

DOI: <https://doi.org/10.24287/j.953>

EDN:

Количественная оценка изменения объема тела пациента для целей адаптивной лучевой терапии

А.О. Лисовская¹, А.В. Попова^{1,2}, А.В. Нечеснюк¹, В.Н. Беляев², М.М. Строженков¹, А.А. Логинова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

АННОТАЦИЯ

подавляющему большинству пациентов при проведении лучевой терапии (ЛТ) выполняют конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ) для верификации положения пациента перед началом лечения. Полученные изображения КЛКТ можно использовать не только для коррекции смещений пациента, но и для получения информации о его актуальной анатомии с целью оценки необходимости проведения адаптивной лучевой терапии (АЛТ). Существующие подходы к инициации проведения АЛТ не предполагают точной количественной оценки, поэтому нашей целью стала разработка количественной оценки произошедших изменений объема тела пациента во время курса терапии для применения в клинической практике и оценка влияния таких изменений анатомии на распределение дозы в пациенте.

В нашем исследовании было использовано 357 наборов изображений пациентов детского возраста (148 (41,5%) женского и 209 (58,5%) мужского пола), от 1 года до 18 лет, получавших лучевую терапию с января по декабрь 2022 года.

Из этой когорты были отобраны 79 случаев со значительными, по мнению экспертов, изменениями анатомии и определены самые часто встречающиеся виды изменения анатомии пациентов нашего отделения: 41 (52%) – изменение (уменьшение/увеличение) объема тела пациента, 28 (35%) – изгиб различных отделов позвоночника, 6 (8%) – наличие/отсутствие воздуховода, 4 (5%) – различные фазы дыхания на изображениях КТ и КЛКТ.

Мы провели анализ изменения объема тела для 25 пациентов детского возраста, от 1 года до 18 лет (медиана возраста составила 7 лет) на первой фракции (КЛКТ₁) и на фракции в середине курса лечения (КЛКТ_{середина курса}) относительно исходных наборов КТ (КТ_{реф}). Среднее значение введенного нами коэффициента К, оценивающего степень изменения объема тела, для 25 наборов изображений КЛКТ₁ составило 11,9 [6,8; 26,7], что статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем для наборов изображений КЛКТ_{середина курса} – 21,5 [10,7; 52,2]. Среднее значение $|\Delta V|$ для изображений серии КЛКТ₁ составило 2,2 [0,0; 8,9] %, что статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем для изображений КЛКТ_{середина курса} – 8,3 [0,1; 41] %. Что касается изменения распределения дозы для новой анатомии пациентов относительно исходной, то для наборов изображений КЛКТ₁ не наблюдалось значимого (более 3%) уменьшения покрытия СТВ дозой 97% от предписанного значения (СТV_{97%}), а для наборов изображений КЛКТ_{середина курса} такое отклонение было обнаружено в двух случаях (8%).

Предложенный нами подход к оценке изменения объема тела пациентов является объективным и количественным, при этом прост в использовании и может быть внедрен в клиническую практику любого другого, стандартно оснащенного отделения лучевой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адаптивная лучевая терапия; конусно-лучевая компьютерная томография; межфракционные изменения; предиктор

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Лисовская Анастасия Олеговна, медицинский физик отделения лучевой терапии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

E-mail: nastya_lis95@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ: Лисовская А.О., Попова А.В., Нечеснюк А.В., Беляев В.Н., Строженков М.М., Логинова А.А. Количественная оценка изменения объема тела пациента для целей адаптивной лучевой терапии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. XX–XX. doi: 10.24287/j.993

Рукопись получена: 30.01.2025

Одобрена: 01.09.2025

FOR PRINT

DOI: <https://doi.org/10.24287/j.953>

EDN:

Quantitative assessment of changes in the patient's body volume for the purposes of adaptive radiation therapy

A.O. Lisovskaya¹, A.V. Popova^{1,2}, A.V. Nechesnyuk¹, V.N. Belyaev², M.M. Strozhnikov¹, A.A. Loginova¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

² National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute)

ABSTRACT

The vast majority of patients undergo cone beam computed tomography (CBCT) during radiation therapy to verify the patient's position before starting treatment. The obtained CBCT images can be used not only to correct the patient's dislocations, but also to obtain information about his current anatomy in order to assess the need for adaptive radiation therapy (ALT). Existing approaches to initiation of ALT do not imply an accurate quantitative assessment, therefore, our goal was to develop a quantitative assessment of the changes in the patient's body volume during the course of therapy for use in clinical practice and to assess the impact of such changes in anatomy on the dose distribution in the patient.

Our study used 357 sets of images of pediatric patients (148 (41.5%) female and 209 (58.5%) male), aged 1 to 18 years, who received radiation therapy from January to December 2022.

From this cohort, 79 cases with significant anatomical changes were selected, according to experts, and the most common types of anatomical changes in our department's patients were identified: 41 (52%) – changes (decrease/increase) in the patient's body volume, 28 (35%) – bending of various parts of the spine, 6 (8%) –

presence/absence of an air duct, 4 (5%) - different phases of respiration in CT and CBCT images.

We performed an analysis of body volume changes for 25 pediatric patients, from 1 year to 18 years old (median age was 7 years) in the first fraction (CLKT1) and in the fraction in the middle of the course of treatment (CLKT in the middle of the course) relative to the initial CT sets (CT_{ref}). The average value of the coefficient K introduced by us, which evaluates the degree of body volume change, for 25 sets of CLKT1 images was 11.9 [6.8; 26.7], which is statistically significantly lower ($p < 0.001$) than for sets of CLKT images in the middle of the course - 21.5 [10.7; 52.2]. The average value of $|\Delta V|$ for the images of the CLKT1 series was 2.2 [0.0; 8.9] %, which is statistically significantly lower ($p < 0.001$) than for CLCT images, the midpoint of the course is 8.3 [0.1; 41]%. As for the change in dose distribution for the new patient anatomy relative to the initial one, for CLKT1 image sets there was no significant (more than 3%) decrease in CTV dose coverage by 97% of the prescribed value (CTV_{97%}), and for CLKT image sets in the middle of the course, such a deviation was detected in two cases (8%).

Our proposed approach to assessing changes in patients' body volume is objective and quantitative, while it is easy to use and can be implemented in the clinical practice of any other, standard-equipped radiotherapy department.

KEYWORDS: adaptive radiation therapy; cone beam computed tomography; interfractional changes; predictor

CORRESPONDENCE AUTHOR:

Anastasia O. Lisovskaya, Medical physicist of the Department of Radiation Therapy of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; address: 1 Samora Mashela st., Moscow, Russia, 117997

E-mail: nastya_lis95@mail.ru

HOW TO CITE: Lisovskaya AO, Popova AV, Nechesnyuk AV, Belyaev VN, Strozhenkov MM, Loginova AA. Quantitative assessment of changes in patient's body volume for the purposes of adaptive radiation therapy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2025;24(3):XX–XX.

Received: 30.01.2025

Accepted: 01.09.2025

FOR PRINT

ВВЕДЕНИЕ

В России в 2020 году показатель заболеваемости составил 12,4 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0-17 лет [1].

С каждым годом совершенствуются методы лечения онкологических пациентов, в том числе и лучевая терапия. Лучевая терапия предполагает воздействие ионизирующего излучения на опухолевые клетки в организме человека с целью их уничтожения. Чтобы осуществить проведение лучевой терапии, нужно выполнить ряд последовательных действий, представляющих собой технологическую цепочку ЛТ. В нее входит сканирование пациента на компьютерном томографе (КТ) с целью определения контура мишени, а также прилежащих к нему органов риска (ОР), создание лечебного плана пациента, выполнение процедур гарантии качества этого плана и непосредственно само облучение мишени. Радиационное облучение способно вызывать не только детерминированные, но и стохастические (вероятностные) эффекты, не имеющие дозового порога возникновения, поэтому очень много внимания из года в год уделяется повышению точности доставки дозы в опухоль и снижению дозы в окружающих органах риска и тканях. Помимо развития аппаратного комплекса и совершенствования методик самого облучения, многие современные клиники стали применять у своих пациентов АЛТ. Это понятие зародилось более 20 лет назад как процесс первоначального контроля ежедневных ошибок позиционирования с использованием мегавольтной портальной визуализации и повторной компьютерной томографии [2]. В настоящее время АЛТ можно формально определить, как лучевую терапию, при которой доставленная доза в мишень и органы риска контролируется на предмет клинической приемлемости в ходе лечения и модифицируется по мере необходимости с целью улучшения клинических результатов. АЛТ позволяет модифицировать план лечения с учетом изменений мишени и нормальных органов (размер, форма, функция и реакция), вариаций контура пациента (изменение объема тела, веса) с целью точной доставки дозы,

чтобы минимизировать воздействие на нормальные ткани и обеспечить адекватное облучение мишени [3].

Все изменения в мишени и нормальных органах, то есть в анатомии пациента, можно разделить на три группы: повторяющиеся, случайные и постепенные. Их можно обнаружить при выполнении регулярной процедуры визуализации пациента с помощью КЛКТ. К повторяющимся изменениям можно отнести такие изменения взаимного расположения органов, как, например, немного другой изгиб позвоночника, которые имеют систематический характер на каждой фракции лечения, начиная с первой, что может быть связано со страхом лечения и «зажатостью» пациента при первой укладке пациента на симуляционном КТ. Помимо этого, так же возможны случаи, когда пациент при первом сканировании на компьютерном томографе неосознанно задерживает дыхание, что впоследствии особенно критично при облучении области грудной клетки. Однако все эти изменения достаточно просто отследить на первых фракциях лечения, организовать повторное сканирование и рассчитать новый план облучения пациента. Также при лечении детей часто встречаются ситуации, когда сканирование на компьютерном томографе было выполнено с использованием анестезии пациенту, а во время курса лечения на определенном этапе было принято решение от нее отказаться, или наоборот. В этих случаях надо понимать, что если мишень расположена на уровне трубки воздуховода, то при ее наличии/отсутствии, анатомия и скелета и мягких тканей лица будет отличаться, а это означает, что и распределение дозы в этой области будет другим, то есть изменение положения трубки воздуховода – это прямое показание к повторному сканированию пациента на компьютерном томографе. Кроме повторяющихся изменений можно отметить случайные межфракционные и внутрифракционные изменения – к ним относятся движение органов, их наполненность и даже просто случайные погрешности расположения пациента на лечебном столе,

которые есть всегда. Эти изменения можно обнаружить непосредственно перед или во время фракции лечения при проведении жесткой регистрации между изображениями КЛКТ и референсными изображениями КТ. Также есть постепенные межфракционные изменения, которые не происходят случайным образом от фракции к фракции, а имеют определенные тенденции. К таким изменениям относятся рост/регресс опухоли и увеличение/уменьшение объема тела пациентов.

Для учета всех вышеперечисленных анатомических изменений существуют три реализации АЛТ: офлайн (перепланирование лечения между фракциями лечения), онлайн (перепланирование лечения непосредственно перед каждой фракцией лечения) и АЛТ в режиме реального времени (новый и многообещающий подход, однако точность перепланирования для клинического использования пока исследуется, в рутинной практике используется мониторинг движения в реальном времени) [4].

Главной проблемой всех подходов является отсутствие разработанных практических рекомендаций для детей.

К тому же на данный момент онлайн АЛТ представлена только в виде встроенного модуля в новые дорогостоящие импортные аппараты, которые к тому же не зарегистрированы в России. Но основной проблемой является то, что при таком подходе время на одну фракцию может увеличиваться в десятки раз, что, во-первых, зачастую неприменимо при лечении детей, а, во-вторых, нереализуемо в условиях обычных клиник.

Офлайн АЛТ лишена этих недостатков, однако, чтобы инициировать лечение, необходимы новые изображения пациента, содержащие данные об актуальной анатомии, что часто влечет за собой дополнительную дозовую нагрузку на пациентов и персонал. К тому же в реальной клинической практике офлайн АЛТ часто инициирует врач, основываясь на своих субъективных наблюдениях за пациентом, таких как потеря веса, неплотно

прилегающие маски или другие изменения, определяемые на изображениях КЛКТ. Для систематического внедрения офлайн АЛТ в клинические испытания необходимо установить более жесткие критерии, такие как заранее определенный временной интервал, после которого будет проводиться АЛТ или использование определенного геометрического ограничения на изменения анатомии [5].

Для перехода от субъективной к количественной оценке изменений анатомии нами было решено определить наиболее часто встречающийся вид изменения анатомии. А для минимизации дозовой нагрузки на пациентов и персонал мы решили нестандартно использовать изображения конусно-лучевой компьютерной томографии, рутинно получаемые перед началом лечения, для оценки изменения поглощенной дозы в пациенте вследствие изменения его анатомии.

Таким образом, целью данного исследования является определение наиболее часто встречающегося вида изменения анатомии пациентов, а также разработка количественной оценки произошедших изменений для отбора потенциальных кандидатов на офлайн АЛТ и оценка влияния таких изменений анатомии на распределение дозы в пациенте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения наиболее часто встречающегося вида изменения анатомии в нашем отделении лучевой терапии мы провели ретроспективный анализ 357 наборов изображений пациентов детского возраста (148 (41,5%) женского и 209 (58,5%) мужского пола), от 1 года до 18 лет, получавших лечение с января по декабрь 2022 года. Для каждого из пациентов была проведена качественная оценка изменений анатомии во время курса лучевой терапии. Наборы изображений КЛКТ совмещали с первоначальными референсными изображениями КТ и отобрали случаи, когда значительные, по мнению экспертов, изменения были замечены на трех фракциях и более.

Причем в начале курса ЛТ эти изменения анатомии на субъективный взгляд экспертов были меньше, чем в середине курса ЛТ, то есть мы отбирали для дальнейшего исследования только случаи с повторяющимися и существенными постепенными изменениями.

Анализ изменения объема тела проводился для первой фракции (КЛКТ₁) и для фракции в середине курса лечения (КЛКТ_{середина курса}) относительно исходных наборов КТ (КТ_{реф}). Эксперты определили изменения объема тела пациентов для первой фракции (КЛКТ₁) как клинически незначимые, и эти изменения были выбраны нами в качестве контрольных. Изменения объема тела для фракции в середине курса лечения (КЛКТ_{середина курса}) были определены экспертами как существенные.

Для проведения количественной оценки были определены следующие обязательные критерии включения:

1. период лечения с января по декабрь 2022 года;
2. детский возраст 1-18 лет;
3. изменения объема тела на трех фракциях и более;
4. технология облучения VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy, ротационное облучение с объемной модуляцией интенсивности);
5. мишень облучения находится в области живота и/или таза.

Чтобы уменьшить влияние дополнительных факторов на результаты работы, нами были исключены из исследования:

1. пациенты с протезами;
2. пациенты с болюсами;
3. пациенты, получавшие краниоспинальное облучение и тотальное облучение тела.

Вышеуказанным критериям соответствовали данные 25 пациентов детского возраста (медиана 7 лет), которые подверглись дальнейшей количественной оценке.

В рамках данного исследования с помощью программного обеспечения MIM Maestro (MIM Software Inc., Cleveland, OH, USA) мы создали скрипт, который используя геометрические метрики, описанные ниже, позволяет автоматически сравнить объем тела пациента на наборах изображений КТ_{реф} и исследуемых наборах КЛКТ₁ и КЛКТ_{середина курса}. Скрипт определяется как заранее установленная пользователем последовательность действий для последующего быстрого их выполнения без участия или с минимальным участием пользователя. В данном случае наш скрипт включает в себя следующие этапы:

1. Жесткая регистрация КТ_{реф} и исследуемых КЛКТ;
2. Выбор области интереса на уровне мишени для КТ_{реф} и КЛКТ;
3. Создание внешнего контура пациента в выбранной области интереса на КТ_{реф} и КЛКТ;
4. Расчет метрик:

$$\text{Dice} = 2 \times \frac{\text{объем пересечения } A \text{ и } B}{\text{объем } A + \text{объем } B},$$

$$\text{Jaccard} = \frac{\text{объем пересечения } A \text{ и } B}{\text{объединение объемов } A \text{ и } B}, \text{ где } A - \text{ контур пациента на КТ}_{\text{реф}}, B -$$

контур пациента на КЛКТ,

Hausdorff Distance (HD) – максимальное расстояние между всеми точками на одной поверхности и ближайшими к ним соответствующими точками на другой поверхности,

Mean Distance to Agreement (MDA) – среднее расстояние между всеми точками на одной поверхности и ближайшими к ним соответствующими точками на другой поверхности.

Представленные выше четыре метрики были выбраны нами как самые широко используемые в мире для оценки качества совпадения контуров [6]. Для оценки значимости изменения анатомии пациентов нами был выбран модуль разницы объемов внешнего контура пациента на изображениях КТ_{реф}

и исследуемых КЛКТ-изображениях ($|\Delta V|$, %), а также мы предложили свой суммарный коэффициент K , оценивающий степень изменения объема тела, который рассчитывается по формуле:

$$K = HD + MDA + \frac{1}{Dice} + \frac{1}{Jaccard}.$$

В идеальном случае, когда контуры совпадают, $K \longrightarrow 2$, так как:

$$HD \longrightarrow 0, MDA \longrightarrow 0, \frac{1}{Dice} \longrightarrow 1, \frac{1}{Jaccard} \longrightarrow 1.$$

Для всех 25 пациентов с помощью созданного нами скрипта сначала были получены два набора исследуемых нами параметров $|\Delta V|$ и K для серий КЛКТ₁ и КЛКТ_{середина курса} и рассчитаны средние значения этих коэффициентов для каждой серии.

Для оценки влияния изменений объема тела на дозовые характеристики планов облучения были выполнены следующие действия.

1. Для каждого пациента была создана пара синтетических КТ-изображений путем деформирования референсных изображений КТ под новую геометрию исследуемых изображений КЛКТ₁ и КЛКТ_{середина курса}.
2. Экспертами были адаптированы и утверждены контуры в соответствии с новой анатомией пациента.
3. Исходные лечебные планы были пересчитаны в соответствии с актуальной анатомией в системе независимого расчета дозы MIM SureCalc® MonteCarlo Plan verification module (алгоритм расчета дозы – Монте-Карло, сетка расчета – 3 мм, статистическая неопределенность расчёта 1%).
4. Для оценки изменения распределения дозы в условиях новой анатомии пациентов относительно исходной были выбраны следующие дозовые характеристики:

CTV_{97%} – покрытие CTV (Clinical Target Volume, клинический объем мишени) дозой 97% от предписанного значения,

D_{mean} – средняя доза в органе риска,

D_{2max} – репрезентативная доза, близкая к максимальной (максимальная поглощенная доза, охватывающая объем 2% исследуемого органа) в соответствии с рекомендациями доклада 83 МКРЕ [7].

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Выписка из протокола заседания Независимого этического комитета № 9 2025 от 22.07.2025

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Статистический анализ значений коэффициента K и значений $|\Delta V|$ был выполнен для двух наборов изображений КЛКТ₁ и КЛКТ_{середины курса} для 25 пациентов с использованием парных двухвыборочных t -тестов для средних на уровне значимости 5%. Оценивались средние арифметические значения K и $|\Delta V|$, в квадратных скобках приведены интервалы (минимальные и максимальные значения величин). Обработка результатов проводилась в программном обеспечении MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы проанализировали 357 наборов изображений пациентов детского возраста, из них мы отобрали 79 случаев со значительными, по мнению экспертов, изменениями анатомии. В этой когорте определили виды изменения анатомии пациентов нашего отделения: 41 (52%) – изменение (уменьшение/увеличение) объема тела пациента, 28 (35%) – изгиб различных отделов позвоночника, 6 (8%) – наличие/отсутствие воздуховода, 4 (5%) – различные фазы дыхания на изображениях КТ и КЛКТ.

Таким образом, обнаружили, что более половины всех изменений анатомии пациентов (41 случай) пришлось на изменение (увеличение и уменьшение) объема тела в области сканирования в течение курса ЛТ. Из этой когорты мы проанализировали данные 25 пациентов детского возраста, от 1 года до 18 лет (медиана возраста составила 7 лет).

Среднее значение коэффициента K , характеризующего степень изменения объема тела, для 25 наборов изображений КЛКТ₁ составило 11,9 [6,8; 26,7], что статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем для наборов изображений КЛКТ_{середина курса} - 21,5 [10,7; 52,2] (Рис.1, Табл.1).

Среднее значение $|\Delta V|$ для изображений серии КЛКТ₁ составило 2,2 [0,0; 8,9] %, что статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем для изображений КЛКТ_{середина курса} - 8,3 [0,1; 41] %. (Рис.2, Табл.1).

Таблица 1. Значения коэффициентов k и $|\Delta V|$ для двух серий изображений: КЛКТ₁ и КЛКТ_{середина курса}

Table 1. Values of coefficients k and $|\Delta V|$ for two series of images: КЛКТ₁ and КЛКТ_{середина курса}

	КЛКТ ₁		КЛКТ _{середина курса}	
	K	$ \Delta V , \%$	K	$ \Delta V , \%$
Пациент 1	9,7	1,0	21,1	8,5
Пациент 2	9,1	0,7	19,6	6,0
Пациент 3	10,0	1,3	16,2	4,3
Пациент 4	10,4	0,3	13,9	5,7
Пациент 5	7,7	3,6	14,0	5,6
Пациент 6	12,2	1,1	19,8	5,3
Пациент 7	10,0	2,1	15,1	4,3
Пациент 8	9,5	1,5	23,0	10,5
Пациент 9	8,5	5,2	19,2	0,6
Пациент 10	6,8	0,3	14,3	7,7
Пациент 11	13,9	2,5	23,9	5,3
Пациент 12	10,5	4,0	19,1	7,9
Пациент 13	12,2	0,7	23,7	4,4
Пациент 14	15,9	6,2	22,3	8,9
Пациент 15	9,1	0,9	24,2	7,5

Пациент 16	26,7	8,9	52,1	22,4
Пациент 17	21,9	4,3	23,8	7,1
Пациент 18	10,7	0,0	26,6	15,6
Пациент 19	9,0	1,5	19,0	3,0
Пациент 20	14,8	3,0	31,2	10,8
Пациент 21	16,3	3,1	26,8	7,8
Пациент 22	11,4	2,4	16,3	41,0
Пациент 23	10,4	0,6	10,7	2,7
Пациент 24	10,0	0,4	16,7	4,3
Пациент 25	11,6	0,3	25,2	0,1

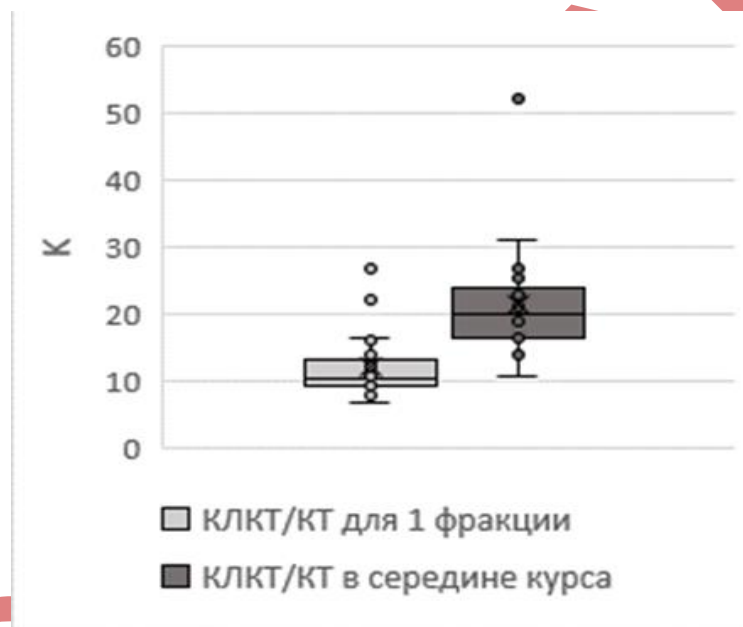


Рис. 1. Boxplot для параметра K, оценивающего степень изменения объема тела на изображениях КТ и исследуемых изображениях КЛКТ для 1 фракции и для фракции в середине курса лечения.

Fig. 1. Boxplot for the K parameter, which evaluates the degree of change in body volume in CT images and the studied КЛКТ images for fraction 1 and for the fraction in the middle of the treatment course.

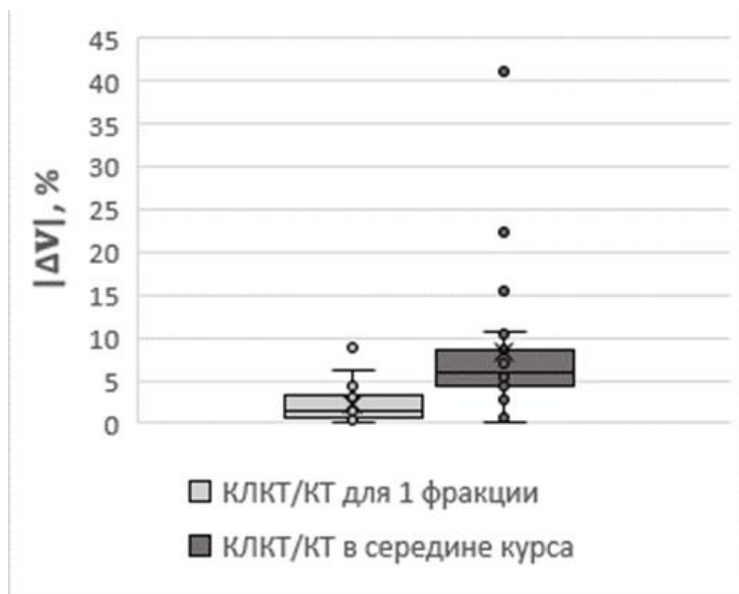


Рис. 2. Boxplot для параметра $|\Delta V|, \%$, характеризующего разницу объемов внешнего контура пациента на изображениях КТ и исследуемых изображениях КЛКТ для 1 фракции и для фракции в середине курса лечения.

Fig. 2. Boxplot for the parameter $|\Delta V| \%$, characterizing the difference in the volume of the patient's external contour in the KT images and the studied КЛКТ images for the 1st fraction and for the fraction in the middle of the treatment piece.

Что касается изменения распределения дозы для новой анатомии пациентов относительно исходной, то для наборов изображений КЛКТ₁ не наблюдалось значимого (более 3%) уменьшения покрытия СТВ дозой 97% от предписанного значения (СТV_{97%}), а для наборов изображений КЛКТ_{середина курса} такое отклонение было обнаружено в двух случаях (8%) (Табл.2). Средняя доза хотя бы в одном органе риска на уровне мишени превысила исходные значения на 5% в 6 случаях (24%) для наборов изображений КЛКТ₁ и в 9 случаях (36%) для КЛКТ_{середина курса}. Доза, близкая к максимальной (D_{2max}), для КЛКТ₁ превысила референсные значения на 5% хотя бы в одном органе риска на уровне мишени в 15 случаях (60%), а для КЛКТ_{середина курса} – в 16 (64%) (Приложение 1, Табл. 3-6).

Таблица 2. Процентная разность доз DCTV97%(КТ), характеризующей покрытие мишени предписанной дозой для исходной анатомии и DCTV97% (КЛКТ), характеризующей

покрытие предписанной дозой для новой анатомии. Случаи значимого ухудшения покрытия мишени отмечены жирным шрифтом: $\Delta (D_{CTV97\%} (KT) - D_{CTV97\%}(KЛКТ)) > 3\%$

Table 2. Percentage difference between the doses of DCTV97% (KT), characterizing the coverage of the target with the prescribed dose for the original anatomy and dctv97% (KЛКТ), characterizing the coverage with the prescribed dose for the new anatomy. Cases of significant deterioration in target coverage are marked in bold: $\Delta (D_{CTV97\%} (KT) - D_{CTV97\%}(KЛКТ)) > 3\%$

	$\Delta (D_{CTV97\%} (KT) - D_{CTV97\%}(KЛКТ)), \%$	
	KЛКТ ₁	KЛКТ _{середина курса}
Пациент 1	-1,1	22,2
Пациент 2	-4,4	-5,0
Пациент 3	-0,6	1,1
Пациент 4	-1,7	0,6
Пациент 5	2,7	3,3
Пациент 6	-2,2	-2,2
Пациент 7	-3,3	-2,0
Пациент 8	-2,7	-4,0
Пациент 9	-2,8	-3,3
Пациент 10	-0,6	-1,1
Пациент 11	-0,6	-0,6
Пациент 12	-1,1	-1,7
Пациент 13	-3,3	-3,3
Пациент 14	-5,3	-5,3
Пациент 15	-0,6	0,0
Пациент 16	-1,0	0,0
Пациент 17	-4,4	-3,9
Пациент 18	-0,7	-0,7
Пациент 19	-1,3	-2,7
Пациент 20	-5,0	-3,9
Пациент 21	-2,0	-3,3
Пациент 22	-2,6	-2,7
Пациент 23	-1,7	-1,7
Пациент 24	-1,1	-1,1
Пациент 25	-0,6	-0,6

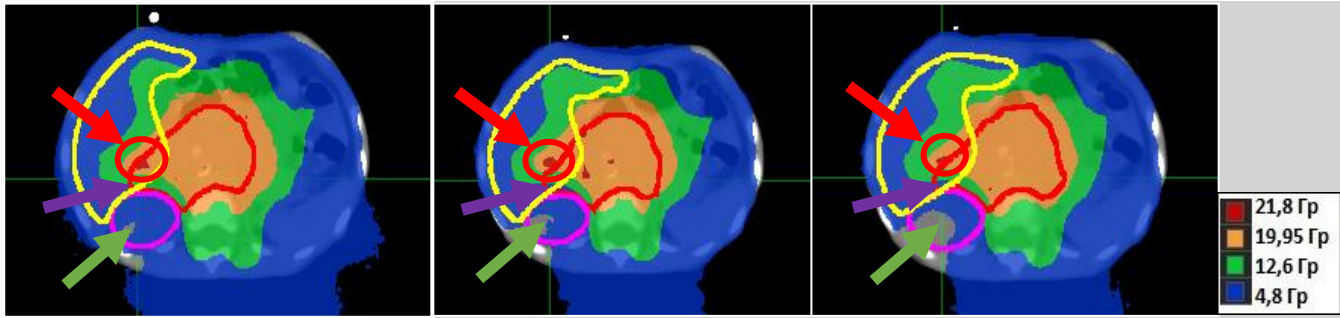


Рис. 3. Пример сравнения дозовых распределений для одного пациента (красный контур – CTV, желтый контур - печень, розовый контур - почка).

Fig. 3. An example of comparing dose distributions for one patient (red contour – CTV, yellow contour - liver, pink contour - kidney).

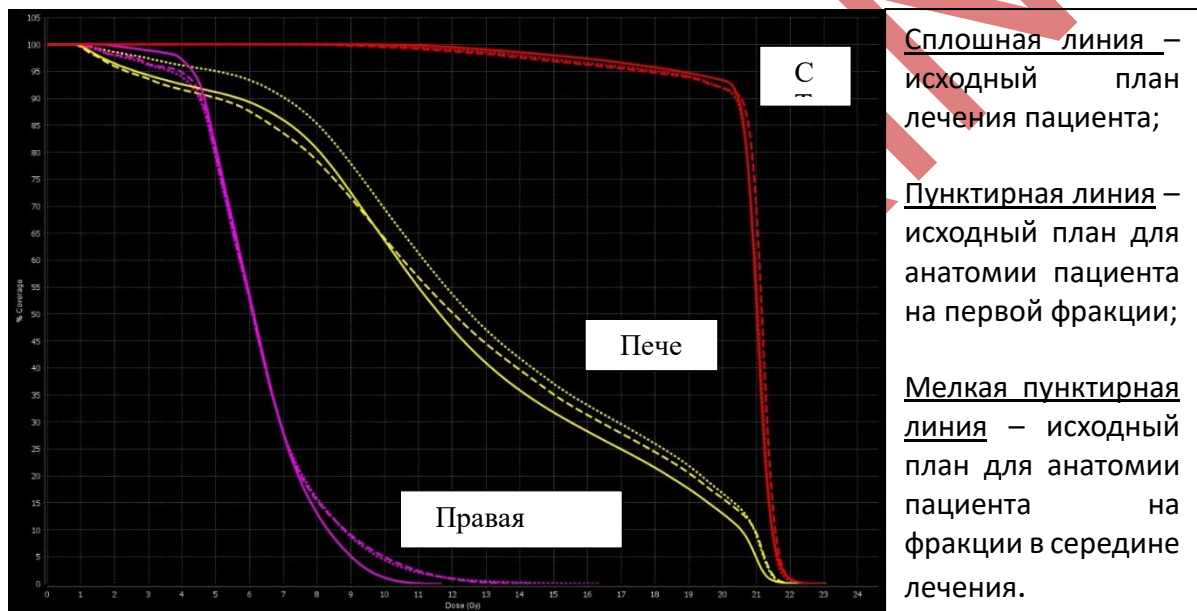


Рис. 4. Пример сравнения гистограмм доза-объем для одного пациента.

Fig. 4. An example of comparing dose-volume histograms for one patient.

ОБСУЖДЕНИЕ

Слабым местом всех известных подходов к АЛТ является достоверность критериев выявления пациентов для адаптации. Ложноотрицательные результаты приводят к тому, что пациенты, которые могли бы получить пользу от адаптации, остаются незамеченными, в то время как ложноположительные результаты приводят к неоправданно высокой нагрузке на ресурсы отделения [8].

Так, онлайн АЛТ может учесть все виды анатомических изменений, кроме внутривольфракционных случайных изменений. Однако, онлайн АЛТ является очень ресурсоёмкой и экономически затратной процедурой для внедрения в ежедневную клиническую практику отделения лучевой терапии. Для ее осуществления необходимы ежедневная визуализация пациентов перед началом лечения, проведение деформируемой регистрации изображений (используется для обнаружения анатомических изменений у пациента и получения актуальных контуров анатомических структур и мишеней), ускоренное перепланирование и обеспечение качества плана перед каждой фракцией облучения, что требует значительного увеличения времени нахождения пациента на лечебном столе линейного ускорителя, а этот фактор является критическим в «детской» практике. Хотя сама концепция онлайн АЛТ существует уже несколько десятилетий, ее клиническая реализация затруднена техническими ограничениями. Все этапы проведения онлайн АЛТ требуют дополнительные затраты времени и наличие высококлассных специалистов, включая онкологов-радиологов, дозиметристов и медицинских физиков, готовых инициировать ускоренное осуществление всех процедур онлайн АЛТ в любой момент, если будет выявлена необходимость ее проведения.

Что же касается АЛТ в режиме реального времени, то это определенно многообещающий подход к компенсации интрафракционных движений, который может быть полезен при облучении абдоминальных и торакальных мишеней, где преимущественное влияние оказывают дыхательные и сердечные движения, но необходимо отметить, что он еще более требователен к оснащению отделения, а именно нужно наличие специализированных комбинированных аппаратов, сочетающих в себе линейный ускоритель и магнитно-резонансный томограф (МРТ), а также дополнительно обученного персонала. Однако с технической точки зрения пока еще остается несколько

проблем, которые необходимо решить, чтобы в будущем обеспечить безопасный и надежный метод АЛТ в реальном времени под контролем МРТ.

Офлайн АЛТ, напротив, наиболее широко изучена и распространена, поскольку именно этот вид АЛТ проще всего реализовать в рамках уже существующего рабочего процесса отделения лучевой терапии, так как он основан на традиционных рабочих процессах лучевой терапии и не требует существенных инфраструктурных изменений [9]. К тому же, лечение новым, адаптированным планом, начинается со следующей фракции, это особенно важно для пациентов детского возраста, которые лечатся с применением анестезиологического пособия. В этом случае маленьким пациентам не придется ждать на столе линейного ускорителя, получая при этом дополнительную анестезию, пока будут проведены все подготовительные процедуры для проведения АЛТ. Стоит отметить, что с помощью офлайн АЛТ нельзя учесть случайные межфракционные и внутрифракционные изменения, так как лечение адаптированным планом начинается только со следующей фракции, однако офлайн АЛТ прекрасно подходит для учета повторяющихся, либо существенных постепенных, длительных межфракционных изменений, тенденций. Таким образом, мы считаем, что офлайн АЛТ является отличной стратегией для лечения пациентов детского возраста, у которых наблюдаются медленные и прогрессивные изменения, как, например, изменение объема тела пациента. Очень важно вовремя заметить эти изменения и принять соответствующие меры. Существуют различные стратегии для проведения АЛТ [9]:

- 1) Средняя анатомическая модель (количественное определение и усреднение анатомических изменений за первые несколько фракций лечения)
- 2) План дня (несколько планов во время первоначального сеанса планирования лечения)

- 3) Инициация перепланирования врачом по результатам визуального сравнения КЛКТ и КТ
- 4) Перерасчет планов и проверка выполнения заранее определенных дозиметрических критериев
- 5) График АЛТ (еженедельное перепланирование и т.д.)

На практике чаще всего применяется инициация перепланирования врачом из-за скорости и удобства реализации, но этот подход является субъективным.

В данной работе мы трансформировали клинический взгляд экспертов на оценку изменений объема тела пациента в быстро реализуемое и количественное представление этих изменений с помощью коэффициентов K и $|\Delta V|$. Их значение удобно использовать в рутинной клинической практике в качестве предиктора для принятия своевременных решений о необходимости оценки изменений объема тела пациента и проведения адаптивной лучевой терапии в дальнейшем.

В. Вак и соавторы [10] отмечают отсутствие стандартных протоколов перепланирования и неоспоримую потребность в четких протоколах для руководства принятием решений в случаях анатомических изменений пациентов. Мы предложили количественный подход к объективной оценке изменения объема тела пациентов, разработали алгоритм проведения этой оценки с помощью регулярно получаемых КЛКТ-изображений, автоматизировали его и теперь можем оперативно производить количественную оценку произошедших изменений объема тела пациента в клинической практике.

Barker JL Jr и соавторы [11] установили, что медиальное смещение околоушных желез тесно коррелирует с потерей веса, и предположили, что потеря веса сверх определенного порога будет влиять на распределение дозы и может потребовать изменения плана. Медианное изменение веса пациентов в их работе от начала до завершения лечения составило $-7,1\%$ (диапазон от

+5,2% до -13,0%). Авторы отмечают, что процент уменьшения веса пациента и объема кожи на уровне референсной костной структуры и основания черепа был очень схожим и сильно коррелировал.

Мы, в свою очередь, определили, что изменения объема тела пациента, как в большую, так и в меньшую сторону, оказывают влияние на распределение дозы. Однако для нашей выборки из 25 пациентов корреляции между дозовыми характеристиками планов облучения $CTV_{97\%}$, D_{mean} , D_{2max} и предложенными нами коэффициентами K и $|\Delta V|$ выявлено не было. Вероятнее всего это вызвано тем, что помимо изменения объема тела на распределение дозы внутри пациента влияют и другие факторы, такие как, например, межфракционные движения органов [3, 4, 8]. Такие межфракционные изменения при проведении офлайн АЛТ нельзя учесть, и, кроме того, они могут исказить результаты, оказывая большее влияние на распределение дозы нежели изменение объема тела пациента. Требуется дальнейшие исследования, необходимо продолжать собирать статистические данные для выявления корреляций коэффициента K и его влияния на дозовые характеристики. Доза, близкая к максимальной (D_{2max}), более чувствительна к межфракционным изменениям, нежели средняя доза в органах риска, поэтому даже при незначительных колебаниях объема тела можно наблюдать случаи изменения максимальной дозы, что показывает выявленное нами количество случаев превышения референсных значений на 5% при минимальных изменениях объема тела и, соответственно, минимальных коэффициентах K .

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стоит отметить, что наше исследование имеет ограничения к применению. К ним относится низкое качество КЛКТ-изображений, содержащих артефакты от имплантов и протезов. Также стоит отметить, что для выполнения предложенной нами количественной оценки необходимо, чтобы пациентам регулярно проводили конусно-лучевую компьютерную томографию (не менее 1 раза в неделю), а в поле зрения получаемых КЛКТ-

изображений полностью попадала область интереса, содержащая информацию о мишени и прилежащих органах риска в теле пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы провели ретроспективный анализ изображений компьютерной томографии и конусно-лучевой компьютерной томографии пациентов детского возраста и предложили метод оценки изменения объема тела у этих пациентов. Предложенная количественная оценка изменения объема тела пациента может быть использована в качестве одного из предикторов к проведению адаптивной лучевой терапии у пациентов детского возраста. Однако изменение объема тела пациентов, хоть и является важным фактором, но только одним из многих, влияющим на дозовое распределение внутри пациента. Для установления количественного порогового значения этого критерия с целью отбора пациентов на адаптивную лучевую терапию требуется дальнейший сбор и анализ статистических данных.

Источники финансирования. Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

Funding. This study did not have financial support from third-party organizations.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов: А.О. Лисовская – разработка исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи; А.В. Попова – сбор и анализ данных; А.В. Нечеснюк – вклад в разработку проекта исследования, рецензирование статьи; В.Н. Беляев – вклад в разработку проекта исследования, рецензирование статьи; М.М. Строженков – вклад в анализ данных и разработку проекта исследования; А.А. Логинова – разработка исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи, рецензирование.

Authors contribution: A.O. Lisovskaya – research development, data collection and analysis, writing the text of the article; A.V. Popova – data collection and analysis; A.V. Nechesnyuk – contribution to the development of the research project, review of the article; V.N. Belyaev – contribution to the development of the research project, review of the article; M.M. Strozhnikov – contribution to data analysis and development of the research project; A.A. Loginova – research development, data collection and analysis, writing the text of the article, reviewing.

ORCID:

A.O. Лисовская 0000-0003-2678-8468

A.V. Попова 0000-0003-8917-8250

A.V. Нечеснюк 0000-0002-2537-6157

V.N. Беляев 0000-0002-2417-0376

M.M. Строжников 0009-0005-1303-567X

A.A. Логинова 0000-0002-6609-6071

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
2. Yan D., Vicini F., Wong J., Martinez A. Adaptive radiation therapy. Phys. Med. Biol. 1997; 42(1): 123– 132. DOI: 10.1088/0031-9155/42/1/008
3. Green O.L., Henke L.E., Hugo G.D. Practical Clinical Workflows for Online and Offline Adaptive Radiation Therapy. Semin Radiat Oncol. 2019; 29(3): 219-227. DOI: 10.1016/j.semradonc.2019.02.004

4. Thorwarth D., Low D.A. Technical Challenges of Real-Time Adaptive MR-Guided Radiotherapy. *Front. Oncol.* 2021; 11:634507. DOI: 10.3389/fonc.2021.634507
5. Glide-Hurst C.K., Lee P., Yock A.D., Olsen J.R., Cao M., Siddiqui F. et al. Adaptive Radiation Therapy (ART) Strategies and Technical Considerations: A State of the ART Review From NRG Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 109(4): 1054-1075. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.10.021.
6. Anbumani S., Paulson E.S., Xu J., Pan A., Thill D., O'Connell N. et al. Comparison of Enhanced Cone-Beam CT Using Next Generation Reconstruction with Deep Learning-Based Synthetic CT for Adaptive Radiotherapy in Pelvic Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024; 120 (2): S161-S162. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.07.2186.
7. Menzel H.-G. International commission on radiation units and measurements. *Journal of the ICRU* 2010; 10(1):1-106. DOI: 10.1093/jicru/ndq001.
8. Sonke J.-J., Aznar M., Rasch C. Adaptive Radiotherapy for Anatomical Changes. *Semin Radiat Oncol* 2019; 29(3): 245–257. DOI: 10.1016/j.semradonc.2019.02.007.
9. Lavrova E., Garrett M.D., Wang Y.-F., Chin C., Elliston C., Savacool M., et al. Adaptive Radiation Therapy: A Review of CT-based Techniques. *Radiol Imaging Cancer* 2023; 5(4): e230011. DOI: 10.1148/rycan.230011.
10. Bak B., Skrobala A., Adamska A., Kazmierska J., Jozefacka N., Piotrowski T. et al. Criteria for Verification and Replanning Based on the Adaptive Radiotherapy Protocol “Best for Adaptive Radiotherapy” in Head and Neck Cancer. *Life* 2022; 12(5): 722; DOI: 10.3390/life12050722.
11. Barker J.L., Garden A.S., Ang K.K., O'Daniel J.C., Wang H., Court L.E. et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(4):960–970. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.024.