	0,37
Систематическая погрешность в популяции (Σ укладки)	0,11	0,12	0,09
Случайная ошибка в популяции (σ укладки)	0,25	0,58	0,25
Отступ для перехода от CTV к PTV	0,45	0,70	0,41

Проанализированы данные расчетных отступов для перехода от CTV к PTV в зависимости от пола и ИМТ пациента. Прямой корреляции между полом, ИМТ и значениями смещений пациента во время лечения выявлено не было. Сохранялась тенденция к уменьшению смещений в продольном и поперечном направлениях для женского пола по сравнению с мужским полом при позиционировании в положении «лёжа на животе» (0,66 и 0,62 по сравнению с 0,82 и 0,70, соответственно) без установленной статистической значимости.

3.4. Оценка острой токсичности химиолучевой терапии

Был проведен анализ частоты возникновения острой токсичности химиолучевой терапии в трёх группах; данные представлены в таблице 15.

При анализе частоты возникновения острой токсичности химиолучевой терапии в трёх группах пациентов не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,820$).

Таблица 15 – Частота возникновения острой токсичности химиолучевой терапии в группах

	Острая лучевая токсичность, n (%)		p
	не наблюдалась	наблюдалась	
Группа А	14 (27,5)	34 (32,4)	0,820
Группа В	18 (35,3)	34 (32,4)	
Группа С	19 (37,3)	37 (35,2)	

Был проведен сравнительный анализ частоты возникновения острой гастроинтестинальной, урогенитальной и гематологической токсичности химиолучевой терапии в трёх группах, сводные данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительный анализ частоты возникновения острой токсичности химиолучевой терапии в группах

Показатель		Группы			p
		Группа А	Группа В	Группа С	
Острая гастроинтестинальная токсичность, n (%)	0 степень	21 (43,8)	26 (50,0)	26 (46,4)	0,345
	1 степень	5 (10,4)	4 (7,7)	6 (10,7)	
	2 степень	15 (31,2)	18 (34,6)	23 (41,1)	
	3 степень	7 (14,6)	4 (7,7)	1 (1,8)	
Острая урогенитальная токсичность, n (%)	0 степень	39 (81,2)	46 (88,5)	48 (85,7)	0,175
	1 степень	3 (6,2)	5 (9,6)	6 (10,7)	
	2 степень	6 (12,5)	1 (1,9)	2 (3,6)	
Острая гематологическая токсичность, n (%)	0 степень	32 (66,7)	35 (67,3)	38 (67,9)	0,752
	1 степень	10 (20,8)	12 (23,1)	15 (26,8)	
	2 степень	6 (12,5)	5 (9,6)	3 (5,4)	

При анализе частоты возникновения острой гастроинтестинальной, урогенитальной и гематологической токсичности в группах пациентов не удалось

установить статистически значимых различий ($p=0,345$, $p=0,175$, $p=0,752$ соответственно). Во всех группах чаще всего регистрировалась острая гастроинтестинальная токсичность 1-2 степени, при этом не было зарегистрировано ни одного случая гастроинтестинальной токсичности ≥ 4 степени. Во всех группах чаще регистрировалась острая урогенитальная токсичность 1 степени, при этом не было зарегистрировано ни одного случая урогенитальной токсичности ≥ 3 степени. Во всех группах чаще всего отмечалась острая гематологическая токсичность 1 степени, при этом не было зафиксировано ни одного случая гематологической токсичности ≥ 3 степени.

Был выполнен анализ частоты возникновения острой гастроинтестинальной, урогенитальной и гематологической токсичности в зависимости от стадии заболевания, по результатам анализа не удалось выявить значимых различий ($p=0,199$, $p=0,794$, $p=0,132$ соответственно). Однако стоит отметить, что острая гастроинтестинальная токсичность чаще регистрировалась у больных со стадиями заболевания по классификации TNM8 IIС и IIIС, что соответствует стадиям T4bN0 и T4bN1-2b/T4aN2a/T3-4aN2b. Острая гастроинтестинальная токсичность 2 степени чаще возникала у больных со стадиями заболевания по классификации TNM8 IIIА, IIIВ и IIIС, что соответствует стадиям T1-2N1/T1N2a, T3-4aN1/T2-3N2a и T4bN1-2b/T4aN2a/T3-4aN2b. Острая гастроинтестинальная токсичность 3 степени чаще возникала у больных со стадиями заболевания по классификации TNM8 I и IIС, что соответствует стадиям T2N0 и T4bN0. При этом важно отметить, что показания к неoadъювантной химиолучевой терапии имеют больные со стадией по классификации TNM8 T2N0 при локализации опухоли только в нижеампулярном отделе прямой кишки.

Был проведен анализ частоты возникновения диареи и проктита в зависимости от стадии заболевания. Исходя из полученных данных при оценке диареи в зависимости от стадии заболевания, нами были выявлены статистически значимые различия ($p=0,024$). Диарея регистрировалась у половины больных со стадией заболевания I по классификации TNM8 достоверно чаще, чем при иных

стадиях заболевания, причем у 40% больных развилась диарея 3 степени. При этом необходимо отметить, что у больных со стадией заболевания I по классификации TNM8 опухоль локализовалась только в нижеампулярном отделе прямой кишки. Одновременно с этим диарея ни разу не регистрировалась у больных со стадией заболевания IIС по классификации TNM8.

Был проведен анализ частоты возникновения острой гастроинтестинальной, урогенитальной и гематологической токсичности в зависимости от локализации опухоли. Сводные данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Анализ острой гастроинтестинальной, урогенитальной и гематологической токсичности в зависимости от локализации опухоли

Показатель		Локализация опухоли			р
		нижеампулярный отдел	среднеампулярный отдел	вышеампулярный отдел	
Острая гастроинтестинальная токсичность, n (%)	0 степень	21 (38,9)	44 (53,0)	8 (42,1)	0,046
	1 степень	3 (5,6)	7 (8,4)	5 (26,3)	
	2 степень	23 (42,6)	27 (32,5)	6 (31,6)	
	3 степень	7 (13,0)	5 (6,0)	0 (0,0)	
Острая урогенитальная токсичность, n (%)	0 степень	48 (88,9)	72 (86,7)	13 (68,4)	0,088
	1 степень	3 (5,6)	6 (7,2)	5 (26,3)	
	2 степень	3 (5,6)	5 (6,0)	1 (5,3)	
Острая гематологическая токсичность, n (%)	0 степень	40 (74,1)	55 (66,3)	10 (52,6)	0,482
	1 степень	11 (20,4)	20 (24,1)	6 (31,6)	
	2 степень	3 (5,6)	8 (9,6)	3 (15,8)	

В результате анализа острой гастроинтестинальной токсичности в зависимости от локализации опухоли, нами были выявлены статистически значимые различия ($p=0,046$), при анализе острой урогенитальной и гематологической токсичности в зависимости от локализации опухоли значимых

различий выявлено не было ($p=0,088$ и $p=0,482$ соответственно). Острая гастроинтестинальная токсичность 2 степени достоверно чаще встречалась при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, при этом у пациентов с локализацией опухоли в вышеампулярном отделе прямой кишки достоверно чаще регистрировалась гастроинтестинальная токсичность 1 степени и не было зарегистрировано случаев гастроинтестинальной токсичности 3 степени. Острая урогенитальная токсичность чаще регистрировалась у больных с локализацией опухоли в вышеампулярном отделе прямой кишки без достоверно значимой разницы.

Проведенный анализ случаев развития диареи в зависимости от локализации опухоли выявил статистически значимые различия ($p<0,001$). Диарея возникала достоверно чаще при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки (49,3%) по сравнению со среднеампулярным и вышеампулярным отделами прямой кишки (22,9% и 26,3% соответственно). Диарея 3 степени регистрировалась только при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки (11,1%).

Проведенный анализ частоты развития лучевого проктита в зависимости от локализации опухоли выявил статистически значимые различия ($p<0,005$). Лучевой проктит возникал достоверно чаще при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки (49,1%) по сравнению со среднеампулярным и вышеампулярным отделами прямой кишки (20,5% и 26,3% соответственно). Лучевой проктит 3 степени регистрировался в 1 случае (1,9%) только при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки.

Был выполнен анализ частоты возникновения острой гастроинтестинальной токсичности в зависимости от величины клинического целевого объема (CTV), данные представлены в таблице 18.

Проведенный анализ частоты развития острой гастроинтестинальной токсичности в зависимости от величины клинического целевого объема (CTV) не выявил статистически значимых различий ($p=0,061$).

Таблица 18 – Анализ частоты возникновения острой гастроинтестинальной токсичности в зависимости от величины СТВ

Клинический целевой объем (СТV), (см ³)	Острая гастроинтестинальная токсичность, n (%)		p
	не наблюдалась	наблюдалась	
Me (Q ₁ – Q ₃) 861,6 (638,1 – 1085,1)	73 (46,8)	83 (53,2)	0,061

Был выполнен анализ частоты возникновения острой гастроинтестинальной, урогенитальной и гематологической токсичности в зависимости от способа позиционирования пациента, данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Анализ острой гастроинтестинальной, урогенитальной и гематологической токсичности в зависимости от способа позиционирования пациента

Показатель		Позиционирование		p
		в положении лёжа на спине	в положении лёжа на животе	
Острая гастроинтестинальная токсичность, n (%)	0 степень	21 (43,8)	52 (48,1)	0,181
	1 степень	5 (10,4)	10 (9,3)	
	2 степень	15 (31,2)	41 (38,0)	
	3 степень	7 (14,6)	5 (4,6)	
Острая урогенитальная токсичность, n (%)	0 степень	39 (81,2)	94 (87,0)	0,046
	1 степень	3 (6,2)	11 (10,2)	
	2 степень	6 (12,5)	3 (2,8)	
Острая гематологическая токсичность, n (%)	0 степень	32 (66,7)	73 (67,6)	0,547
	1 степень	10 (20,8)	27 (25,0)	
	2 степень	6 (12,5)	8 (7,4)	

При сравнении острой гастроинтестинальной и гематологической токсичности в зависимости от способа позиционирования пациента, не удалось установить статистически значимых различий для положения «лёжа на спине» и для положения «лёжа на животе» ($p=0,181$, $p=0,547$ соответственно).

Согласно представленной таблице при сравнении острой урогенитальной токсичности в зависимости от положения пациента были установлены статистически значимые различия ($p=0,046$) в пользу положения «лёжа на животе». В положении «лёжа на спине» острая урогенитальная токсичность регистрировалась достоверно чаще по сравнению с положением «лёжа на животе», причем преобладал острый лучевой цистит 2 степени. Графическая интерпретация представлена на рисунке 8.

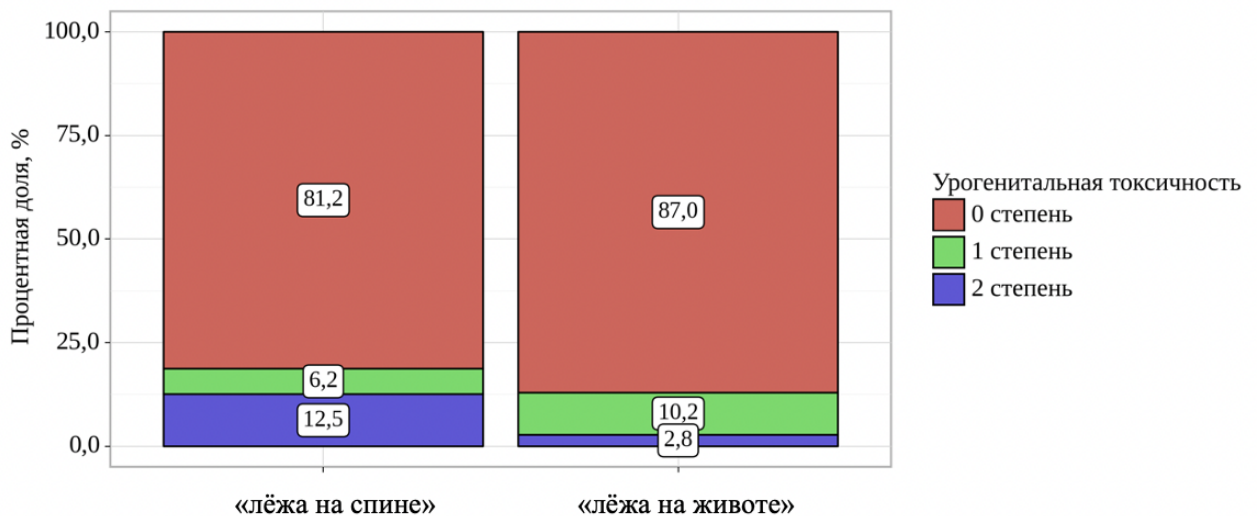


Рисунок 8 – Анализ острой урогенитальной токсичности (цистита) в зависимости от варианта позиционирования пациента

Проведен сравнительный анализ частоты возникновения острого лучевого энтероколита в зависимости от способа позиционирования пациента, данные представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Анализ частоты развития острого лучевого энтероколита в зависимости от способа позиционирования пациента

Показатель		Позиционирование		р
		в положении лёжа на спине	в положении лёжа на животе	
Острый лучевой энтероколит, n (%)	0 степень	31 (64,6)	80 (74,1)	0,053
	2 степень	12 (25,0)	26 (24,1)	
	3 степень	5 (10,4)	2 (1,9)	

При сравнении частоты развития острого лучевого энтероколита в зависимости от способа позиционирования пациента во время лечения не удалось установить статистически значимых различий для положения «лёжа на спине» и для положения «лёжа на животе» ($p=0,053$). Графическая интерпретация представлена на рисунке 9.

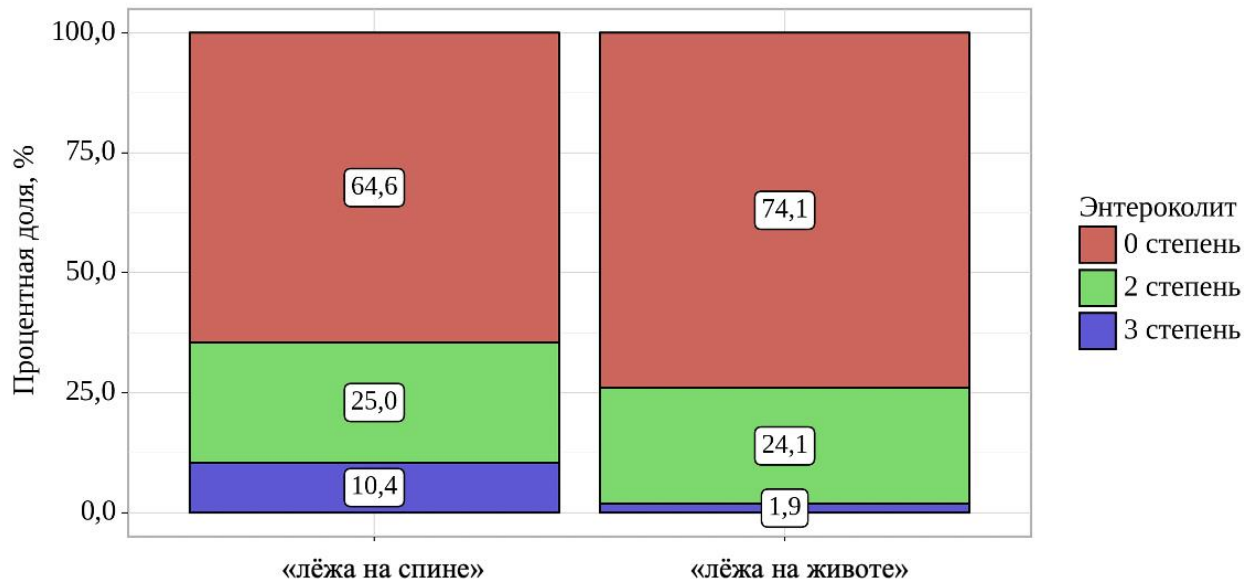


Рисунок 9 – Анализ частоты развития лучевого энтероколита в зависимости от способа позиционирования пациента

Принимая во внимание тенденцию к появлению статистической значимости влияния положения пациента на частоту развития острого лучевого энтероколита,

был выполнен анализ влияния способа позиционирования на развитие острого лучевого энтероколита 2 степени и 3 степени суммарно и по отдельности, сводные данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Анализ частоты развития острого лучевого энтероколита 2 степени, 2-3 степени и 3 степени в зависимости от способа позиционирования

Показатель		Позиционирование		p
		в положении лёжа на спине	в положении лёжа на животе	
2 степень острого лучевого энтероколита, n (%)	отсутствие	36 (75,0)	82 (75,9)	0,901
	наличие	12 (25,0)	26 (24,1)	
2-3 степень острого лучевого энтероколита, n (%)	отсутствие	31 (64,6)	80 (74,1)	0,227
	наличие	17 (35,4)	28 (25,9)	
3 степень острого лучевого энтероколита, n (%)	отсутствие	43 (89,6)	106 (98,1)	0,029
	наличие	5 (10,4)	2 (1,9)	

Так, при оценке влияния способа позиционирования пациента на развитие острого лучевого энтероколита 2 степени не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,901$). Шансы развития острого лучевого энтероколита 2 степени при позиционировании в положении «лёжа на животе» были в 1,1 раза ниже по сравнению с позиционированием в положении «лёжа на спине», различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,951; 95% ДИ: 0,432 – 2,092).

При анализе влияния варианта позиционирования пациента на развитие острого лучевого энтероколита 2-3 степени также не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,227$). Шансы развития острого лучевого энтероколита 2-3 степени при позиционировании в положении «лёжа на животе» были в 1,6 раза ниже по сравнению с позиционированием в положении «лёжа на спине», различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,638; 95% ДИ: 0,307 – 1,326).

Согласно полученным данным при оценке влияния варианта позиционирования пациента на развитие острого лучевого энтероколита 3 степени, были установлены существенные различия ($p=0,029$). Шансы развития острого лучевого энтероколита 3 степени при позиционировании в положении «лёжа на животе» были в 6,2 раза ниже по сравнению с позиционированием в положении «лёжа на спине», различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,162; 95% ДИ: 0,030 – 0,869). Графическая интерпретация данных отображена на рисунке 10.

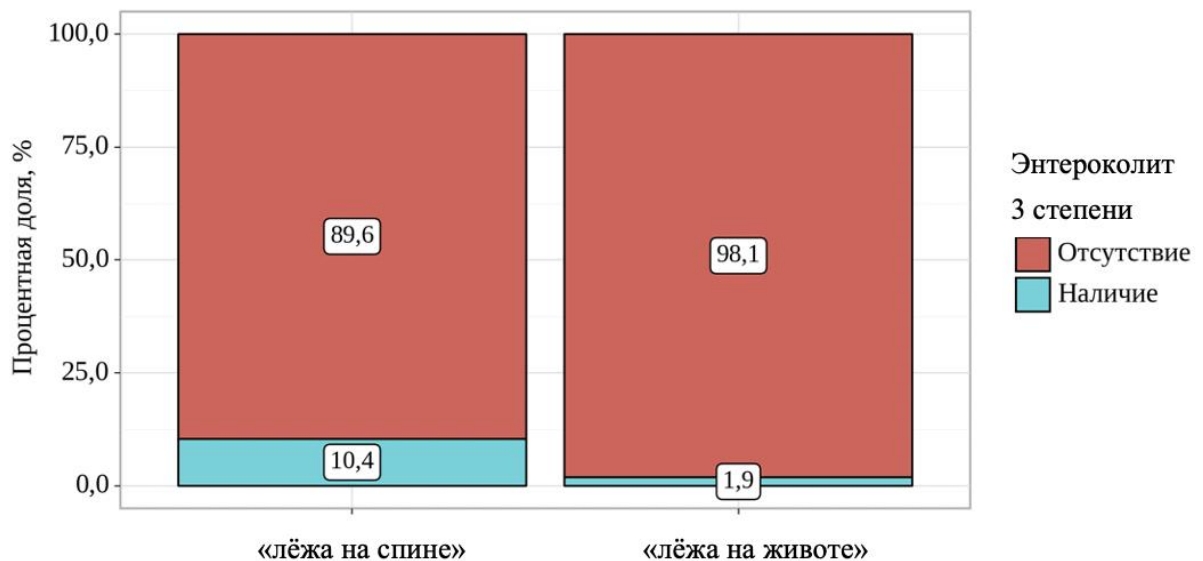


Рисунок 10 – Анализ частоты развития острого лучевого энтероколита 3 степени в зависимости от варианта позиционирования пациента

Проведен сравнительный анализ частоты возникновения острого лучевого цистита в зависимости от способа позиционирования пациента, дополнительно оценена частота возникновения острого лучевого цистита 2 степени, сводные данные представлены в таблице 22.

При оценке влияния способа позиционирования пациента на развитие острого лучевого цистита не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,055$). Принимая во внимание тенденцию к появлению статистической

значимости влияния положения пациента на частоту развития острого лучевого цистита был отдельно выполнен анализ влияния варианта позиционирования пациента на развитие острого лучевого цистита 2 степени.

Таблица 22 – Анализ частоты развития острого лучевого цистита в зависимости от способа позиционирования пациента

Показатель		Позиционирование		p
		в положении лёжа на спине	в положении лёжа на животе	
Острый лучевой цистит суммарно, n (%)	0 степень	38 (79,2)	94 (87,0)	0,055
	1 степень	4 (8,3)	11 (10,2)	
	2 степень	6 (12,5)	3 (2,8)	
2 степень острого лучевого цистита, n (%)	отсутствие	42 (87,5)	105 (97,2)	0,025
	наличие	6 (12,5)	3 (2,8)	

При анализе влияния варианта позиционирования пациента на развитие острого лучевого цистита 2 степени были установлены статистически значимые различия ($p=0,025$). Шансы развития острого лучевого цистита 2 степени при позиционировании в положении «лёжа на спине» были в 5,0 раз ниже по сравнению с позиционированием в положении «лёжа на животе», различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,200; 95% ДИ: 0,048 – 0,837). Графическая интерпретация отображена на рисунке 11.

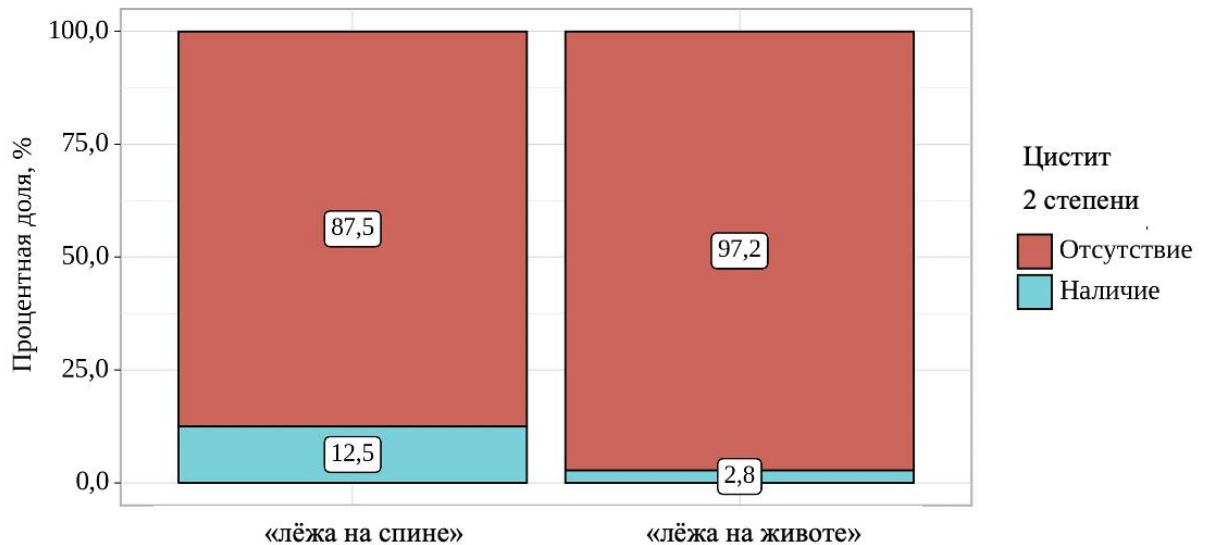


Рисунок 11 – Анализ частоты развития острого лучевого цистита 2 степени в зависимости от способа позиционирования пациента

Был выполнен анализ влияния проведенной индукционной или консолидирующей ХТ на частоту возникновения острой гематологической токсичности, данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Анализ влияния индукционной или консолидирующей химиотерапии на развитие острой гематологической токсичности

Показатель		Индукционная или консолидирующая ХТ		p
		проводилась	не проводилась	
Острая гематологическая токсичность, n (%)	0 степень	28 (53,8)	77 (74,0)	0,003
	1 степень	14 (26,9)	23 (22,1)	
	2 степень	10 (19,2)	4 (3,8)	

При оценке влияния проведенной индукционной или консолидирующей ХТ на частоту возникновения острой гематологической токсичности были выявлены статистически значимые различия ($p=0,003$). Достоверно чаще острая гематологическая токсичность регистрировалась у больных, которым

проводилась индукционная или консолидирующая ХТ с сравнении с больными, у которых ХТ не проводилась (46,2% против 26%). В 5 раз чаще регистрировалась острая гематологическая токсичность 2 степени у больных, которым проводилась индукционная или консолидирующая химиотерапия.

Был выполнен анализ влияния проведенной индукционной или консолидирующей ХТ на частоту развития лейкопении, данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Анализ влияния индукционной или консолидирующей химиотерапии на частоту развития лейкопении

Показатель		Индукционная или консолидирующая ХТ		p
		проводилась	не проводилась	
Лейкопения, n (%)	0 степень	31 (59,6)	94 (90,4)	<0,001
	1 степень	11 (21,2)	8 (7,7)	
	2 степень	10 (19,2)	2 (1,9)	

При сопоставлении частоты развития лейкопении в зависимости от проведенной индукционной или консолидирующей ХТ, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Был выполнен анализ влияния проведенной индукционной или консолидирующей ХТ на частоту возникновения лейкопении 2 степени. Согласно полученным данным проведение индукционной или консолидирующей ХТ достоверно влияло на частоту возникновения лейкопении 2 степени, ($p < 0,001$). У больных, которым проводилась индукционная или консолидирующая ХТ в 10 раз чаще развивалась лейкопения 2 степени. Шансы развития лейкопении 2 степени у пациентов, которым не проводилась индукционная или консолидирующая ХТ были в 12,1 раза ниже по сравнению с больными, которым проводилась индукционная или консолидирующая ХТ, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,082; 95% ДИ: 0,017 – 0,392).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России пациентам с местнораспространённым раком прямой кишки по показаниям должна проводиться неoadьювантная лучевая или химиолучевая терапия в качестве этапа комплексного лечения. Оснащение медицинских учреждений линейными ускорителями тоннельного типа с обязательным проведением визуального контроля положения пациента перед каждым сеансом лечения, фиксирующими устройствами для позиционирования пациента в положении «лёжа на животе» типа BellyBoard позволило пересмотреть подходы к проведению топометрической подготовки, планированию и проведению сеансов лучевой терапии у больных местнораспространённым раком прямой кишки.

Целью проведенного исследования являлась оптимизация методик проведения предлучевой топометрической подготовки, оконтуривания, планирования и реализации этапа лучевой терапии, направленная на снижение острой лучевой токсичности у больных местнораспространённым раком прямой кишки.

Раздел клинических рекомендации Минздрава России, посвященный предоперационному лечению больных раком прямой кишки, не содержит требований к проведению предлучевой топометрической подготовки, подробных методик оконтуривания целевых объемов облучения и органов риска, требований к визуальному контролю сеансов лучевой терапии. Врачи-радиотерапевты пользуются общепринятыми международными протоколами, рекомендациями рабочих групп, публикациями в рецензируемых научных журналах.

В исследовании было запланировано с одной стороны выявить модифицируемые факторы, влияющие на развитие острой лучевой токсичности, с другой стороны разработать новые подходы топометрической подготовки, практические рекомендации по оконтуриванию, определить методики планирования и оптимальную кратность визуального контроля лучевой терапии.

Современным подходом в топометрической подготовке является позиционирование пациента в положении «лёжа на животе» с использованием принципиально иного фиксирующего устройства типа BellyBoard. История применения устройства типа BellyBoard в мире при проведении лучевой терапии на область малого таза насчитывает несколько десятков лет. Опубликовано несколько десятков исследований, демонстрирующих преимущество иммобилизации в прон-позиции по сравнению с классическим позиционированием «лёжа на спине» в основном за счет уменьшения дозовой нагрузки на тонкую кишку. Одновременно с этим, анализируя данные проведенных ранее исследований, достаточно сложно установить вклад применения устройства типа BellyBoard в снижение острой гастроинтестинальной токсичности лучевой терапии.

Существенным аспектом эффективного использования фиксирующего устройства типа BellyBoard является правильное позиционирование пациента относительно апертуры устройства. В данной работе предложен оптимальный алгоритм позиционирования пациента относительно апертуры BellyBoard. Вместе с тем оценка наиболее эффективного способа позиционирования путем сравнения двух положений («лёжа на животе» и «лёжа на спине») для одного и того же пациента рутинно не применялась.

Обоснована актуальность использования диагностических или разметочных МР-изображений в сочетании с топометрическими КТ-изображениями для максимально точного оконтуривания целевых объемов облучения и органов риска.

При анализе результатов в проведенном исследовании не отмечено количественное уменьшение объема тонкой кишки при применении фиксирующего устройства типа BellyBoard несмотря на то, что ряд аналогичных исследований выявлял такую закономерность [51, 81]. Одновременно с этим выявлено достоверное снижение средней расчетной дозы на весь объем тонкой кишки при позиционировании пациента в положении «лёжа на животе», что также было продемонстрировано в ряде клинических исследований [42, 64].

Выявлено снижение средней расчетной дозы на весь объем мочевого пузыря в положении «лёжа на животе» по сравнению с положением «лёжа на спине». Указанные результаты можно объяснить фактом физического вытеснения части петель тонкой кишки и мочевого пузыря из области облучения.

Достоверными данными, подтверждающим положительное влияние иммобилизации больного в положении «лёжа на животе», стали результаты анализа расчетных дозовых нагрузок на тонкую кишку и мочевой пузырь в зависимости от варианта позиционирования. Было прослежено уменьшение объемов тонкой кишки V35, V40 и V45, получивших соответствующие расчетные дозы 35 Гр, 40 Гр и 45 Гр при позиционировании пациента в положении «лёжа на животе» по сравнению с позиционированием в положении «лёжа на спине» при оконтуривании объема тонкой кишки единым блоком (bowel bag). Продемонстрировано снижение объемов мочевого пузыря V40 и V45, получивших соответствующие расчетные дозы 40 Гр и 45 Гр при позиционировании пациента в положении «лёжа на животе» по сравнению с позиционированием в положении «лёжа на спине». Полученные данные сопоставимы с результатами проведенных ранее исследований [80].

Частота развития острой токсичности лучевой терапии в данном исследовании составила 32-35%, что соотносится с таковой в аналогичных исследованиях [34, 63]. В ходе анализа данных о частоте и выраженности острой токсичности химиолучевой терапии у больных МРРПК, были определены немодифицируемые факторы риска развития острой лучевой токсичности, связанные с локализацией опухоли и стадией заболевания. Так, риск развития лучевого проктита и диареи был примерно в 2 раза выше у больных с опухолью нижнеампулярного отдела прямой кишки, развитие диареи 3 степени во всех случаях было сопряжено с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки. Острая урогенитальная токсичность чаще регистрировалась у больных с опухолью верхнеампулярного отдела прямой кишки. Стадия заболевания выступала предиктором развития острой лучевой токсичности, вероятно, определяя степень распространенности опухолевого процесса в малом

тазу и, как следствие, большой клинический целевой объем и повышенную лучевую нагрузку на органы риска. При этом не было выявлено статистически значимой зависимости клинического целевого объема (CTV) и частоты развития острой гастроинтестинальной токсичности ($p=0,061$).

Проанализированы модифицируемые факторы риска развития острой токсичности химиолучевой терапии. Выявлена прямая зависимость частоты развития острой урогенитальной токсичности от способа позиционирования пациента во время проведения лучевой терапии. Лечение в прон-позиции с использованием фиксирующего устройства типа BellyBoard позволяет достоверно снизить острую урогенитальную токсичность (на 30%) и достоверно снизить частоту развития острого лучевого цистита 2 степени в 4 раза (с 12% до 3%). Выявлена тенденция к обнаружению зависимости частоты развития острой гастроинтестинальной токсичности, прежде всего острого лучевого энтероколита, от варианта позиционирования пациента во время проведения лучевой терапии. Лечение в прон-позиции с использованием фиксирующего устройства типа BellyBoard позволяет достоверно снизить частоту развития острого лучевого энтероколита 3 степени в 5 раз (с 10% до 2%).

Несмотря на ряд объективных преимуществ использования фиксирующего устройства типа BellyBoard, необходимо учитывать, что применение устройства связано с уменьшением воспроизводимости укладки пациента по сравнению с положением «лёжа на спине» [14]. Таким образом, при составлении планов лечения возникает вопрос о выборе величины отступа при переходе от CTV к PTV, отвечающего за учет возможных неточностей укладки. Согласно протоколу RTOG0822 [44] рекомендуемый отступ в каждом направлении (вертикальном, продольном, поперечном) составляет 0,5 см и не различается в зависимости от варианта позиционирования пациента. Определение отступов при переходе от CTV к PTV зависит от ряда условий, таких как уровень подготовки врача, воспроизводимость укладки и кратность проверки позиционирования пациента при визуальном контроле (IGRT).

В ходе анализа межфракционных смещений и расчета оптимального отступа при переходе от CTV к PTV были выявлены следующие закономерности: расчетные отступы при переходе от CTV к PTV в группе пациентов с позиционированием в положении «лёжа на спине» оказались ожидаемо меньше по сравнению с отступами в группе пациентов с позиционированием в положении «лёжа на животе» при кратности визуального контроля не менее 2 раз в неделю. Величины расчетных отступов для положения «лёжа на спине» и положения «лёжа на животе» составили: в вертикальном направлении – 0,48 см против 0,87 см, в продольном направлении – 0,56 см против 0,73 см, в поперечном направлении – 0,51 см против 0,69 см.

Вместе с тем при увеличении кратности визуального контроля (перед каждым сеансом лечения) удалось добиться сопоставимых значений отступов для обоих вариантов позиционирования. Так, величина расчетных отступов для положения «лёжа на животе» при контроле визуализации перед каждым сеансом составила: в вертикальном направлении – 0,45 см, в продольном направлении – 0,70 см, в поперечном направлении – 0,41 см.

Полученные значения расчетных отступов при переходе от CTV к PTV позволяют убедиться, что: 1) 95% пациентов получают предписанную дозу при отсутствии ежедневного контроля визуализации в случае варианта позиционирования пациента на лечебном столе в положении «лёжа на животе»; 2) 98% пациентов получают предписанную дозу при отсутствии ежедневного контроля визуализации в случае варианта позиционирования пациента на лечебном столе в положении «лёжа на спине», равно как при контроле визуализации перед каждым сеансом лечения в случае варианта позиционирования пациента на лечебном столе в положении «лёжа на животе» [21]. Основным источником ошибок при использовании фиксирующего устройства типа BellyBoard является нестабильное положение его апертуры относительно анатомии пациента.

Одной из задач исследования стала разработка практических рекомендаций по проведению лучевой терапии у больных раком прямой кишки.

Проанализирован каждый из этапов лучевого лечения: предлучевая топометрическая подготовка, методика оконтуривания, технологии планирования, кратность визуального контроля при проведении сеансов лечения. В исследовании установлено, что способ позиционирования пациента на лечебном столе является фактором, оказывающим влияние на частоту развития острой лучевой токсичности.

Предлагаемые современные подходы в проведении топометрической подготовки, оконтуривании целевых объемов облучения и органов риска, планировании с использованием технологии IMRT и VMAT и реализации этапа лучевой терапии с оптимальной кратностью визуального контроля могут способствовать снижению острой токсичности химиолучевой терапии у больных МРРПК.

На основании проведенного исследования в соавторстве с сотрудниками отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработано учебно-методическое пособие по проведению лучевой терапии у больных раком прямой кишки. Представленные в учебно-методическом пособии практические рекомендации по предлучевой топометрической подготовке, методикам оконтуривания таргетных объемов облучения и органов риска, технологиям планирования, выбору оптимальной кратности визуального контроля во время лечения внедрены и используются в повседневной клинической практике отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и отделения лучевой терапии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России. Основные разделы учебно-методического пособия по проведению лучевой терапии у больных раком прямой кишки представлены в приложении А.

ВЫВОДЫ

1. Позиционирование пациента в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard разнонаправлено влияет на изменение клинического целевого объема (CTV) и объемов органов риска, достоверно снижает величины средних значений расчетных доз на органы риска по сравнению с позиционированием пациента в положении «лёжа на спине» (для тонкой кишки $p < 0,001$, для мочевого пузыря $p < 0,001$).

2. Позиционирование пациента в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard достоверно снижает расчетную дозовую нагрузку на тонкую кишку по оцениваемым показателям V35 ($p < 0,001$), V40 ($p = 0,001$), V45 ($p < 0,001$) и на мочевой пузырь по оцениваемым показателям V40 ($p < 0,001$) и V45 ($p < 0,001$) по сравнению с позиционированием пациента в положении «лёжа на спине».

3. Позиционирование пациента в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard не увеличивает частоту возникновения острой лучевой токсичности ($p = 0,82$); достоверно снижает частоту развития острой гастроинтестинальной токсичности – острого лучевого энтероколита 3 степени ($p = 0,029$) и частоту развития острой урогенитальной токсичности – острого лучевого цистита 2 степени ($p = 0,025$) по сравнению с позиционированием пациента в положении «лёжа на спине».

4. Позиционирование пациента в положении «лёжа на животе» на фиксирующем устройстве типа BellyBoard может быть рекомендовано в качестве рутинной практики на этапе проведения неoadьювантной лучевой или химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком прямой кишки при соблюдении рекомендованного алгоритма топометрической подготовки в сочетании с техниками планирования IMRT и VMAT и при оптимальной кратности проведения визуального контроля во время лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практические рекомендации по применению фиксирующего устройства типа BellyBoard для иммобилизации пациента в прон-позиции:

- 1) отбор пациентов (исключить пациентов с низким ИМТ),
- 2) проведение предлучевой топометрической подготовки с умеренным наполнением мочевого пузыря (500 мл воды за 30 минут до разметки с предварительным опорожнением мочевого пузыря),
- 3) совмещение выступающей части деки BellyBoard с проекцией лонного сочленения визуально при укладке; коррекция путем совмещения выступающей части деки BellyBoard с проекцией нижнего края крестцово-подвздошного сочленения по КТ-топограмме,
- 4) фиксация уровня рентгенконтрастных меток по линейке BellyBoard,
- 5) при проведении ежедневной визуализации допустимо формировать отступ $PTV=CTV+0,7$ см в вертикальном и продольном направлениях и $CTV+0,5$ в поперечном направлении,
- 6) при отсутствии возможности ежедневной визуализации формировать отступ $PTV=CTV+1,0$ см в вертикальном и продольном направлениях и $CTV+0,7$ в поперечном направлении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИМТ	индекс массы тела
КТ	компьютерная томография
МРРПК	местнораспространённый рак прямой кишки
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЭТ-КТ	позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РД	разовая доза
СД	суммарная доза
Bcl-2	внутриклеточный регулятор апоптоза
СВСТ	Cone Beam Computed Tomography – компьютерная томография в коническом пучке
CRM	Circumferential Resection Margin – циркулярный край резекции
СТСАЕ	Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие терминологические критерии для нежелательных явлений
CTV	Clinical Target Volume – клинический объем облучения
EMVI	Extramural Vascular Invasion – экстрамуральная сосудистая инвазия
FOLFOX	режим химиотерапии, сочетающий введение препаратов оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин
GTV	Gross Tumor Volume – объем первичной опухоли
IGRT	Image Guided Radiotherapy – лучевая терапия под контролем визуализации
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy – лучевая терапия с модуляцией интенсивности
MVCT	Megavoltage Computed Tomography – изображения компьютерной томографии с мегавольтным напряжением
p53	белок – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл

PTV	Planning Target Volume – планируемый объем облучения
TRG	Tumor Regression Grade – степень регрессии опухоли
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy – объемно-модулированная дуговая лучевая терапия
XELOX	режим химиотерапии, сочетающий введение препарата оксалиплатин с последующим приемом препарата капецитабин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алияров, Ю.Р. Прогностические факторы ответа опухоли на неоадьювантную радиохимиотерапию при раке прямой кишки / Ю.Р. Алияров, А.Х. Керимов, Н.А. Аскеров [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 72-78.
2. Балясникова, С.С. Современная тактика лучевой диагностики в оценке местной распространенности рака прямой кишки и его рецидивов: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Балясникова Светлана Сергеевна; Акад. – Москва, 2014.
3. Березовская, Т.П. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии при раке прямой кишки / Т.П. Березовская, А.А. Невольских, Б.А. Бердов [и др.] // Колопроктология. – 2014. – № 1. – С. 14-21.
4. Вологирова, М.А. Роль некоторых клиничко-морфологических факторов в оценке эффективности неоадьювантного химиолучевого лечения аденокарциномы прямой кишки / М.А. Вологирова, Н.Н. Волченко, И.В. Дрошнева [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – №11. – С. 26-30.
5. Гордеев, С.С. Местнораспространённый рак прямой кишки: определение, классификация, современные схемы лечения / С.С. Гордеев, А.О. Расулов, Ю.А. Барсуков [и др.] // Колопроктология. – 2014. – № 3. – С. 58-58а.
6. Гусарева, М.А. Неоадьювантная лучевая терапия рака прямой кишки / М.А. Гусарева, Л.Я. Розенко, Е.М. Непомнящая [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 116.
7. Иванов, В.А. Тактика лечения осложненного местнораспространённого и рецидивного рака прямой кишки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Иванов Валерий Анатольевич; Акад. – Москва, 2021.
8. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им.

П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 239 с.

9. Качмазов, А.А. Современные подходы к лечению местнораспространенного рака прямой кишки / А.А. Качмазов, Л.В. Болотина, И.В. Дрошнева [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – №3-4. – С. 73-83.

10. Кузьмичев, Д.В. Современная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.12 / Кузьмичев Дмитрий Владимирович; Акад. – Москва, 2020.

11. Кузьмичев, Д.В. Современные возможности применения неoadьювантной химиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки / Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2018. – № 3. – С. 36-41.

12. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – Москва. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/554_3 (дата обращения: 09.05.2023).

13. Новиков, Р.В. Брахитерапия рака прямой кишки: сравнительная характеристика методик (обзор литературы) / Р.В. Новиков, С.Н. Новиков // Колопроктология. – 2023. – № 3(85). – С. 158-175.

14. Петухов, Е.А. Комплекс методик для снижения токсичности лучевой терапии при местнораспространённом раке прямой кишки / Е.А. Петухов, М.В. Черных, Д.Г. Ищанов // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2023. – № 2. – С. 25-34.

15. Расулов, А.О. Неoadьювантная химиолучевая терапия с консолидирующей химиотерапией в комплексном лечении местнораспространенного рака прямой кишки / А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – № 2. – С. 58-64.

16. Расулов, А.О. Уменьшение количества регионарных лимфатических узлов как следствие предоперационной химиолучевой терапии рака прямой

кишки / А.О. Расулов, Ю.А. Шельгин, И.В. Дрошнева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – №4. – С. 493-497.

17. Расулов, А.О. Факторы прогноза эффективности химиолучевой терапии локализованного рака прямой кишки / А.О. Расулов, Д.В. Кузьмичев, С.И. Ткачев [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – № 3. – С. 39-44.

18. Рубцова, Н.А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография при оценке эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки / Н.А. Рубцова, К.Б. Пузаков, И.В. Дрошнева [и др.] // Колопроктология. – 2014. – №S1(47). – С. 53-59.

19. Солодкий, В.А. Роль лучевых методов в диагностике и стадировании рака прямой кишки / В.А. Солодкий, Н.В. Нуднов, В.Д. Чхиквадзе [и др.] // Медицинская визуализация. – 2018. – № 1. – С. 93-102.

20. Сычев, С.И. Безопасность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Предварительные результаты рандомизированного исследования / С.И. Сычев, М.В. Черных, Е.А. Петухов [и др.] // Колопроктология. – 2022. – № 3. – С. 76-84

21. Харсун, Л.П. Анализ межфракционных смещений больных раком прямой кишки при позиционировании на фиксирующем устройстве Belly Board под контролем изображений СВСТ на аппаратах Varian / Л.П. Харсун, М.В. Черных, Е.А. Петухов [и др.] // Медицинская физика. – 2021. – № 1. – С. 58-59.

22. Шельгин, Ю.А. Прогностическая значимость регрессии рака прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии / Ю.А. Шельгин, А.О. Расулов, А.В. Бойко, И.В. Дрошнева // Колопроктология. – 2011. – №S3(37). – С. 90-92.

23. Allal, A.S. Impact of the "belly board" device on treatment reproducibility in preoperative radiotherapy for rectal cancer / A.S. Allal, S. Bischof, P. Nouet // Strahlenther Onkol. – 2002. – Vol. 178. – P. 259-262

24. Baglan, K.L. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer /

K.L. Baglan, R.C. Frazier, D. Yan [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2002. – Vol. 52. – P. 176-183.

25. Bentzen, S.M. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues / S.M. Bentzen, L.S. Constine, J.O. Deasy [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol. 76. – P. 3-9.

26. Chen, M. Neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer: A systematic review of the literature with network meta-analysis / M. Chen, L.Z. Chen, L. Xu [et al.] // *Cancer Management and Research.* – 2019. – Vol. 11. – P. 741–758.

27. Chen, R.C. Dose-volume effects on patient-reported acute gastrointestinal symptoms during chemoradiation therapy for rectal cancer / R.C. Chen, H.J. Mamon, M. Ancukiewicz [et al.] // *J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol. 15. – P. 513-517.

28. Chen, R.C. Patient-reported acute gastrointestinal symptoms during concurrent chemoradiation treatment for rectal cancer / R.C. Chen., H.J. Mamon, Y.H. Chen [et al.] // *Cancer.* – 2010. – Vol. 15. – P. 1879-1886

29. Cho, Y. Morphologic change of rectosigmoid colon using belly board and distended bladder protocol / Y. Cho, J.S. Chang, M.S. Kim [et al.] // *Radiat Oncol J.* – 2015. – Vol. 33. – P. 134-141.

30. Classen, J. Radiation-induced gastrointestinal toxicity / J. Classen, C. Belka, F. Paulsen [et al.] // *Strahlenther Onkol.* – 1998. – Vol. 174. – P. 82-84.

31. Cranmer-Sargison, G. Using kV-kV and CBCT imaging to evaluate rectal cancer patient position when treated prone on a newly available belly board / G. Cranmer-Sargison, V. Kundapur, D. Tu [et al.] // *Med Dosim.* – 2012. – Vol. 37. – P. 117-121.

32. Das, I.J. Efficacy of a belly board device with CT-simulation in reducing small bowel volume within pelvic irradiation fields / I.J. Das, R.M. Lanciano, B. Movsas [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1997. – Vol. 39. – P. 67-76.

33. David, J.M. Neoadjuvant PET and MRI-based intensity modulated radiotherapy leads to less toxicity and improved pathologic response rates in locally advanced rectal cancer / J.M. David, G. Gresham, S.K. Jabbour [et al.] // *J Gastrointest Oncol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 641-649.

34. Dröge, L.H. Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy / L.H. Dröge, H.E. Weber, M. Guhlich [et al.] // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – P. 750.
35. Dworak, O. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy / O. Dworak, L. Keilholz, A. Hoffmann // *Int J Colorectal Dis*. – 1997. – Vol. 12. – P. 19-23.
36. Eisenhauer, E.A. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2009. – Vol. 45. – P. 228-247.
37. European Society for Medical Oncology (ESMO): official website. – Lugano. – URL: https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=47 (accessed: 06/26/2022).
38. Feeney, G. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management / G. Feeney, R. Sehgal, M. Sheehan [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25. – P. 4850–4869.
39. Frazzoni, L. Pelvic radiation disease: updates on treatment options / L. Frazzoni, M. La Marca, A. Guido [et al.] // *World J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 272-280.
40. Gay, H.A. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas / H.A. Gay, H.J. Barthold, E. O'Meara [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2012. – Vol. 83. – P. 353-362.
41. Gokhan, O. Prevention and Management of Acute and Late Toxicities in Radiation Oncology / O. Gokhan, S. Ugur. – NY City: Springer. – 2020. – 322 p. – ISBN 978-3-030-37797-7.
42. Gonzalez, V.J. Impact of prone versus supine positioning on small bowel dose with pelvic intensity modulated radiation therapy / V.J. Gonzalez, C.R. Hullett, L. Burt [et al.] // *Adv Radiat Oncol*. – 2017. – Vol. 2. – P. 235-243.
43. Harb, A.H. Radiation enteritis / A.H. Harb, C. Abou Fadel, A.L. Sharara // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2014. – Vol. 16. – P. 383.

44. Hong, T.S. NRG oncology radiation therapy oncology group 0822: A phase 2 study of preoperative chemoradiation therapy using intensity modulated radiation therapy in combination with capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer / T.S. Hong, J. Moughan, M.C. Garofalo [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2015. – Vol. 93. – P. 29-36.

45. Huang, C.M. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma / C.M. Huang, M.Y. Huang, H.L. Tsai [et al.] // *J Radiat Res.* – 2017. – Vol. 58. – P. 247-259.

46. International Agency for Research on Cancer (The Global Cancer Observatory): official website. – Lyon. – URL: <https://gco.iarc.fr> (accessed: 06/26/2022).

47. Jin, J. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR) / J. Jin, Y. Tang, C. Hu [et al.] // *Journ Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40. – P. 1681-1692.

48. Khomyakov, E.A. Risk factors for major low anterior resection syndrome: meta-analysis and systematic literature review / E.A. Khomyakov, I.O. Nafedzov, M.V. Alekseyev [et al.] // *Russian Open Medical Journal.* – 2021. – Vol.10. – P. 113.

49. Kim, J.Y. Intensity-modulated radiotherapy with a belly board for rectal cancer / J.Y. Kim, D.Y. Kim, T.H. Kim [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 22. – P. 373-379.

50. Kim, S.Y. A Randomized Phase 2 Trial of Consolidation Chemotherapy After Preoperative Chemoradiation Therapy Versus Chemoradiation Therapy Alone for Locally Advanced Rectal Cancer: KCSG CO 14–03 / S.Y. Kim, J. Joo, T.W. Kim [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2018. – Vol. 101. – P. 889-899.

51. Kim, T.H. Comparison of the belly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy of rectal cancer patients / T.H. Kim, E.K. Chie, D.Y. Kim [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2005. – V. 62. – P. 769-775.

52. Lawrie, T.A. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers / T.A. Lawrie, J.T. Green, M. Beresford [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 1. – CD012529.
53. Lee, S.H. The Effect of Belly Board Location in Rectal Cancer Patients Treated with Preoperative Radiotherapy / S.H. Lee, T.H. Kim, D.Y. Kim [et al.] // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2006. – Vol. 18. – P. 441-446.
54. Liang, H.Q. Efficacy and safety of consolidation chemotherapy during the resting period in patients with local advanced rectal cancer / H.Q. Liang, Z.Y. Dong, Z.J. Liu [et al.] // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol. 17. – P. 1655-1663.
55. Lorimer, P.D. Pathologic Complete Response Rates After Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: An Analysis of the National Cancer Database / P.D. Lorimer, B.M. Motz, R.C. Kirks [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 24. – P. 2095-2103.
56. Marco, M.R. Consolidation mFOLFOX6 Chemotherapy After Chemoradiotherapy Improves Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of a Multicenter Phase II Trial / M.R. Marco, L. Zhou, S. Patil [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2018. – Vol. 61. – P. 1146-1155.
57. Mariolis-Sapsakos, T. An anatomic anal sphincter-saving procedure for rectal cancers located at anorectal junction / T. Mariolis-Sapsakos, G. Psathas, T.K. Nikolouzakis [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 17. – P.131.
58. Martin, S.T. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer / S.T. Martin, H.M. Heneghan, D.C. Winter // *Br J Surg.* – 2012. – Vol. 99. – P. 918-928.
59. Minsky, B.D. Relationship of Acute Gastrointestinal Toxicity and the Volume of Irradiated Small Bowel in Patients Receiving Combined Modality Therapy for Rectal Cancer / B.D. Minsky, J.A. Conti, Y. Huang [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1409-1416.
60. Miyamoto, J. The Role of Image-guided Radiotherapy in the Treatment of Anorectal Cancer Using Prone Belly-board Positioning / J. Miyamoto, A.L. Michaud, N.K. Harandi [et al.] // *Anticancer Res.* – 2016. – Vol. 36. – P. 3013-3017.

61. Myerson, R.J. Elective Clinical Target Volumes for Conformal Therapy in Anorectal Cancer: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Contouring Atlas / R.J. Myerson, M.C. Garofalo, I. El Naqa [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – Vol. 74. – P.824-830
62. National cancer institute (NCI): official website. – Rockville. – URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (accessed: 08/08/2022).
63. Ng, S.Y. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer / S.Y. Ng, K.L. Colborn, L. Cambridge [et al.] // *J Rad Oncol.* – 2016. – Vol. 21. – P. 252-257.
64. Nicholas, S. Pelvic radiation and normal tissue toxicity / S. Nicholas, L. Chen, A. Choflet, et al. // *Semin Radiat Oncol.* – 2017. – Vol. 27. – P. 358-369.
65. Nilsson, P.J. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer – the RAPIDO trial / P.J. Nilsson, B. van Etten, G.A. Hospers [et al.] // *BMC cancer.* – 2013. – Vol. 1. – P. 1-9.
66. Oronsky, B. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future / B. Oronsky, T.Reid, C. Larson [et al.] // *Semin Oncol.* – 2020. – Vol. 47. – P. 85-92.
67. Parekh, A. Acute Gastrointestinal Toxicity and Tumor Response with Preoperative Intensity Modulated Radiation Therapy for Rectal Cancer/ A. Parekh, M.T. Truong, I. Pashtan [et al.] // *Gastrointest Cancer Res.* – 2013. – Vol. 6. – P. 137-143.
68. Patel, U.B. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience / U.B. Patel, F. Taylor, L. Blomqvist [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 3753-3760.
69. Petrelli, F. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes / F. Petrelli, F. Trevisan, M. Cabiddu [et al.] // *Ann Surg.* – 2020. – Vol. 271. – P. 440-448.

70. Reyngold, M. Trends in intensity modulated radiation therapy use for locally advanced rectal cancer at National Comprehensive Cancer Network centers / M. Reyngold, J. Niland, A. Ter Veer [et al.] // *Adv Radiat Oncol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 34-41.
71. Riesco-Martinez, M.C. Impact of Total Neoadjuvant Therapy vs. Standard Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials / M.C. Riesco-Martinez, C. Fernandez-Martos, C. Gravalos-Castro [et al.] // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12. – P. 3655.
72. Sclafani, F. Comparison between MRI and pathology in the assessment of tumour regression grade in rectal cancer / F. Sclafani, G. Brown, D. Cunningham // *Br J Cancer.* – 2017. – Vol. 117. – P. 1478-1485.
73. Sipaviciute, A. Late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for rectal cancer: a systematic review / A. Sipaviciute, E. Sileika, A. Burneckis [et al.] // *Int J Colocetal Dis.* – 2020. – Vol. 35. – P. 977-983.
74. Therasse, P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada / P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92. – P. 205- 216.
75. Van Herk, M. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy/ M. van Herk, P. Remeijer, C. Rasch [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 47. – P. 1121–1135.
76. Vecchio, F.M. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer / F.M. Vecchio, V. Valentini, B.D. Minsky [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2005. – Vol. 62. – P. 752-760.
77. Wedlake, L. Small bowel bacterial overgrowth and lactose intolerance during radical pelvic radiotherapy: An observational study / L. Wedlake, K. Thomas, C. McGough [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2008. – Vol. 44. – P. 2212-2217.
78. Wee, C.W. Intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent

chemoradiation: a meta-analysis and pooled-analysis of acute toxicity / C.W. Wee, H.C. Kang, H.G. Wu [et al.] // Japanese J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 48. – P. 458-466.

79. White, I. Interobserver variability in target volume delineation for CT/MRI simulation and MRI-guided adaptive radiotherapy in rectal cancer / I. White, A. Hunt, T. Bird [et al.] // J Radiol. – 2021. – Vol. 94. – 20210350.

80. White, R. Reduced dose to small bowel with the prone position and a belly board versus the supine position in neoadjuvant 3D conformal radiotherapy for rectal adenocarcinoma / R. White, R. Foroudi, J. Sia [et al.] // J Med Radiat Sci. – 2017. – Vol. 64. – P. 120-124.

81. Wiesendanger-Wittmer, E.M. Systematic review of the role of a belly board device in radiotherapy delivery in patients with pelvic malignancies / E.M. Wiesendanger-Wittmer, N.M. Sijtsema, C.T. Muijs [et al.] // Radiotherapy and Oncol. – 2012. – Vol. 102. – P. 325-334.

82. Zhang, J. Total neoadjuvant treatment versus chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: A propensity score analysis from two prospective phase II clinical trials / J. Zhang, H. Hu, Y. Cai [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36. – P. 3600.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Учебно-методическое пособие по проведению лучевой терапии у больных раком прямой кишки

Список сокращений

Контуринг – процесс создания объемов облучения путем их оконтуривания на топометрических КТ-изображениях в планирующей системе

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РД – разовая очаговая доза

СД – суммарная доза

ХЛТ – химиолучевая терапия (дистанционная лучевая терапия РД 2 Гр до СД 50-54 Гр на фоне химиотерапии фторпиримидинами)

3D-CRT (3D Conformal Radiotherapy) – трехмерная конформная лучевая терапия

CTV (Clinical Target Volume) – клинический целевой объем

CRM (Circumferential Resection Margin) – циркулярный край резекции

FOLFOX – режим химиотерапии, сочетающий введение препаратов оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин

GTV (Gross Tumor Volume) – клинически определяемая первичная опухоль по данным осмотра и данным КТ, МРТ, ПЭТ

IGRT (Image Guided Radiotherapy) – лучевая терапия под визуальным контролем

IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности

OAR (Organs at Risk) – органы риска

PTV (Planning Target Volume) – планируемый объем мишени

RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – американская онкологическая группа по радиационной терапии

TNT (Total Neoadjuvant Therapy) – тотальная неoadьювантная терапия (проведение не менее 3 курсов в режиме FOLFOX или 2 курсов в режиме XELOX до или после ЛТ или в режиме «сэндвич»)

VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) – ротационное объёмно-модулированное облучение

XELOX – режим химиотерапии, сочетающий введение препарата оксалиплатин с последующим приемом препарата капецитабин

**Показания для проведения лучевой/химиолучевой терапии и алгоритм
выбора неoadьювантной терапии при раке прямой кишки**

Таблица А1 – Алгоритм выбора неoadьювантной терапии при раке прямой кишки при отсутствии отдаленных метастазов (M0)

Нижнеампулярный отдел (<5 см от анального края)	Среднеампулярный отдел (5-10 см от анального края)	Верхнеампулярный отдел (>10 см от анального края)
<p>При cT2-4b и/или cN+</p> <p>- ХЛТ с проведением TNT (предпочтительно) или - ЛТ 5x5 Гр с проведением TNT или - ХЛТ</p>	<p>При cT3c-T4 и/или cN+ и CRM-</p> <p>- ЛТ 5x5 Гр с проведением TNT (предпочтительно) или - ХЛТ или - НАХТ (XELOX/FOLFOX) в течение 12 недель при cT1-T3b cN1M0, cT3a-T3bcN0M0 с последующей операцией при отсутствии роста опухоли по данным МРТ. При отсутствии эффекта на фоне НАХТ - ХЛТ</p>	<p>При cT3c-T4 и/или cN+</p> <p>- НАХТ (XELOX / FOLFOX) в течение 12 недель (предпочтительно), операция при отсутствии роста опухоли по данным МРТ. При отсутствии эффекта на фоне НАХТ - ХЛТ или - Операция на 1 этапе</p>
	<p>При cT3c-T4 и/или cN+ и CRM+</p> <p>- ХЛТ с проведением TNT (предпочтительно) или - ЛТ 5x5 Гр с проведением TNT или - ХЛТ</p>	

Таблица А2 – Алгоритм выбора неoadьювантной терапии при раке прямой кишки при наличии резектабельных/условно-резектабельных отдаленных метастазов (M1)

Нижнеампулярный отдел (<5 см от анального края)	Среднеампулярный отдел (5-10 см от анального края)	Верхнеампулярный отдел (>10 см от анального края)
<p>При cT2-4b и/или cN+</p> <p>- ЛТ 5x5 Гр с последующей ХТ</p> <p>- ХЛТ только при резектабельных мтс и cT4b или попытке органосохраняющего лечения или при мтс только в тазовых узлах в зоне облучения после окончания запланированного числа курсов ХТ</p>	<p>При cN+ и/или cT3c-T4a</p> <p>- ЛТ 5x5 Гр с последующей ХТ</p> <p>- ХЛТ только при cT4b и резектабельных мтс или при мтс только в тазовых узлах в зоне облучения после окончания запланированного числа курсов ХТ</p>	<p>Не рассматривать ЛТ/ХЛТ</p>

Предлучевая топометрическая подготовка

Топометрия проводится двумя способами:

- на подставке Bellyboard в горизонтальном положении лёжа на животе головой к гантри (предпочтительный вариант, позволяет максимально ограничить облучение критической зоны Bowel Bag),
- в горизонтальном положении лёжа на спине головой к гантри с подголовником и подколенником либо на подставке PelvisBoard (субтильные пациенты, необходимость облучения паховых лимфатических узлов, невозможность лежать на животе).

Топометрия проводится после среднего наполнение мочевого пузыря. Рекомендовано опорожнить мочевой пузырь за час до процедуры и выпить 500 мл воды. Подобный алгоритм необходимо соблюдать при лечении для воспроизводимости укладки.

Перед топометрией пациенту необходимо в течение 3 дней поддерживать диету, исключая продукты, богатые клетчаткой (фрукты и овощи в любом виде, продукты с цельнозерновой мукой, злаками), бобовые. При компенсированном опухолевом стенозе правомерно назначение легких послабляющих средств.

Границы (визуальное решение во время симуляции):

Латеральная граница – границы тела человека

Верхняя граница – Th12 позвонок

Нижняя граница – средняя треть бедра

Изоцентр располагается в центре облучаемого объема

КТ-сканирование выполняется с шагом ≤ 5 мм. Рутинное использование контрастного вещества при топометрии не рекомендуется.

Определение границ облучаемых объемов

Анатомические ориентиры облучаемых объёмов

Пути регионарного лимфатического оттока: мезоректальные, верхние прямокишечные и лимфатические узлы вдоль нижней брыжеечной артерии, латеральные крестцовые, пресакральные венозные сплетения, внутренние подвздошные лимфатические узлы

Контуринг перед формированием планов облучения по поводу рака прямой кишки должен производиться на топометрических КТ-изображениях.

Рекомендовано совмещение с МРТ-изображениями органов малого таза (при отсутствии противопоказаний к МРТ). В случае отсутствия совмещения с МРТ использование технологии IMRT не рекомендовано (СД при пролонгированном курсе ХЛТ в данной ситуации не более 50 Гр).

Рекомендации по созданию облучаемых объемов

Таблица А3 – Определение и описание таргетных объемов облучения

Таргетный объем	Определение и описание
GTV (объем опухоли и поражённых лимфатических узлов)	<p>Первичная опухоль: вся окружность прямой кишки на протяжении, где определяется первичная опухоль. Также обязательно включает паратуморальные абсцессы, свищевые ходы.</p> <p>Регионарные лимфатические узлы: включают в себя все лимфоузлы $\geq 1,0$ см по короткой оси, МРТ/ПЭТ позитивные, либо лимфоузлы, поражение которых доказано морфологически.</p>
Клинический объем стандартного риска (CTV46)	<p>Включает в себя GTV с циркулярным отступом минимум 1,0 см, но исключает незатронутые кости, мышцы (если нет признаков распространения на указанные структуры), обязательно охватывает весь мезоректум, правые и левые внутренние подвздошные лимфоузлы, пресакральное пространство.</p> <p>Должен быть добавлен отступ 1-2 см в сторону поражённых органов при T4 опухолях.</p> <p>Краниальная граница обязательно включает мезоректум и отступ не менее 2 см выше границы макроскопического распространения опухоли и/или лимфатических узлов.</p> <p>Каудальная граница CTV должна распространяться на дно таза или, по крайней мере, на 2 см ниже макроскопической опухоли, но не переходя на ткани промежности.</p> <p>Для покрытия лимфатических узлов должен быть сделан отступ 0,7 см вокруг подвздошных сосудов (за исключением мышц и костей).</p> <p>Для покрытия наружных подвздошных сосудов требуется дополнительный отступ 1,0 см в переднем-боковом направлении. Любые соседние небольшие лимфоузлы должны быть включены.</p>

	<p>Спереди должен быть добавлен отступ 1-1,5 см на мочевой пузырь для учета изменений заполнения мочевого пузыря и прямой кишки (при отсутствии ежедневного визуального контроля).</p> <p>Не рекомендуется обрезать границы облучаемых объемов по границе петель тонкой кишки в случае их пересечения по причине усреднения лучевой нагрузки на кишку в результате постоянного изменения локализации ее петель.</p> <p>Обязательно включать паратуморальные абсцессы, свищевые ходы с циркулярным отступом не менее 1 см, исключая непоражённые анатомические структуры.</p>
<p>Клинический объем высокого риска (CTV50/CTV54)</p>	<p>Включает в себя GTV с циркулярным отступом 2 см и должен включать в себя всю прямую кишку, мезоректальную клетчатку, пресакральное пространство в рамках циркулярного отступа, но исключает незатронутые кости, мышцы и окружающие органы (если нет признаков распространения на указанные структуры).</p> <p>Включает в себя GTV лимфоузлов с циркулярным отступом 1 см, но исключает незатронутые кости, мышцы (если нет признаков распространения на указанные структуры).</p> <p>Объём не должен выходить за пределы CTV46, его необязательно расширять до границ CTV46.</p>
<p>Планируемый объем (PTV)</p>	<p>В зависимости от уровня подготовки врача, точности воспроизведения укладки, частоты выполнения контроля укладки, а также использование IGRT</p> <p>Каждый CTV + 0,5-0,7 см при условии ежедневной верификации положения пациента с использованием IGRT, или CTV+1,0 см при периодической верификации положения пациента с использованием IGRT.</p>

Границы областей и рекомендации для включения в объем

Таблица А4 – Рекомендации по созданию объема стандартного риска

Зона: Бифуркация аорты, общие подвздошные лимфоузлы	
Границы	Рекомендации
Краниальная (верхняя): бифуркация аорты на общие подвздошные артерии или на 20 мм выше наиболее краниально расположенного лимфатического узла с метастатическим поражением.	Включить эту зону в объем облучения при метастатическом поражении экстрамезоректальных лимфатических узлов.
Каудальная (нижняя): мыс крестца, или краниальная граница тазового пресакрального пространства.	
Вентральная (передняя): на 1 см вентральнее подвздошных сосудов и поясничных позвонков	
Дорзальная (задняя): передняя стенка поясничных позвонков	
Медиальная: –	
Латеральная: латеральная поверхность общих подвздошных сосудов, или отступя 1 см латеральнее сосудов, если имеется свободное клетчаточное пространство.	
Обязательная зона: Пресакральное пространство	
Границы	Рекомендации
Краниальная: уровень ректо-сигмоидного соединения или бифуркация общих подвздошных сосудов на наружные и внутренние или мыс крестца.	Пространство, которое на уровне мезоректума, наружных внутренних лимфоузлов и клетчатки вокруг верхних прямокишечных сосудов, оконтуривается вместе с упомянутыми. Углубления в месте выхода корешков крестцового сплетения включаются в объем.
Каудальная: каудальная граница мезоректума	
Вентральная: на 1 см вентральнее поясничных позвонков	

Дорзальная: передняя стенка поясничных позвонков	Крестцовые отверстия в объем не включаются.
Медиальная: –	
Латеральная: крестцово-подвздошные сочленения	
Обязательная зона: Мезоректум	
Границы	Рекомендации
Краниальная: бифуркация нижней брыжеечной артерии на сигмовидную и верхнюю прямокишечную артерии или место ректо-сигмоидного соединения, если бифуркация трудно различима.	На уровне мочевого пузыря, матки у женщин и семенных пузырьков у мужчин рекомендуется прибавить отступ 1-1,5 см к передней границе мезоректума для компенсации ежедневных изменений наполненности и смещения мочевого пузыря.
Каудальная: переход мышцы, поднимающей задний проход в наружный сфинктер (исчезновение клетчатки вокруг прямой кишки)	
Вентральная: - в краниальном отделе: на 7 мм вокруг верхней прямокишечной артерии исключая толстую/тонкую кишку - в среднем/каудальном отделах вентральной границы: мезоректальная фасция, задняя стенка кпереди расположенных тазовых органов	
Дорзальная: передняя поверхность крестца и копчика на уровне ишиоректальной клетчатки (включая медиальную часть пресакрального пространства)	
Латеральная: - в краниальном/среднем отделах: мезоректальная фасция, если определяется или медиальные границы подвздошных (наружных и внутренних) и запирательных лимфатических узлов - в каудальном отделе: Медиальный край мышцы, поднимающей задний проход	

Обязательная зона: Внутренние подвздошные лимфоузлы и их границы	
Границы	Рекомендации
Краниальная: бифуркация общих подвздошных артерий на внутреннюю и наружную. В случае невозможности определения уровня бифуркации – граница S1-L5 позвонков	—
Каудальная: соединение мышцы, поднимающей задний проход с наружным сфинктером (диафрагмой таза)	
Вентральная: - верхний таз: 7 мм вокруг сосудов - средний таз: задняя граница наружных подвздошных сосудов - нижний таз: задняя граница внутренней запирающей мышцы или кости таза, где мышца не присутствует.	
Дорзальная: латеральный край крестцово-подвздошного сочленения	
Медиальная: -верхний таз: выше мезоректума и 7 мм вокруг сосудов, исключая непораженные анатомические структуры -средний/нижний таз: мезоректальная фасция, органы таза	
Латеральная: - верхний таз: подвздошно-поясничная мышца, кости таза - средний/нижний таз: медиальная граница мышц таза (грушевидная и внутренняя запирающая мышцы)	

Зона: Запирательные лимфоузлы и их границы	
Граница	Рекомендации
Краниальная: самый верхний срез, на котором определяется внутренняя запирательная мышца (уровень отхождения запирательной артерии от внутренней подвздошной артерии)	Включать в объем в случае: Пораженных внутренних подвздошных узлов, сТ4, множественных пораженных мезоректальных узлов (сN2)
Каудальная: место, где внутренняя запирательная артерия покидает малый таз (определяется в запирательном канале латеральнее внутренней запирательной мышцы)	
Вентральная: - средний таз: задняя стенка наружных подвздошных лимфатических узлов - нижний таз (где наружные подвздошные сосуды покидают таз): передняя поверхность запирательной артерии	
Дорзальная: крестцово-подвздошное сочленение или грушевидная мышца	
Медиальная: 17 мм кнутри от внутренней запирательной мышцы или мезоректальная фасция	
Латеральная: внутренняя запирательная мышца или костные структуры таза	
Зона: Наружные подвздошные лимфоузлы и их границы	
Границы	Рекомендации
Краниальная: бифуркация общих подвздошных артерий на внутреннюю и наружную	

Каудальная: место пересечения глубокой огибающей вены и наружной подвздошной артерии. Альтернативно – между крышей вертлужной впадины и наружной ветвью лобковой кости	Включить эту зону в объем облучения при сТ4, пораженных запирательных лимфатических узлах
Вентральная: на 0,7 см кпереди от сосудов. На 1,5 см антеро-латерально вдоль подвздошно-поясничной мышцы для включение антеро-латеральных лимфоузлов	
Дорзальная: задняя граница наружной подвздошной вены	
Медиальная: на 7 мм медиальнее сосудов, исключая тазовые органы	
Латеральная: подвздошно-поясничная мышца	
Зона: Паховые лимфоузлы	
Границы	Рекомендации
Краниальная: место пересечения глубокой огибающей вены и наружной подвздошной артерии. Альтернативно – между крышей вертлужной впадины и наружной ветвью лобковой кости	Включать в объем в случае поражённых паховых лимфоузлов. (Так как пораженные паховые лимфатические узлы являются отдалёнными метастазами, проведение ХЛТ/ДЛТ на первом этапе – только по решению консилиума), Также включать в объём в случае сТ4 (врастание во влагалище/предстательную железу) с переходом на анальный канал и кожу промежности
Каудальная: нижний край седалищного бугра, или не менее 2 см от самого каудального пораженного лимфоузла. Если опухоль вовлекает край и перианальную кожу, то каудальная граница не менее 2 см от края анального кольца.	
Вентральная: как минимум 20 мм (до 30 мм) вентральнее подвздошных сосудов, включая все видимые лимфатические узлы, но ниже 5 мм от поверхности кожи (в случае крупных лимфоузлов, граничащих с кожей, или малой выраженности подкожно-жировой клетчатки, вентральная граница проходит по коже)	

<p>Дорзальная: вентральная поверхность бедренного треугольника, ограниченного подвздошно-поясничной, гребенчатой и длинной приводящей мышцами</p>	
<p>Медиальная: как минимум 20 мм (до 30 мм) медиальнее бедренных сосудов включая все видимые лимфатические узлы</p>	
<p>Латеральная: как минимум 20 мм (до 30 мм) латеральнее бедренных сосудов, если создаваемый на этом уровне объем не достигает медиальной границы портняжной или подвздошно-поясничной мышцы. В случае близости вышеупомянутых мышц латеральная граница проходит на 0,5- 1см латеральнее медиальной границы портняжной или подвздошно-поясничной мышцы, не заходя на мышцы</p>	
<p>Зона: Ишиоректальная ямка</p>	
<p>Границы</p>	<p>Рекомендации</p>
<p>Краниальная: место, где половая артерия покидает таз или пространство, формируемое мышцей, поднимающей задний проход и крестцово-остистой связкой, внутренней запирающей мышцей и большой ягодичной мышцей.</p>	
<p>Каудальная: косое пространство, соединяющее нижний уровень наружного и внутреннего сфинктеров и седалищную бугристость</p>	<p>Включать в объем, когда отмечается вовлечение наружного сфинктера или ишиоректальной ямки</p>
<p>Вентральная: в краниальных отделах – место визуального схождения внутренней запирающей мышцы, мышцы, поднимающей задний проход и мышц анального сфинктера. В каудальных отделах расположена на расстоянии 1-2 см от мышц анального сфинктера.</p>	

Дорзальная: виртуальная горизонтальная линия, соединяющая вентральные края медиальных границ больших ягодичных мышц.	
Медиальная: мышца, поднимающая задний проход	
Латеральная: седалищная бугристая, внутренняя запирающая мышца, большая ягодичная мышца	
Зона: Сфинктер анального канала	
Граница	Рекомендации
Каудально начинается от аноректального соединения, заканчивается каудальной границей анального кольца.	Включать в объем в случае инвазии в сфинктер

Оконтуривание зон регионарных и периферических лимфатических узлов производится единым объёмом (возможно по-отдельности, но с обязательной суммацией).

Используемые режимы фракционирования

Курс ХЛТ включает в себя дистанционную конформную лучевую терапию РД 2 Гр до СД 50 Гр на фоне химиотерапии фторпиримидинами. СД эскалируется до 54 Гр в случае Т4 опухолей, CRM+.

В случае противопоказаний к радиомодификации – рассмотреть возможность проведения курса ЛТ РД 5 Гр до СД 25 Гр без ХТ.

Самостоятельный курс ЛТ РД 5 Гр до СД 25 Гр применять ТОЛЬКО с консолидирующей химиотерапией (2-3 курса ХТ в режиме XELOX или 4 курса в режиме FOLFOX) за исключением противопоказаний к ХТ.

Период ожидания после ХЛТ/ЛТ до хирургического этапа лечения должен составлять не менее 6 недель.

Обязательный набор структур для клинического протокола

Количество структур, необходимых для контуринга, постоянно. Требования к распределению доз отражены в клинических протоколах, именуемых RectumXX, где XX указывает на дозу CTV-HR.

Структуры, оконтуриваемые для Rectum50 и Rectum54:

Body (Skin Rendering) – контур тела;

Bones (RGB 255 219 183) – кости,

Bladder (Yellow) – мочевого пузыря,

Bowel Bag (Pink) – брюшная полость,

Femoral head Left (RGB 0 95 50) и **Femoral head Right** (RGB 0 128 255) – головки бедренных костей,

Femoralheads (RGB 161 69 0) – головки бедренных костей

GTVp (Red) – объем всей окружности кишки, на протяжении которого определяется макроскопический объем опухоли,

GTVn (Orange) – пораженные лимфатические узлы,

CTV_46 (Cyan) – клинический объем стандартного риска с отступом от кожи 0 мм,

CTV_N (RGB 255 192 96) – клинический объем на пораженные лимфатические узлы

CTV_50 или **CTV_54** (Orange) – клинический объем высокого риска с отступом от кожи 0 мм,

PTV_46 (Cyan) – планируемый объем стандартного риска с отступом от контура тела 0 мм, **PTV_50** и **PTV_54** (Orange) – планируемый объем высокого риска с отступом от контура тела 0 мм.

Структуры, оконтуриваемые для Rectum25:

Body (Skin Rendering) – контур тела;

Bones (RGB 255 219 183) – кости,

Bladder (Yellow) – мочевого пузыря,

Bowel Bag (Pink) – брюшная полость,

Femoral head Left (RGB 0 95 50) и **Femoral head Right (RGB 0 128 255)** – головка бедренной кости левая и головка бедренной кости правая,

Femoralheads – головки бедренных костей

GTVp (Red)– объем всей окружности кишки, на протяжении которого определяется макроскопический объем опухоли,

GTVn (Orange) – пораженные лимфатические узлы,

CTVn (Orange) – клинический объем на пораженные лимфатические узлы

CTV_25 (Cyan) – клинический объем с отступом от контура тела 0 мм,

PTV_25 (Cyan) – планируемый объем с отступом от контура тела 0 мм.

Формирование распределения дозы в облучаемых объемах

Первый этап облучения

Планирование осуществляется при помощи техники IMRT/VMAT. Предпочтительнее VMAT (сокращает время сеанса облучения).

Последующие этапы облучения

В стандартных случаях планирование осуществляется при помощи техники 3D-CRT (трехмерной конформной лучевой терапии), с использованием техники FiF (поле в поле), клиньев, а также комбинаций энергий, с целью снижения нагрузки на мочевой пузырь.

При невозможности достичь оптимального распределения дозы в мишени и критических органах возможно применение техник IMRT/VMAT.

Критерии дозового распределения в облучаемых тканях

Согласно RTOG0822:

Мишень (обязательные критерии покрытия)

$\geq 98\%$ PTV получает $\geq 90\%$ предписанной дозы

$\leq 15\%$ PTV получает $\geq 105\%$ предписанной дозы

$\leq 10\%$ PTV получает $\geq 110\%$ предписанной дозы

Мишень («идеальные» критерии покрытия)

$\geq 98\%$ PTV получает $\geq 93\%$ предписанной дозы

$\leq 10\%$ PTV получает $\geq 105\%$ предписанной дозы

$\leq 5\%$ PTV получает $\geq 115\%$ предписанной дозы

Рекомендовано рассмотреть ограничение дозы в «горячих точках» не выше 110% (предпочтительнее не выше 107%).

Критические органы

Приоритетом планирования является расчетная дозовая нагрузка на тонкую кишку. При превышении дозовой нагрузки необходимо закрывать лепестки МЛК (многолепестковый коллиматор) в ущерб покрытию мишени (рекомендательный характер).

Таблица А5 – Критерии дозовой нагрузки на критические органы согласно RTOG0822

Органы риска	Обязательные критерии дозовой нагрузки
Тонкая кишка	V35 < 230cc V40 < 130cc V45 < 90cc
Мочевой пузырь	V40 < 55% V45 < 30% Max < 50 Гр
Головка бедренной кости	V40 < 65% V45 < 40% Dmax < 50 Гр
Органы риска	«Идеальные» критерии дозовой нагрузки
Тонкая кишка	V35 < 180cc V40 < 100cc V45 < 65 cc Dmax < 50 Гр
Мочевой пузырь	V40 < 40% V45 < 15% Dmax < 50 Гр

Головка бедренной кости	V40 < 40% V45 < 25% Max < 50 Гр
-------------------------	---------------------------------------

Примеры оконтуривания зон для включения в объем облучения

Обязательные зоны для включения в объем облучения

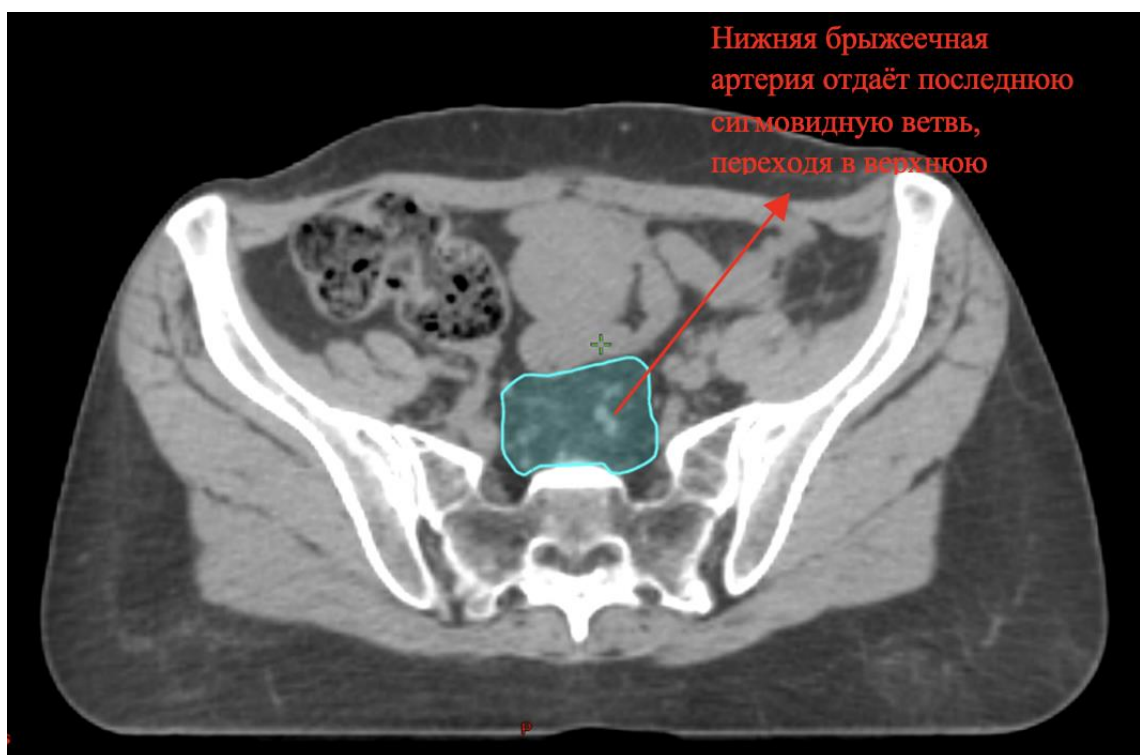


Рисунок А1 – Краниальная граница мезоректума

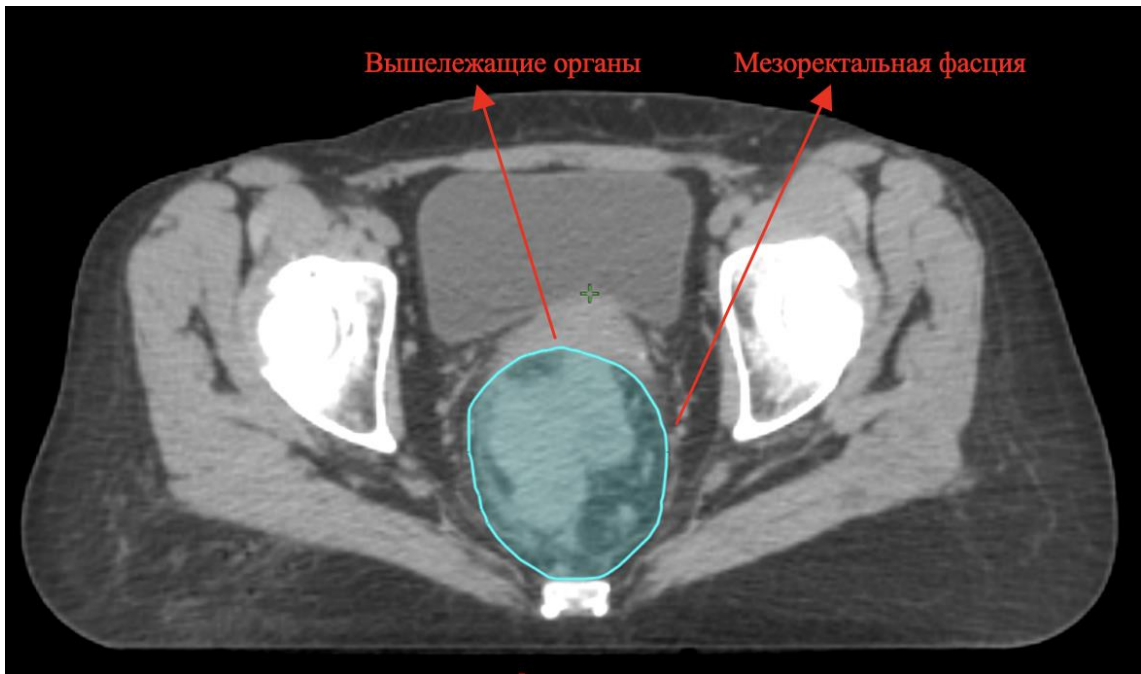


Рисунок А2 – Латеральная и вентральная границы мезоректума

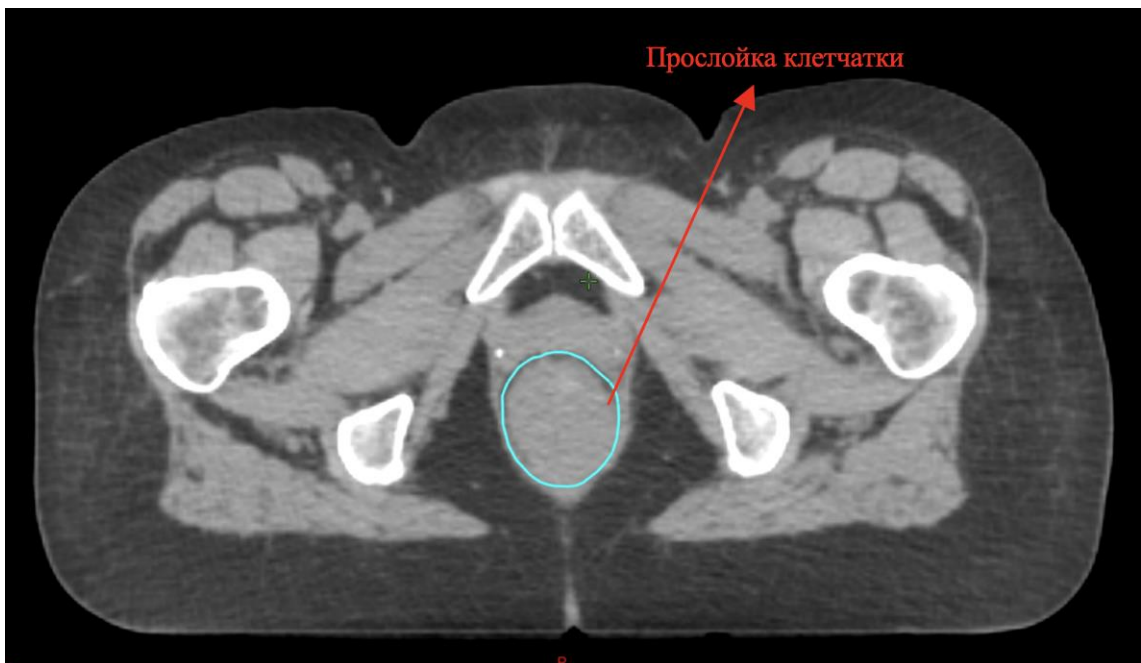


Рисунок А3 – Каудальная граница мезоректума

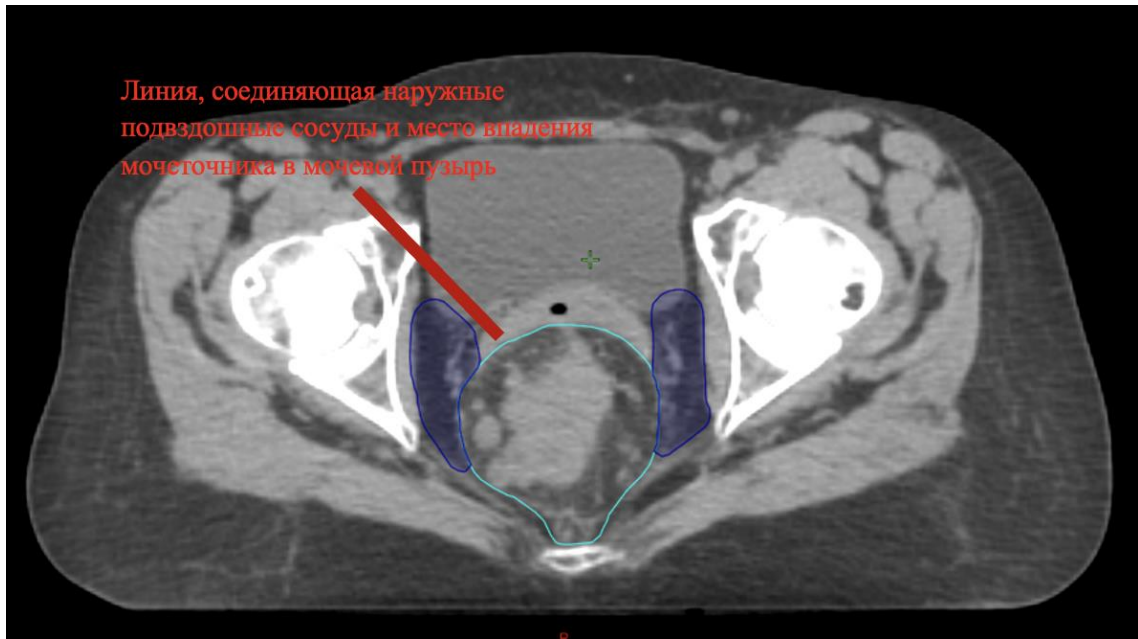


Рисунок А4 – Краниальная граница внутренних подвздошных лимфатических узлов

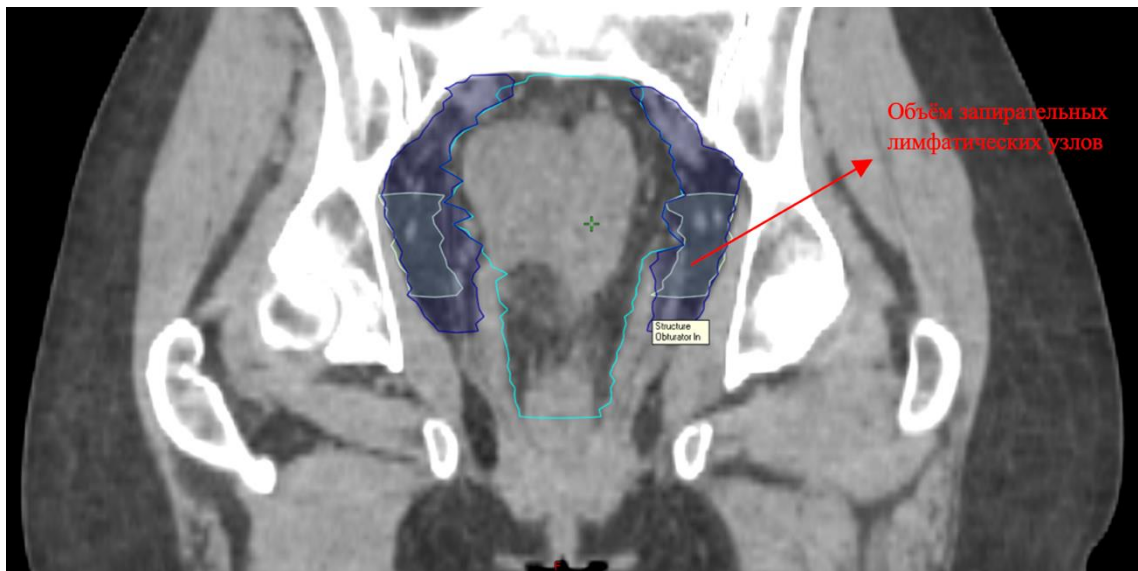
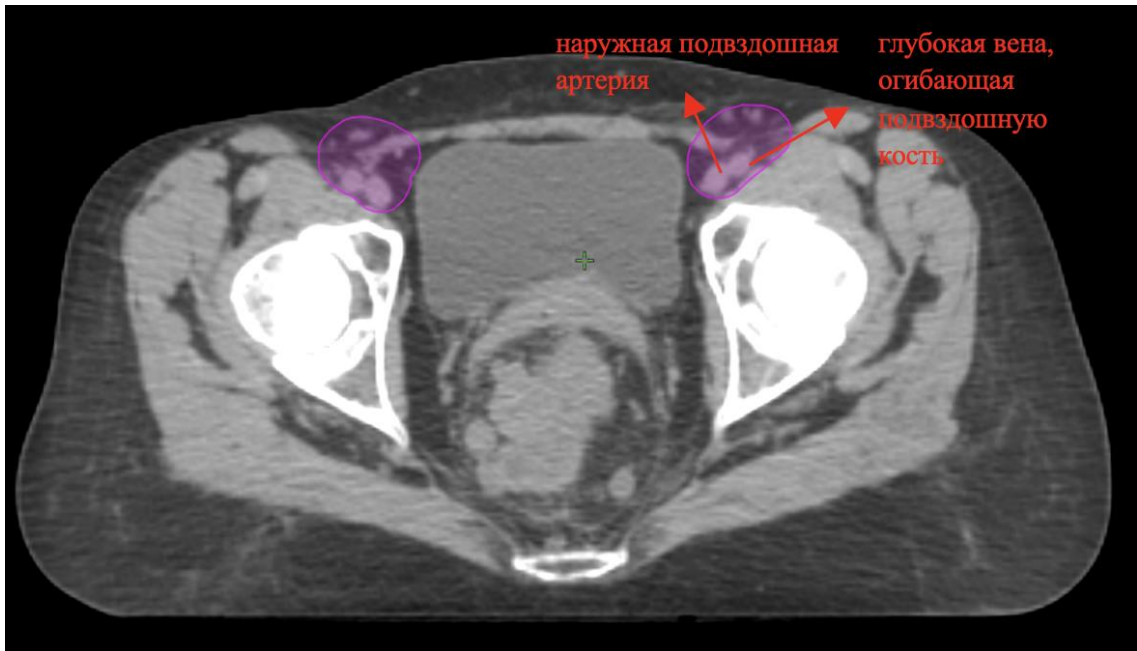


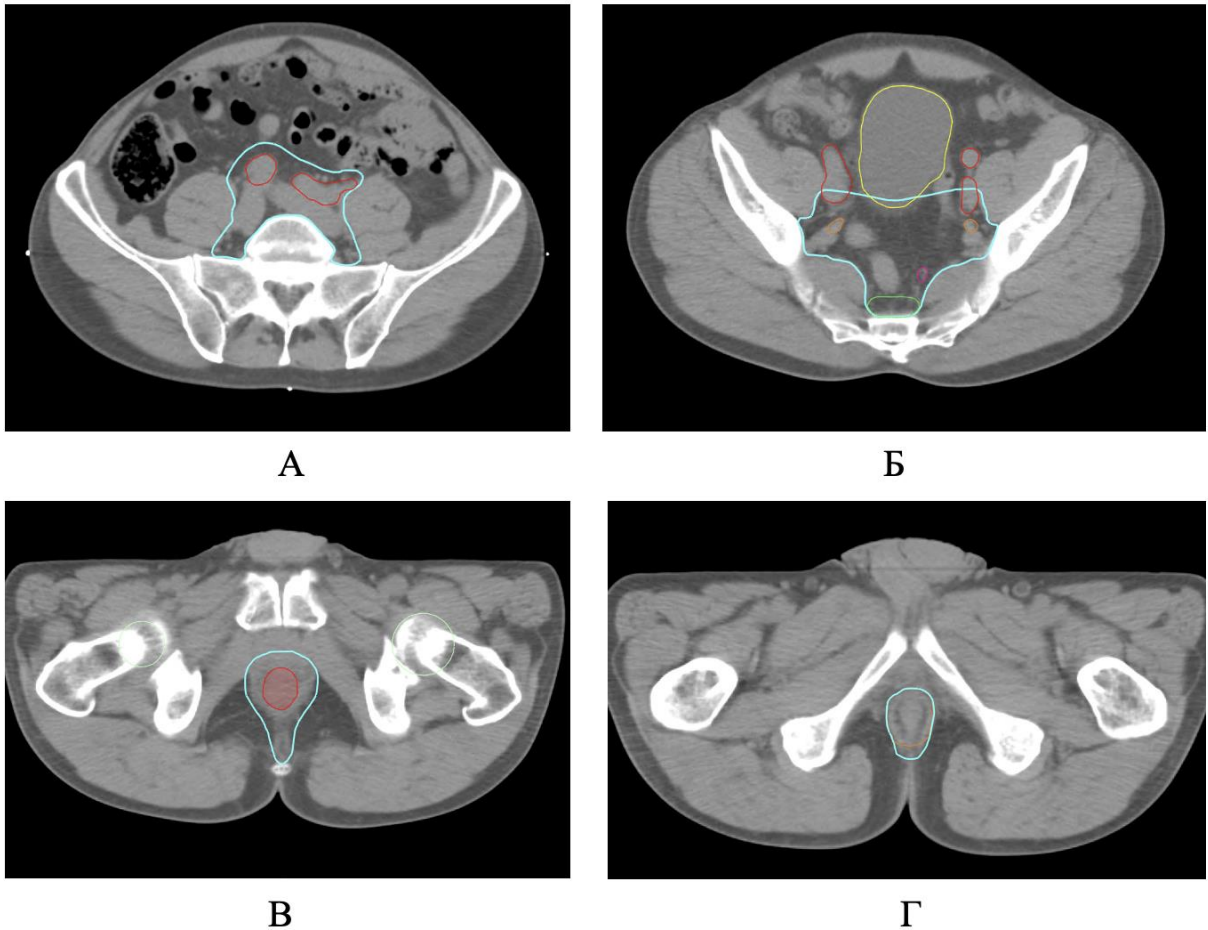
Рисунок А5 – Соотношение внутренних подвздошных, запирающих и мезоректальных лимфатических узлов

Зоны для включения в объем облучения при клинической необходимости**Рисунок А6 – Краниальная граница паховых лимфатических узлов****Рисунок А7 – Каудальная граница паховых лимфатических узлов**

Примеры контуров для клинических случаев

Клинический случай №1

Диагноз: рак прямой кишки, опухоль на расстоянии 24 мм от анального края, протяженность опухоли 38 мм, cT2N0M0, CRM- (Рисунок А8).



А – контур на уровне краниальной границы мезоректума

Б – контур на уровне разделения подвздошных сосудов

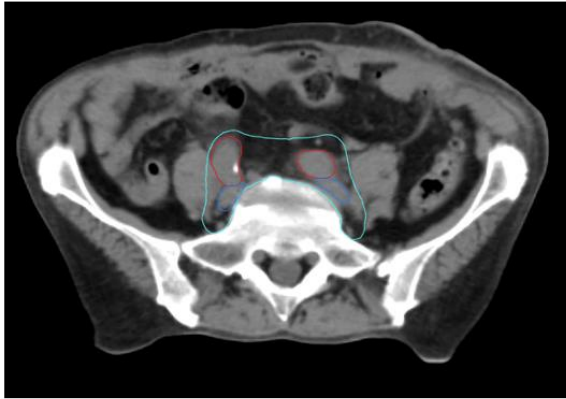
В – контур на уровне каудального полюса опухоли

Г – контур на уровне каудальной границы

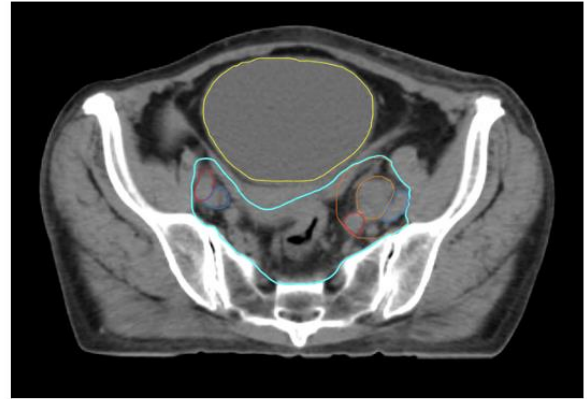
Рисунок А8 – Пример клинического контуринга при раке нижеампулярного отдела прямой кишки

Клинический случай №2

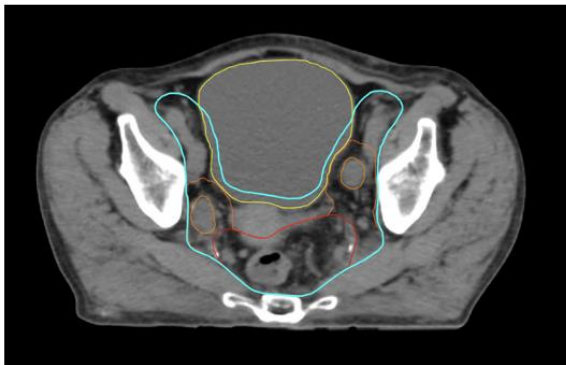
Диагноз: рак прямой кишки с вовлечением анального канала, наружного и внутреннего сфинктеров, инвазией в переднюю стенку влагалища, мтс в паховых лимфатических узлах (M1), cT4bN2M1, CRM+ (Рисунок А9).



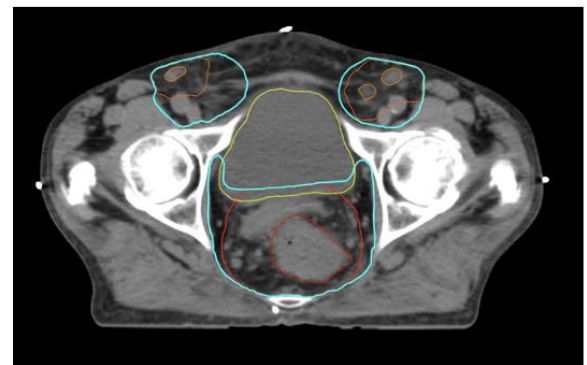
А



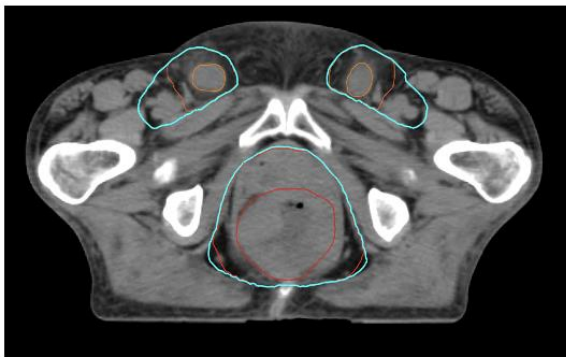
Б



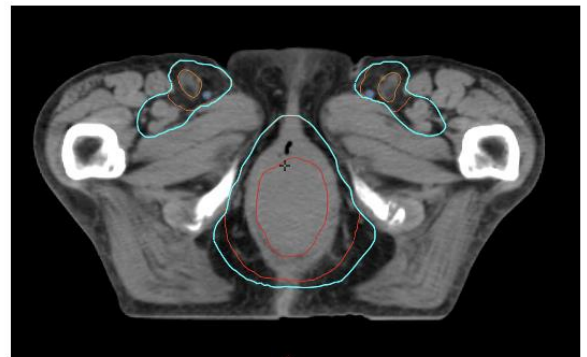
В



Г



Д

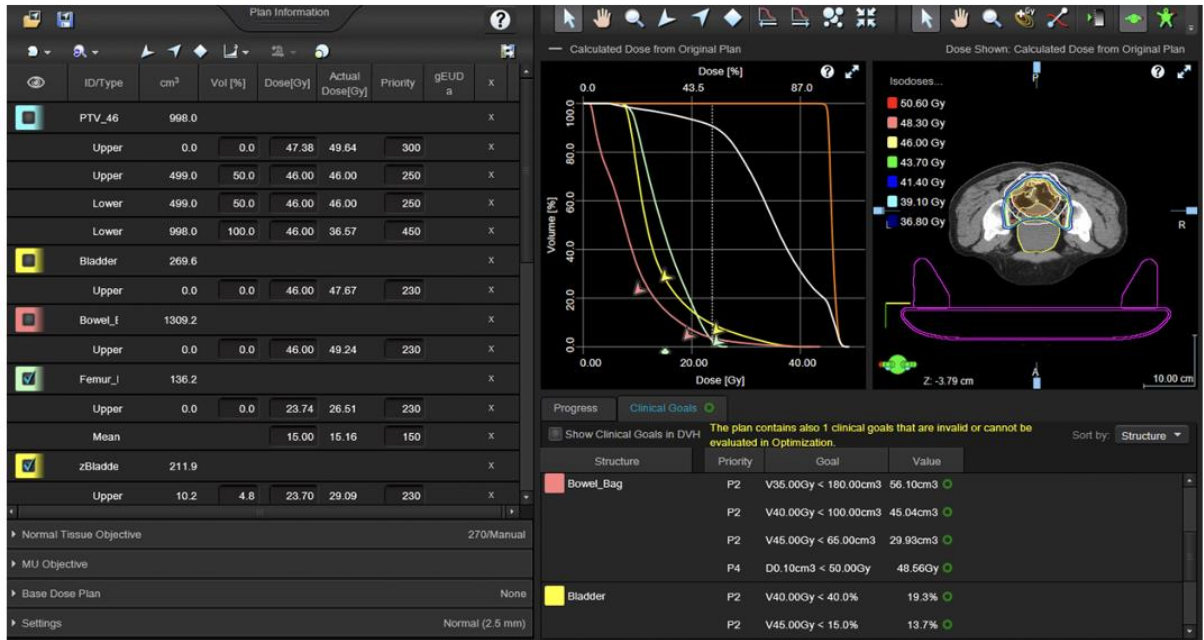


Е

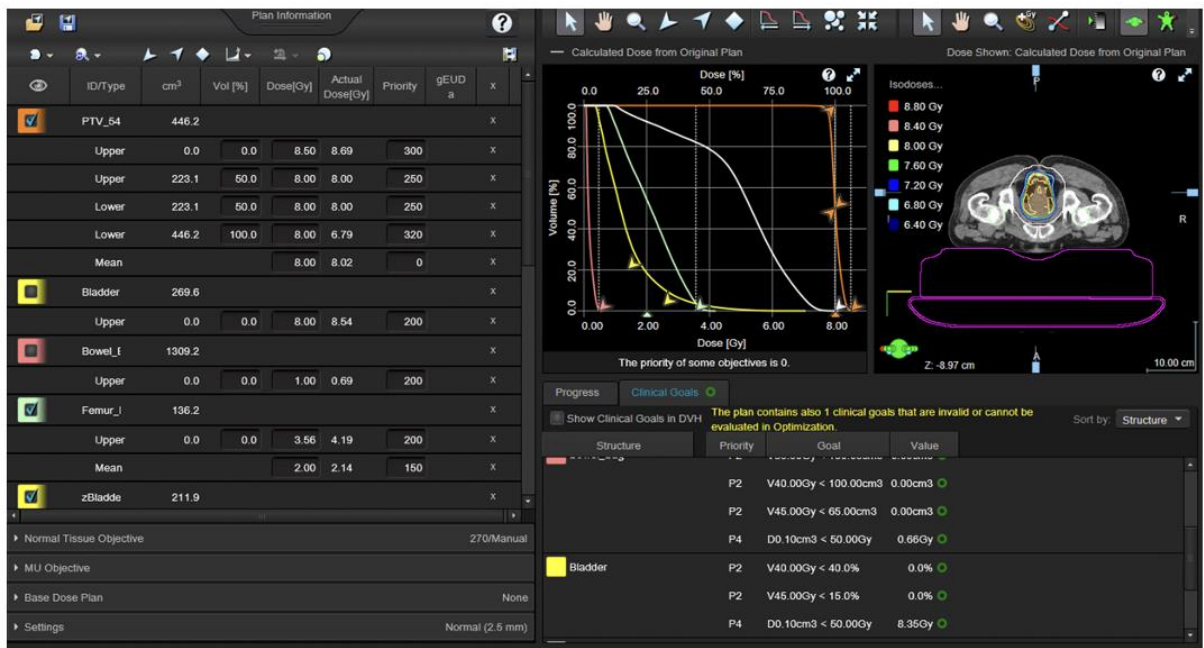
А – контур на уровне краниальной границы мезоректума
 Б – контур на уровне внутренних подвздошных сосудов
 В – контур на уровне наружных подвздошных сосудов
 Г – контур на уровне каудального полюса опухоли
 Г – контур на уровне краниальной границы внутренних подвздошных лимфатических узлов
 Д, Е – контур на уровне паховых лимфатических узлов и ишиоректальной ямки

Рисунок А9 – Пример клинического контуринга при раке прямой кишки с вовлечением сфинктеров, поражением экстрамезоректальных лимфоузлов

Визуализация дозиметрического планирования в планирующей системе



А



Б

А – дозиметрическое планирование первого этапа (СД 46 Гр)

Б – дозиметрическое планирование второго этапа («буст» СД 8 Гр)

Рисунок А10 – Пример дозиметрического планирования в планирующей системе

Визуализация готового плана лечения в планирующей системе

Plan				1Rectum_46	Plan				2Rectum_54				
Total Dose				46.000 Gy	Total Dose				8.000 Gy				
Clinical Goal Summary				0	0	16	Clinical Goal Summary				0	0	16
PTV_46	P1	D 98.0 % > 95.0 %		96.71 %	PTV_54	P1	D 98.0 % > 95.0 %		96.60 %				
	P1	D 2.0 % < 107.0 %		103.84 %		P1	D 2.0 % < 107.0 %		104.73 %				
	P3	D 5.0 % < 110.0 %		103.10 %		P3	D 5.0 % < 110.0 %		103.96 %				
	P3	D 10.0 % < 105.0 %		102.43 %		P3	D 10.0 % < 105.0 %		103.17 %				
	R	V 95.0 % > 99.0 %		99.54 %		R	V 95.0 % > 99.0 %		99.40 %				
Bladder	P2	V 40.00 Gy < 40.0 %		19.32 %	Bladder	P2	V 40.00 Gy < 40.0 %		0.00 %				
	P2	V 45.00 Gy < 15.0 %		13.66 %		P2	V 45.00 Gy < 15.0 %		0.00 %				
	P4	D 0.1 cm ² < 50.00 Gy		47.12 Gy		P4	D 0.1 cm ² < 50.00 Gy		8.35 Gy				
BODY	P4	D 0.0 cm ² < 110.0 %		107.92 %	BODY	P4	D 0.0 cm ² < 110.0 %		108.58 %				
Bowel_Bag	P2	V 35.00 Gy < 180.0 cm ³		56.10 cm ³	Bowel_Bag	P2	V 35.00 Gy < 180.0 cm ³		0.00 cm ³				
	P2	V 40.00 Gy < 100.0 cm ³		45.04 cm ³		P2	V 40.00 Gy < 100.0 cm ³		0.00 cm ³				
	P2	V 45.00 Gy < 65.0 cm ³		29.93 cm ³		P2	V 45.00 Gy < 65.0 cm ³		0.00 cm ³				
	P4	D 0.1 cm ² < 50.00 Gy		48.56 Gy		P4	D 0.1 cm ² < 50.00 Gy		0.66 Gy				
Femur_Heads	P3	V 40.00 Gy < 40.0 %		0.00 %	Femur_Heads	P3	V 40.00 Gy < 40.0 %		0.00 %				
	P3	V 45.00 Gy < 25.0 %		0.00 %		P3	V 45.00 Gy < 25.0 %		0.00 %				
	P4	D 0.1 cm ² < 50.00 Gy		25.56 Gy		P4	D 0.1 cm ² < 50.00 Gy		3.99 Gy				

А

Б

Plan				Σ - Plan Sum		
Total Dose				N/A		
Clinical Goal Summary				0	2	11
PTV_46	P1	D 98.0 % > 43.70 Gy		45.25 Gy		
PTV_54	P1	D 98.0 % > 51.30 Gy		52.79 Gy		
	P3	D 0.1 cm ² < 59.40 Gy		56.51 Gy		
Bladder	P2	V 40.00 Gy < 40.0 %		21.21 %		
	P2	V 45.00 Gy < 15.0 %		18.56 %		
	R	D 0.1 cm ² < 54.00 Gy		55.13 Gy		
Bowel_Bag	P2	V 35.00 Gy < 180.0 cm ³		56.85 cm ³		
	P2	V 40.00 Gy < 100.0 cm ³		45.70 cm ³		
	P2	V 45.00 Gy < 65.0 cm ³		31.75 cm ³		
	R	D 0.1 cm ² < 54.00 Gy		48.93 Gy		
Femur_Heads	P3	V 40.00 Gy < 40.0 %		0.00 %		
	P3	V 45.00 Gy < 25.0 %		0.00 %		
	R	D 0.1 cm ² < 50.00 Gy		29.38 Gy		

В

А – готовый план с оценкой дозового покрытия PTV и дозовых нагрузок на органы риска для первого этапа (СД 46 Гр)

Б – готовый план с оценкой дозового покрытия PTV и дозовых нагрузок на органы риска для второго этапа («буст» СД 8 Гр)

В – готовый суммарный план (СД 54 Гр)

Рисунок А11 – Пример готового плана в планирующей системе для оценки врачом-радиотерапевтом