

На правах рукописи



БОНДАРЕНКО АННА ВЛАДИМИРОВНА

**СРАВНЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ НА КРИТИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
ЛЕВОСТОРОННЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Специальность 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2017

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ

Научный руководитель:

З.д.н. Российской Федерации, д.м.н., профессор Луиза Ибрагимовна Корытова

Официальные оппоненты:

Трофимова Оксана Петровна, доктор медицинских наук, ФГБУ «Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ведущий научный сотрудник Отделения лучевой терапии;

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, ФГБУ "Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник Отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики.

Ведущее учреждение:

ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится « » ____ 2017 года на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России и на сайте центра www.rccrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya

Автореферат разослан « » _____ 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Мус В.Ф.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространённой злокачественной опухолью у женщин в России и во всем мире. Ежегодно на планете выявляется более 1 млн. 300 тыс. новых случаев заболевания, из них более 60 тысяч регистрируется в Российской Федерации.

Первое место среди больных онкологическими заболеваниями, состоящими на учете в специализированных учреждениях России, занимают пациентки со злокачественными новообразованиями молочной железы – 18,3%. По мере улучшения диагностики растет доля ранних форм заболевания [Каприн А.Д. и соавт., 2016].

Являясь генетически неоднородным и имеющим большое разнообразие клинических форм РМЖ представляется одним из наиболее сложных заболеваний при выборе рационального лечения. В настоящее время среди онкологов, хирургов, химио- и радиотерапевтов сложилось понимание о необходимости мультидисциплинарного подхода к решению судьбы пациентки от момента постановки диагноза и на протяжении всей последующей жизни.

Лучевая терапия (ЛТ) является составной частью комбинированного лечения РМЖ как после радикальной мастэктомии, так и после органосохраняющих операций [Fisher B. et al., 2002]. Доказано, что послеоперационная ЛТ способствует уменьшению частоты местных рецидивов и улучшению показателей общей выживаемости пациентов [Darby S.C. et al., 2013].

Однако по утверждению M. Clarke и соавт., опубликовавших результаты мета-анализа в 2005 году, несмотря на снижение частоты местных рецидивов при использовании ЛТ, не отмечается улучшения показателей общей выживаемости. Было выявлено значительное преобладание смертности, не связанной с РМЖ, в группе пациентов, у которых ЛТ была обязательным компонентом лечения по сравнению с пациентами, у которых ЛТ не проводилась. У больных, получавших ЛТ по поводу РМЖ, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) и рак легких были основными причинами смерти [Clarke M. et al., 2005].

Этот факт вряд ли связан с токсичностью только ЛТ. Использование ЛТ в комплексной терапии РМЖ с хирургическим лечением, гормональной и химиотерапией приводит к общей (результатирующей) токсичности, которая и снижает общую выживаемость пациентов в долгосрочной перспективе [Darby S.C. et al., 2013; Patnaik J.L. et al., 2011].

Лучевые повреждения нормальных тканей в процессе облучения опухоли являются неизбежным последствием воздействия ионизирующего излучения. Их частота и степень тяжести зависят от совокупности многих факторов: методики облучения, индивидуальной анатомии органов грудной клетки, значения разовых и суммарных поглощённых доз, индивидуальной радиочувствительности пациента, возраста, избыточной массы тела, сопутствующей патологии. Пристальное внимание в последние годы уделяется подведению дозы ионизирующего излучения (ИИ) у пациенток с левосторонней локализацией РМЖ. Это связано с неизбежным (в силу анатомических особенностей расположения сердца) попаданием в поля облучения значительной части миокарда левого желудочка и левой передней нисходящей коронарной артерии (питающей левый желудочек сердца и межжелудочковую перегородку), что влечет за собой развитие фатальных лучевых повреждений [Darby S.C. et al., 2013; Harris E. R., 2008,].

Определенную трудность для врача-радиотерапевта и медицинского физика представляет планирование ЛТ у пациенток после органосохраняющих операций на левой МЖ. В связи с некоторыми стереометрическими сложностями подведения дозы, во избежание потенциальной токсичности ЛТ, надо особенно тщательно оптимизировать дозо-объемные параметры таких критических структур как сердце, левая передняя нисходящая коронарная артерия (LAD), ипсилатеральное легкое при сохранении удовлетворительного покрытия облучаемой мишени [Pignol J.P. et al., 2011; Hall E.J. et al., 2006].

В ФГБУ РНЦРХ МЗ России установлено новейшее радиотерапевтическое оборудование, укомплектованное различными фиксирующими устройствами для лечения пациентов с новообразованиями МЖ, имеется оборудование для осуществления лечения на фоне активного управления дыханием, освоены методики объемного

(трехмерного) дозиметрического планирования (3D-планирования). Все это позволяет проводить облучение пациентов с минимальным воздействием ИИ на здоровые ткани.

Опубликованные в литературе результаты внедрения в клиническую практику разных методик проведения ЛТ продемонстрировали широкие возможности, открывающиеся перед лечащими врачами, в отношении возможности создать необходимое распределение дозы по всему объёму мишени с максимумом в зоне опухоли и снизить до минимума дозовые нагрузки в прилежащих здоровых тканях за счет более совершенных алгоритмов планирования и реализации ЛТ

В свете вышеизложенного, представляется чрезвычайно актуальным исследование по оценке дозо-объемных параметров таких критических структур как сердце, левая нисходящая коронарная артерия и ипсилатеральное легкое при проведении ЛТ с использованием различных методик (в положении пациентки на спине на индивидуально модифицированном устройстве для облучения МЖ в условиях свободного дыхания (ССД), в положении пациентки на спине на индивидуально модифицированном устройстве для облучения МЖ в условиях активного управления дыханием при помощи ABC устройства (СЗД), в положении пациентки на животе на индивидуально модифицированном устройстве для облучения МЖ в условиях свободного дыхания (ЖСД).

Целью настоящего исследования явилось снижение лучевой нагрузки на сердце и левое легкое при конформной ЛТ у больных с левосторонней локализацией РМЖ после органосохраняющих операций путём использования различных методик проведения лучевой терапии в режиме среднего фракционирования.

В соответствии с целью исследования были поставлены и решены следующие задачи:

1. Определены и проанализированы дозо-объемные параметры сердца и левой передней нисходящей коронарной артерии различных методик проведения лучевой терапии в режиме среднего фракционирования при включении в объём облучения молочной железы и подмышечных лимфоузлов.

2. Проведена оценка дозо-объёмных параметров левого легкого различных методик проведения лучевой терапии в режиме среднего фракционирования при включении в объём облучения молочной железы и подмышечных лимфоузлов.

3. Проведено сравнение дозо-объёмных параметров сердца и левой передней нисходящей коронарной артерии различных методик проведения лучевой терапии в режиме среднего фракционирования при включении в объём облучения молочной железы, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов.

4. Определены и проанализированы дозо-объёмные параметры левого легкого различных методик проведения лучевой терапии в режиме среднего фракционирования при включении в объём облучения молочной железы, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов.

Научная новизна. 1. В рамках проспективного клинического исследования на клиническом материале впервые проведена сравнительная оценка дозиметрических показателей дозо-объёмного распределения на сердце, левую переднюю нисходящую коронарную артерию (LAD) и левое легкое трёх методик конформной ЛТ у пациенток с левосторонней локализацией РМЖ после органосохраняющих операций: в положении пациентки на спине на индивидуально модифицированном устройстве для облучения МЖ в условиях свободного дыхания, в положении пациентки на спине на индивидуально модифицированном устройстве для облучения МЖ в условиях активного управления дыханием при помощи АВС-устройства, в положении пациентки на животе на индивидуально модифицированном устройстве для облучения МЖ в условиях свободного дыхания при включении в объём облучения МЖ и подмышечных лимфатических узлов.

2. Проведена сравнительная оценка дозиметрических показателей дозо-объёмного распределения на сердце, левую переднюю нисходящую коронарную артерию и левое легкое методик конформной ЛТ у пациенток с левосторонней локализацией РМЖ после органосохраняющих операций с укладкой пациенток в положение на спине в условиях свободного дыхания и в условиях активного управления дыханием при помощи

ABC устройства при включении в объём облучения молочной железы, шейных, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ.

Практическая значимость. Для снижения кардиотоксичности ЛТ пациенткам с левосторонней локализацией РМЖ после органосохраняющих операций необходимо проводить лечение в положении на спине в условиях активного управления дыханием

Для снижения пневмотоксичности ЛТ пациенткам с левосторонней локализацией РМЖ после органосохраняющих операций необходимо проводить в положении на животе в условиях свободного дыхания

Результаты научной работы будут способствовать внедрению методики проведения конформной лучевой терапии с активным управлением дыханием пациенткам с левосторонней локализацией рака молочной железы

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Использование методики ЛТ с укладкой пациентки на спине на индивидуально модифицированный BreastBoard с активным управлением дыханием при облучении левой МЖ снижает кардиотоксичность конформной ЛТ независимо от того включены или нет зоны регионарного лимфооттока в зону облучения.

2. Использование методики ЛТ с укладкой пациентки на животе на индивидуально модифицированный ProneBoard в условиях свободного дыхания при облучении левой МЖ снижает пневмотоксичность конформной ЛТ.

АПРОБАЦИЯ И ВНЕДРЕНИЕ РАБОТЫ

Работа проводилась в рамках основных плановых тем НИР института. Освоенные методики и результаты диссертации используются в работе радиотерапевтических отделений ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России. Результаты исследования представлены в журнальных статьях, тезисах докладов на Российских и зарубежных съездах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 9

статей в центральных реферируемых медицинских журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на съездах, конгрессах и конференциях:

1. Доклад: Маслюкова Е.А., Бондаренко А.В. «Профилактика и лечение лучевых реакций и осложнений», III Ежегодный Всероссийский конгресс Российского общества онкомаммологов (РООМ). «Золотой стандарт диагностики и лечения РМЖ. X Юбилейное мероприятие РООМ», Россия, Сочи, 8 - 10 сентября 2016.

2. Доклад: Корицова Л. И., Маслюкова Е. А., Бондаренко А. В. «Результаты сравнения лучевой нагрузки на сердце, левую коронарную артерию (LAD), ипсилатеральное легкое при разных вариантах 3D облучения рака молочной железы», заседание Санкт-Петербургского радиологического общества, ФГБУ РНЦРХТ МЗ России, 26.10.2016.

3. Доклад: «Клинические проявления и меры профилактики лучевых эзофагитов у больных раком молочной железы», Маслюкова Е.А, Бондаренко А.В., Корицова Л.И., Четвертая международная встреча пользователей продуктов компании Elekta в Восточной Европе, Беларусь, Минск, 27-28.10.2016

4. Доклад: «Результаты сравнения лучевой нагрузки на сердце, левую коронарную артерию (LAD), ипсилатеральное легкое при разных вариантах 3D облучения рака молочной железы» Маслюкова Е.А, Бондаренко А.В., Корицова Л.И., Четвертая международная встреча пользователей продуктов компании Elekta в Восточной Европе, Беларусь, Минск, 27-28.10.2016

5. Постерный доклад: «Сравнение лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию (LAD)», Корицова Л.И., Бондаренко А.В., Маслюкова Е.А., Корицов О.В., XX Российский онкологический конгресс, Москва, 15-17.11.2016.

6. Постерный доклад: «Сравнение лучевой нагрузки на ипсилатеральное легкое при различных методиках облучения рака молочной железы», Корицова Л.И., Маслюкова Е.А., Бондаренко А.В., Корицов О.В., XX Российский онкологический конгресс, Москва, 15-17.11.2016.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав: «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждения», выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Изложена диссертация на 123 страницах текста, включает 35 таблиц и 44 рисунка.

Список литературы состоит из 143 публикаций, в том числе из 10 отечественных и 133 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Клинической базой для проведения сравнительного анализа 160 планов конформной лучевой терапии послужили данные историй болезни, амбулаторных и лучевых карт, дозиметрические данные, полученные в разделе Statistica (Статистика) программы Monaco, 20 пациенток с левосторонней локализацией РМЖ после органосохраняющих операций, получавших лучевую терапию в радиотерапевтических отделениях ФГБУ РНЦРХТ МЗ России в период с 2014 по 2016 гг.

На этапе топометрической подготовки каждой пациентке, в соответствии с дизайном исследования, осуществлялось выполнение трех серий компьютерных томограмм:

1. В положении лежа на спине в индивидуально модифицированном маммоборде (BreastBoard фирма Cívco, США) на свободном дыхании.
2. В положении лежа на спине в индивидуально модифицированном маммоборде (BreastBoard) с использованием системы активного управления дыханием.
3. В положении лежа на животе в индивидуально модифицированном устройстве ProneBoard (фирма Cívco, США) на свободном дыхании.

Все полученные данные передавались на оконтуривающую станцию Monaco. Одним врачом-рентгенологом производилось единообразное оконтуривание критических органов и структур на каждой серии КТ-срезов. Врач-радиотерапевт осуществлял

оконтуривание клинического объема опухоли на всех трех сериях КТ-срезов в соответствии с международными рекомендациями RTOG (Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning RTOG) и дизайном настоящего исследования [<http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx>].

К критическим структурам были отнесены:

- Сердце
- Левая нисходящая коронарная артерия
- Ипсилатеральное и контрлатеральное легкие

На основе полученных данных для анализа были подготовлены планы ЛТ. Для каждого исследуемого случая были рассчитаны 8 дозиметрических планов на основе трех серий КТ-сканов:

1. В положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного фиксирующего устройства BreastBoard в условиях свободного дыхания с включением в зону облучения МЖ и надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ (план 1) и с включением МЖ и подмышечных ЛУ (план 2).

2. В положении лежа на животе с использованием фиксирующего устройства ProneBoard в условиях свободного дыхания с включением в зону облучения только МЖ (план 3) и МЖ и подмышечных ЛУ (план 4).

3. В положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного фиксирующего устройства BreastBoard в условиях активного управления дыханием с включением в зону облучения МЖ и надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ и отступом на планируемый объем 1,0 см (ptv 1,0 см) (план 5); с включением МЖ и подмышечных ЛУ и отступом ptv 1,0 см (план 6); с включением в зону облучения МЖ и надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ и ptv 0,5 см (план 7); с включением МЖ и подмышечных ЛУ и ptv 0,5 см (план 8).

Для сохранения единообразия все планы были рассчитаны одним медицинским физиком. Планирование осуществлялось на станции объёмного дозиметрического планирования Хю в соответствии со следующим предписанием: доза за фракцию 3 Гр, физическая суммарная очаговая доза на молочную железу – 42 Гр (СОДэкв – 49-50Гр), физическая суммарная очаговая доза на зоны регионарного лимфооттока – 39 Гр

(СОДэкв – 46-48Гр). Учитывая использование среднего фракционирования, нами был произведен перерасчет биологически эффективных доз проявления лучевых реакций и осложнений в легких с учетом α/β , по формуле:

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{d_2 + \frac{a}{b}}{d_1 + \frac{a}{b}}$$

D_1 - суммарная доза в режиме стандартного фракционирования, D_2 – изоэффективная доза в режиме среднего фракционирования, d_1 – доза за фракцию в режиме стандартного фракционирования, d_2 – доза за фракцию в режиме среднего фракционирования.

Объем органа риска, получивший 30 и более Гр (V_{30}) стандартного фракционирования соответствовал для кардиологических лучевых реакций - V_{25} сердце ($\alpha/\beta=3$), для пульмонологических лучевых реакций (пульмониты, $\alpha/\beta=9$) - $V_{27.52}$ легкое, для осложнений (пневмофиброз, $\alpha/\beta=3$) - V_{25} легкое.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам собственных исследований был проведен сравнительный анализ дозо-объемных параметров дозиметрических планов методик ССД, СЗД и ЖСД в соответствии с задачами исследования. При включении в объем облучения МЖ и ЛУ подмышечной группы проводилось сравнение всех трех методик, т.к. техническая осуществимость трехмерного планирования и реализации полученных планов ЛТ была подтверждена в ходе исследования. Для сравнения были отобраны планы с одинаковым значением $ptv=1,0$ см.

В случае включения в объем облучения МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ была установлена техническая невозможность облучения надключичных и подключичных ЛУ в положении пациента лежа на животе. Данный факт не противоречит литературным данным [Fernandez-Lizarbe E. et al., 2013]. Поэтому, при анализе дозо-объемных параметров в случае облучения МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ проводилось сравнение только планов методик с

укладкой пациенток на спине в условиях свободного дыхания (ССД) и с укладкой на спине в условиях активного управления дыханием (СЗД) с одинаковым значением $ptv=1,0$ см.

При сравнении планов методик ССД, СЗД ($ptv1,0$ см) и методики с укладкой пациенток на животе в условиях свободного дыхания (ЖСД), когда в зону облучения входили только МЖ и подмышечные ЛУ наименьшие значения средней дозы на сердце (D_{mean} сердце) и максимальной дозы на сердце (D_{max} сердце) зафиксированы при использовании методики СЗД, а наибольшие – методики ЖСД ($P < 0,05$), (Рис. 1).

Анализ средних значений D_{mean} сердце и D_{max} сердце в планах ССД, СЗД ($ptv1,0$ см), когда в зону облучения входили МЖ, надключичные, подключичные и подмышечные ЛУ выявил, что наименьшие значения были получены при использовании методики СЗД ($P < 0,05$).

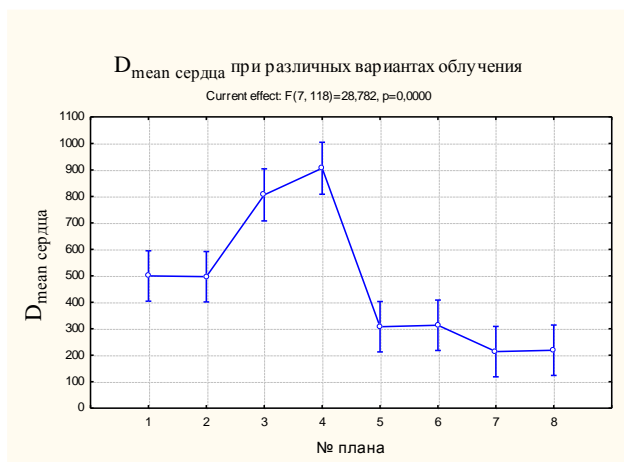


Рис. 1. Сравнение D_{mean} сердца при различных вариантах облучения

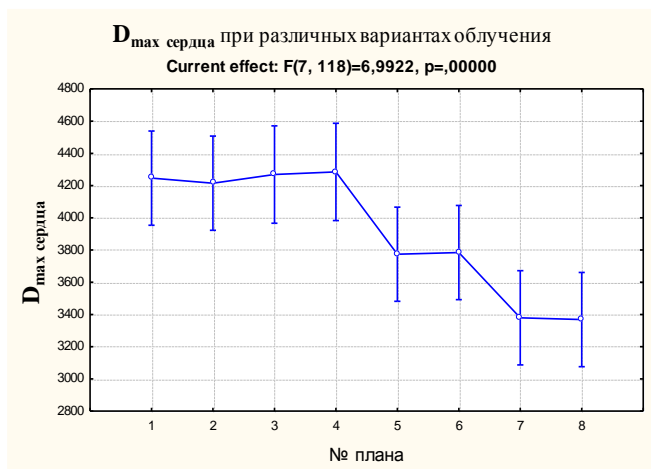


Рис. 2. Сравнение D_{max} сердца при различных вариантах облучения.

Анализ значений $V_{25\text{сердце}}$ выявил следующее: при включении в объем облучения МЖ и подмышечных ЛУ наихудшие результаты получены в методике ЖСД, наилучшие – в методике СЗД ($ptv1,0\text{см}$), ($P < 0,05$), (Рис. 3).

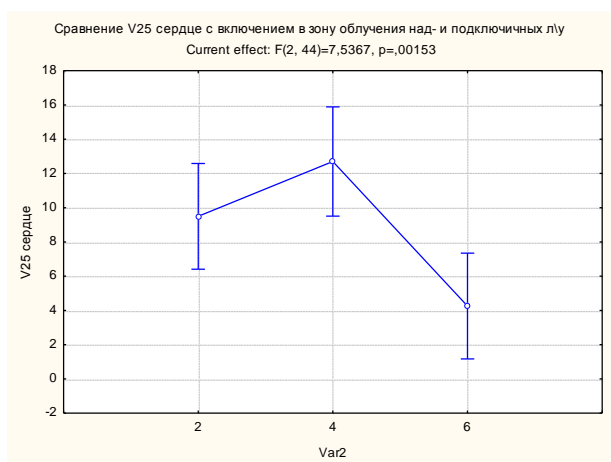


Рис. 3. Сравнение $V_{25\text{сердце}}$ методик ССД, СЗД ($ptv1,0\text{см}$) и ЖСД при включении в объем облучения МЖ и аксиллярных ЛУ.

При сравнении $V_{25\text{сердце}}$ (в случае включения в облучаемый объем МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ) преимущество методики СЗД ($ptv1,0\text{см}$) над ССД оставалось неизменным. Эти различия были статистически значимы $p=0,00205^*$ (рис. 4).

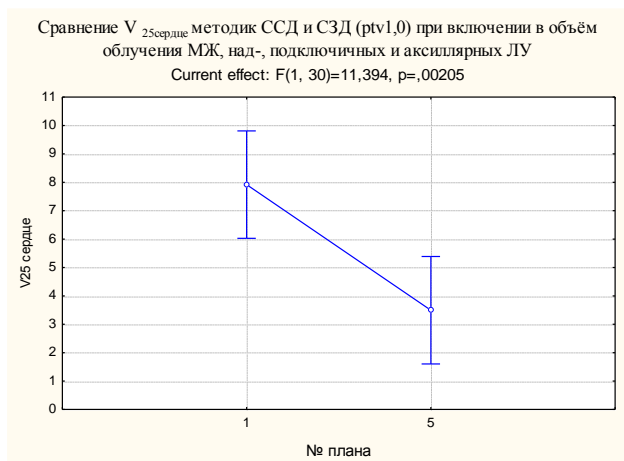


Рис. 4. Сравнение $V_{25\text{сердце}}$ методик ССД и СЗД ($ptv1,0$) при включении в объем облучения МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ.

При сравнении средней дозы на левую переднюю нисходящую коронарную артерию (D_{meanLAD}) и максимальной дозы на левую переднюю нисходящую коронарную артерию (D_{maxLAD}) были получены результаты схожие с результатами для $D_{\text{max сердце}}$, D_{mean}

сердце и $V_{25\text{сердце}}$ – достоверно более низкие дозы на LAD приходятся при использовании положения пациентки лёжа на спине в условиях активного управления дыханием по сравнению с положением пациентки лёжа на спине на свободном дыхании и положением пациентки лёжа на животе, в случае, если не облучаются надключичные и подключичные ЛУ ($p=,00088$). При включении в поля облучения надключичных и подключичных ЛУ, также было отмечено преимущество методики СЗД над ССД ($p=0,03260$).

Сравнение всех показателей, определенных нами в задачах исследования как основных для оценки кардиотоксичности ($D_{\text{max сердце}}$, $D_{\text{mean сердце}}$, $V_{25\text{ сердце}}$, D_{maxLAD} , D_{meanLAD} (при $\alpha/\beta=3$)), показало, что при включении в зону облучения МЖ и только подмышечных ЛУ минимальные значения зарегистрированы в случае использования методики СЗД (ptv 1,0 см) (Табл. 1).

Значения $D_{\text{max сердце}}$, $D_{\text{mean сердце}}$, $V_{25\text{ сердце}}$, D_{maxLAD} , D_{meanLAD} (при $\alpha/\beta=3$) методик ССД, ЖСД и СЗД (ptv 1.0 см) при облучении МЖ и подмышечных ЛУ

Таблица 1

Показатель	ССД	ЖСД	СЗД	P-value
$D_{\text{max сердце}}$, Гр	42,14	42,85	37,84	$p=0,00194^*$
$D_{\text{mean сердце}}$, Гр	4,97	9,06	3,13	$p=0,00000^{**}$
$V_{25\text{ сердце}}$	9,49	12,82	4,26	$p=0,00153^*$
D_{maxLAD} , Гр	40,35	41,88	33,12	$p=0,00213^*$
D_{meanLAD} , Гр	19,55	24,19	13,8	$p=0,00088^{**}$

В случае включения в зону облучения МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ наилучшие показатели выявлены при использовании методики СЗД (сравнивались только методики ССД и СЗД из-за технической неосуществимости облучения надключичных и подключичных ЛУ) (табл. 2).

Значения D_{\max} сердце, D_{mean} сердце, V_{25} сердце, $D_{\max\text{LAD}}$, D_{meanLAD} (при $\alpha/\beta=3$) методик ССД и СЗД (ptv 1.0 см) при облучении МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ

Таблица 2

Показатель	ССД	СЗД	P-value
D_{\max} сердце Гр	42,46	37,73	p=0,01405*
D_{mean} сердце Гр	4,99	3,08	p=0,00405*
V_{25} сердце	7,91	3,49	p=0,00205*
$D_{\max\text{LAD}}$ Гр	40,73	33,53	p=0,00307
D_{meanLAD} Гр	19,89	13,88	p=0,03260*

Сравнение значений D_{mean} легкое, D_{max} легкое, V_{25} легкое ($\alpha/\beta=3$, пневмофиброз) и V_{28} легкое ($\alpha/\beta=9$, пульмонит), при включении в объем облучения МЖ и подмышечных ЛУ, выявил наибольшие значения этих параметров в дозиметрических планах методики ССД, наименьшие – методики ЖСД ($p < 0,05$), (Табл. 3).

Сравнение D_{\max} легкое, D_{mean} легкое, V_{25} легкое ($\alpha/\beta=3$, пневмофиброз) и $V_{27.52}$ легкое ($\alpha/\beta=9$, пульмонит) методик ССД, СЗД (ptv 1.0 см) и ЖСД при включении в объем облучения МЖ и подмышечных ЛУ

Таблица 3

показатель	ССД	ЖСД	СЗД	P-value
D_{\max} легкое, Гр	43,7	43,31	43,61	P=0,00028*
D_{mean} легкое, Гр	10,42	7,42	10,11	P=0,00002**
$V_{27.52}$ легкое ($\alpha/\beta=9$ пульмонит)	19,60	9,19	19,01	P=0,00000**
V_{25} легкое ($\alpha/\beta=3$ пневмофиброз)	20,72	10,19	20,17	P=0,00000**

Анализ значений D_{mean} легкое, D_{max} легкое, V_{25} легкое ($\alpha/\beta=3$, пневмофиброз) и $V_{27.52}$ легкое ($\alpha/\beta=9$, пульмонит, в планах ССД и СЗД (ptv 1.0 см) при включении в зону облучения МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ не выявил преимущества ни одной из сравниваемых методик ($p > 0,05$), (Табл. 4).

Сравнение D_{mean} легкое, V_{25} легкое ($\alpha/\beta=3$ пневмофиброз) и $V_{27.52}$ легкое ($\alpha/\beta=9$ пульмонит) методик ССД и СЗД (ptv 1.0 см) при включении в объем облучения МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ

Таблица 4

показатель	ССД	СЗД	P-value
D_{max} легкое, Гр	43,8	43,61	P=0,375
D_{mean} легкое, Гр	11,72	10,85	P=0,2964
$V_{27.52}$ легкое ($\alpha/\beta=9$ пульмонит)	21,64	20,17	P=0,461
V_{25} легкое ($\alpha/\beta=3$ пневмофиброз)	23,07	21,49	P=0,438

ВЫВОДЫ

1. Облучение МЖ и подмышечных ЛУ в положении пациентки на спине с применением активного управления дыханием позволяет достоверно снизить лучевую нагрузку на сердце и левую нисходящую коронарную артерию по сравнению с методикой укладки пациентки на спине в условиях свободного дыхания и методикой укладки пациентки на животе в условиях свободного дыхания (D_{max} сердце $p=0,00194^*$, D_{mean} сердце $p=0,00000^{**}$, V_{25} сердце $p=0,00153$, D_{maxLAD} $p=0,00213^*$, D_{meanLAD} $p=0,00088$)

2. Облучение МЖ и подмышечных ЛУ в положении пациентки на животе в условиях свободного дыхания позволяет достоверно снизить лучевую нагрузку на ипсилатеральное легкое по сравнению с методикой укладки пациентки на спине в условиях свободного дыхания и методикой укладки пациентки на спине с применением активного управления дыханием (D_{mean} легкое – $p=0,00002^{**}$, D_{max} легкое – $P=0,00028^*$ легкое – $p=0,00002^{**}$, V_{25} легкое ($\alpha/\beta 3.1$) - $P=0,00000^{**}$, V_{28} легкое ($\alpha/\beta 9$) – $P=0,00000^{**}$)

3. Облучение МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ в положении пациентки на спине с применением активного управления дыханием позволяет достоверно снизить лучевую нагрузку на сердце и левую нисходящую коронарную артерию по сравнению с методикой укладки пациентки на спине в условиях свободного дыхания (D_{max} сердце $p=0,01405^*$, D_{mean} сердце $p=0,00405$, V_{25} сердце, $p=0,00205$, D_{maxLAD} $p=0,00307$, D_{meanLAD} $p=0,03260$)

4. При облучении МЖ, надключичных, подключичных и подмышечных ЛУ в отношении дозо-объёмных параметров ипсилатерального легкого не было выявлено достоверного отличия методики укладки пациентки на спине в условиях свободного дыхания и методики укладки пациентки на спине с применением активного управления дыханием (D_{\max} легкое $p=0,375$, D_{mean} легкое $p=0,2964$, $V_{25\text{легкое}}$ α/β 3 $p=0,438$, $V_{28\text{легкое}}$ α/β 9 – $p=0,461$)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам после органосохраняющих операций при левосторонней локализации РМЖ для максимального снижения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию может быть рекомендовано проведение лучевой терапии в положении на спине с активным управлением дыханием.

2. Для оптимального выбора методики лучевой терапии у пациентов с высоким риском развития кардиологических осложнений с целью нахождения возможного компромисса между покрытием мишени, гомогенностью дозного распределения в облучаемом объёме, с одной стороны, и снижением лучевой нагрузки на сердце с другой, необходимо выполнение предлучевой подготовки с использованием всех трёх описанных методик.

3. В случае реализации методики лучевой терапии в положении на спине с активным управлением дыханием с целью улучшения воспроизводимости дыхательной кривой и повышения комфортности всей процедуры особое внимание надо уделять мотивации и обучению пациентов.

4. Методика проведения лучевой терапии в положении на животе в условиях свободного дыхания может быть рассмотрена как альтернатива стандартной лучевой терапии у пациенток после органосохраняющих операций на правой МЖ (в случаях, когда нет необходимости включать надключичные и подключичные ЛУ в зону облучения).

5. Полученные результаты рекомендовано включить в лекционные курсы кафедры Медицинской радиологии ФГБУ РНЦРХТ МЗ России.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маслюкова Е.А., Кoryтова Л.И., Кoryтов О.В., Хлыстова Т.С., Олтаржевская Н.Д., Мясникова М.О., **Бондаренко А.В.**, Обухов Е.М., Балакшин В.В., Преснова Г.А. Применение материала гидрогелевого на основе альгината натрия с бетулинсодержащим экстрактом бересты у больных раком молочной железы.- Российский биотерапевтический журнал.- 2016.- Т.15.- стр. 62
2. Маслюкова Е.А., **Бондаренко А.В.**, Кoryтова Л.И., Кoryтов О.В., Обухов Е.М., Буровцева С.Н., Сергеев В.И. Применение материалов гидрогелевых «коллексов» для профилактики и лечения эзофагитов, индуцированных лучевой терапией.- Российский биотерапевтический журнал.- 2016.- Т.15.- стр. 62
3. **Бондаренко А.В.**, Кoryтова Л.И., Маслюкова Е.А., Кoryтов О.В., Муравник Е.М. Результаты сравнения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию при разных вариантах облучения рака молочной железы / Опухоли женской репродуктивной системы.- 2016.- Том 12, №3.- Стр.10-16
4. Маслюкова Е.А., Кoryтова Л.И., **Бондаренко А.В.**, Кoryтов О.В. Результаты сравнения лучевой нагрузки на ипсилатеральное легкое при разных вариантах конформного облучения рака молочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26096>
5. Кoryтова Л.И., Маслюкова Е.А., **Бондаренко А.В.**, Кoryтов О.В. Технологические возможности профилактики кардиотоксичности лучевой терапии у больных раком молочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26099>
6. Кoryтова Л.И., Маслюкова Е.А., **Бондаренко А.В.**, Кoryтов О.В., Муравник Е.М. Лучевые нагрузки на органы риска при разных способах облучения рака молочной железы // Медицинская физика.- 2017.- №1.- Стр. – 9-15
7. **Бондаренко А.В.**, Кoryтова Л.И., Маслюкова Е.А., Кoryтов О.В., Ахтемзянов А.Р., Обухов Е.М. Лучевая нагрузка на левое легкое при облучении рака молочной железы.- Российский биотерапевтический журнал.- 2017.- Т.16.- стр. 12

8. Маслокова Е.А., Кoryтова Л.И., **Бондаренко А.В.**, Кoryтов О.В., Ахтемзянов А.Р. Лучевая нагрузка на сердце при облучении рака молочной железы.- Российский биотерапевтический журнал.- 2017.- Т.16.- стр. 50

9. Маслокова Е.А., Кoryтова Л. И., Олтаржевская Н. Д., Одинцова С.В., **Бондаренко А. В.**, Кoryтов О.В. Применение высокоструктурированных гидрогелей с целью профилактики лучевого эзофагита у пациентов с раком молочной железы.- Российский биотерапевтический журнал.- 2017.- Т.16.- стр. 50

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СТV – клинический объём мишени

ЖСД – укладка пациента на животе в условиях свободного дыхания

ИИ – ионизирующее излучение

ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия

КТ – компьютерный томограф

ЛТ – лучевая терапия

ЛТМИ – лучевая терапия, модулированная по интенсивности

ЛУ- лимфатические узлы

МЖ – молочная железа

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ПЛТ – протонная лучевая терапия

РМЖ – рак молочной железы

РОД – разовая очаговая доза

СЗД – укладка пациента на спине с использованием управляемой задержки дыхания

СОД – суммарная очаговая доза

ССД – укладка пациента на спине в условиях свободного дыхания

D_{\max} – максимальная доза

D_{mean} – средняя доза

LAD – левая передняя нисходящая коронарная артерия

PTV – планируемый объём мишени

V_x критическая структура – объём здорового органа (критической структуры), получающий X Гр при облучении мишени