

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Черных Марина Васильевна

Официальные оппоненты:

Алексеев Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий 3-м хирургическим отделением (онкопроктологии) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тюряева Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «14» марта 2024 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2023 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

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 [Новиков Р.В. и соавт., 2023]. 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% [Каприн А.Д. и соавт., 2020].

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 [Кузьмичев Д.В. и соавт., 2018; Feeney, G. et al., 2019]. 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 существуют 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 [Кузьмичев Д.В. и соавт., 2020; Gokhan, O. et al., 2020; Nicholas, S. et al., 2017].

В разделах клинических рекомендаций, посвященных проведению лучевой терапии у больных 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 повреждений 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 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 (СТV), 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.

Методология и методы исследования

Был выбран дизайн когортного нерандомизированного проспективного исследования, включающего пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки, которым проводилась неoadъювантная 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 (Рисунок 1) с разной кратностью визуального контроля (не менее 2 раз в неделю и перед каждым сеансом лечения).



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

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.

Для статистического анализа данных и построения диаграмм было использовано программное обеспечение STATTECH версия 3.1.4.

Научная новизна

Выполненное исследование позволило разработать учебно-методическое пособие по проведению лучевой терапии у больных раком прямой кишки, определить оптимальный алгоритм топометрической подготовки с различными вариантами позиционирования пациента на лечебном столе, методику оконтуривания целевых объемов облучения и органов риска, способы планирования лучевой терапии, кратность визуального контроля во время сеансов лечения.

Теоретическая и практическая значимость

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

Личный вклад

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 позиционирования 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.

Соответствие паспорту 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.

Положения, выносимые на защиту

1. Позиционирование 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. Позиционирование 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. Позиционирование 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. Позиционирование 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»

Внедрение результатов исследования

Разработанные 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 работе отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России на этапе неoadьювантной лучевой и химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на 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.

Публикации

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

Объём и структура работы

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

Критерии включения: пациенты с морфологически верифицированным раком прямой кишки со стадиями заболевания I-IIIС (cT2-4bN0-2bM0) по классификации TNM8, которым проводилась неoadъювантная 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. 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.

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.

Оконтуривание таргетных объемов облучения проводилось согласно рекомендациям RTOG 0822 [Hong, T.S. et al., 2015]. Оконтуривание органов риска – петель тонкой кишки, мочевого пузыря, головок бедренных костей проводилось согласно RTOG atlas [Gay, H.A. et al., 2012]. 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, при невозможности достичь оптимального распределения дозы в мишени и органах риска, для «буста» применялась техника IMRT/VMAT. Критерии дозового распределения в мишени (PTV) и критерии расчетных дозовых нагрузок на органы риска оценивались согласно протоколу RTOG 0822.

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, 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 T4 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. Визуальный контроль во время сеансов лечения (IGRT) в группе А и в группе В осуществлялся с помощью компьютерной томографии в коническом пучке (CBCT) не реже 2 раз в неделю, в группе С – 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.

Острая лучевая токсичность (гастроинтестинальная, урогенитальная и гематологическая) оценивалась по шкале CTCAE v5.0.

Результаты исследования

Характеристика исследуемых групп

После обработки электронной базы данных отобраны и проанализированы 156 пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки, которым проводилась неoadьювантная 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) и 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 групп пациентов по основным характеристикам, группы оказались сопоставимы по клиническим параметрам и характеристикам опухоли (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристики пациентов

Параметр	Группа А	Группа В	Группа С	р
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)	

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 (Таблица 2).

Таблица 2 – 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 (CTV) 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».

Был проведен анализ оконтуренного объема тонкой кишки в трёх группах (Таблица 3).

Таблица 3 – 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 объемов тонкой кишки в трёх группах были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). 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, объемы оконтуренной тонкой кишки отличаются более чем в 2 раза.

Был проведен анализ оконтуренного объема мочевого пузыря в трёх группах (Таблица 4).

Таблица 4 – 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 ($p = 0,044$).

Проведен анализ средней расчетной дозы на тонкую кишку в трёх группах. При оценке средней расчетной дозы на тонкую кишку в группах были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Графическая интерпретация представлена на рисунке 2.

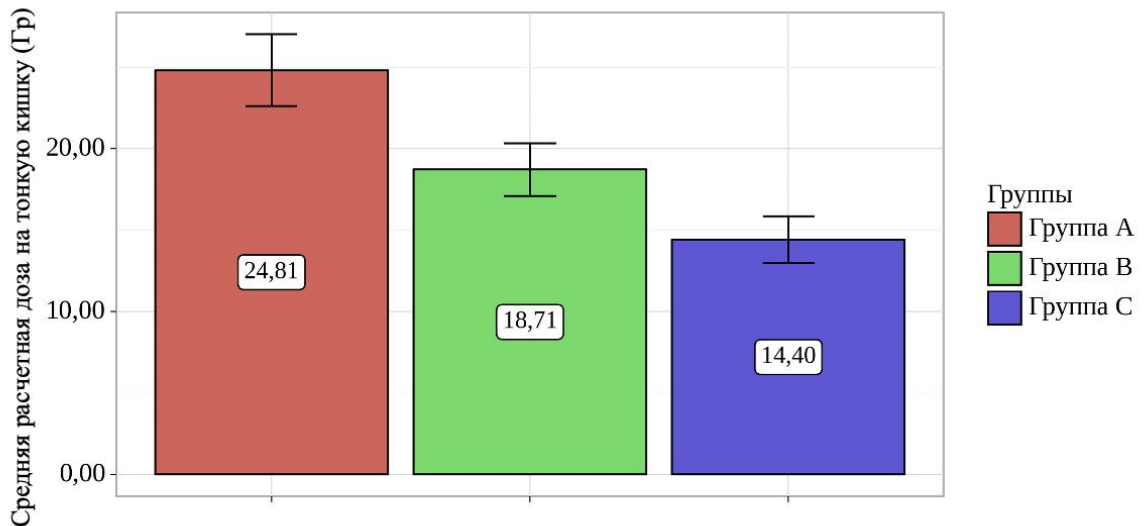


Рисунок 2 – Анализ средней расчетной дозы на тонкую кишку

Проведен анализ средней расчетной дозы на мочевой пузырь в трёх группах. В результате сопоставления средней расчетной дозы на мочевой пузырь в группах были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Графическая интерпретация представлена на рисунке 3.

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

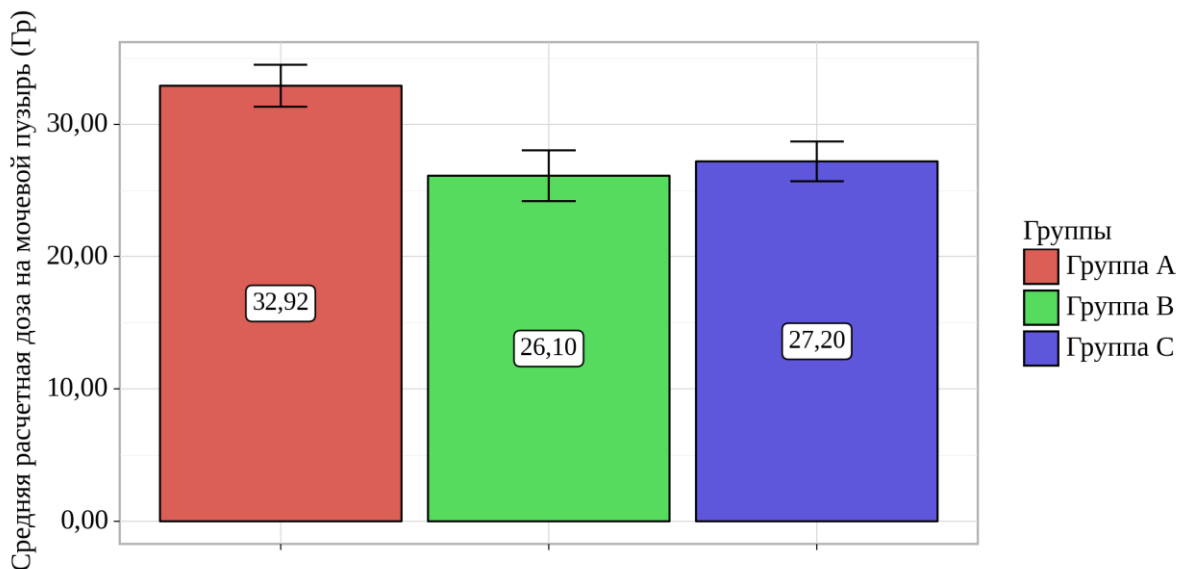


Рисунок 3 – Анализ средней расчетной дозы на мочевой пузырь в группах

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 5.

Таблица 5 – 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	

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».

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 6.

Таблица 6 – 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	

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».

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, M. et al., 2000] для каждого направления (вертикального, продольного, поперечного) путем анализа систематической и случайной компонент смещения по данным СВСТ или MVCT. Результаты анализа межфракционных смещений и расчетных отступов для перехода от CTV к PTV в трёх группах представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Анализ межфракционных смещений и расчетных отступов для перехода от CTV к PTV 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 CTV к PTV	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 (Σукладки)	0,25	0,20	0,18
Случайная ошибка в популяции (σукладки)	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 (Мпоп)	0,41	0,39	0,37
Систематическая погрешность в популяции (Σукладки)	0,11	0,12	0,09
Случайная ошибка в популяции (σукладки)	0,25	0,58	0,25
Отступ для перехода от CTV к PTV	0,45	0,70	0,41

Оценка острой токсичности химиолучевой терапии

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

Был выполнен анализ частоты возникновения острой гастроинтестинальной, урогенитальной и гематологической токсичности в

зависимости от способа позиционирования пациента, данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – 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 лучевой цистит 2 степени.

Был проведен сравнительный анализ частоты возникновения острой гастроинтестинальной, урогенитальной и гематологической токсичности химиолучевой терапии в трёх группах, сводные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – 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 острой гастроинтестинальной токсичности ≥ 4 степени. Во всех группах чаще регистрировалась острая урогенитальная и острая гематологическая токсичность 1 степени, при этом не было зарегистрировано ни одного случая острой урогенитальной и острой гематологической токсичности ≥ 3 степени.

Проведен сравнительный анализ частоты возникновения острого лучевого энтероколита в зависимости от способа позиционирования пациента, данные представлены в таблице 10.

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» ($p=0,053$).

Таблица 10 – 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)	

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 11.

Таблица 11 – Анализ частоты развития острого лучевого энтероколита 2 степени, 2-3 степени и 3 степени в зависимости от способа позиционирования

Показатель		Позиционирование		р
		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 ($p=0,901$). При анализе влияния варианта позиционирования пациента на развитие острого лучевого энтероколита 2-3 степени также не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,227$).

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 положением «лёжа на спине», различия шансов были статистически значимыми (ОШ=0,162; 95% ДИ: 0,030–0,869). Графическая интерпретация данных отображена на рисунке 3.

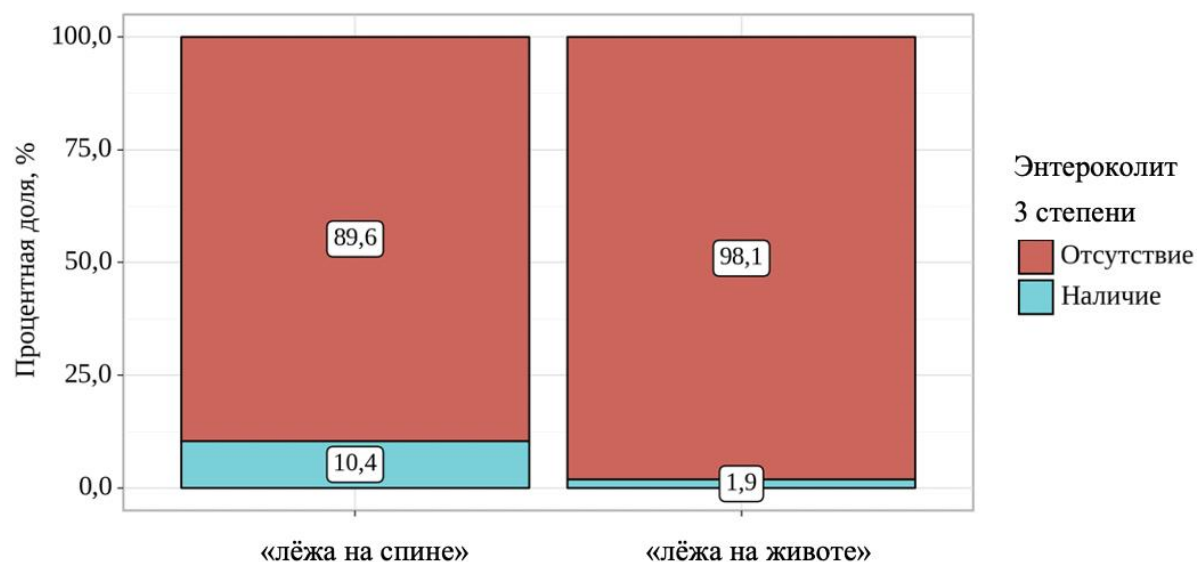


Рисунок 3 – Анализ частоты развития острого лучевого энтероколита 3 степени в зависимости от варианта позиционирования пациента

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 12.

Таблица 12 – 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, 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 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.

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 положением «лёжа на животе», различия шансов были статистически значимыми (ОШ=0,200; 95% ДИ: 0,048–0,837). Графическая интерпретация отображена на рисунке 4.

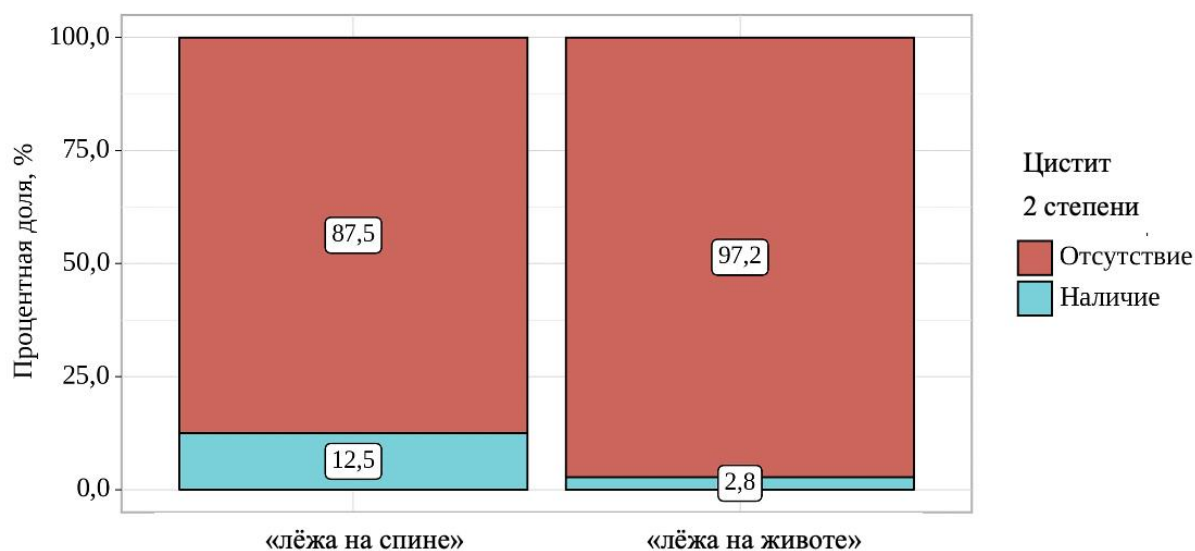


Рисунок 4 – Анализ частоты развития острого лучевого цистита 2 степени в зависимости от способа позиционирования пациента

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 неоадьювантной 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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Оптимизация комплекса методик с целью снижения токсичности лучевой терапии у больных раком прямой кишки требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

– продолжить изучение обоих способов позиционирования в положении «лёжа на спине» и в положении «лёжа на животе» для каждого пациента с целью сравнения и выбора оптимального дозиметрического плана лечения;

– продолжить изучение факторов, влияющих на развитие острой токсичности химиолучевой терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. Сычев, С.И. Безопасность тотальной неоадьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Предварительные результаты рандомизированного исследования / С.И. Сычев, С.В. Чернышов, А.И. Арзамасцев, М.В. Панина, М.В. Черных, **Е.А. Петухов**, Е.Г. Рыбаков // Колопроктология. – 2022. – №3. – С. 76-84.