

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.8](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.8)**Б. В. Луць**ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Ужгород, Україна**B. V. Luts**«Uzhhorod national university»
Uzhhorod, Ukraine

ТОПОМЕТРИЧНА ПІДГОТОВКА ТА ПЛАНУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Topometric preparation and planning of neoadjuvant radiotherapy in the complex treatment of rectal cancer

Реферат

Мета дослідження. Оцінити ефективність застосування топометрії при неoad'ювантній променевій терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів лікування 113 хворих на місцеворозповсюджений рак прямої кишки (cT3c-4N1-2M0). Хворі були розділені на дві групи: перша (основна) група включила 57 хворих, яким в рамках неoad'ювантного етапу лікування було здійснено тільки курс неoad'ювантної променевої терапії. У другу групу (група контролю) було включено 56 хворих, яким було проведено курс променевої терапії з потенціюванням капецитабіном. Топометрична підготовка, оконтурювання опромінюваних обсягів, критичних структур і проведення променевого лікування всіх хворих, включених у дослідження, проводилося згідно зі стандартними принципами і розпочиналася за 5 днів до її проведення.

Результати дослідження та їх обговорення. При зіставленні результатів МРТ, виконаних перед початком та після закінчення курсу променевої терапії у 102 (90,2%) з 113, була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм, $p = 0,0001$. При оцінці впливу критеріїв внутрішньогрупових ефектів на скорочення протяжності пухлини при виборі режимів фракціонування статистично значущі відмінності не були виявлені.

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of the use of topometry during neoadjuvant radiation therapy in the complex treatment of rectal cancer.

Materials and methods. The results of treatment of 113 patients with locally advanced rectal cancer (cT3c-4N1-2M0) were analyzed. The patients were divided into two groups: the first (main) group included 57 patients who received only a course of neoadjuvant radiation therapy as part of the neoadjuvant stage of treatment. The second group (control group) included 56 patients who underwent a course of radiation therapy with capecitabine potentiation. Topometric preparation, contouring of irradiated volumes, critical structures and radiation treatment of all patients included in the study were carried out according to standard principles and started 5 days before its implementation.

Results. When comparing the results of MRI performed before the beginning and after the end of the radiation therapy course in 102 (90,2%) of 113, a positive trend was noted in the form of a decrease in the length of the tumor itself and an increase in the distance between the tumor and the anal edge, $p = 0,0001$. No statistically significant differences were found when evaluating the influence of criteria of intragroup effects on the reduction of tumor length when choosing fractionation modes.

Conclusions. In 52 (91,2%) patients of the main group and 51 (91%) of the control group had a positive CRM status. Analysis of CRM status

Висновки. У 52 (91,2%) хворих основної групи та у 51 (91,1%) групи контролю був позитивний статус CRM. Аналіз статусу CRM у хворих до та після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії показав позитивну динаміку, як в основній, так і в групі контролю ($p < 0,000$). Після проведення пролонгованого курсу неoad'ювантної променевої терапії кількість хворих із позитивним статусом CRM зменшилася до 17 (30%) в основній групі та 19 (34%) – у контрольній ($p < 0,000$). За результатами МРТ, виконаних перед початком та після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії у 102 (90,2%) з 113, була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм, $p = 0,0001$.

Ключові слова: рак прямої кишки, топоμεтрія, променева терапія, локальні рецидиви, променеві ускладнення.

in patients before and after the end of the course of neoadjuvant radiation therapy showed positive dynamics, both in the main and in the control group ($p < 0,000$). After a prolonged course of neoadjuvant radiation therapy, the number of patients with a positive CRM status decreased to 17 (30%) in the main group and 19 (34%) in the control group ($p < 0,000$). According to the MRI results performed before and after the course of neoadjuvant radiation therapy in 102 (90,2%) out of 113, positive dynamics were noted in the form of a decrease in the length of the tumor itself and an increase in the distance between the tumor and the anal edge, $p = 0,0001$.

Keywords: rectal cancer, topometry, radiation therapy, local relapses, radiation complications.

ВСТУП

Особливе місце для планування обсягів променевого впливу займає передпроменева підготовка хворих до проведення променевої терапії (ПТ) [1–4]. Застосування неoad'ювантної променевої терапії у варіантах без та з потенціюванням, що базується на використанні фторпіримідинів як радіосенсибілізатора, з наступною радикальною операцією в обсязі тотальної мезоректумектомії та ад'ювантною хіміотерапією можна назвати сучасним стандартом лікування хворих з місцево розповсюдженим раком прямої кишки (РПК) [2, 5–7].

Проте після оперативного втручання у хворих яким виконувалась неoad'ювантна променева терапія, ризик розвитку післяопераційних ускладнень значно збільшується. Найчастіше виникають такі ускладнення як тривала дисфункція сечовидільної системи, статевих органів та анальних сфінктерів, що в свою чергу супроводжується зниженням якості життя цієї групи хворих [4, 6, 8].

Використання сучасних методів променевої діагностики таких як МРТ, до початку курсу неoad'ювантної променевої терапії при РПК, дозволяє уточнити ступінь поширеності первинної пухлини, розповсюдження її в навколишню клітковину, залучення у пухлинний процес регіонарних лімфатичних вузлів [9, 10]. Ці дані є основою для вибору обсягу променевого впливу. Також важливим є те, що для поліпшення показників локального контролю необхідно точно визначити межі самої пухлини, так і зони можливого субклінічного поширення пухлинних клітин. Питання томометричного планування обсягів променевої терапії на допе-

раційному етапі комплексного лікування раку прямої кишки є важливим моментом, що в подальшому впливає на протікання захворювання, ефективність лікування та якість життя пацієнта.

МЕТА РОБОТИ

Оцінити ефективність застосування топоμεтрії при неoad'ювантній променевій терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз результатів лікування 113 хворих на місцеворозповсюджений рак прямої кишки (cT3c-4N1-2M0, з наявністю екстрамуральної судинної інвазії (EMVI – extramural vascular invasion), позитивним циркулярним кордоном резекції ≤ 1 мм (CRM+ – circumferential resection margin), яким у відділеннях променевої терапії, хіміотерапії та відділенні хірургії пухлин КНП «Закарпатський протипухлинний центр» ЗОР в період з 2019 по 2022 роки було проведено пролонгований курс неoad'ювантної хіміопрменевої терапії, неoad'ювантної променевої терапії та подальше оперативне втручання. Дослідження проведено з дотриманням етичних принципів, прописаних в Гельсінській Декларації.

Діагноз місцево розповсюджений рак прямої кишки був встановлений на підставі наступних діагностичних маніпуляцій, досліджень та аналізів: пальцеве ректальне дослідження, ректороманоскопія, колоноскопія з біопсією, іригоскопія при неможливості виконання колоноскопії, магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Для виключення наявності віддалених метастазів пацієнтам призначалися наступні інструментальні методи діагностики: ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу та черевної порожнини, а також заочеревинного простору, або комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини з внутрішньовенним (в/в) контрастуванням, рентгенографія органів грудної клітки, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) при підозрі на метастази за даними КТ чи МРТ.

Хворі були розділені на дві групи: перша (основна) група включала 57 хворих на МРРПК, яким в рамках неoad'ювантного етапу лікування було здійснено тільки курс неoad'ювантною ПТ у режимі фракціонування (РВД 1,8 Гр/д, 5 фракцій на тиждень, СВД 50,4 Гр на регіонарні лімфатичні вузли тазу та на первинну пухлину та уражені лімфатичні вузли).

У другу групу (група контролю) було включено 56 хворих на МРРПК, яким було проведено курс НХПТ у режимі класичного фракціонування (РВД 1,8 Гр/д, 5 фракцій на тиждень, СВД 50,4 Гр на регіонарні лімфатичні вузли тазу та на первинну пухлину та уражені лімфатичні вузли) з потенціуванням капецитабіном (825 мг/м² 2р/д 5 днів на тиждень).

В основній групі розподіл за статевою ознакою був таким: 22 жінок (38%) та 35 чоловіки (62%). У групі контролю ці показники склали 25 (45%) та 31 (55%) відповідно, $p = 0,443$.

Після консультації хворого та прийняття рішення щодо необхідності проведення неoad'ювантною променевої терапії (НПТ) виконувались підготовка та проведення радіотерапевтичного етапу лікування. Топометрична підготовка, оконтурювання опромінюваних обсягів, критичних структур і проведення променевого лікування всіх хворих, включених у дослідження, проводилося згідно зі стандартними принципами і розпочиналася за 5 днів до її проведення.

Отримані дані МСКТ через спеціальну внутрішню мережу потрапляють до електронної бази даних. За допомогою спеціальної програми тривимірного дозиметричного планування Eclipse створюються необхідні обсяги опромінення. На кожному зрізі лікарем-радіотерапевтом виконується «оконтурювання» органів мішені, критичні органи та структури, що потребують захисту від променевого впливу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кордони обсягу променевої терапії були такі: верхня межа на рівні L5, нижня межа – на 3 см нижче за дистальний край первинної пухлини. Обсяги іонізуючого випромінювання були такі: GTV (Gross Tumor Volume, загальний обсяг пухлини) – весь обсяг пухлини та зону його клініч-

ного поширення, уражені регіонарні лімфатичні вузли, що визначаються за даними обстеження (МРТ, КТ, ПЕТ-КТ). Об'єм променевого впливу CTV1 (Clinical Target Volume, клінічний обсяг мішені) включав всю мезоректальну клітковину і всі регіонарні лімфатичні вузли: по ходу загальних і внутрішніх клубових судин, а також замикальні (рис. 1; рис. 2). Критерієм включення в об'єм CTV1 лімфатичних вузлів по ходу зовнішніх клубових судин було поширення первинної пухлини на органи, що лежали попереду: сечовий міхур, простату, матку, піхву. На межі пухлини прямої кишки дистально і проксимально на 2 см і всю мезоректальну клітковину, додатково був включений відступ 1 см у всіх напрямках від уражених лімфатичних вузлів. Планований обсяг опромінення PTV (Planned Target Volume, планований обсяг мішені) – відступ для обсягів PTV 1 і 2 становив 0,9–1 см у всіх напрямках від обох обсягів CTV (рис. 3).

Оконтурювання вищевказаних об'ємів проводилося відповідно до атласу оконтурювання Elective Clinical Target Volumes in Anorectal Cancer: Consensus Panel Contouring Atlas (RTOG) (Radiation Therapy Oncology Group).

Для поліпшення показників локального контролю необхідно точно визначити межі самої пухлини, так і зони можливого субклінічного поширення пухлинних клітин. Це можна досягти завдяки суміщенню отриманих діагностичних даних МРТ і МСКТ у спеціальній програмі дозиметричного планування (Eclipse) (рис. 4).

Аналіз даних із електронної бази ARIA та архівних матеріалів відділення променевої діагностики КНП «ЗПЦ» ЗОР показало, що у всіх пацієнтів у досліджуваних групах обсяги іонізуючого випромінювання CTV1 і CTV2 відповідали стандартам Elective Clinical Target Volumes in Anorectal Cancer: RTOG Consensus Panel Contouring Atlas та рекомендаціям асоціації онкологів України.

Наступним етапом передпроменевої підготовки був розрахунок плану променевої терапії, що проводився медичним фізиком у тій самій плануючій системі Eclipse. Для проведення променевої терапії для всіх включених до дослідження пацієнтів були використані технології VMAT, IMRT та 3D CRT. При оцінці планів променевого лікування оцінювалися навантаження на такі органи ризику: сечовий міхур, головки стегнових кісток та тонку кишку згідно з рекомендаціями QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic). Методикою вибору на етапі променевого лікування клінічного об'єму PTV1 була технологія VMAT. Крім цього, технологія VMAT порівняно з 3D-конформною променевою терапією показала свою перевагу в досягненні більш конформного розподілу дози, завдяки якому не перевищувалася допустима доза в органах ризику. Статистично значущої різниці при виборі технології для променевої

терапії пацієнтів на етапі променевого лікування клінічного об'єму PTV2 між IMRT, VMAT та 3D-CRT не було.

Нами проведено дисперсійний аналіз із повторними вимірами відстані між дистальною межею пухлини та анокутанною лінією, який

визначив статистично значущий вплив курсу неоадьювантної ХПТ та ПТ на параметри первинної пухлини, що описують її регресію (збільшення відстані між дистальною межею пухлини та анокутанною лінією, а також скорочення протяжності пухлини) (табл. 1).

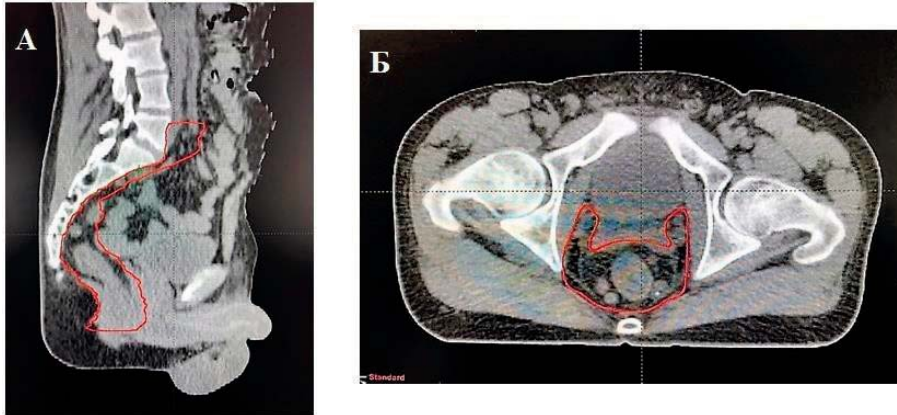


Рис. 1. Об'єм променевого впливу CTV1 А: на сагітальному зрізі МСКТ клінічний обсяг CTV1 включає весь мезоректум і всі регіонарні лімфатичні вузли прямої кишки. Б: на аксіальному зрізі, на рівні 2 см вище від т. puborectalis, клінічний об'єм CTV1 включає первинну пухлину і мезоректальну клітковину

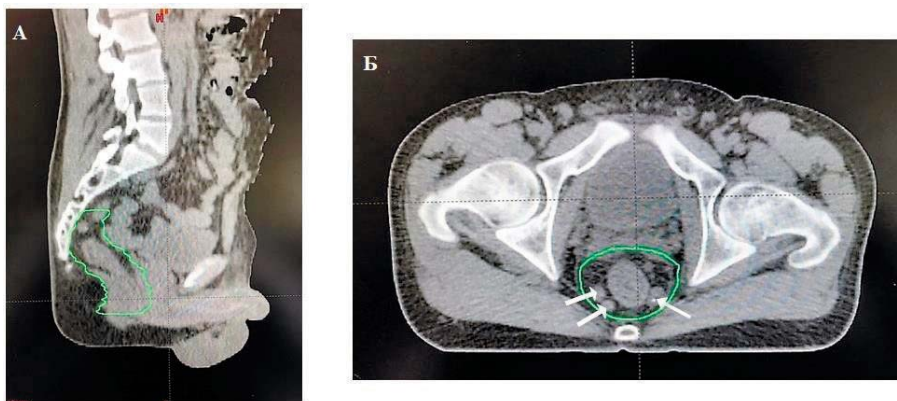


Рис. 2. Об'єм променевого впливу CTV2 А: на сагітальному зрізі клінічний об'єм CTV2 з відступом дистально та проксимально на 2 см від кордонів GTV та вся мезоректальна клітковина. Б: на аксіальному зрізі стрілками позначені уражені лімфатичні вузли мезоректальної клітковини

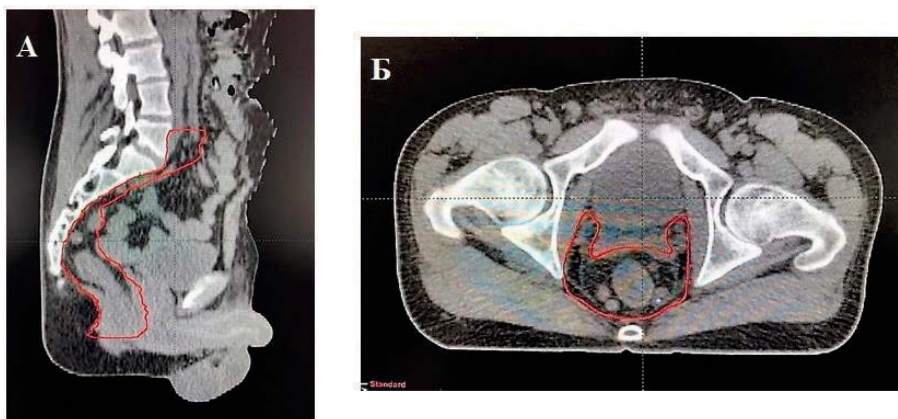


Рис. 3. Об'єм опромінення PTV2 А: на сагітальному зрізі об'єм PTV2 з відступом на 1 см дистально та проксимально від кордонів CTV2. Б: на аксіальному зрізі стрілкою позначено відстань між CTV2 та PTV2

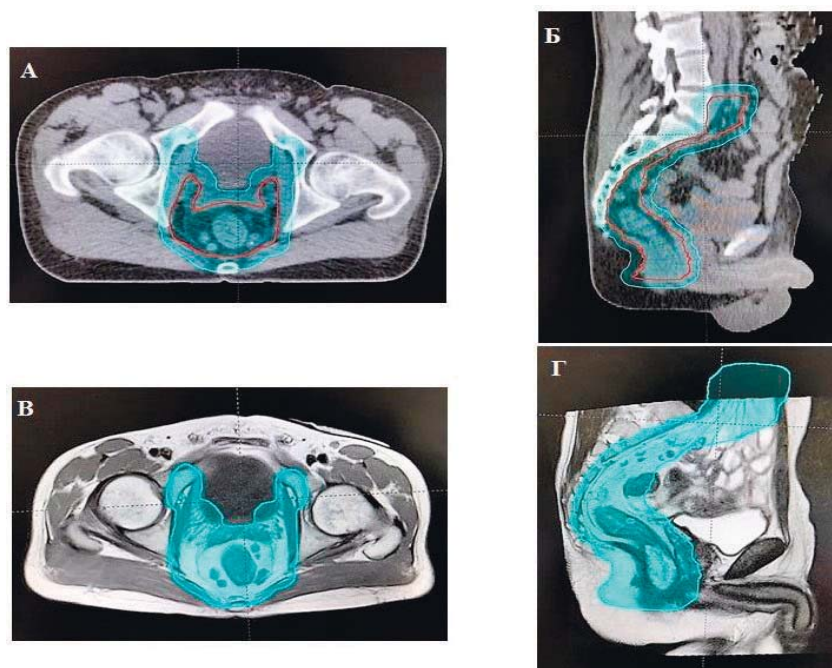


Рис. 4. На верхніх зображеннях сагітальні (А) та аксіальні (Б) зрізи МСКТ з позначеним обсягом РТВ1 з відступом від СТВ1. На нижніх зображеннях (В і Г) сагітальні та аксіальні зрізи МРТ з позначеним обсягом РТВ1 які суміщені з даними МСКТ за допомогою спеціальної програми дозиметричного планування (Eclipse)

Таблиця 1

Результати дисперсійного аналізу з повторними вимірами у всій когорті пацієнтів

Показник	M ± d	p
Відстань між дистальною межею пухлини та анокутанною лінією (мм):		
до ХПТ/ПТ	57,2 ± 2,01	0,0001
після ХПТ/ПТ	66,1 ± 2,29	
Протяжність пухлини (мм):		
до ХПТ/ПТ	60,6 ± 1,42	0,0001
після ХПТ/ПТ	46,3 ± 1,39	

При зіставленні результатів МРТ, виконаних перед початком та після закінчення курсу НХПТ та ППТ у 102 (90,2%) з 113, була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм, $p = 0,0001$. При оцінці впливу критеріїв внутрішньогрупових ефектів на скорочення протяжності пухлини при виборі режимів фракціонування статистично значущі відмінності не були виявлені. Ідентичні результати були отримані при оцінці впливу критеріїв внутрішньогрупових ефектів збільшення відстані від анального краю до первинної пухлини.

У нашій роботі також було проаналізовано вплив передопераційної ХПТ на статус циркулярної межі резекції (CRM) шляхом зіставлення результатів МРТ перед початком курсу ХПТ з результатами МРТ після завершення терапії.

Перед початком курсу неoad'ювантної хіміопротерапевтичної та променевої терапії у 103 хворих

із 113 хворих (91,1%), а саме 52(91,2%) хворих основної групи та 51 (91,1%) – групи контролю, статус CRM був позитивним. Показники статусу CRM перед початком та після закінчення курсу неoad'ювантної терапії (НТ) представлені у таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, перед початком курсу НПТ у 52 (91,2%) хворих основної групи та ХПТ у 51 (91,1%) групи контролю був позитивний статус CRM. Для визначення впливу пролонгованого курсу неoad'ювантної терапії на статус CRM було виконано статистичний аналіз критерію Вілкоксону.

Аналіз статусу CRM у хворих до та після закінчення курсу показав позитивну динаміку, як в основній, так і в групі контролю ($p < 0,000$). Після проведення пролонгованого курсу неoad'ювантної променевої терапії кількість хворих із позитивним статусом CRM зменшилася до 17 (30%) в основній групі та 19 (34%) – у контрольній ($p < 0,000$).

За відсутності активного лікування хворих на рецидиви МРПК медіана тривалість життя становить близько 8 місяців. Без хірургічного втручання, 5-річні показники виживання не перевищують 5%, а медіана тривалості їхнього життя становить 14 місяців [7]. Правильне розуміння факторів ризику розвитку рецидивів РПК може дозволити своєчасно та ефективно скоригувати тактику лікування та покращити його результати.

Одним із важливих факторів прогнозу ефективності хірургічного лікування хворих на РПК є стан латерального краю резекції (CRM – circumferential resection margins). Вперше його значення було показано 1986 р. Р. Quirke та ін., які, застосувавши методику серійних зрізів кишки у поперечному напрямку, встановили залучення латерального краю резекції до пухлинного процесу у 27% хворих після хірургічного втручання [10]. При подальшому спостереженні

у 85% з них виявили місцеві рецидиви (продовжене зростання), тоді як у хворих з відсутністю пухлини в краї резекції рецидиви виникли в 3% випадків ($p < 0,001$). На підставі отриманих даних автори зробили висновок, що стан CRM – важливий показник якості виконаної операції.

Повна або часткова клінічна відповідь пухлини на проведену неoad'ювантну терапію є сприятливим фактором, що корелює зі збільшенням показників загального та безрецидивного виживання хворих на МРПК [4, 6]. Досягнення такої відповіді може дозволити перекласти частину вихідно нерезектабельних пухлин у резектабельний стан [2]. Передопераційна хіміопротена терапія може вплинути як на обсяг життєздатної пухлинної маси в стінці прямої кишки, так і в уражених лімфатичних вузлах, у тому числі викликавши її повну елімінацію.

Таблиця 2

Статус CRM хворих за даними МРТ перед початком та після закінчення курсу НТ

Показник	Основна група n = 57		p	Група контролю n = 56		p
	До НПТ Абс (%)	Після НПТ Абс (%)		До ХПТ Абс (%)	Після ХПТ Абс (%)	
CRM +	52 (91,2)	17 (30)	<.0000	51 (91,1)	19 (34)	<.0000

ВИСНОВКИ

1. У 52 (91,2%) хворих основної групи та у 51 (91,1%) групи контролю був позитивний статус CRM.

2. Аналіз статусу CRM у хворих до та після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії показав позитивну динаміку, як в основній, так і в групі контролю ($p < 0,000$).

3. Після проведення пролонгованого курсу неoad'ювантної променевої терапії кількість хво-

рих із позитивним статусом CRM зменшилася до 17 (30%) в основній групі та 19 (34%) – у контрольній ($p < 0,000$).

4. За результатами МРТ, виконаних перед початком та після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії у 102 (90,2%) з 113, була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм, $p = 0,0001$.

REFERENCES

1. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Annals of oncology*. 2007 Feb 1; 18 (2): 299–304.

2. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, Richter C, Zips D, Bortfeld T. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Reviews Cancer*. 2016 Apr; 16 (4): 234–49.

3. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S,

Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL. Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018 Jul 1; 16 (7): 874–901.

4. Dapper H, Oechsner M, Münch S, Borm K, Peeken J, Mayinger M, Combs SE, Habermehl D. Dosimetric analysis and comparison of reduced longitudinal cranial margins of VMAT-IMRT of rectal cancer. *Radiation Oncology*. 2018 Dec; 13 (1): 1–8.

5. Dapper H, Rodríguez I, Münch S, Peeken JC, Borm K, Combs SE, Habermehl D. Impact of VMAT-IMRT compared to 3D conformal radiotherapy on anal sphincter dose distribution in neoadjuvant

chemoradiation of rectal cancer. *Radiation Oncology*. 2018 Dec; 13 (1): 1–9.

6. Ng SY, Colborn KL, Cambridge L, Hajj C, Yang TJ, Wu AJ, Goodman KA. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Nov 1; 121 (2): 252–7.

7. Prescribing IC. recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). ICRU report. 1999; 62.

8. Van der Valk MJ, Hilling DE, Bastiaannet E, Kranenbarg EM, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJ, Ahlberg M. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International

Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*. 2018 Jun 23; 391 (10139): 2537–45.

9. Youssef FF, Parikh PJ, DeWees TA, Mutch MG, Tan Jr BR, Grigsby PW, Myerson RJ, Olsen JR. Efficacy and toxicity of rectal cancer reirradiation using IMRT for patients who have received prior pelvic radiation therapy. *Advances in radiation oncology*. 2016 Apr 1; 1 (2): 94–100.

10. Wen G, Zhang J, Chi F, Chen L, Huang S, Niu S, Gao Y, Wen B, Zhang Y. Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in rectal carcinoma receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*. 2015 Jan 16; 4 (01): 54.

Стаття надійшла до редакції 03.06.2022