

273 респондента. Предварительное анкетирование показало, что большинство студентов: а) испытывали трудности с физикой, информатикой, математикой (ФИМ) в школе (68 %); б) считают данные дисциплины неинтересными и сложными для медицинского вуза (74 %); в) отмечали, что изучение дисциплин цикла ФИМ необходимо лишь для общего развития и в будущей врачебной деятельности им данные знания не понадобятся (76 %); г) не осознают недостаточный уровень собственной физико-информационно-математической компетентности в связи с предстоящей профессиональной деятельностью (63 %). Таким образом, студенты медицинских вузов не воспринимают курсы цикла ФИМ как профессионально-значимые дисциплины и, как следствие этого, имеют весьма низкую мотивацию при их изучении.

По завершению обучения средствами ВОС Moodle было проведено финишное анкетирование, которое выявило следующие изменения в отношении студентов к изучению ФИМ-дисциплин. Большинство студентов при анкетировании отмечали, что данные дисциплины помогут им более качественно и быстро выполнять профессиональные медицинские задачи и быть более мобильными в профессиональной деятельности (79 %).

Данный результат анкетирования обусловлен не только использованием инновационных гибридных форм в обучении, но и адаптацией содержания обучения применительно к потребностям медицинской практики. Так, в процесс обучения при проектировании заданий были включены наглядные примеры из медицинской деятельности, при изложении материала постоянно использовались межпредметные связи с другими учебными дисциплинами, в первую очередь с клиническими дисциплинами, решались практико-ориентированные задачи из области практической медицины и здравоохранения.

Таким образом, анализ текущей успеваемости и опросы студентов показали, что использование интерактивных технологий повышает эффективность в преподавании медицинской и биологической физики. Сочетание аудиторной и дистанционной форм в обучении позволяет рационально планировать и использовать учебное время, стимулирует познавательную активность студентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Леценко, В. Г.* Медицинская и биологическая физика: учеб. пособие / В. Г. Леценко, Г. К. Ильич. – Минск: Новое знание; М.: ИНФРА-М, 2012. – 522 с.
2. *Пашко, А. К.* Гибридные технологии обучения на кафедре медицинской и биологической физики / А. К. Пашко, С. И. Клинецвич // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: Междунар. науч. конф.; Тринадцатый съезд Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков, 27–29 июня 2018 г., Минск, Беларусь: тез. докл. / редкол.: И. Д. Вологовский и др. – Минск.: Изд. центр БГУ, 2018. – С. 198.
3. *Curtis J. Bonk.* The Handbook of Blended Learning: Global Perspectives, Local Designs / Curtis J. Bonk, Charles R. Graham // Pfeiffer. – 2006. – 585 p.
4. *Мишота, И. Ю.* Применение «смешанного» обучения (“blended learning”) в образовательном процессе в ВУЗах / И. Ю. Мишота // Сборник трудов Историко-архивного института: реценз. сб. науч. тр. – М., 2012. – Т. 39. – С. 452–456.
5. *Клинецвич, С. И.* Технологии педагогического дизайна: разработка заданий в тестовой форме для LMS Moodle / С. И. Клинецвич, Е. Я. Лукашик, А. К. Пашко // Перспективы развития высшей школы: материалы VIII Междунар. науч.-метод. конф. / редкол.: В. К. Пестис [и др.]. – Гродно: ГТАУ, 2015. – С. 236–238.

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКА В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВНУТРИТКАНЕВОЙ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ULTRASOUND GUIDANCE OF APPLICATOR DURING INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY TREATMENTS OF CERVICAL CANCER

Д. И. Козловский, Ю. И. Козловская, Е. В. Титович
D. Kazlouski, Yu. Kazlouskaya, E. Titovich

*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь
dn2007@tut.by*

N. N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Republic of Belarus

При проведении брахитерапии рака шейки матки в ряде клинических случаев возникает необходимость введения дополнительных интрастатов (игл) для более полного охвата мишени высокими значениями поглощенной дозы и достижения лучшего терапевтического эффекта лечения. Необходимость использования игл, а также положение и глубина их внедрения выбирается на основании предварительно полученных МРТ-изображений при проведении первого сеанса брахитерапии (аппликации). В данной работе описывается первый опыт РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова по введению внутритканевых игл под контролем УЗИ в режиме реального времени в шейку матки пациентки расположенных параллельно цервикальному каналу.

When conducting brachytherapy for cervical cancer in a number of clinical cases, it is necessary to introduce additional intrastate (needles) in order to reach more fully the target with high values of the absorbed dose and achieve a better therapeutic effect of treatment. The need for the use of needles, as well as the position and depth of their insertion, is selected based on previously obtained MRI images during the first brachytherapy session (application). This paper describes the first experience of the National Cancer Center of Belararus for the introduction of interstitial needles under ultrasound control in real time into the cervix of the patient located parallel to the cervical canal.

Ключевые слова: рак шейки матки, брахитерапия, УЗИ.

Keywords: cervical cancer, brachytherapy, US.

Рак шейки матки является третьим наиболее распространенным раком у женщин в мире. В развивающихся странах она является второй по значимости причиной смерти от рака среди женщин [1]. Благодаря внедрению усовершенствованных методов скрининга в цитологии шейки матки за последние 50 лет заболеваемость в развитых странах снизилась на 70 %. Лучевая терапия в сочетании с химиотерапией являются общепринятым стандартом лечения для пациентов с местно-распространенным раком шейки матки, размерами более 4 см, или с вовлечением лимфатических узлов. Брахитерапия может использоваться отдельно на ранних стадиях или в сочетании с внешним облучением и химиотерапией при более поздних стадиях заболевания. Терапевтический эффект брахитерапии, в случаях когда она используется как дополнение к дистанционной лучевой терапии, состоит как в уменьшении рецидивов заболевания, так и в связанных с лечением осложнениях, как показано в исследованиях и нескольких крупных ретроспективных сериях [2]. Многофакторный анализ показал, что использование внутрисполостного имплантата было единственным наиболее важным прогностическим фактором рака шейки матки IIIA стадии в отношении выживаемости и локального контроля в исследованиях [3]. Хотя результаты двухмерной рентгеновской брахитерапии были удовлетворительными с точки зрения местного контроля, в особенности на ранней стадии заболевания, в ряде клинических случаев наблюдаются необъяснимые токсические эффекты со стороны здоровых тканей и органов, а также неудачи лечения. Эффективность брахитерапии объясняется естественными физическими и биологическими характеристиками данного метода, которые обеспечивают доставку хорошо сфокусированного высокого значения поглощенной дозы в опухоль, что способствует достижению высоких уровней локального контроля и показателей выживаемости пациентов. В то же время из-за быстрого спада поглощенной дозы во всех направлениях от аппликатора, окружающие нормальные ткани, такие как мочевой пузырь и ректо-сигмовидная кишка, относительно защищены от высоких доз радиации, что также является преимуществом брахитерапии. При обширном заболевании облучение методом дистанционной лучевой терапии в сочетании с химиотерапией вызывает регрессию опухоли при раке шейки матки и влагалища, так что остаточная опухолевая ткань часто может попадать в объем поглощенной дозы стандартного маточно-вагинального аппликатора без необходимости проведения дополнительной внутритканевой терапии либо оптимизации дозы.

Развитие метода брахитерапии привело к появлению брахитерапии на основе трехмерных изображений с объемной оптимизацией дозового распределения, которая повышает локальный контроль опухоли, снижает токсичность и помогает прогнозировать результаты лечения. Трехмерные методы визуализации (КТ, МРТ) стали методами выбора для планирования лечения при дистанционной лучевой терапии и брахитерапии, для мониторинга реакции во время лечения и для оценки протекания заболевания в послеоперационный период. Наблюдение за процессом лечения, функциональная визуализация, в частности позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в сочетании с КТ, и, в последнее время, функциональная МРТ, играют все более важную роль при осуществлении контактного лечения различных опухолей. Использование ультразвука (УЗИ) в последние два десятилетия было заменено использованием МРТ изображений при начальной постановке аппликаторов в полость пациента, но УЗИ продолжает играть существенную роль для внутрисполостной и интерстициальной гинекологической брахитерапии с визуальным контролем. Преимущества брахитерапии, основанной на изображениях: улучшение охвата клинического объема мишени (особенно при опухолях большого объема), снижение дозы в критических органах (особенно при малом размере шейки матки), подтверждение размещения аппликатора и учет дозы сигмовидной кишки [4]. Появился ряд методов брахитерапии на основе трехмерных изображений, в том числе магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), гибриды КТ-МРТ и УЗИ с соответствующими данными о преимуществах и результатах лечения поскольку при сочетанном лучевом лечении имеет место быстрый ответ опухоли на лучевую терапию, объем мишени может сильно изменяться во время осуществления лучевого лечения, что требует адаптивного подхода при проведении брахитерапии. Несмотря на то что данные методы брахитерапии стремительно развиваются, в настоящее время остается ряд неопределенностей и проблем, препятствующих достижению максимально-возможного терапевтического эффекта: реконструкция аппликатора, растущие потребности в ресурсах и затратах, изменение положения и размеров объема мишени и органов риска, а также точное оконтуривание «серых зон», зон потенциального распространения опухоли. Чтобы снизить влияние данных процессов при проведении лучевого лечения, текущие исследования, в том числе проспективное исследование EMBRACE (международное исследование брахитерапии под контролем МРТ при локально распространенном раке шейки матки), наряду с постоянными улучшениями в томографии, совершенствованием процесса контурирования и гарантии качества терапии, а также уточнение биофизических процессов в брахите-

рапии показывают, что брахитерапия под контролем трехмерных изображений с оптимизацией дозового распределения является золотым стандартом при проведении лучевого лечения пациентов с раком шейки матки.

После проведения дистанционной лучевой терапии либо во время последних фракций облучения при регрессии опухоли появляются условия для проведения внутриматочной брахитерапии. В РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александро́ва (далее – Центр) пациент, заканчивая этап дистанционного облучения на линейном ускорителе, переводится в отделение брахитерапии для зондирования шейки матки под контролем УЗИ. При выявлении возможности постановки аппликатора проведение брахитерапевтического лечения становится осуществимым непосредственно после наружного облучения. Постановка аппликатора производится под контролем УЗИ. На данном этапе происходит выбор типа и размера аппликатора. Для получения визуализации и оценки эффекта наружного облучения производится получение МРТ-изображений с аппликатором. Для этого используются КТ/МРТ-совместимые кольцевые интритканевые аппликаторы, в которые предварительно имплантируются водные маркеры для улучшения визуализации аппликатора на МРТ. По полученным изображениям оценивается эффект химиолучевого лечения, распространенность опухолевого процесса на момент проведения брахитерапии, а также необходимость проведения дополнительной интритканевой брахитерапии. При определенном расположении критических органов может быть принято решение о необходимости изменения размеров аппликатора для достижения более полного охвата мишени высокими значениями поглощенной дозы, а также для создания условий для безопасного внедрения интерстициальных игл. Для повышения качества изображений при использовании КТ, а также для получения возможности использовать МРТ-визуализацию в Центре используются пластиковые аппликаторы с отверстиями для внедрения пластиковых игл. Постановка игл осуществляется в специальные отверстия в аппликаторе через подсоединенные пластиковые проводники. Иглы предварительно вставляются в заранее определенные отверстия в аппликаторе и фиксируются специальными зажимами. После имплантации аппликатора в шейку матки происходит внедрение игл в ткани шейки матки специализированным инструментом с возможностью ограничения глубины проникновения. Необходимая глубина внедрения, а также количество игл и их позиции в кольцевом аппликаторе определяются на основании МРТ изображений, полученных с установленным аппликатором.

Необходимость постановки аппликатора и интерстициальных игл под контролем УЗИ в реальном времени обусловлена возможным изменением положения аппликатора относительно шейки матки, а также различным положением критических органов, связанных с физиологическими особенностями пациентов. Также контроль УЗИ позволит более точно определить глубину и направление внедрения, поскольку направление внедрения пластиковых игл, в следствие своей гибкости, может отклоняться от изначального, что в свою очередь может привести к выходу интерстициальных игл за пределы матки и перфорации здоровых органов и тканей.

Рассмотрим реальный клинический случай. Пациент с раком шейки матки T3bN1M0 поступил в радиологическое отделение для проведения химиолучевого лечения. Объем опухоли во время диагностики составил 5,2×6,7×8,3 см. Дистанционная лучевая терапия подводилась на линейном ускорителе Truebeam STx методом 3Д конформной лучевой терапии области малого таза. Подведенная доза составила 2 Гр за фракцию, количество фракций – 25. По окончании дистанционного облучения пациент поступил в отделение брахитерапии. Было выполнено предварительно зондирование полости и цервикального канала матки и установлено, что оптимальный размер интритматочной части аппликатора – 60 мм, а диаметр кольцевой части аппликатора – 26 мм. На следующий день была выполнена аппликация ранее определенным аппликатором для получения МРТ изображений для планирования облучения. Согласно полученным МРТ изображениям размеры опухоли на момент проведения брахитерапии составили 5,0×3,4×3,4 см, объем – 33,55 см³. Распространение опухоли происходило преимущественно по задней стенке матки. При планировании облучения обнаружена большая распространенность опухолевого процесса со стороны задней стенки матки, а также близкое расположение мочевого пузыря к аппликатору не позволяют охватить пораженные участки 100%-изодозой, при этом не превысив толерантные дозы на здоровые органы, как показано на рис. 1.

В связи с этим, было решено провести комбинированную (интритполостную и интритканевую) брахитерапию шейки матки. Для определения количества игл их расположения, а также глубины внедрения, согласно полученным МРТ-изображениям был составлен предварительный план облучения с постановкой интритканевых игл и последующей оптимизацией дозового распределения. На следующий день пациент поступил в отделение для проведения операции по аппликации и внедрению. Пациенту была выполнена спинномозговая анестезия. С целью улучшения визуализации перед началом аппликации мочевого пузыря был наполнен 200 мл фурацилина. Вся процедура аппликации и внедрения была выполнена с использованием абдоминального УЗИ. Интритматочная часть аппликатора была внедрена в цервикальный канал матки. Внедрение выполнялось под визуальным контролем УЗИ для исключения возможности перфорации ткани или неправильного внедрения. Затем кольцевая часть аппликатора с предварительно зафиксированными иглами в заранее определенных позициях была помещена вблизи шейки матки с фиксацией к интритматочной части. Для проведения внедрения использовались пластиковые интерстициальные иглы с obturatorами и закругленными кончиками для уменьшения травматизма сосудов. Иглы были внедрены на глубину от 4 до 5 см согласно предварительному плану под контролем УЗИ. В процессе постановки игл согласно полученными УЗИ-изображениям было установлено, что требуется увеличение глубины внедрения отдельных игл для достижения требуемого охвата опухоли (GTV). Результат постановки игл изображен на рис. 2.

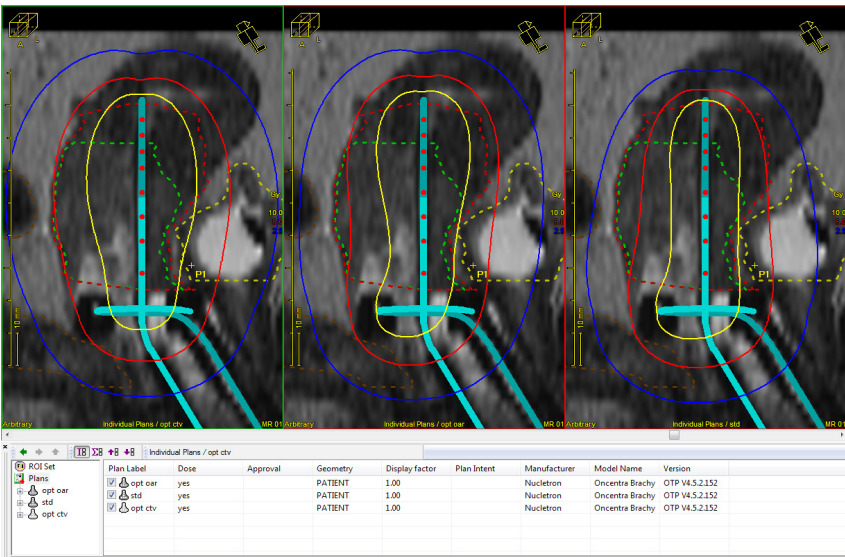


Рисунок 1 – Сравнение различных вариантов дозовых распределений, полученных на основе МРТ-изображений для внутриматочной брахитерапии

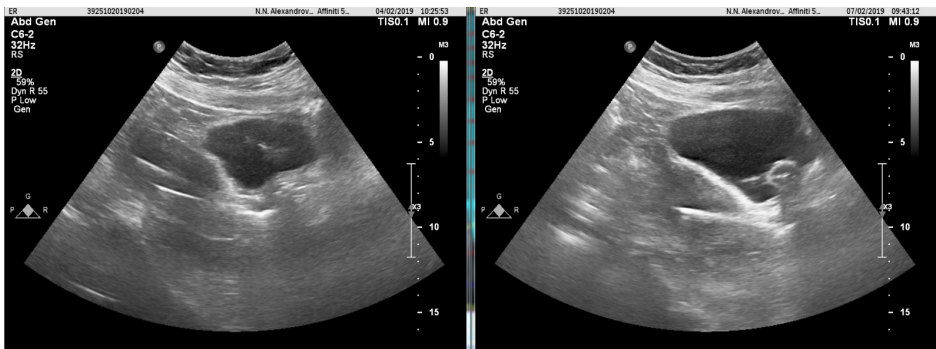


Рисунок 2 – УЗИ-изображение интерстициальных игл в шейке матки

После завершения процедуры аппликации и внедрения аппликатор фиксировался в теле пациента плотным тампоном. Пациент транспортировался в отделение лучевой диагностики для проведения КТ сканирования. Полученные изображения были совмещены с предыдущими МРТ-изображениями для определения объема мишени. По полученным изображениям было проведено контурирование органов риска, клинического объема мишени высокого риска, а также дозиметрическое планирование с оптимизацией дозы. Расчет плана облучения производился на планирующей системе Oncentra Brachy v 4.5.2, Elekta. Для реконструкции аппликатора использовалась библиотека аппликаторов со смещением внутриматочного канала относительно центральной части аппликатора. Предписанная доза составила 7 Гр. Результаты планирования показаны на рис. 3.

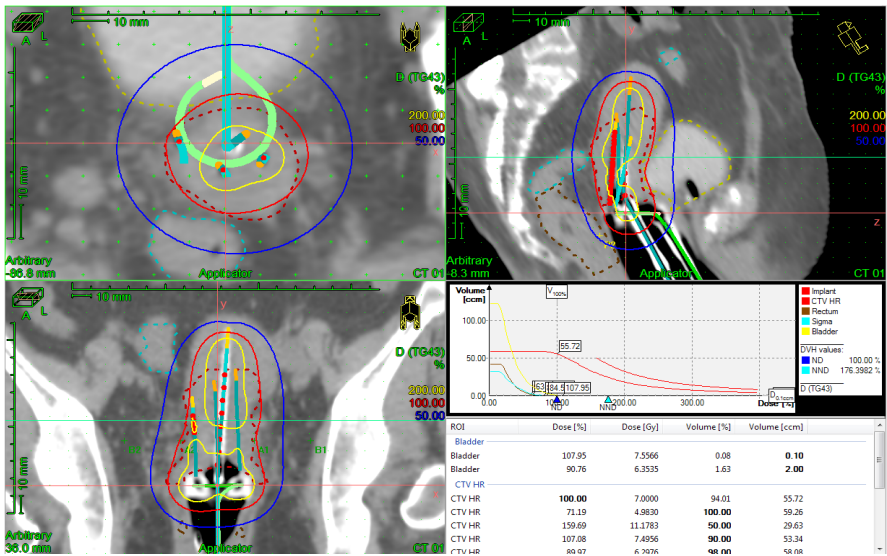


Рисунок 3 – Результат дозиметрического планирования брахитерапии на основе КТ-изображений с иглами

В сравнении с планом на основе МРТ-изображений постановка дополнительных интерстициальных игл позволила существенно увеличить объем охвата опухоли 100 % изодозой (V_{100}), при этом не превысив толерантные дозы на критические органы. Суммарная доза на объем мишени за весь курс лучевой терапии составила 86,7 Гр, на мочевого пузыря – 84,2 Гр, на прямую и сигмовидную кишку – 71 Гр.

Проведенный анализ плана облучения данного пациента позволил сделать следующие предварительные выводы о возможности и целесообразности применения ультразвука в режиме реального времени при проведении внутритканевой брахитерапии рака шейки матки. Применение внутритканевых игл под контролем УЗИ в режиме реального времени позволяет проводить внедрение игл более безопасно, а также регулировать глубину и расположение игл для увеличения охвата мишени и недопущения перфорации здоровых органов и тканей, что, в свою очередь позволяет достичь оптимального дозового распределения и облучать мишень большими значениями поглощенной дозы. После проведения дополнительного анализа большего значения клинических случаев пациентов, облученных с использованием данной методики, представляется возможным выявление наиболее значимых достоинств и недостатков и выработка рекомендаций для реализации такого облучения в других онкологических учреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Parkin, D. M.* Global cancer statistics / Bray F, Ferlay J, Pisani P., 2002. // *CA Cancer J Clin.* – 2005. No. 55 (2). P. 74–108.
2. *Kamangar, F.* Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world / G. M. Dores, W. F. Anderson // *J Clin. Oncol.* – 2006. – No. 24 (14). – P. 2137–2150.
3. *Lanciano, R. M.* Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer / K. Martz, L. R. Coia, G. E. Hanks // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – No. 20. – P. 95–100.
4. *Van Dyk, S.* Conformal brachytherapy planning for cervical cancer using transabdominal ultrasound / K. Narayan, R. Fisher, D. Bernshaw // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – No. 75. – P. 64–70.

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ МНОЖЕСТВ РЕГРЕССИОННЫХ МОДЕЛЕЙ НА ВЫБОРКАХ ОГРАНИЧЕННОГО ОБЪЕМА В МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

SOFTWARE FOR BUILDING OF SETS OF REGRESSION MODELS ON SAMPLES OF LIMITED SIZE IN MEDICAL RESEARCHES

А. В. Копыцкий, В. Н. Хильманович
A. Kapytski, V. Khilmanovich

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь
fizika@grsmu.by
Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Обработка данных, полученных в результате научных исследований в области медицины, неразрывно связана с применением методов математической статистики (в частности, построением регрессионных моделей). Одной из часто возникающих проблем в исследованиях (особенно медицинских) является ограниченность объема выборки, для которой собирается статистика при большом числе изучаемых показателей. Традиционные методы определения статистически значимых оценок коэффициентов регрессионных моделей (такие, как пошаговое включение или исключение) в данном случае неприменимы. Нами предлагается реализация алгоритма построения множеств регрессионных моделей, получаемых перебором возможных сочетаний предикторов, для случаев, когда объем выборки сопоставим с числом предикторов.

Processing of data obtained in medicine researches is associated with application of statistical methods (in partially, with building of regression models). One of the often appearing problems in researches (especially medical) is limited sample size of sample, for which statistical data is collected, with a large number of variables. Usual methods of determination of statistically significant estimations of regression model coefficients (such as forward selection and backward elimination) are not applicable in this case. We propose an implementation of an algorithm of building of regression models sets, got with enumeration of all possible combinations of predictors, for cases when sample size is comparable with a number of predictors.

Ключевые слова: программное обеспечение, медицинские исследования, выборки малого объема, регрессионные модели.

Keywords: software, medical researches, small samples size, regression models.