ФГБУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бондаренко Анна Владимировна

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Научный руководитель: З.д.н. РФ, д.м.н., профессор, Л.И. Корытова

Санкт – Петербург
2017

ВВЕДЕНИЕ……..... 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……... 13

1.1. Эпидемиология рака молочной железы в России и в мире……..… 13

1.2. Исторические аспекты и современное представление о токсичности лучевой терапии……..……... 13

1.3. Кардиотоксичность…….. 16

1.4. Пневмотоксичность …… 21

1.5. Современные методики лучевой терапии, уменьшающие облучение сердца, коронарных сосудов и ипсилатерального легкого….. 25

1.5.1. Синхронизация лучевой терапии с дыхательным циклом……... 27

1.5.2. Методика проведения 3D конформной лучевой терапии в положении пациентки на животе ……..... 30

1.5.3. Модулированная по интенсивности лучевая терапия..... 33

1.5.4. Протонная лучевая терапия ……..... 34

1.5.5. Методики частичного облучения молочной железы……..... 35

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..... 40

2.1. Общая характеристика больных……. 40

2.2. Топометрическая подготовка больных…….. 41

2.3. Оконтуривание критических структур…….. 54

2.4. Оконтуривание клинических объёмов и определение ограничений на критические структуры……... 63

2.5. Планирование 3D конформной лучевой терапии…….…… 64

2.6. Статистический анализ…… 67

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……...…. 68

3.1. Дозо-объёмные характеристики сердца и левой передней нисходящей коронарной артерии……...……. 69

3.2. Дозо-объёмные характеристики ипсилатерального легкого…….... 88

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ……..…….…. 101
ВЫВОДЫ……... 105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……... 106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……...… 107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..... 108

ВВЕДЕНИЕ

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 [3].

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 [9].

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 [39]. Доказано, что послеоперационная ЛТ способствует уменьшению частоты местных рецидивов и улучшению показателей общей выживаемости пациентов [24, 29, 39].

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 [24].

Этот факт вряд ли связан с токсичностью только ЛТ. Использование ЛТ в комбинированной терапии РМЖ с хирургическим лечением, гормональной и химиотерапией приводит к общей (результирующей) токсичности, которая и снижает общую выживаемость пациентов в долгосрочной перспективе [29, 103].

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 [8, 24, 29, 32, 50].

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-объёмные параметры таких критических структур как сердце, левая передняя нисходящая коронарная артерия (LAD), ипсилатеральное легкое при сохранении удовлетворительного покрытия облучаемой мишени [8, 28, 29, 49, 52, 109].

В ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ России установлено новейшее радиотерапевтическое оборудование, укомплектованное различными фиксирующими устройствами для лечения пациентов с новообразованиями МЖ, имеется оборудования для осуществления лечения на фоне

активного управления дыханием, освоены методики объёмного (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 [31, 32, 51, 109, 119, 135, 136].

В свете вышеизложенного, представляется чрезвычайно актуальным исследование по оценке дозо-объёмных 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 АВС устройства (СЗД), в положении пациентки на животе на индивидуально модифицированном устройстве для облучения МЖ в условиях свободного дыхания (ЖСД).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определены и проанализированы дозо-объёмные 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 АВС 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. 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 статьи в центральных реферируемых медицинских журналах:

1. Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Корытов 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., Корытова Л.И., Корытов О.В., Обухов Е.М., Буровцева С.Н., Сергеев В.И. Применение материалов гидрогелевых «колетекс» для профилактики и лечения эзофагитов, индуцированных лучевой терапией.- Российский биотерапевтический журнал.- 2016.- Т.15.- стр. 62
3. Бондаренко А.В., Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Корытов 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., Корытова Л.И., Бондаренко А.В., Корытов 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. Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Бондаренко А.В., Корытов 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. Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Бондаренко А.В., Корытов 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., Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Корытов 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. Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Бондаренко А.В., Корытов О.В., Ахтемзянов А.Р. Лучевая нагрузка на сердце при облучении рака молочной железы.- Российский биотерапевтический журнал.- 2017.- Т.16.- стр. 50

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

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: Корытова 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., Корытова 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., Корытова 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)», Корытова Л.И., Бондаренко А.В., Маслюкова Е.А., Корытов 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», Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Бондаренко А.В., Корытов О.В., XX Российский онкологический конгресс, Москва, 15-17.11.2016.

ОБЪЁМ 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РОССИИ И В МИРЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространённой локализацией злокачественных новообразований у женщин в России и за рубежом. Ежегодно в мире выявляется более 1 млн. 300 тыс. новых случаев заболевания, из них более 60 тыс. регистрируется в Российской Федерации.

Первое место среди контингента больных со злокачественными новообразованиями, состоящими на учете в онкологических учреждениях России, занимают пациенты со злокачественными новообразованиями молочной железы (18,3%). Среди больных, наблюдающихся 5 лет и более, наибольший удельный вес также составляют пациенты с опухолями молочной железы (20,7%). В 2015 г. РМЖ впервые выявлен у 62 230 пациенток, на учете в онкологических учреждениях России состоит 622 978 больных. По мере улучшения диагностики растет доля ранних форм заболевания - в 2005г. больные с I-II стадией заболевания составили 61,8% среди пациенток с впервые выявленным диагнозом РМЖ, в 2015 году эта цифра составила 69,5% [9].

1.2. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТОКСИЧНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Являясь генетически неоднородным заболеванием, имеющим большое разнообразие клинических форм, РМЖ представляется одним из наиболее сложных заболеваний для выбора рационального лечения. В профессиональной среде онкологов, хирургов, химиотерапевтов и радиотерапевтов сформировалось четкое понимание 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 [39]. Доказано, что послеоперационная ЛТ способствует уменьшению частоты местных рецидивов и улучшению показателей общей выживаемости пациентов [24, 29, 39].

Мета-анализ 36 рандомизированных исследований показал, что при проведении адъювантной ЛТ после различных видов органосохраняющих операций у пациенток с ранними стадиями РМЖ происходит достоверное снижение частоты развития локальных рецидивов в течение 5 лет на 18,6% - 20% в сравнении с результатами только органосберегающего хирургического лечения, а риск смертности от заболевания в течение 15 лет уменьшается в 1,14 раза [31].

Позднее были опубликованы данные мета-анализа, объединившего 17 крупнейших исследований EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist`s Group). По результатам анализа данных 1081 пациентки РМЖ, авторы утверждают, что проведение ЛТ в послеоперационном периоде привело к снижению абсолютного риска прогрессирования (локальные, локорегионарные рецидивы, отдалённые метастазы) за 10 лет на 15,7% (с 35% до 19,3%, 2p < 0,00001), а также к снижению риска смертности от РМЖ на 3,8% за 15 лет (p=0,00005) [31].

Благодаря возросшей осведомлённости населения, увеличению числа скрининговых программ, улучшению методов визуализации (диагностики) и более эффективной терапии отмечается более раннее выявление РМЖ и увеличение общей выживаемости. В связи с увеличением во всем мире числа пациентов с ранними стадиями РМЖ наблюдается положительная тенденция использования органосохраняющих операций. Многие авторы объясняют это улучшением качества жизни (в отношении косметического эффекта) и бóльшим психологическим комфортом пациентов [24, 26, 31, 39, 110]. Рост числа органосохраняющих операций, в свою очередь, ведет к увеличению использования ЛТ [100].

Ряд авторов, опираясь на результаты 20-летнего наблюдения, сообщают о равноценности мастэктомии без последующего облучения и органосохраняющих операций с последующим облучением всего объёма сохраненной МЖ на ранних

стадиях рака в отношении местного рецидивирования заболевания и общей выживаемости [39]. Harris E. et al. приводят данные об улучшении локального контроля над опухолью и утверждают, что общая продолжительность жизни увеличивается на 5%, в случае использования органосохраняющих операций и адъювантной ЛТ [50].

В более ранних публикациях Clarke M. Et al. настаивают на том, что, несмотря на снижение частоты местных рецидивов при использовании послеоперационной ЛТ, все-таки не отмечается улучшения показателей общей выживаемости. Мета анализ показывает значительное преобладание смертности, не связанной с РМЖ, в группе пациентов получавших ЛТ по сравнению с пациентами не получавшими ЛТ (rate ratio 1.12) основной причиной смерти были заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) (rate ratio 1.27) и рак легких (RR, 1.78) [24].

Этот факт вряд ли связан с токсичностью только ЛТ. Использование ЛТ в комбинированной терапии РМЖ с хирургическим лечением, гормональной и химиотерапией приводит к общей (результирующей) токсичности, которая и снижает общую выживаемость пациентов в долгосрочной перспективе [25, 29, 103]. Затрагивая вопрос неонкологической смертности у пациентов РМЖ все авторы в первую очередь имеют ввиду результирующую кардиотоксичность и пневмотоксичность.

Обсуждая токсичность ЛТ необходимо четко разделять понятия, более устоявшиеся в русскоязычной литературе: «лучевая реакция» и «лучевое повреждение», возникающие в критических структурах, т.е. здоровых, неизмененных органах и тканях, расположенных в непосредственной близости от объёма, подвергающегося облучению.

1.3. КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ

Термин кардиотоксичность пришел в лексикон практикующих врачей-радиотерапевтов из англоязычной литературы и постепенно становится все более употребимым. Для постсоветского пространства более традиционными являются термины «лучевая реакция» и «лучевые повреждения». Под лучевыми реакциями понимают острые патологические изменения, возникающие в процессе проведения лучевой терапии или в ближайшие сроки после её окончания, которые проходят через 2-3 недели самостоятельно или под воздействием специального лечения. Лучевые повреждения возникают в отдалённый период после проведения лучевой терапии и характеризуются морфологическими и/или функциональными изменениями в органах и тканях [8, 127].

Лучевые реакции сердечно-сосудистой системы (ССС) могут проявляться в поражении любых структур ССС: перикарда, миокарда, клапанов, водителей ритма любого порядка, проводящей системы [7]. Острое поражение перикарда наблюдается у 10-15% больных и может протекать в виде острого экссудативного симптомного перикардита или в виде бессимптомной транссудации в полость перикарда [6]. Изменения на ЭКГ при развитии лучевых реакций ССС не носят специфического характера, а могут и вовсе отсутствовать. Снижение вольтажа, расширение комплекса QRS, изменение сегмента ST, стойкое уплощение зубцов Т и сглаженность зубца Р, замедление внутрисердечной проводимости – наиболее частые варианты изменений [2, 8].

По оценкам различных авторов, постлучевые миокардиты регистрируются у 18-31% пациентов, получающих ЛТ по поводу РМЖ. Главенствующую роль в их патогенезе играет нарушение микроциркуляции (увеличение проницаемости мелких сосудов, сосудистые стазы), что в конечном итоге приводит к проникновению в кардиомиоциты антител и инфекционных агентов. Выяснить их истинную частоту невозможно в связи с отсутствием прижизненных морфологических критериев [2].

К поздним лучевым повреждениям ССС относят прогрессирование атеросклероза коронарных сосудов и развитие фиброзных изменений (в виде рестриктивной миокардиопатии и констриктивного перикардита). Интервал между окончанием ЛТ и развитием лучевых повреждений ССС обычно превышает 7 – 10 лет [4, 5, 8, 35]. Пагубные последствия воздействия ИИ на структуры сердца, коронарные сосуды зачастую разворачиваются на фоне длительного приема системных химиотерапевтических и гормональных препаратов, также обладающих кардиотоксичностью.

Изменения проявляются развитием ишемической болезни сердца, формированием дефектов клапанов, нарушениями ритма и проводимости, гипертонией (преимущественно малого круга кровообращения), что, в конечном итоге, становится причиной значительного ухудшения качества жизни. Увеличивается смертность больных от инфаркта миокарда и тяжелых нарушений ритма [8, 28, 29].

Через несколько лет (как правило 7 – 10) после проведения ЛТ выявляются эхокардиографические признаки экссудативного и констриктивного перикардитов, транссудации в полость перикарда, изменений клапанов сердца, не имеющие отличий от таковых при патологии ССС другой этиологии; признаки кардиомиопатии (протекающей по рестриктивному типу), снижение сократительной функции миокарда, которые могут свидетельствовать о фиброзных изменениях миокарда и эндокарда [8, 18, 19, 35, 105]. При допплеровском исследовании скоростных и спектральных характеристик внутрисердечных потоков крови может регистрироваться нарушение диастолической функции левого желудочка [5, 8, 11]. Фиброз соединительнотканной стромы может сопровождаться и эндокардиальным фиброзом [8 ,35]. Нарушение, в первую очередь, диастолической функции сердца будет обусловливать клинические проявления данного состояния (слабость, головокружение, одышка, а также симптомы венозного застоя, как при констриктивном перикардите) [67].

Кутузова А.Б. и соавт. в 2001 году в своем исследовании отмечали, что обеднение капиллярной сети миокарда, неизбежно развивающаяся в отдаленном периоде после лучевой терапии и регистрируемая при ЭХО-КГ исследовании сердца, далеко не у всех пациентов сопровождается клиническими проявлениями [6, 8].

Недостатком ретроспективных дозиметрических исследований является невозможность оценить влияние улучшения дозиметрических показателей на снижение кардиологической смертности. Вероятность развития осложнений со стороны неизмененных тканей (Normal tissue complication probability), смоделированная Korreman et al., может быть применена для оценки вероятности трансформации улучшения дозиметрических показателей в клинические преимущества [67]. Однако остаются значительные сомнения в основополагающих предположениях, на которых основываются эти расчёты [44]. Вышеупомянутые результаты мета-анализа, объединившего 17 крупных исследований (EBCTCG), оценивают относительное увеличение риска смерти в 3% на каждый 1Гр увеличения средней дозы на сердце [31]. Эта оценка может быть только приблизительной в связи с тем, что индивидуальные лечебные планы женщин, вошедших в это исследование, не были доступны для обзора.

Многие авторы утверждают, что кардиогенные осложнения, вызванные ИИ, пропорциональны величине дозы, полученной во время лечения. Они необратимо нарастают с течением времени, прошедшего с момента облучения, достигая своего максимума через 10-15 лет. Это подтверждается многочисленными исследованиями [24, 29, 39, 44, 50, 52].

В 2013 году Darby S.C. с соавт. опубликовали результаты своей работы. Они утверждают наличие линейной зависимости между ЛТ и развитием кардиологических осложнений: увеличение средней дозы на сердце на 1Гр увеличивает риск развития жизненно важных кардиологических осложнений в период от 5 до 20 лет после проведения ЛТ на 7,4% и не зависит от наличия или отсутствия факторов риска на момент проведения ЛТ [28]. Рисунок 1.

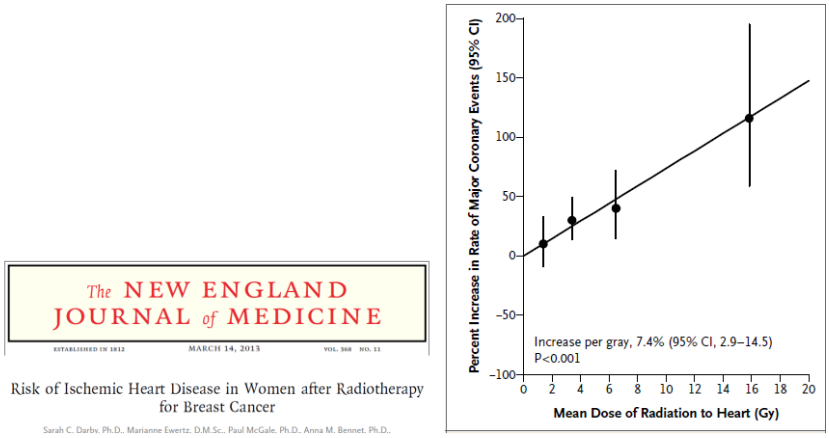

Рисунок 1. Линейная зависимость между средней дозой на сердце и развитием кардиологических осложнений.

Большинство авторов отмечают наличие связи между развитием поздних кардиологических осложнений (у пациентов, пролеченных с использованием ЛТ) и левосторонней локализацией РМЖ, в то время как при правосторонних локализациях РМЖ такой связи не отмечается. Этот факт исследователи связывают с тем, что передняя нисходящая коронарная артерия неизбежно попадает в тангенциальные поля облучения при левосторонней локализации РМЖ [43, 96, 97].

В 2016 K.E. Hensen и соавт. опубликовали данные о двадцатилетней выживаемости 558 871 женщин, получавших ЛТ по поводу РМЖ в период с 1973 по 1982 годы. Анализ данных демонстрирует рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при левосторонней локализации РМЖ по сравнению с правосторонней локализацией с увеличением продолжительности наблюдения от момента постановки диагноза [52].

Paszata L.F. с соавт. опубликовали в 2007 году результаты исследования, посвящённого оценке риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у женщин, получавших ЛТ в период с 1982 по 1988 год. В исследовании были отслежены 6680 больных РМЖ. Для сравнительного анализа было отобрано 619 пациенток, соответствующих лимитирующим критериям. Для курящих пациенток старше 60 лет, имевших левостороннюю локализацию РМЖ, риск развития ОИМ был в 1,96 раза выше, чем для женщин с правосторонней локализацией. Необходимо отметить, что в указанное время адъювантная химиотерапия не имела такого широкого распро-

странения как в настоящее время. Только 22 пациентки (из 619) получали антрациклины, и ни у одной из них не было в дальнейшем ОИМ. Повышение риска развития ОИМ у пациенток, получавших ЛТ по поводу РМЖ, авторы связывают с возрастом, стажем курения, включением в поле облучения лимфатических узлов (ЛУ) [101].

Некоторые авторы отмечают возрастающее повреждающее действие на структуры сердца ЛТ с использованием некоторых химиопрепаратов, таких как доксорубицин, обладающих кардиотоксичностью [59]. Авторы отчёта, опубликованного в журнале Lancet в 2010 году, осторожно высказывают мнение об отдалённой кардиотоксичности ингибиторов ароматазы при одновременном применении с ЛТ [13].

Harris E.R. с соавт. (2008) предполагают, что взаимное влияние облучения левой МЖ и системной химиотерапии (доксорубицин, трастузумаб) изучено недостаточно, в связи с более короткой историей применения этих препаратов, чем ЛТ и отсутствием данных долгосрочного наблюдения за пациентами [50].

Постлучевая кардиотоксичность может быть связана со следующими факторами: объём сердца, попадающий в поле облучения при ЛТ, доза, режим фракционирования, системная и/или таргетная терапия. Облучение левой передней нисходящей артерии может играть решающую роль в летальной кардиотоксичности. Несмотря на то, что современные методы ЛТ щадят сердечную ткань многие авторы предполагают, что даже низкие дозы порядка 4-5 Гр могут быть кардиотоксичными [28, 29, 96].

По данным Gagliardi G. с соавт., после выполнения ЛТ по поводу РМЖ в полном объёме (СОД 50Гр), 12% пациентов в дальнейшем умирают от повреждений миокарда, 9% - от постлучевых поражений других структур сердца. В 1997 г. G. Gagliardi et al. установили, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных РМЖ после проведённого курса ЛТ колебался от 2,1% до 12%. В процессе эволюции аппаратов для ЛТ, внедрения 3D планирования и, как следствие, уменьшения суммарной дозы, подведённой к сердцу, риск смерти уменьшался [8, 45].

Исследования, проведённые в 70-90-х годах, подтвердили, что у больных после ЛТ с включением области средостения увеличивался риск развития коронарной болезни сердца [6].

В последнее время растёт число исследований, сравнивающих дозы на левую переднюю нисходящую артерию (LAD) и левый желудочек с использованием новых сложных технологий [35, 63, 90, 95, 96, 97].

L.F.Fajardo отметил бóльшую частоту поражений венечных артерий сердца у больных, облучённых в молодом возрасте, чем у пациентов старшей возрастной группы. Этот факт ещё раз подтверждает один из главных законов науки радиобиологии, в соответствии с ним более тяжёлые радиационные повреждения митотически активных тканей отмечаются у больных молодого возраста [8, 35].

1.4 ПНЕВМОТОКСИЧНОСТЬ

Еще одной, не менее актуальной, проблемой ЛТ РМЖ является максимальное щажение лёгочной ткани во избежание лучевых реакций и осложнений [10].

Лучевые реакции проявляются асептическими воспалениями легочной ткани – лучевыми пульмонитами, лучевые повреждения – фиброзами.

Лучевые реакции могут протекать по типу пульмонита или по типу BOOP - Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia - облитерирующего бронхиолита. Проявления варьируют от случайных рентгенологических находок у асимптомных пациентов до обширных поражений легочной ткани у пациентов с выраженными клиническими проявлениями.

Симптомы лучевого пульмонита обычно появляются через 2-3 месяца после облучения, но могут начинаться и через месяц, и через 6 после окончания лечения. Одышка – главный симптом лучевого пульмонита. Нарастание одышки обычно незначительно, но могут развиваться и тяжелые нарушения. Другими симптомами лучевого пульмонита являются небольшая лихорадка, кашель, боли в грудной

клетке и кровохаркание. Рентгенологически выявляется диффузная инфильтрация легочной ткани соответственно полям лучевой терапии.

Лучевой пульмонит – это воспалительный процесс, который может полностью разрешиться (самостоятельно или под воздействием антибактериальной и гормональной терапии) или прогрессировать до необратимого фиброза. В случае прогрессирования могут ухудшаться показатели легочных функциональных тестов. При поражении небольшого участка легочной ткани смежные участки легкого могут компенсировать дыхательную функцию и предупредить развитие серьезных клинических изменений [105].

Доказано, что риск развития острого лучевого повреждения лёгкого коррелирует с дозой облучения и объёмом нормальной ткани, подвергшейся облучению [10, 64, 105, 132, 143].

Исследование диффузионной способности легких считается наиболее точным методом оценки радиационно-индуцированных повреждений, т.к. позволяет оценить повреждения на альвеолярно-капиллярном уровне [83, 123]

Процесс фиброзирования легочной ткани протекает в сроки 6-24 месяца и обычно стабилизируется после этих сроков. Пациенты с легочным фиброзом могут быть асимптомными или могут иметь различную степень нарушения дыхательной функции в зависимости от объёма легочной ткани, вовлеченной в процесс фиброзирования, и компенсаторных возможностей легочной ткани не подвергавшейся облучению. Легочная ткань становится функционально неполноценной и может стать потенциальной причиной развития легочной гипертензии, ведущей к развитию сердечной недостаточности. [42]

Из регистрируемых дозо-объёмных параметров для оценки риска развития лучевого пульмонита чаще всего используются следующие показатели: «Объем лёгкого, получающего определенную дозу» в Гр - V_{dose} и «Средняя доза, получаемая легким» в Гр - $D_{mean\ легкое}$. $V_{20Гр} < 35\%$ на оба легких – наиболее важный клинический ориентир.

G.R. Epler сообщает о том, что у 2,3% женщин, получавших ЛТ по поводу РМЖ, как осложнение развивается облитерирующий бронхиолит, симптомы

которого могут появится в период от 6 недель до 6 месяцев после окончания ЛТ [34]. По данным других авторов, первые симптомы могут появится и через 9 месяцев и через 12 [15, 108]. У четверти пациентов, имеющих рентгенологическую симптоматику облитерирующего бронхиолита, каких-либо клинических проявлений не отмечено [34].

Данные разных авторов о частоте регистрации лучевых пульмонитов очень противоречивы.

D.E. Stover с соавт. описывают рентгенологические изменения на стороне, подвергшейся облучению, у 58% пациентов и на противоположной – у 42%, у некоторых из них отмечались «мигрирующие» (в пределах одного или обоих легких) изменения. Полное рентгенологическое разрешение наблюдалось в период от 5 до 14 месяцев [128]. Постлучевой облитерирующий бронхиолит протекает доброкачественно и не вносит свой вклад в увеличение общей смертности, не связанной с РМЖ [34].

О.П. Трофимова и соавт. в 2015 г. опубликовали результаты рентгенологического и компьютерно-томографического обследования 513 пациенток, получавших комплексное органосохраняющее лечение РМЖ в 1996-2013гг.в послеоперационном периоде 2D-конвенциональная ЛТ в дозе 50Гр была проведена 318 пациенткам, 3D-конформная – 195. Авторы отмечают, что рентгенологически выявляемые повреждения легочной ткани встречаются одинаково часто при проведении 2D ЛТ и 3D ЛТ – у 27,4 и 28,7% больных ($p<0,05$); их частота достоверно увеличивается с 20–24% при лучевом воздействии только на молочную железу до 37–41% при добавлении в зону облучения шейно-надподключичной области. Риск развития лучевых пульмонитов значительно возрастает с увеличением V_{20} для ипсилатерального легкого более 25%, средней дозы на легкое свыше 15 Гр [10].

Развитие острых и хронических постлучевых осложнений коррелирует с СОД, РОД и объёмом легочной ткани, подвергшейся облучению [98]. U.B. Goldman с соавт. сообщают в отчете о 3-D конформной лучевой терапии, проведенной с ограничением по левому легкому V20 ≤30% 88 пациенткам с ранними стадиями

левостороннего РМЖ, только об одном случае умеренного острого пульмонита, потребовавшего лечения кортикостероидами и антибиотиками [47]. В некоторых работах есть указания на связь развития постлучевых осложнений в легких и возрастом пациентов [10, 75]. L. Bjermer и соавт. утверждают, что курение уменьшает риск развития постлучевых пневмонитов, объясняя этот феномен более развитыми адаптационными механизмами [93]. M. Prochazka не отрицает этого факта, но сообщает, что стаж курения более 5 лет при этом увеличивает риск развития вторичного рака легкого [113].

В последние годы во многих радиологических центрах не включают парастернальные ЛУ в поле облучения при левостороннем РМЖ с целью снижения лучевой нагрузки на сердце и легкое. Однако в отчете, опубликованном M. Clarke с соавт. сообщают о лучших показателях локального контроля и общей выживаемости пациентов через 15 лет в случае включения этих ЛУ в поле облучения [24]. Goldman U.B. et al. не отмечают различий в отношении частоты развития лучевого пульмонита у пациенток с облученными и необлученными парастернальными ЛУ [47]. Авторы полагают, что включение в клинический облучаемый объём мишени ЛУ этой группы, дает минимальное облучение легкого, так же, как и лучевая нагрузка на сердце при облучении ЛУ в трех верхних межреберьях, тоже минимальна. Токсичность ЛТ для сердца и легкого в большей степени увязывается не с увеличением объёма облучения (или с включением в поле облучения парастернальных ЛУ), а с адъювантной химио- и гормонотерапией, в частности, с использованием тамоксифена.

Говоря о пневмотоксичности лучевой терапии нельзя забывать о таком грозном осложнении, как развитие индуцированного рака легкого в отдаленном периоде.

В 2006 году были опубликованы результаты исследования, оценившего причины смерти 6 119 женщин, страдавших раком МЖ. У 11 из 1549, получавших ЛТ в ходе лечения РМЖ. Рак легкого был зафиксирован при аутопсии или же был причиной смерти. По данным авторов исследования риск развития рака легкого в 1.84 раза выше у женщин, получавших ЛТ [74].

Лучевые повреждения здоровых тканей и органов являются неизбежным следствием воздействия ионизирующего излучения в ходе конформной лучевой терапии. Частота и степень тяжести лучевых реакций и повреждений зависят от совокупности многих факторов: методики облучения, значения РОД и СОД, индивидуальной радиочувствительности, возраста, избыточной массы тела, сопутствующей патологии. Поэтому, во избежание потенциальной кардио- и пневмотоксичности лучевой терапии при РМЖ необходимо очень тщательно соблюдать баланс между качеством покрытия мишени и лучевой нагрузкой на критические структуры [8, 29, 49, 109, 131].

1.5. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ, УМЕНЬШАЮЩИЕ ОБЛУЧЕНИЕ СЕРДЦА, КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ И ИПСИЛАТЕРАЛЬНОГО ЛЕГКОГО

Результаты исследований, посвященных кардио- и пневмотоксичности, чаще всего основываются на данных использования устаревших методик ЛТ и методов лечения. Современные методики (3D-конформная ЛТ, ЛТМИ, Arc-методики) снижают лучевую нагрузку на сердце и легкое сохраняя хорошее покрытие объёма мишени [92, 95, 119, 131, 142]. Несмотря на это, дозы, получаемые сердцем и LAD при проведении ЛТ в положении на спине, остаются значительными [12, 51]. S.G. Darby et al. доказали, что воздействие ионизирующего излучения на сердце во время ЛТ значительно увеличивает риск развития ИБС [28]. Они свидетельствуют, что каждый 1Гр в средней дозе, получаемой сердцем, увеличивает риск развития жизненно важных кардиологических осложнений в период от 5 до 20 лет после проведения ЛТ на 7,4 % и не зависит от наличия или отсутствия факторов риска на момент проведения ЛТ [28]. Соответственно, дальнейшее снижение лучевой нагрузки на органы риска имеет первостепенное значение для пациентов РМЖ в связи с тем, что увеличивающаяся продолжительность жизни этих пациентов повышает вероятность развития поздних осложнений.

На протяжении последних лет стремление к повышению эффективности лучевой терапии заключается в поиске методов и средств, обеспечивающих селективное усиление повреждения опухолевой ткани (без побочного воздействия на смежные нормальные ткани), т.е. в расширении терапевтического интервала [37, 55, 63, 99]. Поэтому 3D-планирование и ЛТМИ, внедрение методик управления дыханием все чаще применяются для снижения лучевой нагрузки на критические органы при проведении ЛТ РМЖ [16, 21, 22, 66, 70, 77, 85, 87, 89, 94, 104, 116, 117, 124, 129, 135].

В настоящее время используется несколько стратегических направлений локального контроля при использовании различных схем нестандартного фракционирования, увеличения суммарной поглощенной дозы. Широко применяются планирующие системы, позволяющие достоверно определять объём мишени во время лечения и, как следствие, сократить облучение смежных структур [57].

Используют следующие методики защиты или предотвращения облучения сердца: 1) действия, направленные на выведение сердца из поля (координация отпуска дозы с дыхательным циклом или позиционирование пациентов на животе); 2) технологические разработки (модулированная по интенсивности радиотерапия (ЛТМИ) или протонная лучевая терапия), 3) методики, направленные на уменьшение объёма облучения (ускоренное частичное облучение МЖ или интраоперационная ЛТ). Хотя эти методы и многообещающие с точки зрения дозиметрических показателей, однако, отсутствуют данные по частоте поздних кардиологических осложнений из-за относительно небольшой истории их применения и трудностей длительного отслеживания пациентов.

Основные методики, потенциально позволяющие уменьшить воздействие ионизирующего излучения на сердце и его структуры: 1) синхронизация проведения ЛТ с дыхательным циклом; 2) положение пациента на животе; 3) ЛТМИ; 4) протонная лучевая терапия (РВТ); 5) частичное облучение МЖ, включая ускоренное частичное облучение МЖ; 6) однофракционное интраоперационное облучение.

1.5.1. СИНХРОНИЗАЦИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ДЫХАТЕЛЬНЫМ ЦИКЛОМ

Влияние дыхательного цикла на лучевую нагрузку на сердце в ходе ЛТ по поводу РМЖ, было отмечено более двух десятилетий назад. При отсутствии данных о пороговой дозе, ниже которой не существует риска кардиологической заболеваемости и смертности, представляется целесообразным стремиться минимизировать дозу и облучаемый объём сердца, а также дозу, доставляемую к LAD. С помощью КТ-сканов в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что на высоте вдоха сердечный объём, подвергаемый облучению, уменьшается в связи с характерным смещением сердца относительно грудной стенки [41, 77]. Последующие исследования подтвердили, что умеренно глубокий вдох влечёт за собой идеальное изменение положения сердца [14, 22, 116, 124].

Наибольшее применение в клинической практике нашли методики произвольной задержки дыхания на высоте вдоха и методики активного управления дыханием. Последние могут быть реализованы путем использования Active Breathing Coordinator system (Elekta Oncology Systems, Crawley, West Sussex, UK) или Real-Time Position Management (RPM) system (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA).

Первоначальный клинический эксперимент у 5 пациентов показал осуществимость и воспроизводимость методики произвольной задержки дыхания (в среднем на отпуск дозы с одного поля требовалось 2,5 глубоких вдоха и общее время лечения составило 18,2 мин). При этом авторы сообщают о среднем абсолютном снижении $V_{30сердце}$ (объем сердца, получающий 30 и более Гр) на 3,6% [117]. Серия исследований, проведённых в Дании, подтвердили, что $V_{50сердце}$ при использовании глубокой задержки дыхания на вдохе уменьшается на 80-90%, уменьшается и средняя доза на левую переднюю нисходящую коронарную артерию. Так же, кардиологический магнитно-резонансный анализ, осуществленный группой исследователей из William Beaumont Hospital, демонстрирует значитель-

ное уменьшение лучевой нагрузки на левый желудочек при использовании активного управления дыханием (АВС). Эти результаты были в дальнейшем подтверждены группой исследований [46, 51, 67, 68, 70, 94,112, 129, 130, 135].

Korreman и соавт. сообщили об уменьшении среднего объёма сердца, получившего более 50% предписанной дозы с 19,2 до 1,9% и уменьшении среднего объёма LAD, получившей менее 50% предписанной дозы, с 88,9 до 3,6% у 9 пациентов, подготовленных к ЛТ на весь объём левой МЖ. В последующей публикации, та же группа исследователей использовала относительную серийную модель для расчета ожидаемого сокращения сердечной смертности от использования задержки дыхания на высоте вдоха у 16 пациентов. Вероятность сердечной смертности составила 4,8% и 0,1% для свободного дыхания и задержки дыхания на высоте вдоха соответственно [68].

В Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada были отобраны для исследования 20 пациентов с неблагоприятной анатомией сердца для планирования ЛТ на СД и с использованием управляемой задержки дыхания. При реализации управляемой задержки дыхания было зафиксировано статистически значимое уменьшение объёма сердца, получающего более 50% предписанной дозы, средней дозы на сердце, средней дозы на левую переднюю нисходящую коронарную артерию, максимальной дозы на 0,2см^3 LAD [139]. В аналогичном исследовании, проходившем в Netherlands Cancer Institute, у 19 пациентов было получено снижение максимальной и средней дозы и $V_{30сердце}$, левого желудочка и LAD [16]. Несколько сообщений подтверждают переносимость и воспроизводимость от сеанса к сеансу методики задержки дыхания на высоте вдоха [16, 54, 56, 88, 117].

Результаты наибольшего исследования, включавшего 319 пациентов, подтвердили эти данные. Наряду с уменьшением средней сердечной дозы было выявлено снижение $V_{20сердце}$ и $V_{40сердце}$ [97]. При использовании АВС-системы у пациентов после мастэктомии и включении в лечебное поле регионарных ЛУ также наблюдалось снижение этих параметров [16, 30, 53, 130].

Методики, основанные на активном управлении дыханием, представляются исследователям более перспективными (в связи с большей воспроизводимостью от

сеанса к сеансу), чем методика произвольной задержки дыхания. Наиболее часто для управления дыханием используется ABC-методика. С помощью специального оборудования, контролирующего глубину вдоха и время задержки дыхания, моделируется, а затем реализуется лечение на фоне задержки дыхания на умеренно глубоком вдохе. Полученные результаты демонстрируют, что задержка дыхания на умеренно глубоком вдохе – это ключ для достижения максимального щажения сердца [53].

Система активного контроля дыхания (Active Breathing Control, ABC-система), разработанная Wong et al., это эффективная методика управления дыханием, используемая для большего щажения неизмененных тканей при проведении ЛТ. Использование ABC-системы позволяет отдалить мишень облучения и неизмененные ткани друг от друга путем изменения внутренней анатомии во время умеренно глубокого вдоха и минимизировать движения, обусловленные дыханием. Все это достигается путем временной принудительной остановки дыхательного цикла на уровне 75% от максимального вдоха [139].

Считается, что методика произвольной задержки дыхания и методика активного управления дыханием при проведении ЛТ уменьшают кардиологическую смертность на 4,7% у пациентов с левосторонней локализацией по сравнению с методиками ЛТ на свободном дыхании (среднее значение кардиологической смертности, обусловленной развитием осложнений со стороны неизменённых тканей, 0,1%*)* [67].

Исследователи ведут активную работу по совмещению различных методик управления задержкой дыхания и способов реализации дистанционной лучевой терапии. В недавнем исследовании была сделана попытка объединить методики задержки дыхания и ЛТМИ; в результате было выявлено дополнительное уменьшение кардиогенной дозы ($V_{20Гр}$ на сердце и левую нисходящую коронарную артерию) [86]. Дополнительное сравнение 3D-конформной ЛТ, осуществляемой на задержке дыхания и ЛТМИ, осуществляемой на свободном дыхании, выявило значительное уменьшение всех кардиологических дозиметрических показателей в случае использования задержки дыхания [115].

T.T. Pham и соавт. предприняли попытку совместить и провести сравнение методик ЛТ модулированной по интенсивности и модулированной по объёму на фоне свободного дыхания и активного управления дыханием. Авторами было показано преимущество обеих модулированных методик на фоне активного управления дыханием. Однако методика, модулированная по объёму, показала преимущество над методикой ЛТМИ по показателям $V_{20сердце}$ и более и значительно худшие результаты в отношении $V_{5сердце}$, средних доз, получаемых ипсилатеральным легким и контрлатеральной МЖ [107].

Произвольная задержка дыхания и активное управление дыхательным циклом – наиболее изученные методики щажения сердца при проведении ЛТ. Они могут быть предложены большинству пациентов РМЖ, однако больные с дыхательной недостаточностью или неспособные задержать дыхание могут не справиться с воспроизводимостью умеренно глубокого вдоха на одном уровне на протяжении сеанса и/или ряда сеансов.

Главное преимущество методики управления дыханием при проведении ЛТ в положении на спине – снижение дозы на сердце и LAD. С применением управления дыхания возможно проведение ЛТ на область регионарных ЛУ [116]. Недостатком методики проведения ЛТ с управлением дыханием является необходимость обучения и тренинга пациентов. Пациенты должны быть в хорошей физической форме и способны реализовывать грудной, а не брюшной тип дыхания. Следует учитывать, что использование управления дыханием удлиняет время процедуры ЛТ [66].

1.5.2. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ 3D КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ПОЛОЖЕНИИ ПАЦИЕНТКИ НА ЖИВОТЕ

Методика позиционирования пациентов на животе была разработана для женщин с большими отвисшими МЖ с целью дистанцировать МЖ от грудной стенки. При анализе данных 100 пациенток Нью-Йоркского университета (53 с левосторонней локализацией) было выявлено, что в положении пациенток лёжа на

животе (по сравнению с положением на спине) у 90% из них объём сердца, попадающий в поле облучения, уменьшается. Однако следует отметить, что результаты оказались неоднозначными [41]. Например, исследование, посвящённое сравнению облучения всего объёма МЖ на животе и на спине, выявило уменьшение дозы, попадающей на сердце, у 19 из 30 пациенток, и, как ни странно, увеличение дозы у 8 из 30 [61]. Аналогичным образом в ходе изучения планов ЛТ 18 пациенток, не было обнаружено существенных различий в отношении лучевой нагрузки на сердце при сравнении дозо-объемных параметров сердца при укладке пациенток на живот и на спину и использовании ЛТМИ [91]. Анализ по подгруппам, с учётом размера МЖ, продемонстрировал улучшения этих показателей в положении на животе пациенток, с большими объемными МЖ. В случае небольшого размера МЖ не было выявлено никаких улучшений или отмечено даже ухудшение дозо-объемных параметров сердца. Подобные результаты были получены и в ходе других исследований [38]. В ходе исследования, предпринятого S. Ramella с соавт. не было выявлено улучшения $V_{5Гр\ сердце}$ ни в одной из подгрупп, включая и группу с очень большим объёмом МЖ, при укладке пациенток в положение на животе [114].

Результаты дозиметрического анализа при облучении регионарных ЛУ в положении лёжа на животе показали уменьшение лучевой нагрузки на лёгкое, однако дозы на сердце оставались неизменными, по сравнению с облучением в положении лёжа на спине. В настоящее время остаётся неясным, является ли комплексное облучение МЖ и регионарных ЛУ возможным и воспроизводимым в положении лёжа на животе, или это потенциальный лимитирующий фактор использования методики.

C. Shah с соав. сообщают, что методика ЛТ в положении пациентки лёжа на животе может успешно комбинироваться с ЛТМИ и ускоренным частичным облучением МЖ [121].

В одной из последних работ, проведенной K. Verhoeven с соавт. в University Hospitals of Leuven (Бельгия), авторы сообщают о том, что им удалось получить более низкие дозы на легкие в положении пациенток лежа на животе на фоне свободного дыхания по сравнению с положением лежа на спине на фоне активного

управления дыханием и на фоне активного управления дыханем [134]. При этом было установлено, что наименьшие дозы на сердце и LAD регистрируются в положении пациентки лежа на спине на фоне активного управления дыханием по сравнению с положением пациентки на спине на фоне свободного дыхания и положением пациентки на животе на фоне свободного дыхания. В противовес литературным данным, не было получено уменьшения лучевой нагрузки на сердце и LAD у пациентов с большими МЖ (≥1000 cm3) при проведении ЛТ в положении пациенток на животе на фоне свободного дыхания по сравнению с положением пациенток на спине на фоне активного управления дыханием. Авторы свидетельствуют, что полученные ими результаты полностью совпадают с исследованиями S.C. Lymberis K.L. и Griem [48, 79].

Главное преимущество проведения ЛТ в положении пациенток на животе на фоне свободного дыхания – уменьшение нагрузки на легкое и отсутствие необходимости обучения и тренировки пациента Положение на животе может быть более легким для пациентов с ограничением движений в плечевом суставе. С другой стороны, пожилые и тучные пациенты с ограниченной мобильностью могут испытывать трудности с укладкой на ProneBoard – специальное иммобилизационное устройство [125]. Наряду с этим, стабильность сохранения положения на животе на протяжении сеанса ЛТ может быть проблематичной, особенно в случаях, когда контрлатеральная МЖ очень большая и подвижная [84]. A.M. Kirby с соавт. было продемонстрировано, что погрешности укладки значительно больше при позиционировании пациентов на животе, чем в положении на спине [61]. Следует учитывать, что на сегодняшний день очень мало данных о лечении регионарных ЛУ в положении пациенток лежа на животе, хотя теоретически это должно быть технически осуществимо при изоцентрической методике. Также нельзя забывать о потенциальном эффекте увеличения дозы, обусловленном прохождением полей через стол и иммобилизационные устройства, предназначенные для укладки пациенток на животе, а они, как правило, очень громоздки.

1.5.3. МОДУЛИРОВАННАЯ ПО ИНТЕНСИВНОСТИ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия, модулированная по интенсивности (ЛТМИ) стала стандартным методом ЛТ при лечении злокачественных опухолей предстательной железы, головы и шеи, и, возможно, может стать методом, позволяющим снизить лучевую нагрузку на структуры сердца особенно у пациентов с левосторонней локализацией РМЖ [86]. Результаты предварительных исследований показали улучшение однородности распределения дозы в МЖ, а также уменьшение лучевой нагрузки на критические органы, особенно в случаях левосторонней локализации процесса при использовании этой методики [76]. В более поздних исследованиях, проводивших сравнение ЛТМИ и 3D-конформной ЛТ, было подтверждено улучшение дозиметрических показателей при проведении ЛТ на весь объём МЖ и регионарные ЛУ в случае использования ЛТМИ. Полученные результаты при использовании дыхательных методик были более стабильны, чем при укладке пациенток в положение на животе, с точки зрения улучшения следующих показателей: 1) объёма сердца, получающего высокую дозу при проведении ЛТ; 2) объёма сердца, получившего 5Гр; 3) средней дозы, получаемой сердцем (D_{mean}) [14, 17, 86, 107, 115]. Более детальное исследование выявило, что ЛТМИ уменьшает лучевую нагрузку на коронарные артерии и левый желудочек по сравнению с традиционным лечением [44, 58, 86, 142].

В ходе изучения возможностей ЛТМИ при лечении местно-распространённого РМЖ выяснилось, что она может обеспечить значительное уменьшение средней дозы на сердце, причём даже в случае включения в зону облучения зон регионарного лимфооттока эта тенденция сохраняется. При сравнении стандартных тангенциальных полей (с экранированием сердца) и ЛТМИ, последняя обеспечивает более значительное снижение дозы на сердце. Было установлено, что применение методики «поле в поле» при проведении ЛТМИ на весь объём МЖ, является наибо-

лее щадящим сердце из всех используемых в настоящее время [86]. В будущем возможно дальнейшее снижение лучевой нагрузки на сердце путём комбинирования ЛТМИ и укладки пациента в положении на животе [91].

Многообещающие результаты проанализированных исследований, позволяют предположить, что дальнейшее усовершенствование ЛТМИ-планирования позволит сократить не только среднюю дозу на сердце, но также и дозы на переднюю зону миокарда и левый желудочек (зоны наибольшего риска с точки зрения кардиологической смертности). Лучевая терапия с модуляцией интенсивности может применяться совместно с дыхательными методиками, положением на животе и ускоренным частичным облучением молочной железы [90, 91].

1.5.4. ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Протонная лучевая терапия (ПЛТ) позволяет уменьшить лучевую нагрузку на структуры, лежащие позади мишени, за счёт быстрого снижения дозы за пределами пика Брега, что, в свою очередь, даёт возможность потенциально уменьшить дозу на смежные критические структуры и сократить число и тяжесть лучевых реакций и осложнений. Хотя этот вид ЛТ и используется главным образом в педиатрической практике, в лечении опухолей основания черепа и повторных облучениях, в ряде исследований изучили роль ПЛТ в уменьшении лучевой нагрузки на сердце при лечении РМЖ [12, 40, 58, 76, 78, 80, 81, 141]. Первоначальные дозиметрические исследования, оценивавшие одиночную ПЛТ, не выявили различий в средней дозе на молочную железу между протонной ЛТ и конвенциальным фотонным облучением или ЛТМИ, но выявили тенденцию к снижению максимальной дозы, получаемой сердцем и передней нисходящей коронарной артерией [40]. Текущие исследования направлены на изучение возможностей ПЛТ при использовании её у пациентов после мастэктомии. Однако реализация ПЛТ предполагает значительное увеличение финансовых затрат. S.M. MacDonald с соавт. в своей недавней работе осторожно высказывают предположение о большом потенциале

этой методики и надежде на то, что со временем снизятся и затраты на её осуществление [81].

1.5.5. МЕТОДИКИ ЧАСТИЧНОГО ОБЛУЧЕНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методика частичного облучения МЖ представляет собой альтернативу стандартному подходу к ЛТ РМЖ для снижения лучевой нагрузки на сердце. При облучении только полости резекции и окружающих её краёв, облучаемый объём уменьшается, и расстояние между мишенью и сердцем увеличивается. Одно из опасений заключается в том, что большинство методик частичного облучения МЖ основано на режиме гипофракционирования, который потенциально увеличивает риск развития сердечных заболеваний из-за низкого соотношения α/β сердечных тканей [49]. Однако, последние обзоры по гипофракционированию при проведении ЛТ РМЖ позволяют предположить, что этот режим не приводит к увеличению кардиологической заболеваемости, как это считалось ранее [122]. Ускоренное частичное облучение МЖ – это одна из форм частичного облучения МЖ и может быть реализована в рамках интерстициальной брахитерапии, брахитерапии с использованием аппликаторов или дистанционной ЛТ. Ускоренное частичное облучение МЖ применяется, главным образом, у пациентов с ранними стадиями РМЖ. C. Polgar и соавт. сообщают о результатах использования этой методики у пациенток после органосохраняющих операций: показатель долгосрочной выживаемости составил 90% [111]. Минимизация лучевой нагрузки на сердце и, как следствие, снижение будущей кардиологической заболеваемости остаётся важной задачей, которую необходимо решить для этой группы пациентов. В настоящее время следствием многолетних рандомизированных, проспективных и ретроспективных наблюдений является отличный локальный контроль.

Интерстициальная брахитерапия – наиболее изученная методика из всего многообразия ускоренного частичного облучения МЖ. В ходе реализации этой методики катетеры устанавливаются и погружаются вокруг операционной полости.

Проводимые дозиметрические расчёты свидетельствуют о низких дозах на сердце. S. Lettmaier с соавт. (Германия) провели сравнение интерстициального ускоренного частичного облучения МЖ и традиционного облучения всего объёма МЖ. Результаты показали, что при интерстициальном ускоренном частичном облучении наряду с уменьшением объёмов тканей сердца, получающих низкие дозы (5 и 10 Гр), максимальные дозы получают лишь небольшие части сердца. Например, средняя максимальная доза на сердце уменьшилась с 45,6 Гр при облучении всего объёма МЖ до 12,6 Гр при использовании интерстициального ускоренного частичного облучения МЖ [73]. В настоящее время в литературе не имеется данных об отдалённых кардиологических результатах этих исследований в силу небольшой давности их завершения.

В последние десять лет брахитерапия с использованием аппликаторов заменила интерстициальную брахитерапию и стала основным методом ускоренного частичного облучения МЖ. Дозиметрический анализ, сравнивающий брахитерапию с использованием баллона и облучение всего объёма МЖ, выявил значительное снижение дозиметрических показателей от V_5 до V_{20} [126]. С появлением мультиканальных аппликаторов дозиметрические исследования показывают возрастающую способность формировать изодозные облака максимально снижающие лучевую нагрузку на сердце [27, 120]. Что же касается дистанционной ЛТ наружными полями, лучевая нагрузка зависит от расстояния от послеоперационной полости до сердца. Объём сердца, получающий 5 Гр и более ($V_{5Гр}$) для полостей, расположенных дальше, чем 4 см от сердца, обычно <1% [71].

S. Wu и соавт. в 2012 году опубликовали результаты дозиметрических расчётов планов ЛТ 29 пациентов. Было установлено, что частичное ускоренное облучение МЖ, осуществлённое наружными полями, обеспечивает снижение доз, попадающих на сердце, по сравнению с облучением всего объёма МЖ, осуществлённого с применением ЛТМИ у пациентов с левосторонней локализацией РМЖ [140].

В исследовании, предпринятом J.P. Pignol и соавт., на фантоме было выявлено снижение средней дозы на сердце с 2,7 Гр при облучении всего объёма МЖ до 0,7 Гр при использовании частичного ускоренного облучения МЖ наружными

полями при дистанционной ЛТ [109]. Ещё большее снижение лучевой нагрузки на сердце было продемонстрировано K. Rusthoven и соавт. при использовании методики ЛТМИ для частичного ускоренного облучения МЖ [118].

J.M. Moran и соавт. провели сравнение 3D-конформной ЛТ с ускоренным частичным облучением МЖ и ЛТМИ с ускоренным частичным облучением МЖ и облучением всего объёма МЖ на фоне свободного дыхания и глубокой задержки дыхания. Максимальная доза на сердце составила более чем 30 Гр в случае облучения всего объёма МЖ, и в то же время этот показатель был меньше чем 5 Гр при использовании 3D-конформной и ЛТМИ с ускоренным частичным облучением МЖ на фоне задержки дыхания и 8,2 Гр в случае 3D-конформной ЛТ на свободном дыхании. Таким образом, новые методики при облучении всего объёма МЖ, могут быть объединены с ускоренным частичным облучением МЖ для дальнейшего уменьшения лучевой нагрузки на сердце [88]. Укладка пациента на животе также может применяться при проведении ускоренного частичного облучения наружными полями. При протонной ускоренной частичной ЛТ, регистрируются еще более низкие дозы на сердце чем при 3D-конформной ускоренной частичной ЛТ [20, 69, 137].

В ходе дозиметрического исследования, предпринятого R.R. Patel и соавт., оценивались дозо-объемные параметры внутритканевого ускоренного частичного облучения МЖ и 3D-конформного ускоренного частичного облучения. В отношении лучевой нагрузки на сердце были получены сопоставимые дозиметрические показатели [102].

A.J. Khan и соавт. при анализе дозиметрических данных 15 пациентов установили, что кардиотоксическая доза ниже в случае использования брахитерапии с одиночным аппликатором. Объёмы сердца, получившие 5 Гр и более ($V_{5Гр}$) для 3D-конформной ЛТ, ЛТМИ и внутритканевого ускоренного частичного облучения МЖ составили 12%, 4% и 1% соответственно [60].

Ещё одним методом частичного облучения МЖ, обеспечивающим проведение ЛТ на область лампэктомической полости и позволяющим снизить лучевую нагрузку на сердце, является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ). Однако

данных, подтверждающих её возможности, ещё меньше, чем для внутритканевого ускоренного частичного облучения МЖ. Интраоперационная лучевая терапия может осуществляться рентгеновским излучением или электронами; применение экранирования свинцом способствует снижению дозы за грудной стенкой. В первоначальных работах по ИОЛТ говорилось о необходимости снижения лучевой нагрузки на сердце; в частности, при проведении ИОЛТ с использованием рентгенотерапии и листа, покрытого вольфрамом и ограничивающего дозу за грудной стенкой; последующие дозиметрические исследования подтвердили низкие максимальные дозы на сердце до 1 Гр. Хотя эти работы и указывают на потенциальное снижение лучевой нагрузки на сердце, дальнейшие исследования необходимы в связи с недостаточно длительным наблюдением за клиническими результатами при использовании этой методики и отсутствием значительных данных, демонстрирующих снижение дозы на сердце.

Улучшение выживаемости пациенток, связанные с более ранней выявляемостью РМЖ, прогрессом в фармакологическом лечении при всех стадиях РМЖ побуждает врачей-радиотерапевтов, врачей предлучевой подготовки, медицинских физиков сосредоточиться на возможных осложнениях, связанных с проведением ЛТ. Существуют значительные ограничения для данных, полученных в результате популяционных исследований, проведённых по итогам давно используемых методов ЛТ и свидетельствующих об увеличении кардиологической заболеваемости и смертности. В этих исследованиях сообщается о пациентах, получавших ЛТ (главным образом) до появления и внедрения методик, щадящих сердце, и, в некоторых случаях, даже до момента, когда стало доступно 3D-планирование. В настоящее время всем женщинам с левосторонней локализацией РМЖ после органосохраняющего лечения или мастэктомии (с/без облучения регионарных ЛУ) должно быть предложено облучение, щадящее сердце. По данным литературы не было выявлено существенного превосходства какой-либо одной методики над другими в отношении снижения лучевой нагрузки на критические структуры. Активно изучается и

используется в клинической практике возможность применения комбинации нескольких методов одновременно. Маловероятно, что в будущем одна из методик станет доминантной и приоритетной. Поиски наиболее оптимального сочетания режимов фракционирования и способа доставки дозы к облучаемому объёму являются актуальным и перспективным направлением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Клинической базой для проведения сравнительного анализа планов конформной лучевой терапии послужили данные историй болезни, амбулаторных и лучевых карт, дозиметрические данные, полученные в разделе Statistica системы объёмного дозиметрического планирования Xio, 20 больных РМЖ после органосохраняющих операций на левой молочной железе, получивших лучевую терапию в радиотерапевтических отделениях ФГБУ РНЦРХТ МЗ России в период с 2014 по 2016 гг.

До начала лечения диагноз «Рак молочной железы» у всех больных был подтверждён на основании клинических, рентгенологических и морфологических исследований. Для исключения отдалённых метастазов и вторых опухолей всем пациенткам проведено комплексное клиническое обследование: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза, радиоизотопное исследование костной системы. В случае неврологических жалоб больные направлялись на консультацию к неврологу, окулисту, при наличии показаний проводилась компьютерная томография головного мозга с введением контрастного вещества или магнитно-резонансная томография.

Из исследования были исключены больные, имевшие в анамнезе другие злокачественные новообразования, пациентки с синхронным раком иной локализации, с наличием отдалённых метастазов на момент установления диагноза.

Пациентки включались в исследование добровольно после беседы и полного разъяснения предстоящих манипуляций. Одним из лимитирующих факторов было время произвольной задержки дыхания на высоте вдоха. Оно должно было составлять не менее 23 секунд. В среднем именно столько времени требуется на получение требуемых для планирования КТ-изображений грудной клетки на аппарате, установленном в отделении предлучевой подготовки нашего Центра.

Отсутствие дискомфорта в положении лёжа на спине и на животе, а также возможность полного и свободного отведения левой руки за голову были обязательным условием включения в исследование.

2.2. ТОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА БОЛЬНЫХ

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 (Breast Board фирма Civco, США) на свободном дыхании
2. В положении лежа на спине в индивидуально модифицированном маммоборде (Breast Board) с использованием системы активного управления дыханием
3. В положении лежа на животе в индивидуально модифицированном устройстве Prone Board (фирма Civco, США) на свободном дыхании

Компьютерно-томографическое сканирование осуществлялось на 16-срезовом компьютерном томографе Toshiba Aquillion LB 2011 года выпуска.

Отличительными особенностями КТ-симулятора от диагностических компьютерных томографов является:

- Плоская накладная дека стола (универсальная накладная дека фирмы Civco, США) полностью воспроизводит стол линейного ускорителя, на котором в дальнейшем будет проводиться лечение.
- Увеличенный до 90 см диаметр гантри (вместо 60-65 см) позволяет выполнять КТ-сканирование пациентов в положении, отличающемся от стандартных диагностических протоколов, с использованием стандартных радиотерапевтических фиксирующих приспособлений.
- Независимый лазерный центратор, облегчающий правильное позиционирование тела пациента в пространстве и обеспечивающий правильную маркировку референсной плоскости на теле пациента (Рис. 2).

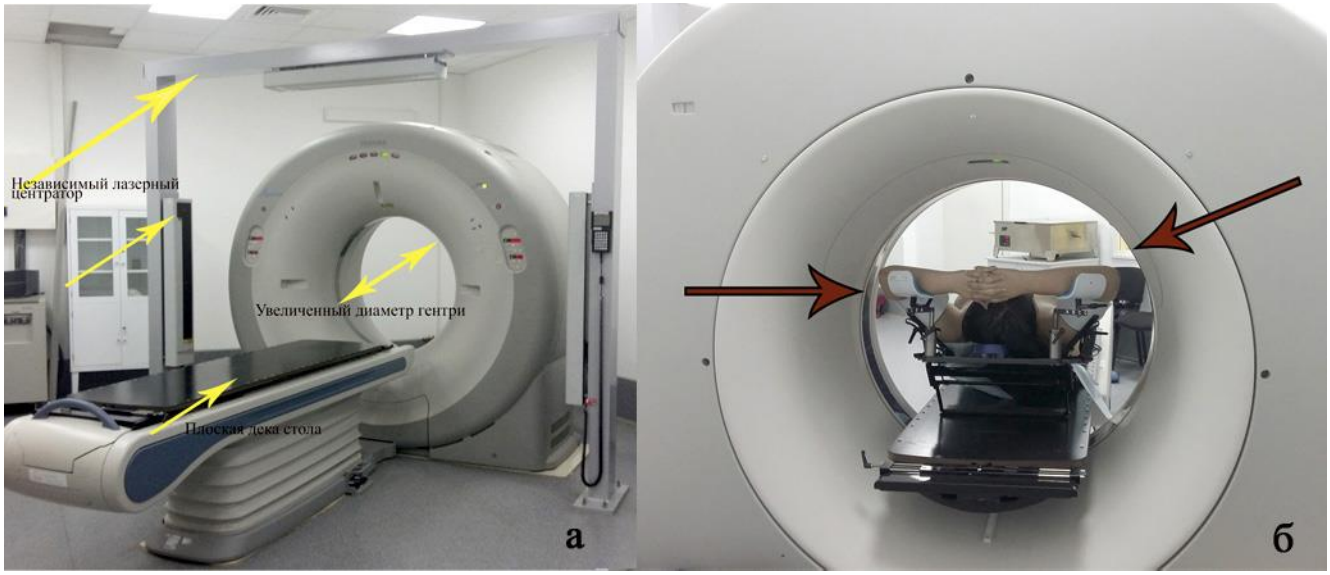

Рис. 2. а – компьютерный томограф Toshiba Aquillion LB, б - увеличенный диаметр гантри.

Увеличенный диаметр гантри компьютерного томографа Toshiba Aquillion LB позволяет осуществлять укладку и КТ- сканирование пациента в удобной и воспроизводимой позе.

Для выполнения КТ-сканирования в положении на спине BreastBoard фирмы Civco жестко крепился к плоской деке стола посредством стандартной фиксационной планки (Рис. 3, 4)

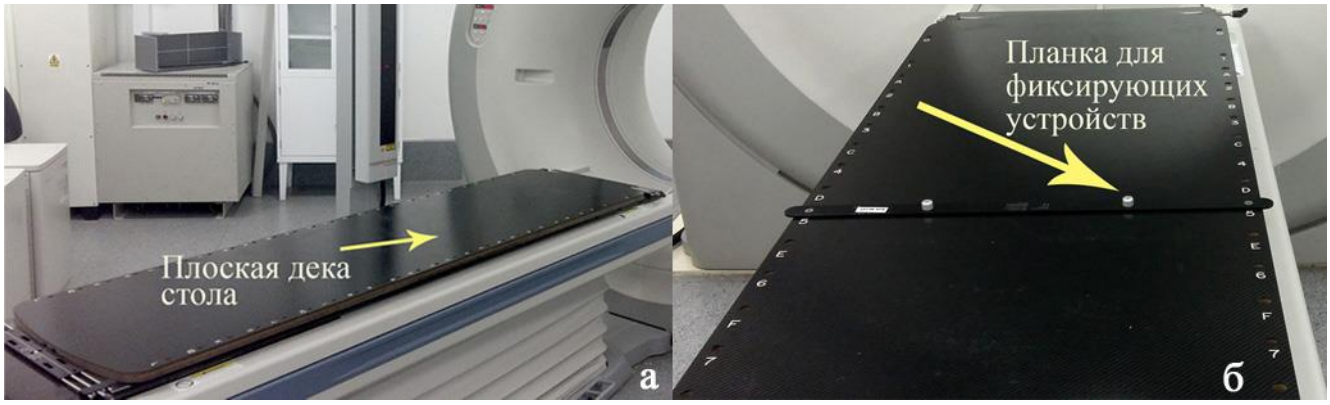

Рис. 3. Плоская дека стола компьютерного томографа и планки для жесткого крепления фиксирующих устройств.

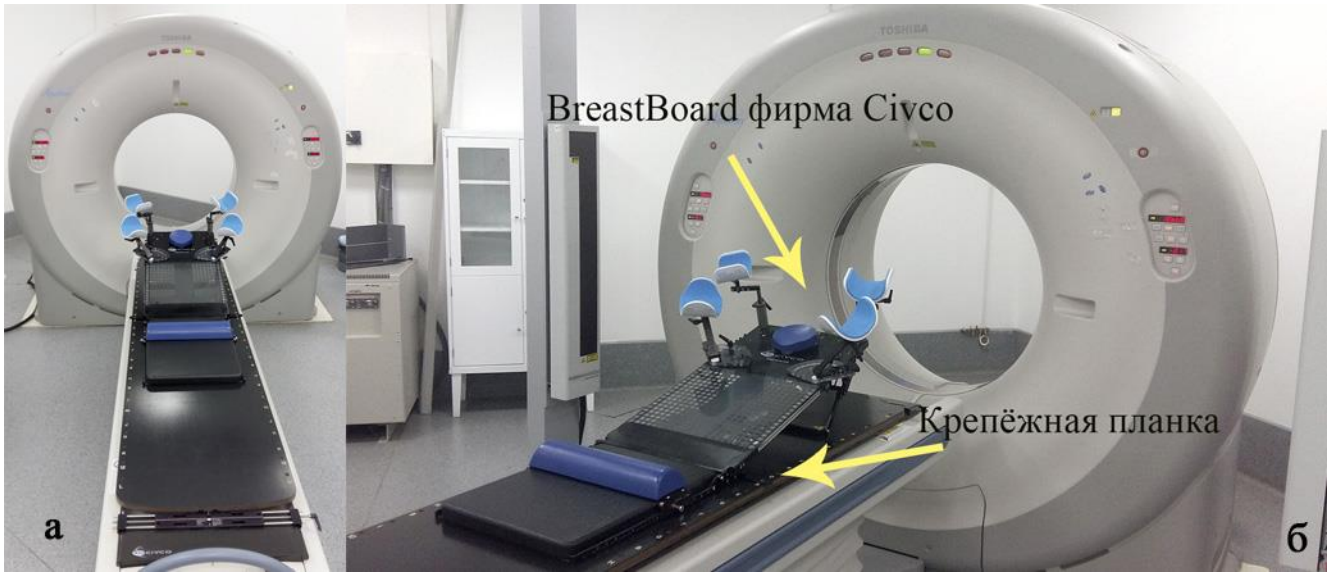

Рис. 4. BreastBoard фирмы Civco

Всем пациенткам оказалось комфортным положение в стандартно-модифицированном BreastBoard фирмы Civco. Для этого нами была подобрана такая конфигурация угла подъема деки BreastBoard, положения подголовника, подставок под плечи и запястья, которая была одинаково удобна женщинам разной конституции. Варьирующим свое положение элементом у всех пациенток был мягкий упор под ягодицами. Его положение изменялось в зависимости от роста. Все изменения, вносимые в стандартную (для нашего Центра) модификацию отмечались в специальном бланке, разработанном в Отделении предлучевой подготовки для внутреннего пользования (Рис. 5). Для большего удобства пациентов использовался полужесткий подколенник (Рис. 6).

После того как было достигнуто удобное и расслабленное положение пациентки на спине, её голова поворачивалась максимально вправо. Это положение необходимо было сохранять на протяжении всего процесса топометрической подготовки (Рис. 6а). Пациентка предупреждалась о необходимости дышать неглубоко и в одном темпе. Далее, на теле выбиралась зона, через которую будут проходить три взаимно перпендикулярных плоскости, образующие в местах своего пересечения референсные (опорные) точки. Выбор и маркировка мест референсных точек производились с помощью независимого лазерного центратора.

ФГБУ РНЦРХТ МЗ РОССИИ

План укладки для проведения сеанса лучевой терапии.
Локализация новообразования - грудная клетка.

Ф.И.О._____ Дата рождения_____

Диагноз_____ № амб.карты_____

Лечащий врач_____

Положение - лежа на спине

Подколенник A – B – C –D – E – F – G – H – I – J - K – L – M – N - O

Подъем тела 0 -1 -2 -3 -4 -5

Рука R L вдоль тела

Подголовник КРУГЛЫЙ - ПРЯМОУГОЛЬНЫЙ A-B-C-D-E-F

Положение A – B – C –D – E – F – G - H – I – J - K – L – N

Предплечье R		**Предплечье L**	
Положение прозрачной пластины	lateral/medial риска	Положение прозрачной пластины	lateral/medial риска
Угол отведения плеча	°	Угол отведения плеча	°
Пластина положения локтя	A – B – C –D – E	Пластина положения локтя	A – B – C –D – E
Дуга подъема	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 -11 -12	Дуга подъема	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 -11 -12
Запястье R		**Запястье L**	
Стержень вставлен в отверстия	1 – 2 – 3 – 4	Стержень вставлен в отверстия	1 – 2 – 3 – 4
Положение мягкой опоры	A – B – C –D	Положение мягкой опоры	A – B – C –D
Угол вращения	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 -11	Угол вращения	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 -11
Высота подъема	1 – 2 – 3 – 4	Высота подъема	1 – 2 – 3 – 4

Рис. 5. Бланк индивидуального модифицирования BreastBoard.

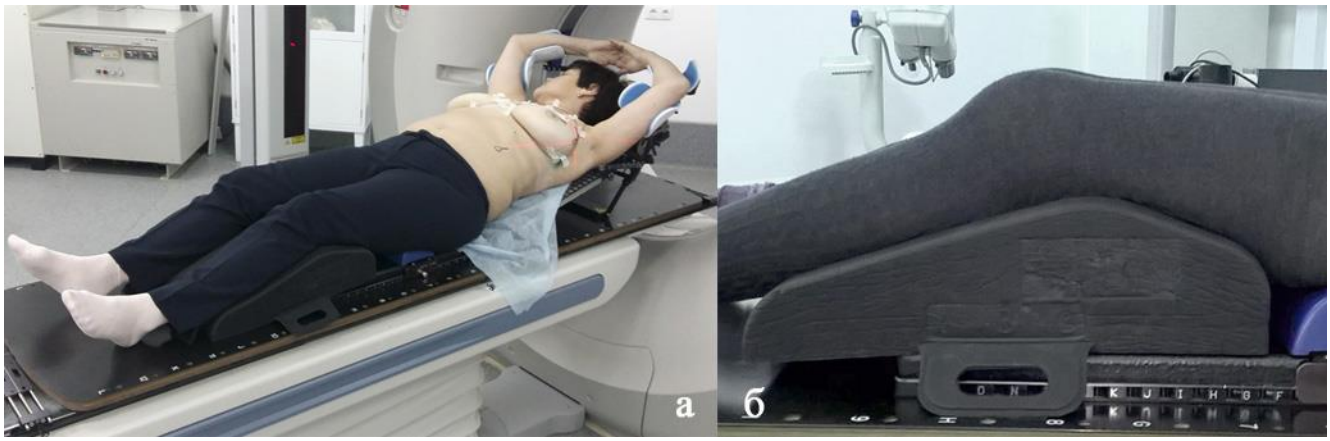

Рис. 6. Укладка пациента на спине, свободное дыхание.

В кабинете топометрической подготовки Отделения предлучевой подготовки установлен независимый лазерный центратор CT Sim 5.2 Laser System фирмы Gammex (Германия).

Известно, что у пациентов с сохранной МЖ при включении в зону облучения шейных и надключичных ЛУ, перекрестья лечебных центров располагаются

на грудной клетке следующим образом: световой луч независимого лазерного центратора соответствующий сагиттальной плоскости проходит между срединной линией всего тела и передней подмышечной линией; световой луч независимого лазерного центратора соответствующий трансверзальной плоскости проходит между средней и передней подмышечной линиями; световой луч независимого лазерного центратора соответствующий аксиальной плоскости проходит примерно на середине расстояния между нижним краем ключицы и соском.

В связи с возникающими у пациентов трудностями обеспечить сохранность разметки до момента начала лечения, световой луч независимого лазерного центратора (по возможности) проводился через имеющиеся на коже пациентов родинки, родимые пятна, рубцы, татуировки. После этого спиртовым маркером наносили разметку на кожу пациентов, отмечали опорные «метки» и фотографировали с нескольких ракурсов полученный результат (Рис. 7).

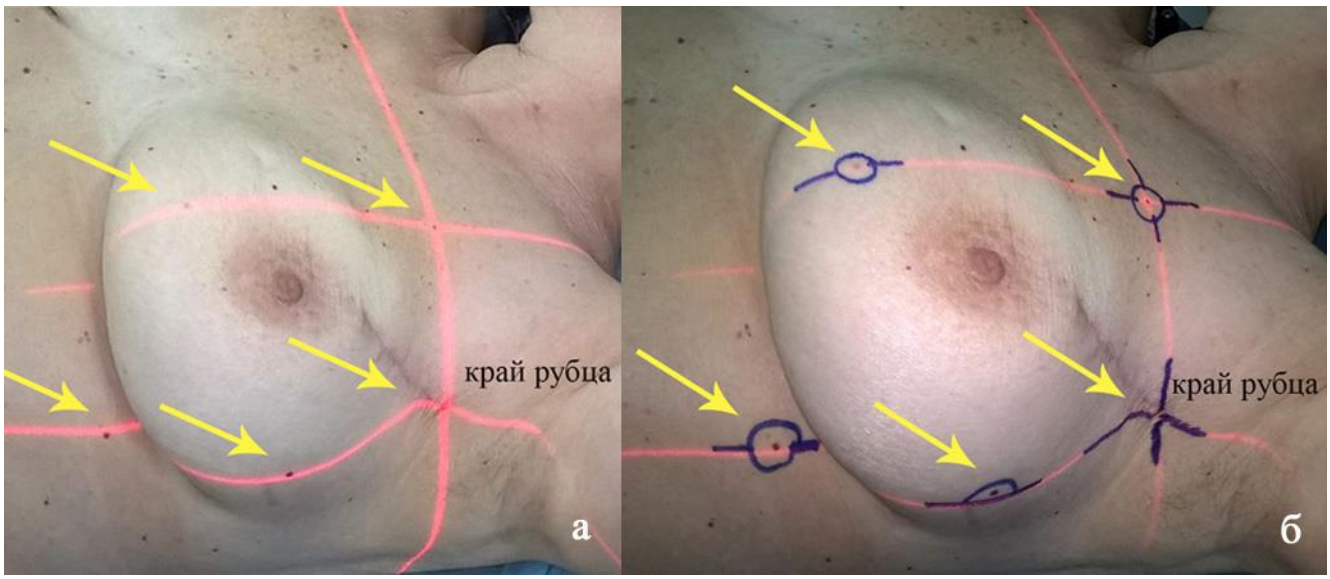

Рис. 7. Выбор зоны разметки и маркировка кожи пациента.

Далее с помощью гибких ангиографических катетеров, закрепляемых с помощью бумажного скотча (легко крепится и удаляется, обеспечивает надежную временную фиксацию, не вызывает раздражение на коже) отмечали контур обеих молочных желез. При оконтуривании они служат чётким ориентиром для опреде-

ления границ тканей молочных желез (Рис.8а). Фрагментами ангиографических катетеров (соответствующих размеров) отмечали рубцы (в случае их наличия) (Рис.8б). В заключение мы закрепляли рентгеноконтрастные метки на перекрестьях световых лучей лазерных центраторов (Рис. 9).

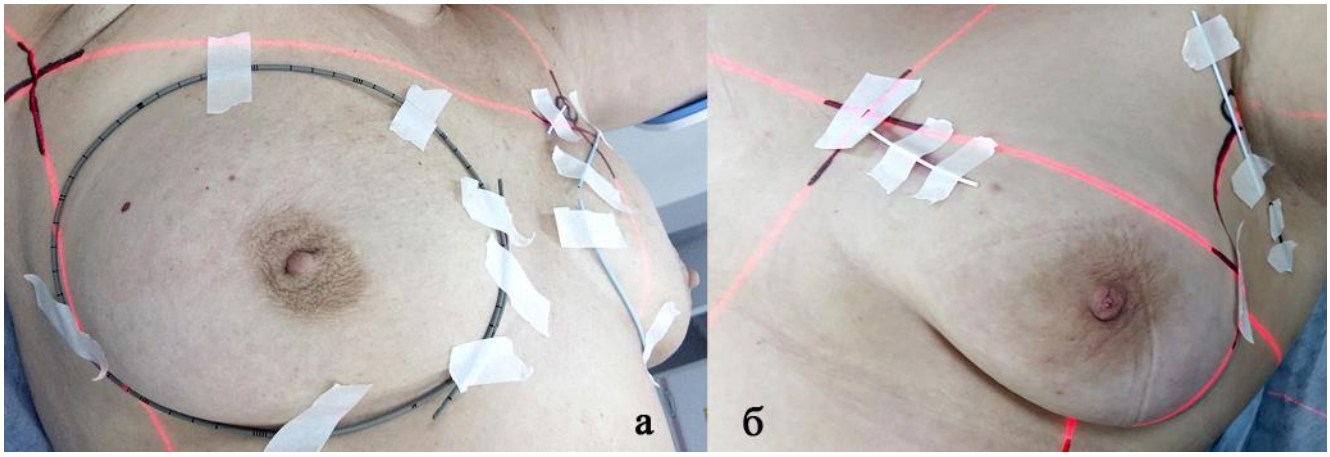

Рис. 8. а) рентгеноконтрастный ангиографический катетер вокруг тканей обеих МЖ, б) рентгеноконтрастный ангиографический катетер на область рубцов.

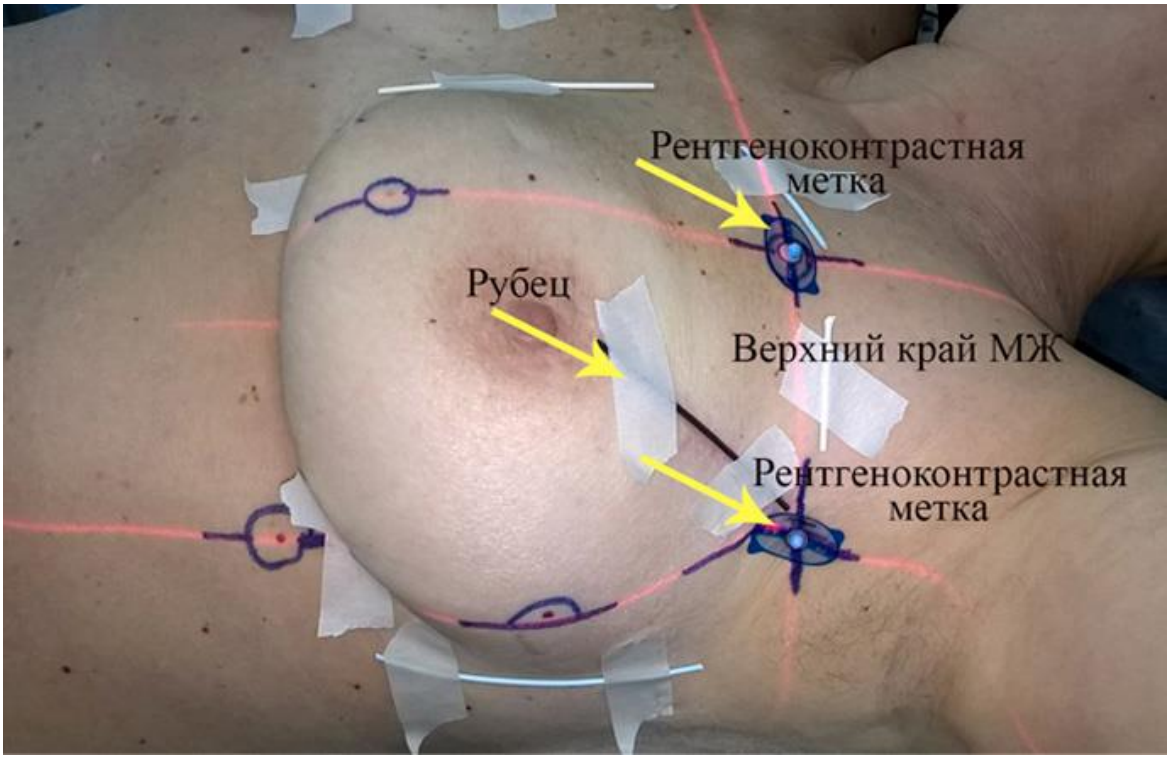

Рис. 9. Рентгеноконтрасные метки на перекрестьях световых лучей лазерных центраторов

Пациента предупреждали о начале процесса сканирования, необходимости не двигаться и дышать в одном темпе. В процессе сканирования никакие команды пациенту не подавались.

Компьютерно-томографическое сканирование выполнялось по стандартному протоколу (RTP): толщина реконструируемых срезов 4мм, интервал реконструкции 4 мм, напряжение и сила тока 120кВ, 300мА. После выполнения топограммы определялся объём сканирования, который был значительно больше чем при диагностических исследованиях аналогичной области. Верхняя граница сканирования – нижний край орбиты, нижняя – на 10 см ниже ангиографического катетера, маркирующего нижний край молочной железы на стороне поражения. Необходимость «избыточного» сканирования обусловлена тем, что выше и ниже зоны планируемой мишени необходимо в дальнейшем оконтурить не менее 7 см тела пациента для корректной работы планирующей станции. По окончании сканирования необходимо убедиться в наличии на одном аксиальном срезе, соответствующем референсной плоскости, изображений трех рентгеноконтрастных меток, закрепленных на коже пациента (Рис. 10).

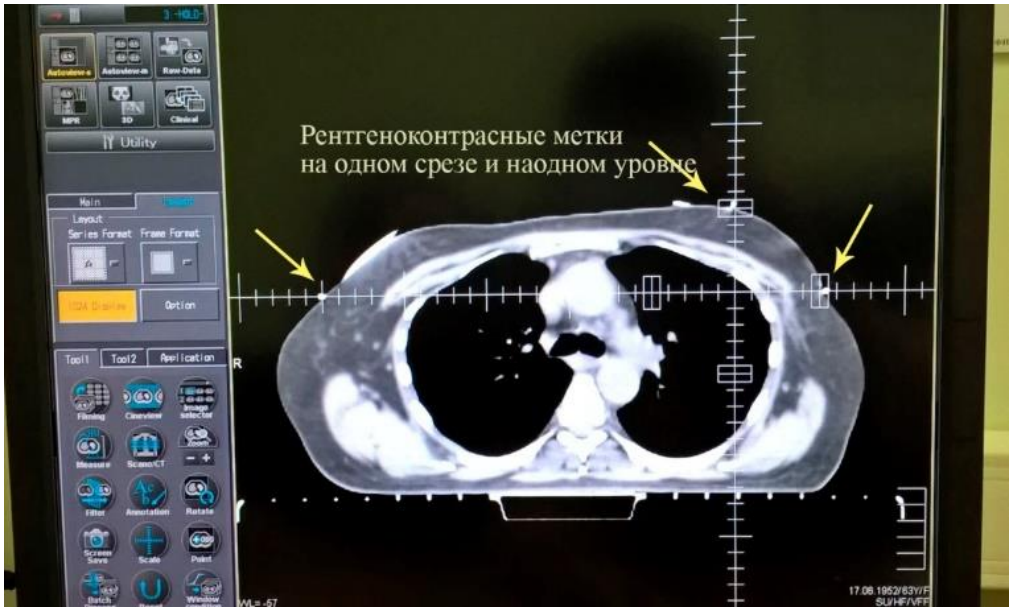

Рис. 10. Рентгеноконтрасные метки на одном срезе.

В этот же день проводилось КТ-сканирование пациентки в положении лёжа на животе. Для этого использовался ProneBoard производства фирмы Civco (США) (Рис. 11).

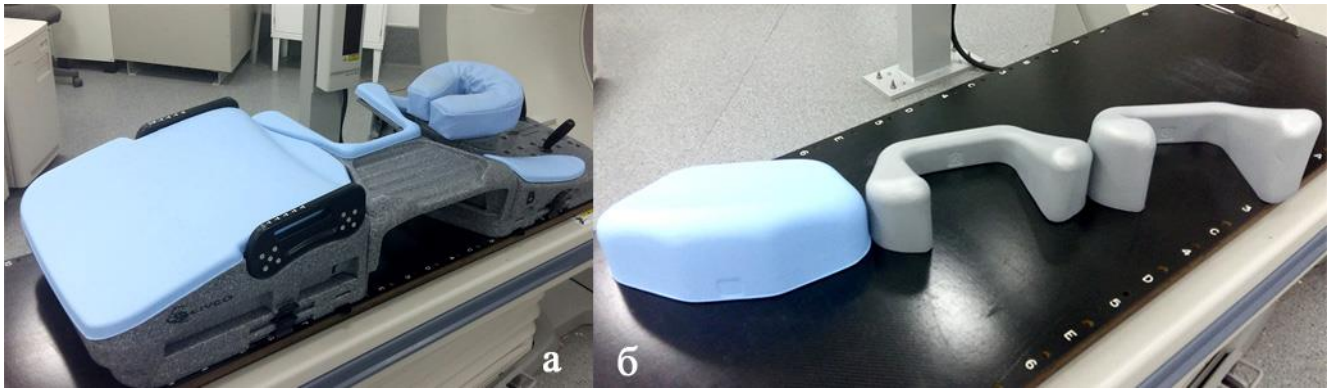

Рис. 11. Общий вид ProneBoard, Civco, США.

Пациентка укладывалась лицом вниз, т.о. чтобы левая молочная железа свободно свисала вниз. При этом правая молочная железа максимально отводилась в латеральную сторону и подбиралась одна из имеющихся в наличии клиновидных подкладок под грудную клетку (Рис.11б и 12б).

С помощью этих подкладок приподнимают правую половину тела слегка ротируя корпус пациентки на левый бок (Рис.12а).

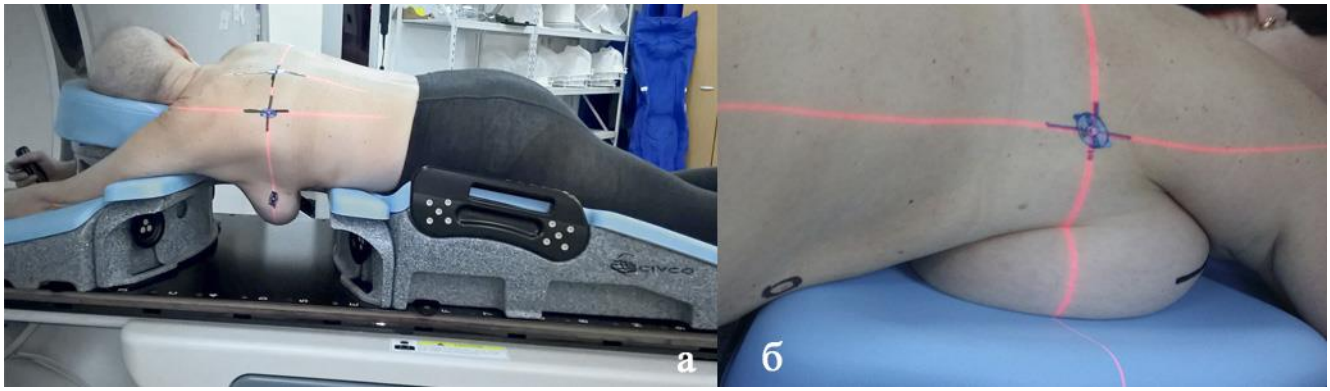

Рис. 12. Укладка на ProneBoard

Эти манипуляции выполнялись для того, чтобы максимально вывести контрлатеральную молочную железу из зоны облучения тангенциальными полями, которые в последствии подводились к облучаемой МЖ в ходе планирования 3D конформной лучевой терапии. В противном случае довольно большой объём контрлатеральной МЖ попадал в зону облучения (Рис.13-14).

Рис. 13. Неправильная укладка. При планировании тангенциальные поля проходят через контрлатеральную МЖ.

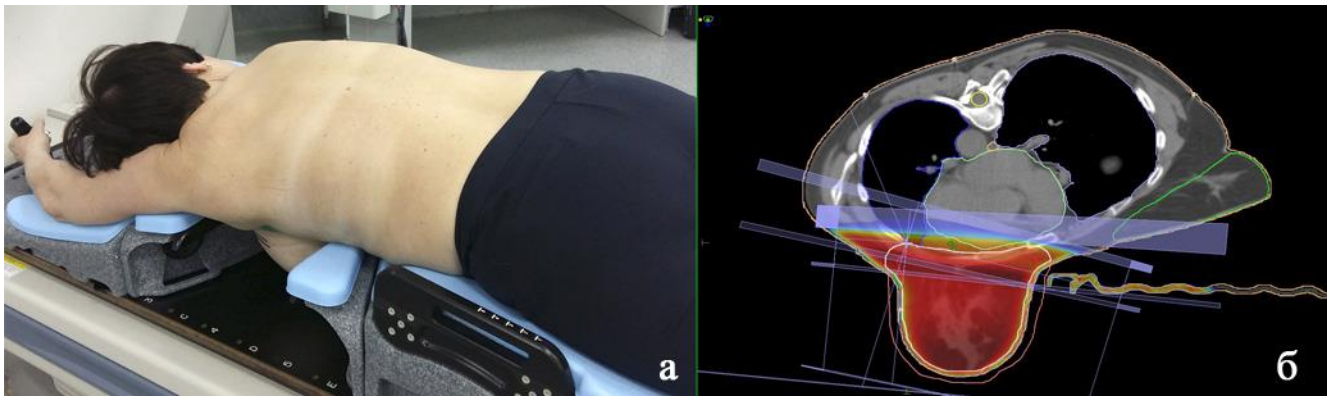

Рис. 14. Правильная укладка. При планировании тангенциальные поля минимально проходят через контрлатеральную МЖ.

С помощью дополнительных пластин регулировалась высота маммоборда над столом для того, чтобы обеспечить свободное свисание молочной железы и небольшой воздушный зазор между кожей и поверхностью стола (Рис 15).

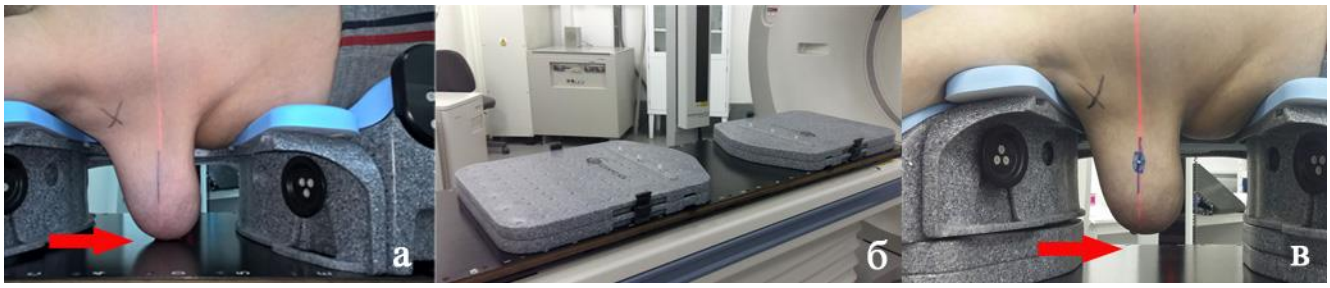

Рис. 15. Регулировка высоты ProneBoard над столом.

Индивидуально подбирались положение упоров для рук, положение и высота подголовника. Положение пациента должно быть комфортным. Все изменения, вносимые в конфигурацию маммоборда, тщательно документировались посредством фото фиксации.

Движением стола в кранио-каудальном направлении выбиралось такое его положение, при котором световой луч независимого центратора, соответствующий аксиальной плоскости, проходил через максимальный объём свисающей молочной железы. Рентгеноконтрасными метками в этой зоне отмечались три референсные точки пересечения световых лучей независимого центратора, предварительно промаркированные спиртовым маркером. Еще одна дополнительная рентгеноконтрастная метка устанавливалась на продолжении светового луча соответствующего аксиальной плоскости на коже молочной железы (Рис.16).

Рис. 16. а – нанесение разметки, б – индивидуальная модификация ProneBoard, в – общий вид пациентки на ProneBoard.

Пациентка предупреждалась о начале процесса сканирования, необходимости не двигаться и дышать в одном темпе. В процессе сканирования никакие команды не подавались. Зона сканирования определялась по топограмме аналогично исследованию, проводившемуся в положении пациентки лёжа на спине.

По окончании процедуры проводилась обучающая тренировка с использованием аппарата активного управления дыханием в положении лёжа на спине на BreastBoard. Конфигурация BreastBoard должна быть полностью идентична конфигурации применявшейся при выполнении КТ-сканирования на свободном дыхании.

В ходе тренировки пациенток информировали об устройстве аппарата активного управления дыханием и принципах его работы. Это позволяло в дальнейшем обеспечить психологический комфорт. В электронном протоколе сеанса фиксировали комфортное время задержки дыхания на высоте умеренно глубокого вдоха, глубину вдоха (установленную в пределах 80-75% от максимально возможного глубокого вдоха). После 4-5 серий задержки дыхания на высоте умеренно глубокого вдоха чередующихся с серией из 3-4 вдохов-выдохов нормальной глубины пациентам рекомендовали продолжить самостоятельные тренировки 3-4 раз в день.

Отделение предлучевой подготовки Центра оснащено системой активного управления дыханием производства фирмы Elekta (Рис.16а).

Active Breathing Coordinator состоит из турбинного спирометра, дисплея, визуально воспроизводящего кривую дыхания в режиме реального времени и ноутбука на котором установлено программное обеспечение. У пациента, дышащего через трубку с бактериальным фильтром, зажимается нос, чтобы повысить точность спирометрических измерений. После прохождения через спирометр порогового объёма воздуха (установленного индивидуально в ходе тренировки), небольшой дыхательный клапан перекрывает дыхательную трубку, помогая тем самым пациенту задерживать дыхание на одном и том же уровне [187] (Рис. 17, 18).

Рис. 17. а – общий вид АВС, б – пациент во время проведения обучения активному управлению дыханием.

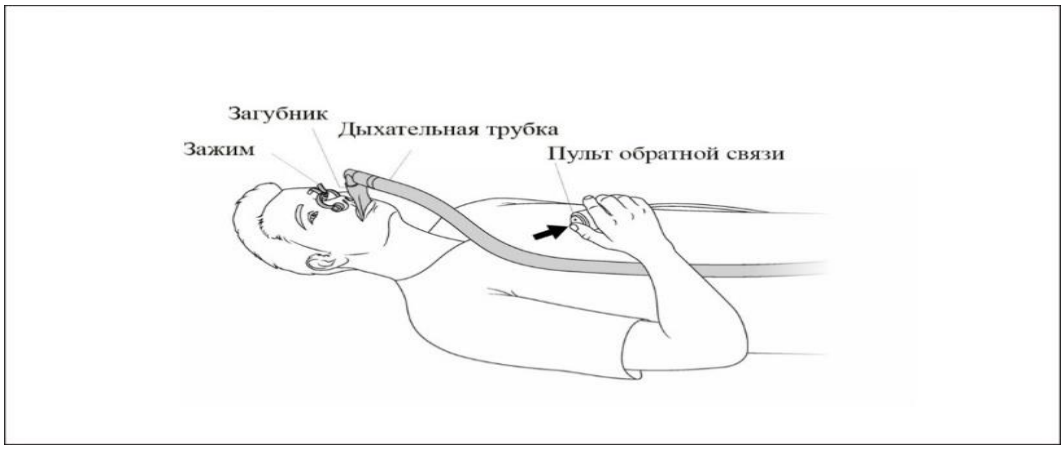

Рис. 18. Схема устройства АВС.

Система конфигурируется (настраивается) индивидуально под каждого пациента с возможностью изменения порогового значения и длительности задержки дыхания. Настройки системы сохраняются в памяти аппарата и используются в дальнейшем при планировании ЛТ и при ее проведении. Во время всех манипуляций пациент имеет возможность прекратить работу системы нажатием кнопки на специальном пульте. В случае, если она будет отпущена, произойдет автоматическое разблокирование клапана и пациент получит возможность свободно дышать.

Использование АВС лишь незначительно увеличивает время проведения процедуры, в среднем на 15 мин [1].

Визуальный (через систему зеркал, передающих картинку монитора компьютера) и звуковой (посредством громкой связи, позволяющей пациенту слышать команды оператора, находящегося в помещении пультовой КТ-симулятора) контроль пациента за своим дыханием облегчает ему управление глубиной дыхания.

Правильная мотивация пациентов в необходимости использования активного управления дыханием является одним из условий достижения стабильных результатов воспроизведения процедуры из раза в раз. Перед выполнением КТ-симуляции все пациенты проходили обязательное обучение дыханию с использованием данной системы.

Обучение включало краткое объяснение сути АВС-процедуры с разъяснением преимуществ данной методики. Далее пациенту предлагалось надеть носовой зажим для исключения носового дыхания и вставить в рот индивидуальный мундштук, через который и осуществлялось дыхание и связь с АВС-системой. Пациенты информировались о способе прерывания процедуры в случае экстренной необходимости. Выбирались комфортное для данного пациента пороговое значение вдоха и длительность задержки дыхания. Для этого проводилось измерение максимально возможного объёма вдоха. В систему заносилось значение равное 75-80% от этого значения. Измерялось комфортное время задержки дыхания, показания так же заносились в систему. Продолжительность задержки дыхания и пороговое значение умеренно глубокого вдоха документировались на бумажном носителе и сохранялись в виде электронного протокола в памяти персонального компьютера АВС-системы.

Объём вдоха, равный 75-80% от максимально возможного называется умеренно глубоким вдохом. Пациенту максимально комфортно в дальнейшем осуществлять задержку дыхания именно в таком объёме. Проводилась тренировка задержки дыхания на заданном уровне до достижения устойчивого и воспроизводимого уровня.

Для выполнения КТ-симуляции обычно было достаточно одной предварительной тренировочной сессии, выполняемой за 3-4 дня до основной и состоящей из 4-5 серий задержки дыхания на высоте умеренно глубокого вдоха чередующихся с серией из 3-4 вдохов-выдохов нормальной глубины. В день выполнения КТ-сканирования с использованием активного управления дыханием непосредственно перед исследованием проводилась аналогичная тренировка. Рентгеноконтрастные ангиографические катетеры, маркирующие молочные железы, закреплялись на теле пациенток на свободном дыхании. Рентгеноконтрастные метки в местах пересечения световых лучей независимого лазера закреплялись во время одного из тренировочных вдохов на высоте умеренно глубокого вдоха.

Топограмма для выбора зоны сканирования проводилась на фоне свободного дыхания. Зона сканирования выбиралась аналогично исследованию, выполнявшемуся на свободном дыхании в положении на спине в условиях свободного дыхания несколькими днями ранее. КТ-сканирование выбранной зоны выполнялось на протяжении одного вдоха.

2.3. ОКОНТУРИВАНИЕ КРИТИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Все полученные данные передавались на оконтуривающую станцию Monaco тремя отдельными наборами данных. Одним врачом-рентгенологом производилось единообразное оконтуривание критических органов и структур на каждой серии срезов. Врач-радиотерапевт осуществлял формирование CTV (clinic target volume) с учетом стадии и распространенности процесса единообразно на всех трех сериях КТ-срезов.

Работа начиналась с оконтуривания тела на всех слайдах в автоматическом режиме (Рис. 19).

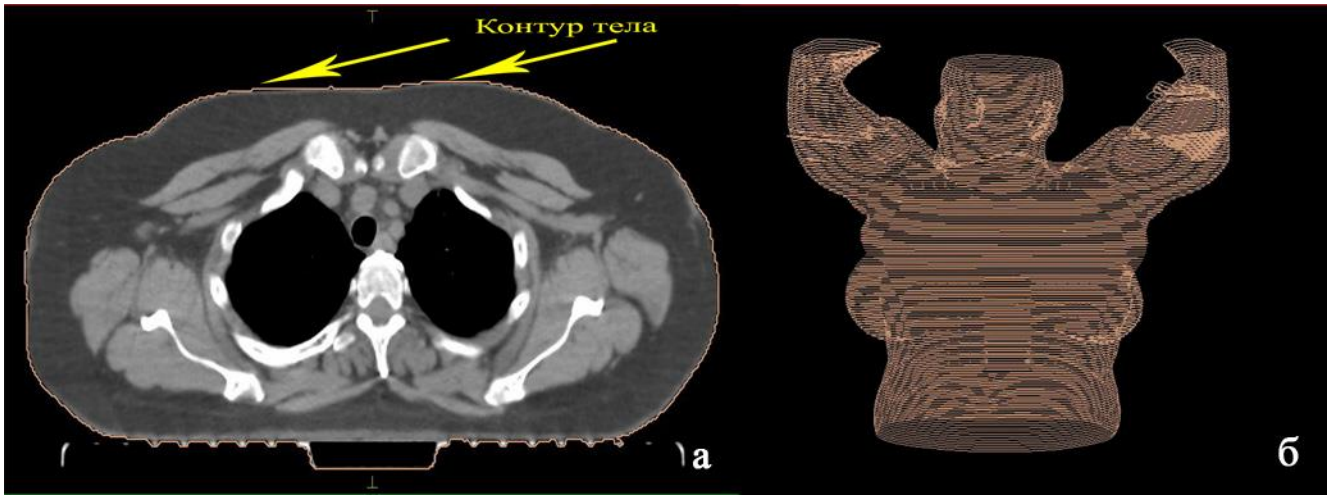

Рис. 19. а - оконтуривание тела на каждом срезе, б – готовая 3D-модель тела.

Врач-рентгенолог оконтуривал критические структуры в соответствии с международными рекомендациями RTOG (Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning RTOG) и дизайном настоящего исследования [133].

К критическим структурам были отнесены:

- Сердце
- Левая нисходящая коронарная артерия
- Ипсилатеральное и контрлатеральное легкое
- Пищевод
- Спинной мозг
- Контралатеральная молочная железа

Оконтуривание сердца осуществлялось в ручном режиме в соответствии с рекомендациями M. Feng и соавт., которые разработали и утвердили радиотерапевтический атлас для сердца [36].

Для оптимальной визуализации большинства структур на КТ-изображениях исследователи рекомендуют уровень 50 и окно 500 HU(Hounsfield-единицы), а для наблюдения кардиальных артерий – уровень 50 и окно 150 HU. Верхняя граница расположена ниже левой легочной артерии и продолжается до диафрагмы снизу. Поскольку сосуды сердца располагаются в жировой ткани внутри перикарда, они должны быть включены в контуры.

Верхняя граница располагается ниже левой легочной артерии. Нижний край перикарда расценивается как каудальная граница для оконтуривания сердца (рис. 20, 27).

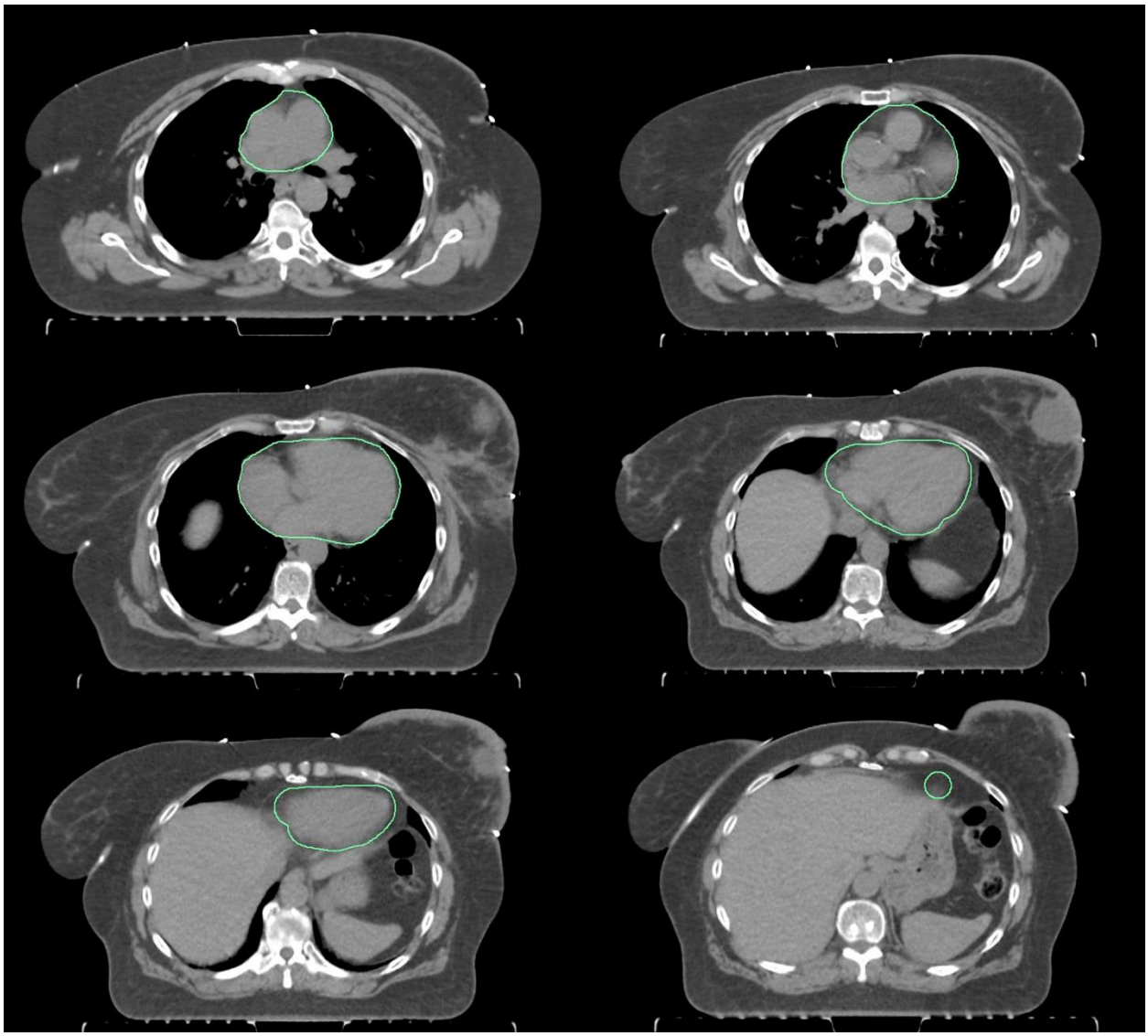

Рис. 20. Оконтуривание сердца.

Левое предсердие наблюдается на осевых КТ как самая верхняя (основная) камера и начинается сразу ниже левой легочной артерии, расположена слева и сзади легочного ствола. Левый желудочек расположен впереди и налево от левого предсердия. Правое предсердие начинается направо от корня аорты и выше его. Правый желудочек ниже грудины и примыкает к легочному стволу. Левая главная артерия берет начало с левой стороны восходящей аорты, ниже правой легочной артерии. Левая передняя нисходящая артерия берет начало от левой коронарной

артерии и проходит через межжелудочковую канавку между правым и левым желудочками (рис. 21).

Межжелудочковая ветвь левой передней нисходящей коронарной артерии берет свое начало от левой главной коронарной артерии и проходит в межжелудочковой борозде между правым и левым желудочками. При трудностях её визуализации обычно помогает изменение уровня и ширины окна.

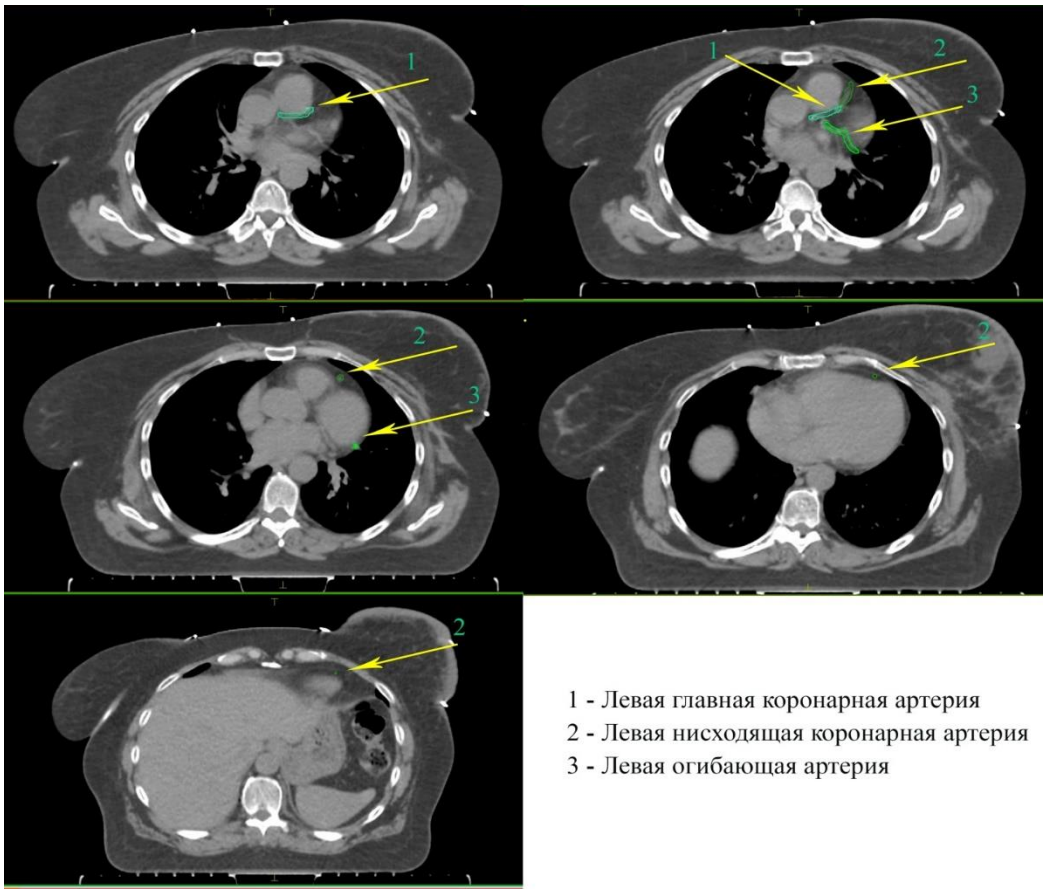

Рис. 21. Оконтуривание LAD.

Оконтуривание легких производилось в автоматическом режиме программы Monaco с использованием визуализации рабочего пространства «AutoLung».

Для оконтуривания паренхимы легких рекомендованы - уровень - 500 и окно 1500 единиц HU. Должны быть оконтурены всё наполненное воздухом лёгкое, крупные бронхи и нисходящая аорта должны быть исключены (Рис.22, 27). Для этой цели можно использовать возможности автоматического оконтуривания современных систем планирования [65]. В рабочей среде, предлагаемой программой

Monaco удобнее проводить оконтуривание легких посрезово с использованием автоматического режима. Это позволяет сразу просмотреть и отредактировать результаты автоматической обработки, убрав недостающие или избыточные области оконтуривания.

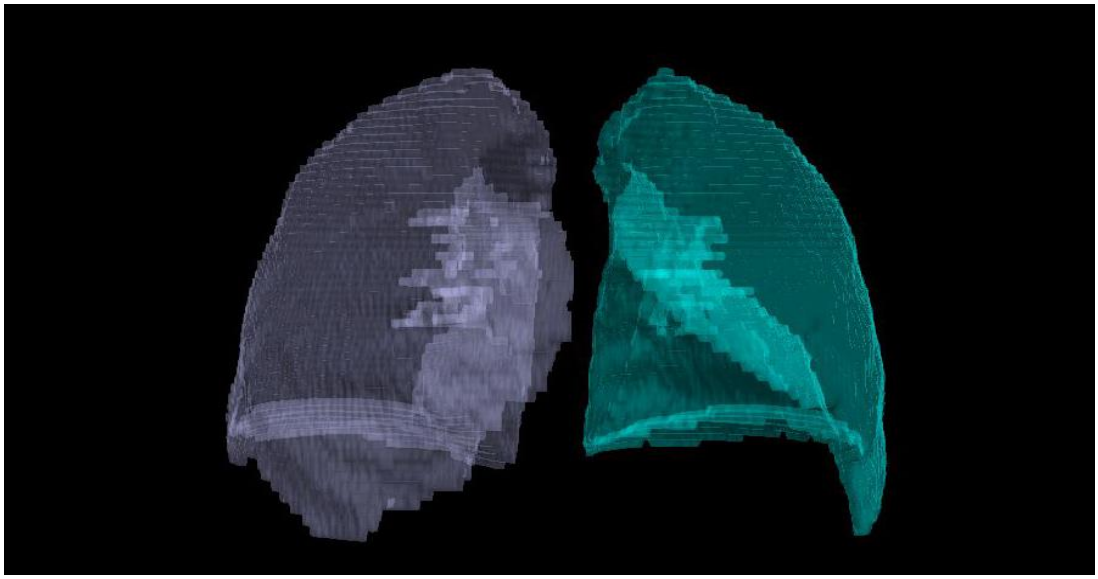

Рис. 22. 3D-модель обоих легких.

Каждое легкое было оконтурено отдельно (Рис.23, 27). В дальнейшем построение и оценка дозо-объёмных гистограмм проводилась отдельно для ипсилатерального и контралатерального легкого [82]

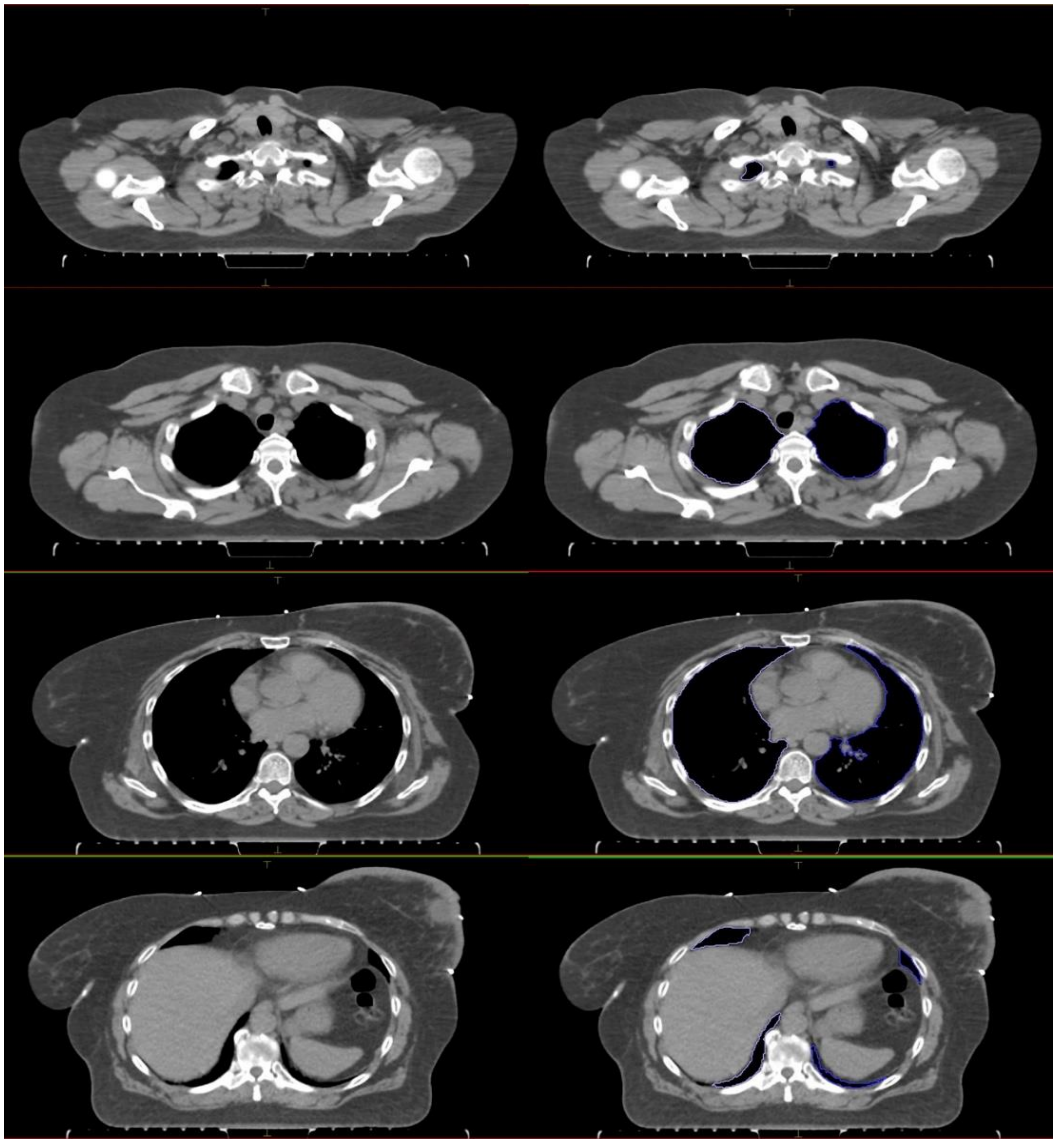

Рис. 23. Оконтуривание легких.

Пищевод – критическая структура при планировании ЛТ МЖ и внутригрудных новообразований. В соответствии с рекомендациями Kong и соавт. мы оконтуривали пищевод в медиастинальном окне. Оконтуривание пищевода начинали на уровне перстневидного хряща и продолжали на каждом КТ-срезе до желудка. Использование перорального контрастирования не применялось [65] (Рис. 24, 27).

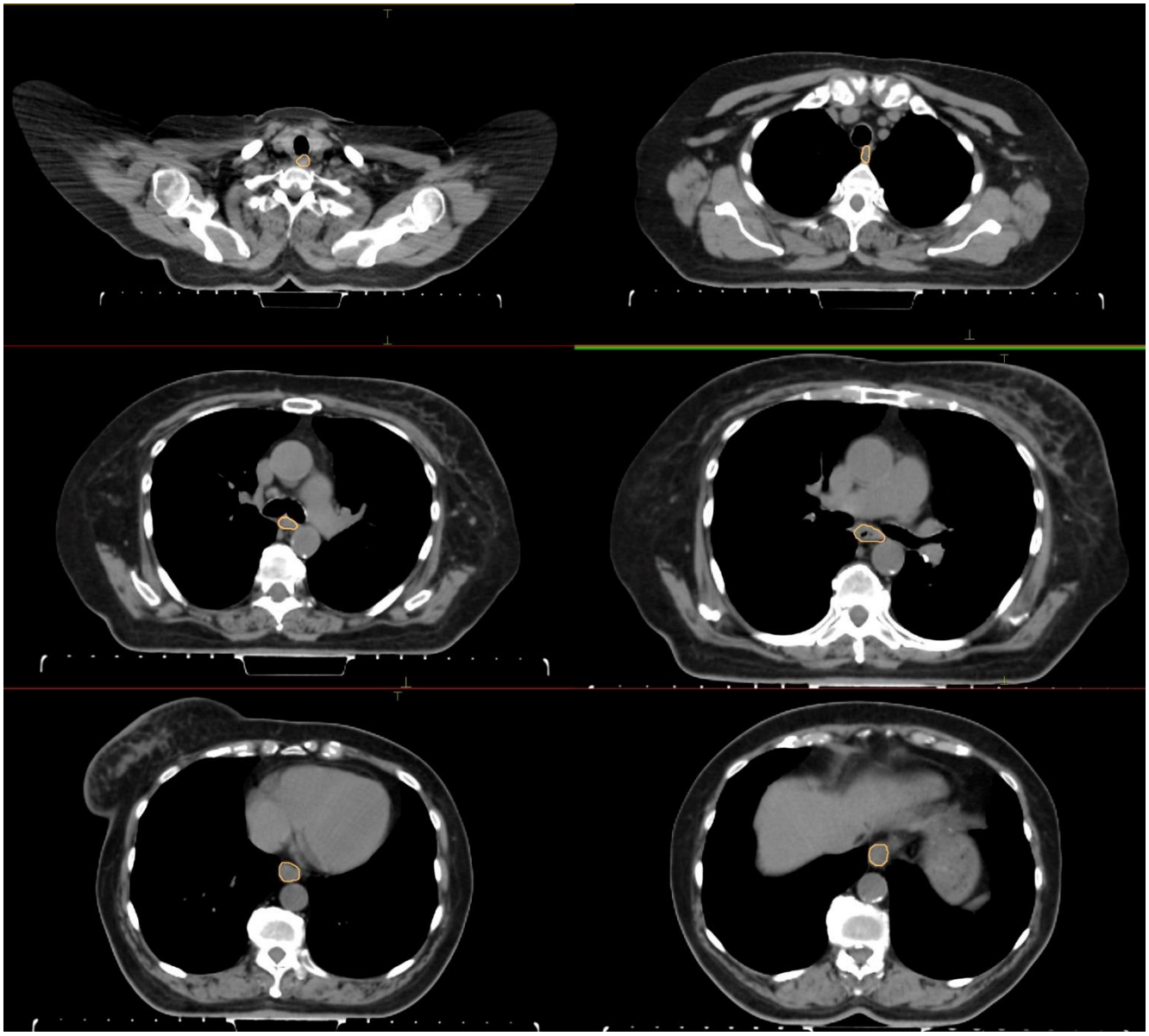

Рис. 24. Оконтуривание пищевода.

Спинной мозг хорошо визуализируется в пределах спинномозгового канала при использовании мягкотканного окна. Текущие рекомендации RTOG предлагают оконтуривать спинной мозг на 10 см выше и 10 см ниже уровня PTV [65]. Однако, это не применимо у пациентов с локализацией процесса в МЖ, и спиной мозг начинают оконтуривать с самого верхнего КТ-среза и до последнего (рис. 25, 27).

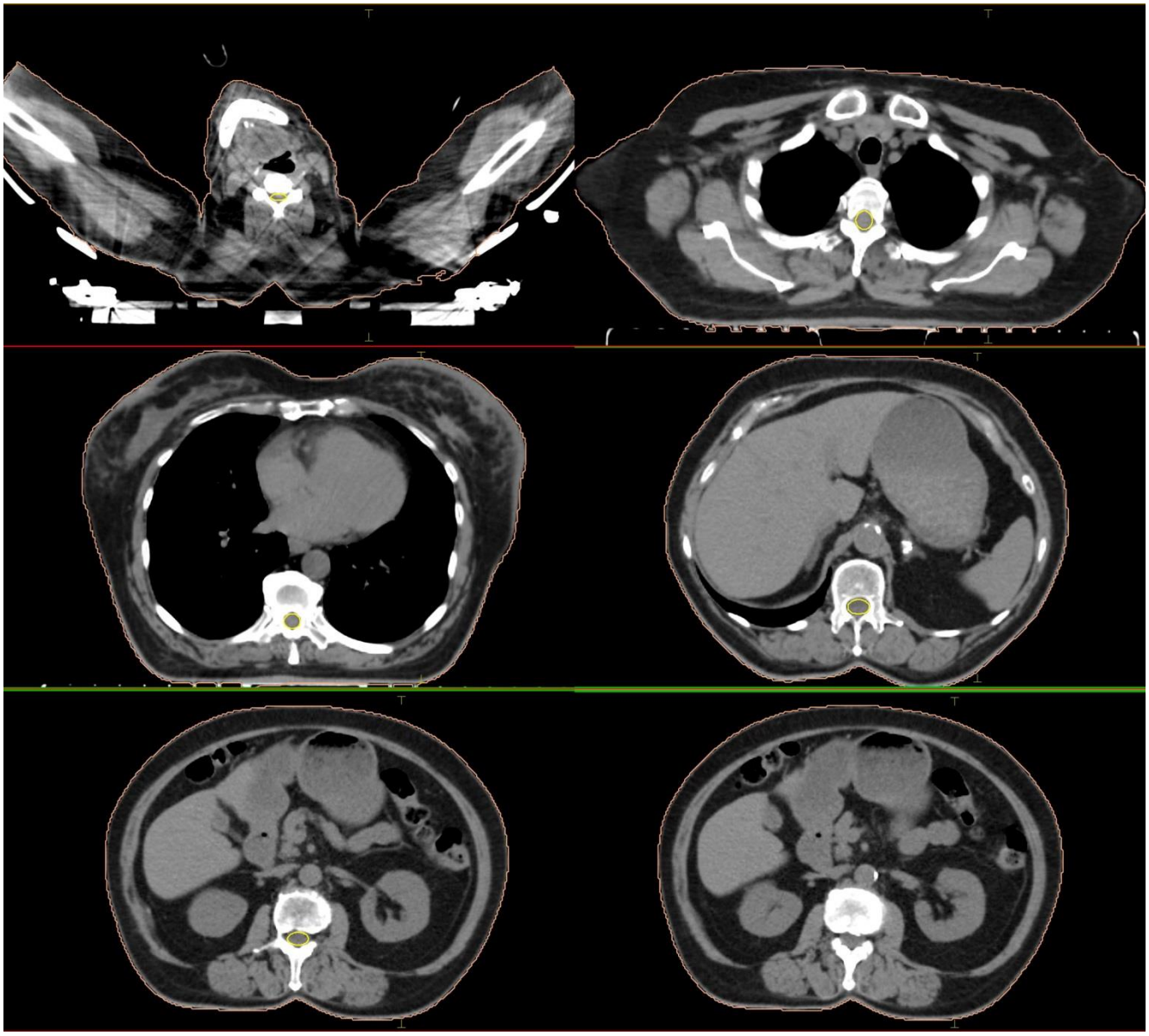

Рис. 25. Оконтуривание спинного мозга.

При оконтуривании контрлатеральной МЖ в её объём включались все мягкие ткани, лежащие кнаружи от линии, соединяющей среднюю линию (проведенную через середину грудины) и контрлатеральный задний край (определяемый симметрично с противоположной стороной). Мы использовали в своей работе рентгеноконтрастный катетер, который фиксировали на коже вокруг молочной железы, подготавливаемой к лучевой терапии, и вокруг здоровой МЖ. Соответственно в оконтуренный объём включались все ткани, лежащие кнутри от катетера (Рис. 26, 27).

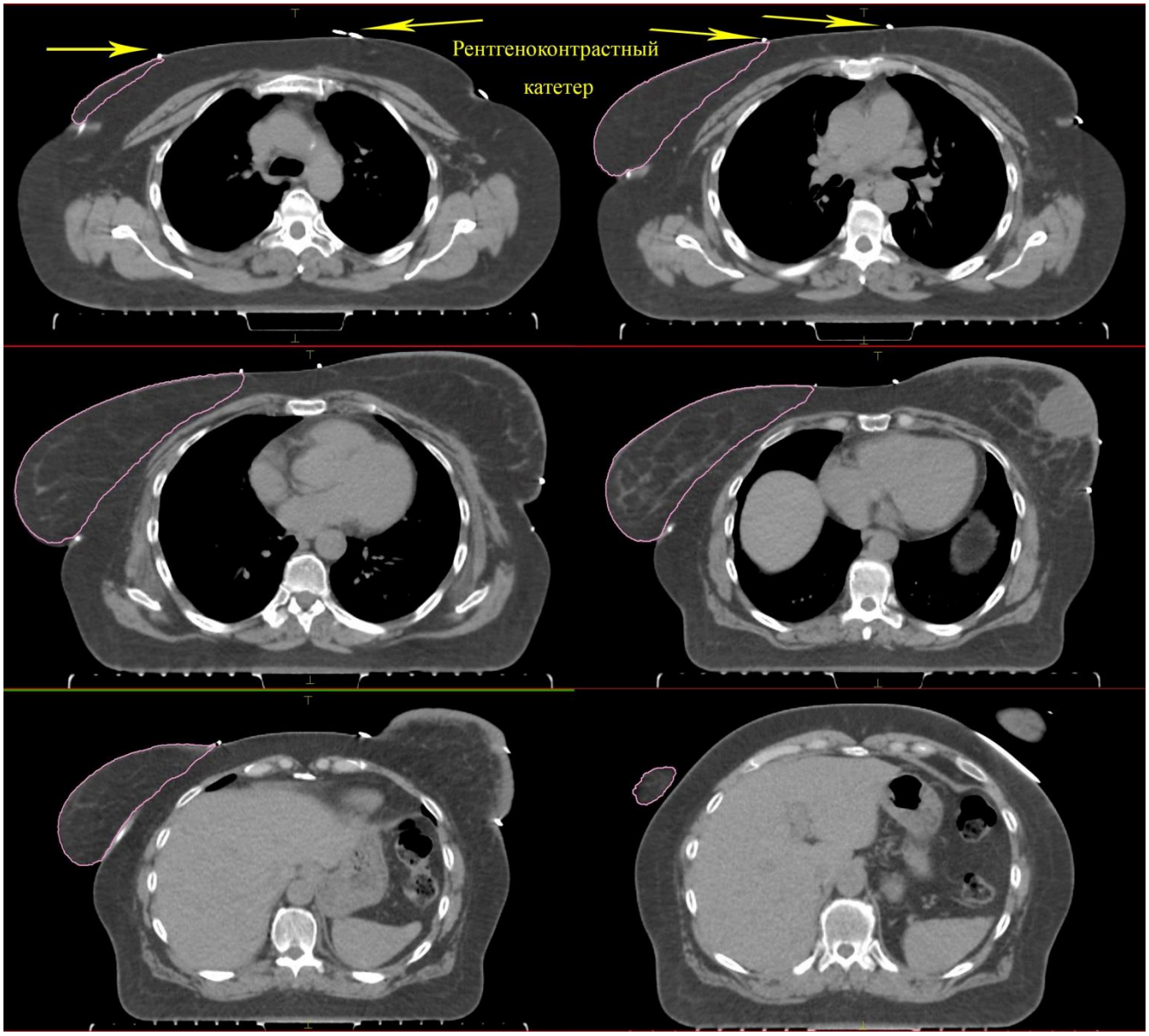

Рис. 26. Оконтуривание контрлатеральной МЖ.

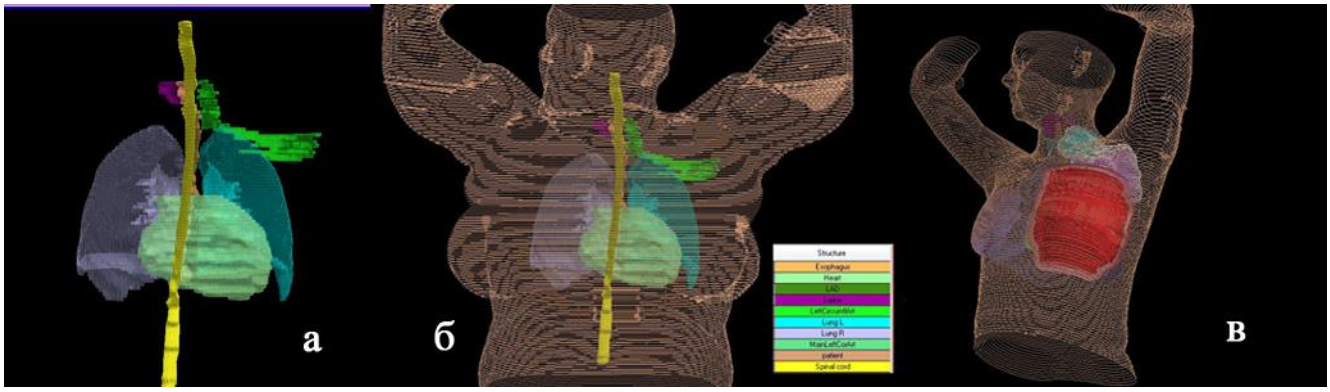

Рис. 27. а – 3-D модель критических структур, б – 3-D модель тела и критических структур, в – 3-D модель тела, критических структур и CTV.

2.4. ОКОНТУРИВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОБЪЁМОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОГРАНИЧЕНИЙ НА КРИТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ

Оконтуривание клинических объёмов осуществлялось в соответствии с рекомендациями RTOG протокола [133] (Рис. 27 в).

После выполнения оконтуривания критических структур и клинического объёма мишени (Clinic Target Volume - CTV) составлялось дозиметрическое предписание для медицинского физика. На критические структуры, описанные выше, для всех планов давались единообразные ограничения в соответствии с международными рекомендациями, разработанными на основании применения 3D-конформной ЛТ.

В опубликованном обзоре QUANTEC утверждается, что риск перикардита менее 15%, если V_{30} <46% со средней дозой менее 26 Гр. Для пациентов с РМЖ расчеты вероятности осложнений в здоровых тканях предсказывают, что V_{25} <10% ассоциируется с менее чем 1% смертностью от сердечных заболеваний примерно через 15 лет после ЛТ [44].

Протокол исследования рака молочной железы RTOG 1005 рекомендует поддерживать для ипсилатерального легкого $V_{20}\leq$ 15%, $V_{10}\leq$ 35%, $V_5\leq$ 50% для пациентов, облучаемых только тангенциальными полями [193]. Для контралатерального легкого V_5 должен быть менее чем 10-15%. Дозо-объёмные ограничения могут варьироваться при добавлении облучения региональных лимфоузлов и никакого четкого консенсуса в ограничениях по легкому в этом случае не было установлено [17].

RTOG протокол рекомендует придерживаться максимальной дозы <3-3.3Гр на область контрлатеральной МЖ [133].

Относительно дозо-объёмных ограничений на пищевод Emami и соавт. определяют толерантную дозу до возникновения стриктур и перфораций на весь пищевод 55 Гр, на 2/3 – 58 Гр, на 1/3 – 60 Гр [33]. Werner-Wasik M. et al. ссылаясь на данные QUANTEC говорят о риске развития эзофагита III-IVст. меньше ≤20% если

средняя доза не превышает 34Гр, а дозо-объёмные параметры $V_{35} < 50\%$, $V_{50} < 40\%$, $V_{70}<20\%$ подразумевают высокий риск развития эзофагита [138].

Emami и соавт. определены следующие толерантные дозы на спинной мозг в зависимости от протяженности области, попадающей в поле облучения: 47 Гр – 20 см, 50 Гр – 10см. 50 Гр – 5 см [33]. В протоколах RTOG максимальная доза на спинной мозг определена как 45-50 Гр [133]. По данным QUANTEC риск миелопатии увеличивается от 0,2% при максимальной дозе 50 Гр и до 50% при максимальной дозе 6Гр [62].

2.5. ПЛАНИРОВАНИЕ 3-D КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Планирование конформной лучевой терапии осуществлялось на станции объёмного дозиметрического планирования Xio. Расчёт всех планов проводил один медицинский физик для сохранения единообразия подхода к формированию полей. Использовалось среднее фракционирование. Доза за фракцию 3 Гр, СОД на молочную 42 Гр, СОД на ЛУ (в случае их включения в объём облучения) – 39Гр. Для каждой пациентки было рассчитано 8 планов:

1. План с укладкой пациентки в положении на спине в условиях свободного дыхания с включением в поле облучения молочной железы, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов с отступом PTV 1 см.

2. План с укладкой пациентки в положении на спине в условиях свободного дыхания с включением в поле облучения молочной железы и аксиллярных лимфоузлов с отступом PTV 1 см.

3. План с укладкой пациентки в положении на животе в условиях свободного дыхания с включением в поле облучения молочной железы и аксиллярных лимфоузлов с отступом PTV 1 см.

4. План с укладкой пациентки в положении на животе в условиях свободного дыхания с включением в поле облучения только молочной железы с отступом PTV 1 см.

5. План с укладкой пациентки в положении на спине с использованием активного управления дыханием с включением в поле облучения молочной железы, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов с отступом PTV 1 см.

6. План с укладкой пациентки в положении на спине с использованием активного управления дыханием с включением в поле облучения молочной железы и подмышечных лимфоузлов с отступом PTV 1 см.

7. План с укладкой пациентки в положении на спине с использованием активного управления дыханием с включением в поле облучения молочной железы, надключичных, подключичных и подмышечных лимфоузлов с отступом PTV 0,5.

8. План с укладкой пациентки в положении на спине с использованием активного управления дыханием с включением в поле облучения молочной железы и подмышечных лимфоузлов с отступом PTV 0,5 см.

В дальнейшем всем 20 пациенткам, включенным в исследование, на область молочной железы и зоны регионарного метастазирования проводилась конформная лучевая терапия на линейном ускорителе Elekta Precise энергией 6МэВ в режиме среднего фракционирования. Лучевая терапия осуществлялась по плану, рассчитанному на основании данных полученных при выполнении КТ-сканов в положении пациентки лёжа на спине в BreastBoard (индивидуально модифицированном) в условиях свободного дыхания.

Дозо-объёмные гистограммы были построены для всех оконтуренных структур во всех планах для каждого пациента. Для левой передней нисходящей коронарной артерии и сердца определяли: оконтуренный объём критической структуры, средняя доза, получаемая сердцем ($D_{mean\ сердце}$), максимальная доза, получаемая сердцем ($D_{max\ сердце}$), минимальная доза, получаемая сердцем ($D_{min\ сердце}$), средняя доза, получаемая передней нисходящей коронарной артерией ($D_{meanLAD}$), максимальная доза, получаемая передней нисходящей коронарной артерией (D_{maxLAD}), минимальная доза, получаемая передней нисходящей коронарной артерией (D_{minLAD}), а также долю от объёмов сердца (в %), получивших дозы ≥8,33 Гр ($V_{8,33}$),

12,5Гр ($V_{12,5}$), 16,67Гр ($V_{16,67}$), 20,,83Гр ($V_{20,83}$), 25Гр (V_{25}), пересчитанных для режима среднего фракционирования при α/β сердца равное 3.

Для ипсилатерального легкого были рассчитаны: оконтуренный объём критической структуры, средняя доза, получаемая ипсилатеральным легким ($D_{mean\ легкое}$), максимальная доза, получаемая ипсилатеральным легким ($D_{max\ легкое}$), минимальная доза, получаемая ипсилатеральным легким ($D_{min\ легкое}$), а также доля от объёмов ипсилатерального легкого, получивших дозы ≥9,2Гр ($V_{9,2легкое}$), 13,76Гр ($V_{13,76легкое}$), 18,35Гр ($V_{18,35легкое}$), 22,94Гр ($V_{22,94легкое}$), 27,52Гр ($V_{27,52легкое}$) (α/β=9, ранние пульмониты). А также процент от объёмов, получивших дозы ≥8,33Гр ($V_{8,33легкое}$), 12,5Гр ($V_{12,5легкое}$), 16,67Гр ($V_{16,67легкое}$), 20,83Гр ($V_{20,83легкое}$), 25Гр ($V_{25легкое}$) (при α/β= 3, поздние осложнения – пневмофиброз).

Опубликованные данные по токсичности ЛТ основываются на результатах применения обычного фракционирования. Результаты других вариантов фракционирования еще только накапливаются. Это очень важно клиницистам, использующим верхние значения дозо-объёмных ограничений для предупреждения ранних лучевых реакций и поздних осложнений у пациентов с хорошим прогнозом относительно продолжительности жизни.

При этом, учитывая использование среднего фракционирования, произведен перерасчет биологически эффективных доз проявления лучевых реакций и осложнений в легких с учетом α/β, по формуле:

$$\frac{\mathcal{D}_1}{\mathcal{D}_2} = \frac{d_2 + \frac{a}{b}}{d_1 + \frac{a}{b}}$$

$\mathcal{D}_1$- суммарная доза в режиме стандартного фракционирования, $\mathcal{D}_2$ – изоэффективная доза в режиме среднего фракционирования, d_1 – доза за фракцию в режиме стандартного фракционирования, d_2 – доза за фракцию в режиме среднего фракционирования. Результаты пересчёта приведены в таблице 1.

Пересчёт биологически эффективных
доз проявления лучевых реакций Таблица 1

Показатель	Стандартное фракционирование	Среднее фракционирование
Сердце, α/β=3 (лучевые реакции)	10 Гр	8,33 Гр
	15 Гр	12,5 Гр
	20 Гр	16,67 Гр
	25 Гр	20,83 Гр
	30 Гр	25 Гр
Лёгкое, α/β=9 (пульмониты)	10 Гр	9,2 Гр
	15 Гр	13,76 Гр
	20 Гр	18,35 Гр
	25 Гр	22,94 Гр
	30 Гр	27,52 Гр
Лёгкое, α/β=3,1 (пневмофиброз)	10 Гр	8,33 Гр
	15 Гр	12,5 Гр
	20 Гр	16,67 Гр
	25 Гр	20,83 Гр
	30 Гр	25 Гр

Таким образом, V_{30} стандартного фракционирования соответствовало для кардиологических лучевых реакций - $V_{25\ сердце,}$ для пульмонологических лучевых реакций (пульмониты, α/β=9) - $V_{27.52легкое}$, для осложнений (пневмофиброз, α/β=3,1) - $V_{25легкое}$.

2.6. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для получения данных использовались данные раздела Statistica системы объёмного дозиметрического планирования Xio.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 12.

Для сравнения дозо-объёмных параметров использовалась описательная статистика, дисперсионный анализ, направленный на поиск зависимостей в экспериментальных данных путём исследования значимости различий в средних значениях, позволяющий сравнивать средние значения трёх и более групп. Для всех статистических тестов $P < 0,05$ было статистически значимым.

ГЛАВА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

В случае добавления к облучаемым объёмам (МЖ и аксиллярные ЛУ) над- и подключичных ЛУ была установлена техническая невозможность облучения «верхней фигуры». Данный факт не противоречит литературным данным [139, 140]. Поэтому, при анализе дозо-объёмных параметров в случае облучения МЖ, аксиллярных, над- и подмышечных ЛУ проводилось сравнение только планов методик ССД и СЗД с одинаковым значением ptv=1,0 см.

3.1. ДОЗО-ОБЪЁМНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЦА И ЛЕВОЙ ПЕРЕДНЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Для сердца и левой передней нисходящей коронарной артерии были определены: оконтуренный объём критической структуры, средняя доза, получаемая сердцем ($D_{mean\ сердце}$), максимальная доза, получаемая сердцем ($D_{max\ сердце}$), минимальная доза, получаемая сердцем ($D_{min\ сердце}$), средняя доза, получаемая передней нисходящей коронарной артерией ($D_{meanLAD}$), максимальная доза, получаемая передней нисходящей коронарной артерией (D_{maxLAD}), минимальная доза, получаемая передней нисходящей коронарной артерией (D_{minLAD}), а также долю от объёмов сердца (в %), получивших дозы ≥8,33 Гр ($V_{8,33}$), 12,5Гр ($V_{12,5}$), 16,67Гр ($V_{16,67}$), 20,,83Гр ($V_{20,83}$), 25Гр (V_{25}), пересчитанных для режима среднего фракционирования при α/β сердца равное 3.

Полученные данные представлены в таблицах 2 – 17.

При оконтуривании сердца на КТ-срезах всех трех серий сканирования средний объём составил 769,14 $см^3$, минимальный – 477,08 $см^3$, максимальный – 1056,58 $см^3$ (стандартное отклонение – 146,63).

При оконтуривании сердца на КТ-срезах, полученных в положении пациенток на спине на фоне свободного дыхания, средний объём составил 816,15 $см^3$; минимальный – 579,49 $см^3$, максимальный – 1056,58 $см^3$ (стандартное отклонение – 140,96).

При оконтуривании сердца на КТ-срезах, полученных в положении пациенток на спине на фоне активного управления дыханием, средний объём составил 776,77$см^3$; минимальный – 477,08$см^3$, максимальный – 1042,13$см^3$ (стандартное отклонение – 166,59).

При оконтуривании сердца на КТ-срезах, полученных в положении пациенток на животе на фоне свободного дыхания, средний объём составил 710,87 $см^3$; минимальный – 4548,63 $см^3$, максимальный – 932,15 $см^3$ (стандартное отклонение – 115,71) (Табл. 2, рис. 28).

Оконтуренный объём сердца трех серий КТ-сканирования. Таблица 2

Группы	Кол-во	Средний объём,$см^3$	Медиана $см^3$	Мин.объём $см^3$	Макс.объём $см^3$	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	60	769,14	753,72	477,08	1056,58	146,63	21,388
КТ-сканы на свободном дыхании в положении на спине	20	816,15	781,06	579,49	1056,58	140,96	35,239
КТ-сканы на свободном дыхании в положении на животе	20	710,87	682,16	548,63	932,15	115,71	29,876
КТ-сканы на задержке дыхания в положении на спине	20	776,77	760,50	477,08	1042,13	166,59	41,65

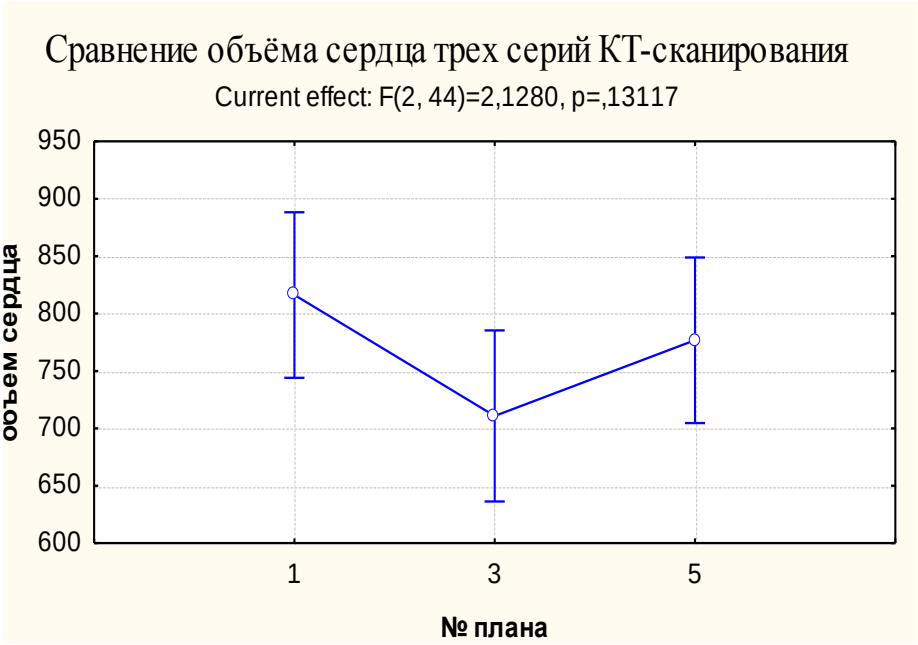

Рис. 28. Сравнение объёма сердца трех серий КТ-сканирования

При сравнении $D_{mean\ сердца}$ во всех исследуемых вариантах наименьшие значения получены в группе СЗД (ptv 0.5 см) при условии включения ЛУ над- и подключичной группы в объём облучения – 2,14Гр, наихудшие в позиции на животе при включении в объём облучения подмышечных ЛУ – 9,06Гр (табл. 3, рис. 29).

Средние дозы, получаемые сердцем ($D_{mean\ сердца}$) во всех исследуемых вариантах

Таблица 3

Группы	Кол-во	Средняя доза, сГр	Медиана сГр	Мин. доза сГр	Макс. доза сГр	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	464,08	421,5	82,0	1395,7	307,23	27,37
ССД + ВФ	20	499,52	480,0	219,2	806,2	158,30	39,58
ССД - ВФ	20	496,63	476,95	200,8	821,70	164,45	41,11
ЖСД - AxNod	20	805,6	778,2	417,3	1316,5	272,3	70,49
ЖСД + AxNod	20	906,31	857,4	511,3	1395,7	274,66	70,92
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	307,74	256,55	100,2	759,6	188,84	47,21
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	313,27	270,45	110,7	701,3	173,76	43,44
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	213,66	153,05	82,0	532,3	133,10	33,28
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	218,86	167,0	87,6	486,9	122,05	30,51

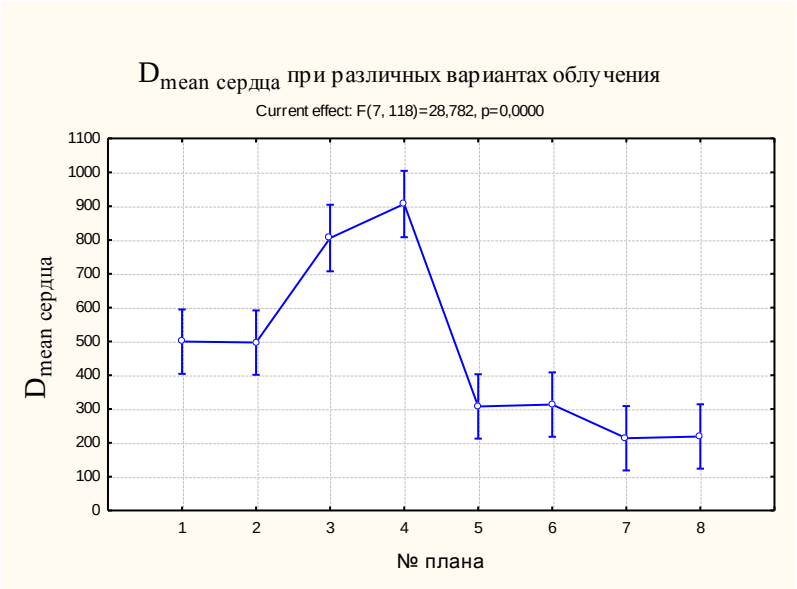

Рис. 29. Сравнение $D_{mean\ сердца}$ при различных вариантах облучения

При сравнении планов ССД, СЗД (ptv1,0см) и ЖСД, когда в зону облучения входили только МЖ и аксиллярные ЛУ наименьшие значения $D_{mean\ сердца}$ зафиксированы в положении пациентки на спине на фоне активного управления дыханием, а наихудшие в положении пациентки на животе на фоне свободного дыхания (p=0,000), (табл. 3, рис. 30).

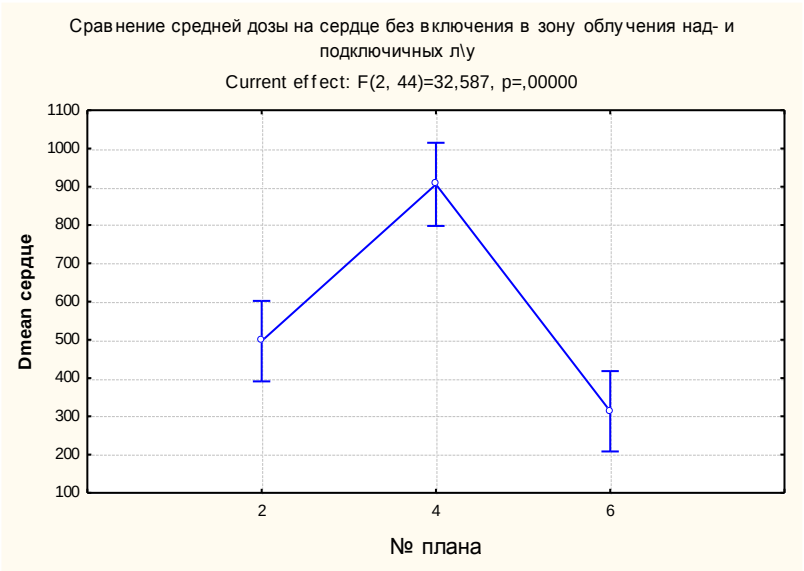

Рис. 30. Сравнение $D_{mean\ сердца}$ методик ССД, СЗД (ptv1,0см) и ЖСД при включении в объём облучения МЖ и подмышечных ЛУ

Анализ средних доз на сердце в планах ССД, СЗД (ptv1,0см) ЖСД, когда в зону облучения входили МЖ, подмышечные, над- и подключичные ЛУ (сравнивали ССД и СЗД методики), выявил, что наименьшие значения $D_{mean\ сердца}$ были получены в положении пациенток на спине на фоне активного управления дыханием (p=0,004), (табл. 3, рис. 31.

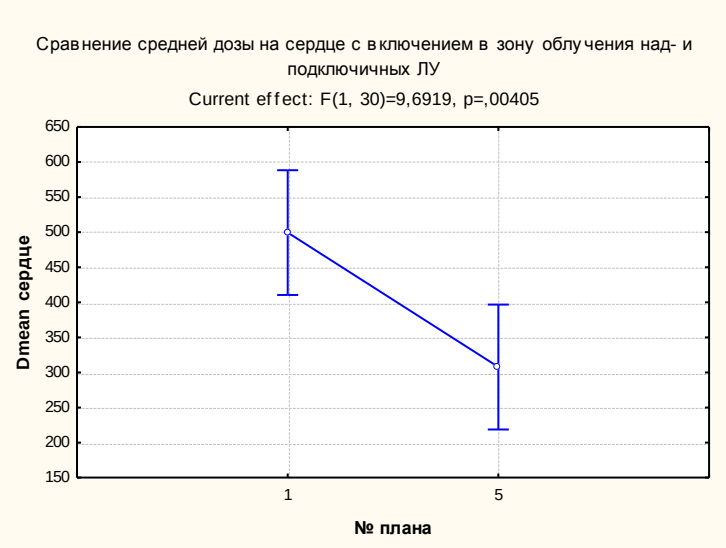

Рис. 31. Сравнение $D_{mean\ сердца}$ методик ССД и СЗД (ptv1,0см) при включении в объём облучения МЖ, подмышечных, над- и подключичных ЛУ

При сравнении $D_{max\ сердца}$ во всех исследуемых вариантах наилучшие результаты были получены в группе СЗД (ptv 0.5 см) без включения ЛУ над- и подключичной группы в объём облучения – 33,69Гр наихудшие – в положении пациенток на животе при включении в объём облучения МЖ и подмышечных ЛУ – 42,85Гр (табл. 4, рис. 32).

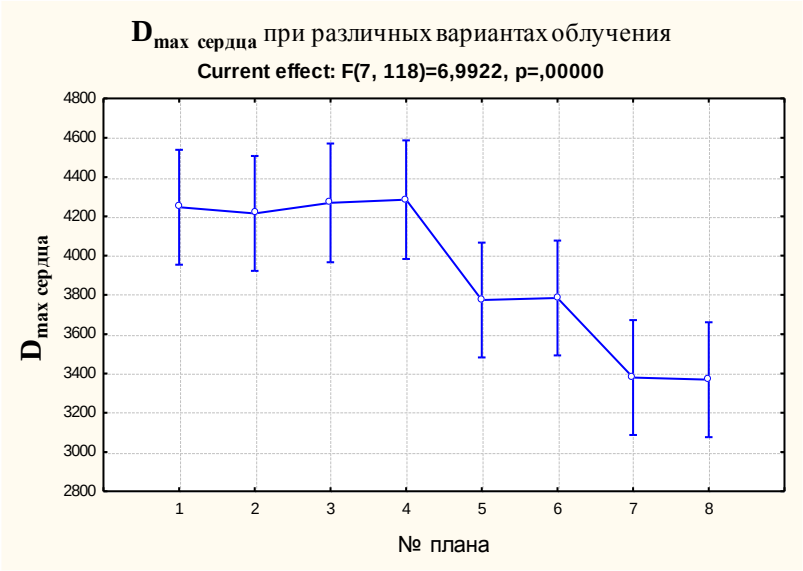

Рис. 32. Сравнение $D_{max\ сердца}$ при различных вариантах облучения.

Максимальные дозы, получаемые сердцем ($D_{max\ сердца}$) во всех исследуемых вариантах

Таблица 4

Группы	Кол-во	Средняя доза, сГр	Медиана сГр	Мин. доза сГр	Макс. доза сГр	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	3909,38	4151,65	1425,0	4617,6	682,61	60,81
ССД + ВФ	20	4246,28	4259,95	3993,8	4398,5	118,62	29,66
ССД - ВФ	20	4214,78	4220,4	3944,4	4389,0	129,69	32,42
ЖСД - AxNod	20	4268,6	4213,1	4035,4	4607,1	176,9	45,68
ЖСД + AxNod	20	4285,03	4246,4	4016,7	4617,6	181,33	46,82
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	3773,93	4120,5	1941,5	4372,3	699,37	174,84
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	3784,24	4092,0	1957,9	4309,5	682,64	170,66
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	3379,44	3720,85	1425,0	4249,7	927,33	231,83
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	3368,67	3663,9	1432,5	4332,6	915,79	228,95

Сравнение $D_{min\ сердца}$ во всех исследуемых вариантах показало, что наилучшие результаты были достигнуты в группе СЗД (ptv 0.5 см) без включения ЛУ над- и подключичной группы в объём облучения – 0,19Гр, наихудшие в позиции на животе при включении в объём облучения подмышечных ЛУ – 1,01Гр (таблица 5, рис. 33).

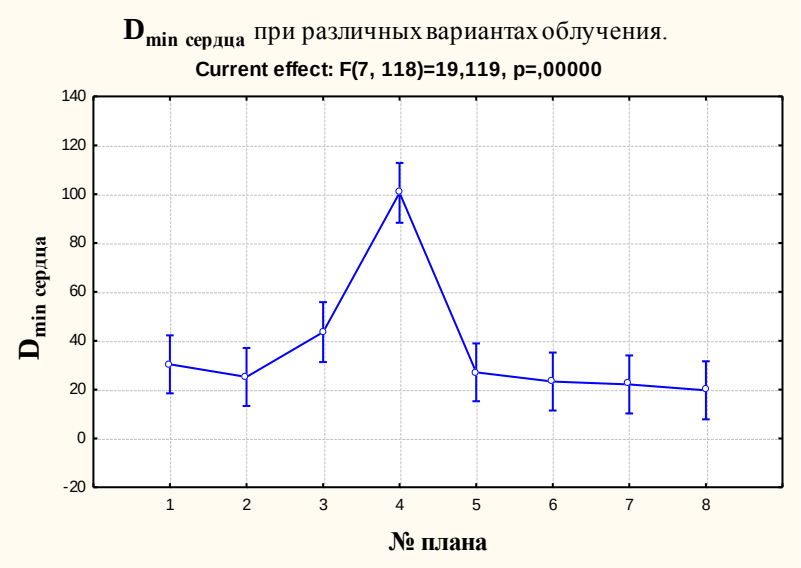

Рис.33. Сравнение $D_{min\ сердца}$ при различных вариантах облучения.

Минимальные дозы, получаемые сердцем ($D_{min\ сердца}$) во всех исследуемых вариантах

Таблица 5

Группы	Кол-во	Средняя доза, сГр	Медиана сГр	Мин. доза сГр	Макс. доза сГр	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	35,91	25,05	12,2	244,4	34,03	3,03
ССД + ВФ	20	30,34	28,15	16,9	49,1	9,17	2,29
ССД - ВФ	20	25,15	22,75	17,3	41,5	7,36	1,84
ЖСД - AxNod	20	43,53	32,1	18,7	203,7	44,93	11,6
ЖСД + AxNod	20	100,56	91,5	47,1	244,4	49,35	12,74
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	27,08	24,55	14,7	46,4	10,13	2,53
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	23,3	22,35	14,8	34,8	6,46	1,616
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	22,12	19,95	12,5	39,9	7,57	1,89
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	19,73	18,45	12,2	29,0	5,06	1,26

Анализ значений доли от объёмов сердца (в %), получивших дозы ≥8,33 Гр ($V_{8,33}$), 12,5Гр ($V_{12,5}$), 16,67Гр ($V_{16,67}$), 20,83Гр ($V_{20,83}$), 25Гр (V_{25}), пересчитанных для режима среднего фракционирования при α/β сердца равное 3, во всех исследуемых вариантах показал наилучшие результаты в планах СЗД (ptv 0.5 см). Причем, получены практические равные результаты в случае включения и без включения над- и подключичных ЛУ в объём облучения (табл. 6-10, рис. 34-38).

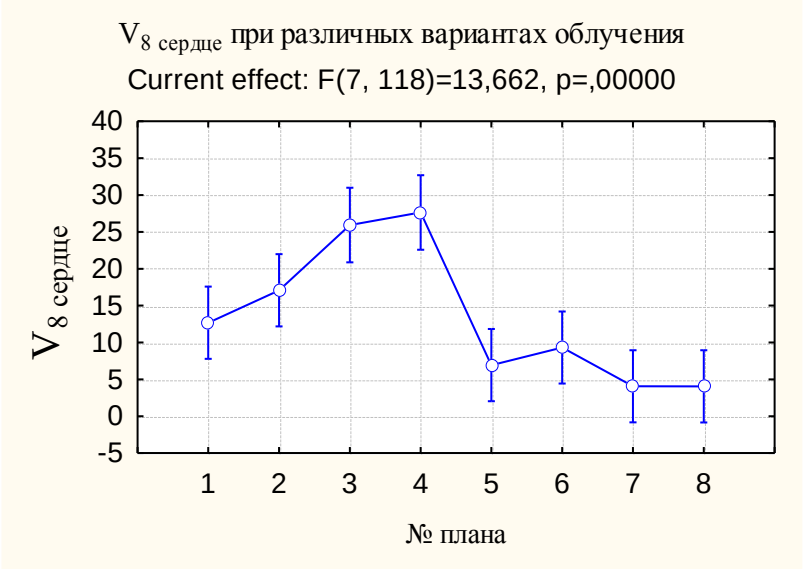

Рис. 34. Сравнение $V_{8,33\ сердце}$ при различных вариантах облучения.

Объём сердца, получивший 8,33 Гр и более ($V_{8сердце}$)
при различных вариантах облучения Таблица 6

Группы	Кол-во	Среднее значение	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	13,25	10,27	0,03	62,1	12,92	1,15
ССД + ВФ	20	12,68	12,01	2,83	20,9	4,84	1,21
ССД - ВФ	20	17,08	12,22	2,76	61,89	15,17	3,79
ЖСД - AxNod	20	25,93	24,33	8,76	51,93	12,53	3,23
ЖСД + AxNod	20	27,64	25,08	10,01	62,1	14,49	3,74
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	6,93	5,9	0,38	19,21	5,53	1,38
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	9,32	6,37	0,4	42,89	10,52	2,63
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	4,06	2,43	0,03	12,34	3,98	0,99
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	4,05	2,47	0,03	12,37	3,94	0,99

Объём сердца, получивший 12,5 Гр и более ($V_{12,5сердце}$)
при различных вариантах облучения Таблица 7

Группы	Кол-во	Среднее знач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	10,7	8,51	0,0	45,19	10,10	0,9
ССД + ВФ	20	10,89	10,49	1,73	18,57	4,46	1,11
ССД - ВФ	20	12,77	10,44	1,72	42,3	9,25	2,31
ЖСД - AxNod	20	21,6	21,31	6,22	41,2	9,92	2,56
ЖСД + AxNod	20	22,26	21,87	8,06	45,19	10,43	2,69
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	5,56	4,36	0,07	16,89	4,95	1,24
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	7,73	4,83	0,08	37,32	9,3	2,32
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	3,11	1,46	0,0	10,51	3,42	0,86
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	3,1	1,46	0,0	10,6	3,41	0,85

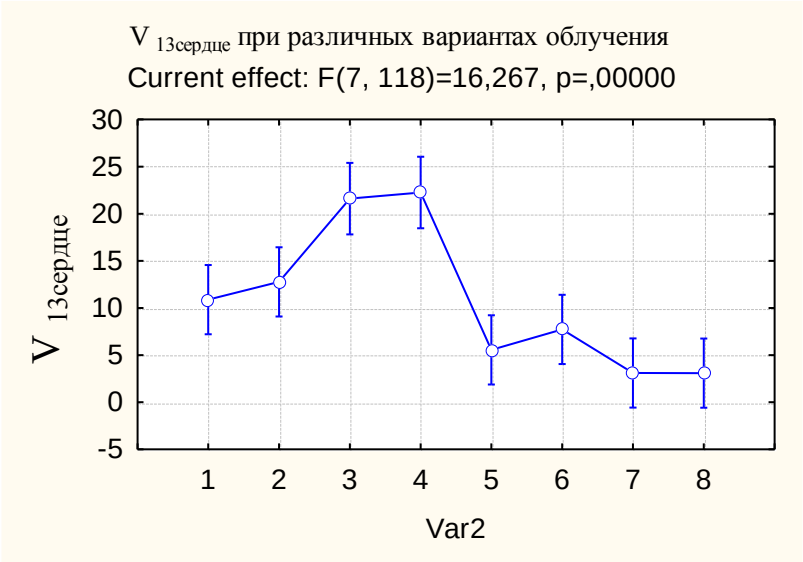

Рис. 35. Сравнение $V_{12,5\ сердце}$ при различных вариантах облучения

Объём сердца, получивший 16,67 Гр и более ($V_{16,67сердце}$)
при различных вариантах облучения Таблица 8

Группы	Кол-во	Сред-нее знач	Меди-ана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	9,21	7,36	0,0	40,32	8,75	0,78
ССД + ВФ	20	9,72	9,43	1,16	17,0	4,17	1,04
ССД - ВФ	20	11,49	9,27	1,15	40,32	8,88	2,22
ЖСД - AxNod	20	18,38	17,95	5,02	30,82	8,06	2,08
ЖСД + AxNod	20	18,91	18,46	6,14	36,2	8,60	2,22
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	4,74	3,41	0,01	15,37	4,46	1,11
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	6,59	3,85	0,01	32,16	8,14	2,03
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	2,53	0,95	0,0	9,34	3,02	0,76
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	2,51	0,96	0,0	9,44	3,02	0,76

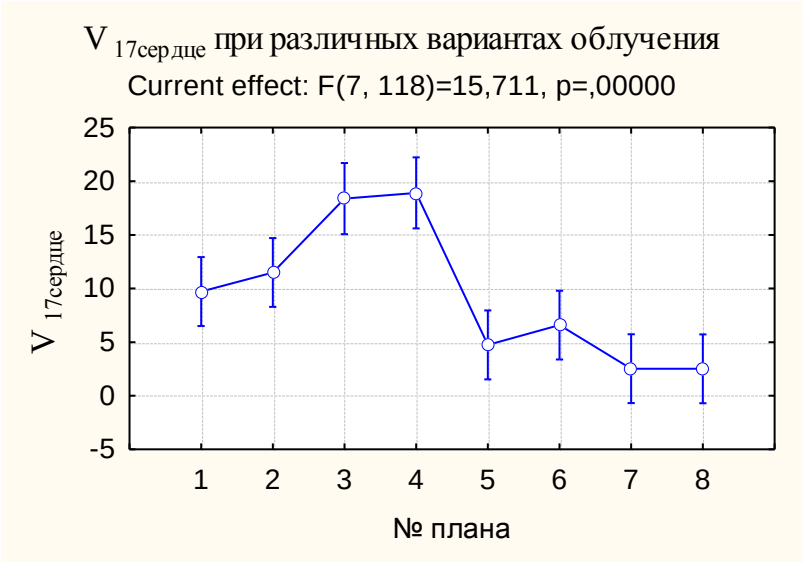

Рис. 36. Сравнение $V_{16,67сердце}$ при различных вариантах облучения.

Объём сердца, получивший 20,83 Гр и более ($V_{20,83сердце}$)
при различных вариантах облучения Таблица 9

Группы	Кол-во	Среднее знач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	7,80	6,44	0,0	38,13	7,29	0,65
ССД + ВФ	20	8,77	8,45	0,78	15,72	3,92	0,98
ССД - ВФ	20	10,45	8,31	0,78	38,13	8,46	2,11
ЖСД - AxNod	20	15,09	15,38	4,16	25,99	6,37	1,64
ЖСД + AxNod	20	15,33	15,58	4,9	24,06	6,17	1,59
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	4,08	2,72	0,0	14,16	4,08	1,02
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	5,49	3,12	0,0	24,85	6,57	1,64
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	2,08	0,61	0,0	8,38	2,69	0,67
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	2,07	0,63	0,0	8,5	2,7	0,67

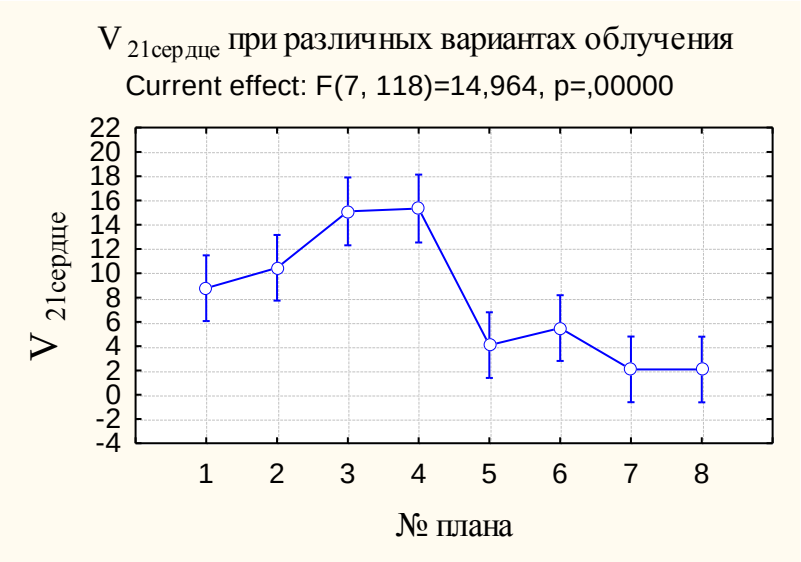

Рис. 37. Сравнение $V_{20,83сердце}$ при различных вариантах облучения.

Объём сердца, получивший 25,0 Гр и более ($V_{25сердце}$)
при различных вариантах облучения Таблица 10

Группы	Кол-во	Сред-нее знач	Меди-ана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	6,67	5,54	0,0	35,71	6,33	0,56
ССД + ВФ	20	7,91	7,53	0,51	14,58	3,68	0,92
ССД - ВФ	20	9,49	7,41	0,51	35,71	8,00	2,0
ЖСД - AxNod	20	12,69	12,98	3,88	21,01	4,86	1,25
ЖСД + AxNod	20	12,82	12,8	3,4	25,83	5,81	1,5
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	3,49	2,14	0,0	13,02	3,72	0,93
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	4,25	2,50	0,0	15,95	4,89	1,22
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	1,71	0,37	0,0	7,49	2,37	0,59
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	1,71	0,38	0,0	7,65	2,39	0,59

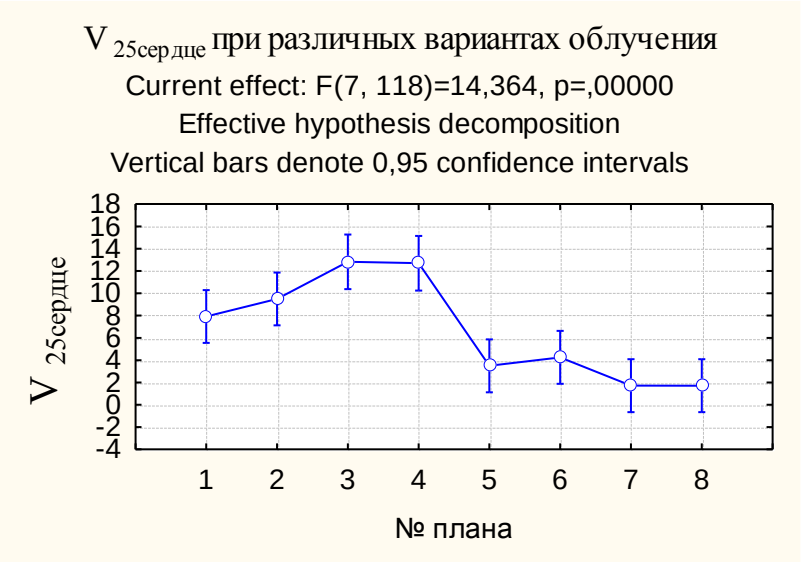

Рис. 38. Сравнение $V_{25сердце}$ при различных вариантах облучения.

Анализ значений $V_{8,33сердце}$, $V_{12,5сердце}$, $V_{16,67сердце}$, $V_{20,83сердце}$, $V_{25,0сердце}$ во всех рассчитанных планах ЛТ выявил наименьшие (практические равные) значения при использовании методики СЗД (ptv 0,5 см) и в случае включения в объём облучения только МЖ и аксиллярных ЛУ и в случае добавления к облучаемым объёмам «верхней фигуры» (Табл. 11).

Среднее значение $V_{8,33сердце}$, $V_{12,5сердце}$, $V_{16,67сердце}$, $V_{20,83сердце}$, $V_{25,0сердце}$ при различных вариантах облучения Таблица 11

Heart α/β 3	**V 8,33**	**V 12,5**	**V 16,67**	**V 20,83**	**V 25,00**
Все серии КТ-сканирования	13,25	10,70	9,21	7,80	6,67
ССД + ВФ	12,67	10,88	9,71	8,77	7,91
ССД - ВФ	17,08	12,77	11,49	10,45	9,49
ЖСД - AxNod	25,93	21,60	18,38	15,09	12,69
ЖСД + AxNod	27,63	22,26	18,91	15,33	12,82
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	6,93	5,55	4,74	4,08	3,49
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	9,32	7,72	6,59	5,49	4,25
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	4,06	3,11	2,52	2,08	1,72
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	4,05	3,09	2,51	2,08	1,72

Анализ значений $V_{25\ сердце}$ (одного из основных параметров, определенных нами для оценки кардиотоксичности в задачах данного исследования) выявил закономерности аналогичные таковым при анализе $D_{max\ сердце}$ и $D_{mean\ сердце}$: при включении в объём облучения МЖ и аксиллярных ЛУ наихудшие результаты получены в методике ЖСД, наилучшие – в методике СЗД (ptv1,0см), p=0,00153*. (Табл. 11, рис. 39).

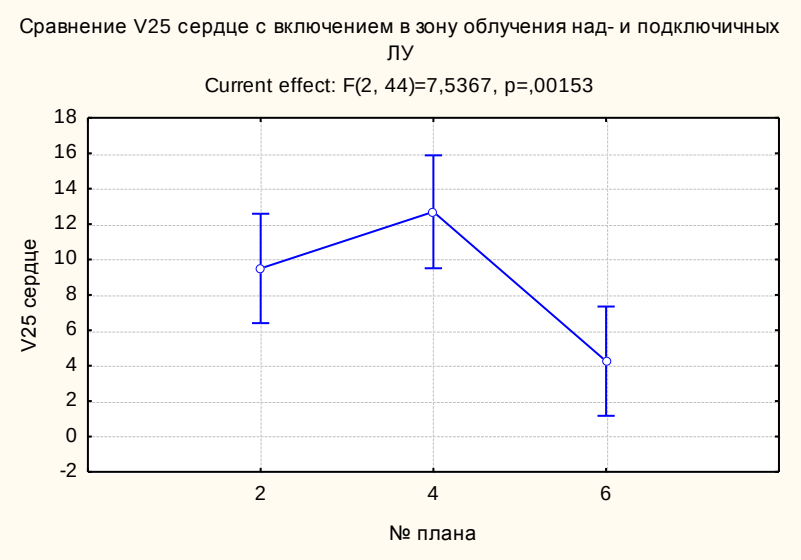

Рис. 39. Сравнение $V_{25сердце}$ методик ССД, СЗД (ptv1,0см) и ЖСД при включении в объём облучения МЖ и аксиллярных ЛУ.

При сравнении $V_{25сердце}$ (в случае включения в облучаемый объём МЖ, подмышечных, над- и подключичных ЛУ) преимущество методики СЗД (ptv1,0см) над ССД оставалось неизменным. Эти различия были статистически значимы p=0,00205* (Табл. 11, рис. 40).

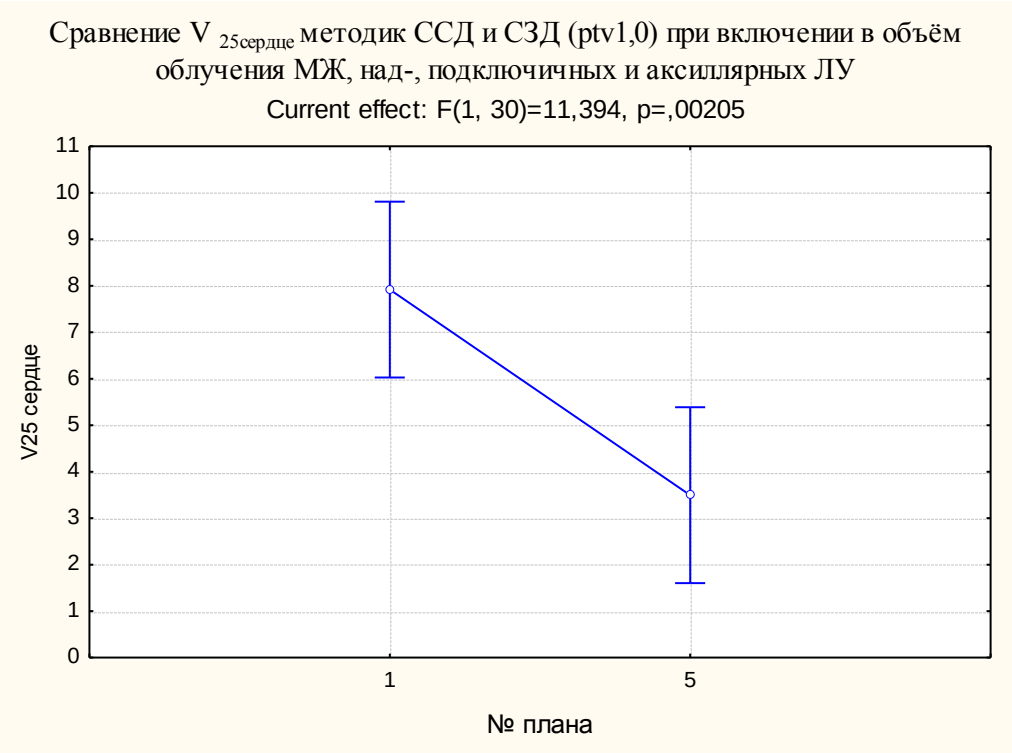

Рис. 40. Сравнение V $_{25сердце}$ методик ССД и СЗД (ptv1,0) при включении в объём облучения МЖ, над-, подключичных и аксиллярных ЛУ.

При оконтуривании левой передней нисходящей коронарной артерии на КТ-срезах, полученных во всех трех сериях сканирования, средний оконтуренный объём составил 1,76 см^3, минимальный – 0,77 см^3, максимальный – 3,03 см^3 (стандартное отклонение – 0,46).

При оконтуривании левой передней нисходящей коронарной артерии на КТ-срезах, полученных в положении пациенток лёжа на спине в условиях свободного дыхания, средний оконтуренный объём составил 1,68 см^3; минимальный – 0,97 см^3, максимальный – 2,39 см^3 (стандартное отклонение – 0,41).

При оконтуривании левой передней нисходящей коронарной артерии на КТ-срезах, полученных в положении пациенток на спине на фоне активного управления задержкой дыхания, средний оконтуренный объём составил 1,76 см^3; минимальный – 0,7 см^3, максимальный – 2,39 см^3 (стандартное отклонение – 0,48).

При оконтуривании левой передней нисходящей коронарной артерии на КТ-срезах, полученных в положении пациенток на животе на фоне свободного дыха-

ния, средний оконтуренный объём составил 1,82 см^3; минимальный – 0,88 см^3, максимальный – 3,02 см^3 (стандартное отклонение – 0,52), (табл. 12).

Объём левой передней нисходящей коронарной артерии, оконтуренный на трех сериях КТ-сканирования Таблица 12

Группы	Кол-во	Средний объём см^3	Медиана см^3	Мин. объём см^3	Макс. объём см^3	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	60	1,76	1,9	0,77	3,03	0,46	0,041
КТ-сканы на свободном дыхании в положении на спине	20	1,68	1,56	0,97	2,39	0,41	0,10
КТ-сканы на свободном дыхании в положении на животе	20	1,82	1,87	0,88	3,02	0,52	0,13
КТ-сканы на задержке дыхания в положении на спине	20	1,76	1,95	0,7	2,39	0,48	0,12

Для $D_{meanLAD}$, D_{maxLAD} были получены результаты схожие с результатами для $D_{max\ сердце}$, $D_{mean\ сердце}$, $V_{25сердце}$ – достоверно более низкие дозы на левую переднюю нисходящую артерию приходятся в положении пациенток лежа на спине на фоне активного управления дыханием по сравнению с положением пациенток на спине на фоне свободного дыхания и положением пациенток на животе, в случае, если не облучаются над- и подключичные ЛУ (p=,00088), (таб. 13). При включении в поля облучения над- и подключичных ЛУ, также было отмечено преимущество методики СЗД над ССД (p=0,03260), (табл. 13-15).

Средние дозы, получаемые левой передней нисходящей коронарной артерии ($D_{mean\ LAD}$) во всех исследуемых вариантах

Таблица 13

Группы	Кол-во	Средняя доза сГр	Медиана сГр	Мин. доза сГр	Макс. доза сГр	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	160	1669,56	1852,4	212,0	3671,2	883,97	78,75
ССД + ВФ	20	1989,33	2131,7	737,5	2826,7	626,12	156,53
ССД - ВФ	20	1955,69	2076,25	735,30	2817,8	615,42	153,85
ЖСД - AxNod	20	2309,4	2334,4	1170,0	3172,6	576,67	148,9
ЖСД + AxNod	20	2418,63	2394,2	1305,3	3244,6	595,79	153,83
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	1388,45	1306,75	314,2	3671,2	870,92	217,73
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	1380,85	1291,5	335,7	3655,7	855,01	213,75
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	988,87	743,4	212,0	3271,7	804,1	201,02
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	1012,06	749,35	216,0	3359,4	817,12	204,28

Средние дозы, получаемые левой передней нисходящей коронарной артерии ($D_{max\ LAD}$) во всех исследуемых вариантах

Таблица 14

Группы	Кол-во	Средняя доза сГр	Медиана сГр	МинДоза сГр	МаксДоза сГр	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	3562,23	3972,6	593,8	4363,8,	310,94	249,8
ССД + ВФ	20	4073,16	4196,2	3411	4363,8	285,5	71,37
ССД - ВФ	20	4034,5	4155,0	3457,9	4340,9	271,13	67,78
ЖСД - AxNod	20	4174,08	4142,4	3817,6	4523,0	189,01	48,8
ЖСД + AxNod	20	4188,44	4126,5	3827,8	4553,5	196,47	50,73
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	3353,23	3845,25	1173,6	4321,51	986,3	234,7
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	3312,57	3836,15	1162,40	4266,8	1052,527	263,13
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	2684,68	2913,05	602,1	4181,9	1306,24	326,5
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	2690,79	2880,10	593,8	4238,8	1305,32	326,3

Средние дозы, получаемые левой передней нисходящей коронарной артерии ($D_{min\ LAD}$) во всех исследуемых вариантах

Таблица 15

Группы	Кол-во	Средняя доза сГр	Медиана сГр	МинДоза сГр	МаксДоза сГр	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	202,75	150,2	0,0	1005,8	154,0	13,72
ССД + ВФ	20	177,33	184,2	112,5	303,3	49,67	12,42
ССД - ВФ	20	198,18	155,65	128,8	347,3	71,82	17,96
ЖСД - AxNod	20	270,46	241,3	0,0	866,3	206,42	53,3
ЖСД + AxNod	20	409,78	337,7	0,0	1005,8	270,19	69,76
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	158,52	132,3	77,3	385,2	80,0	20,0
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	168,23	145,3	65,9	306,1	73,32	18,33
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	125,93	112,85	59,4	311,1	63,3	15,82
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	130,75	123,0	57,3	238,1	54,62	13,65

Сравнение всех показателей, определенных нами в задачах исследования как основных для оценки кардиотоксичности ($D_{max\ сердце}$, $D_{mean\ сердце}$, $V_{25\ сердце}$, D_{maxLAD}, $D_{meanLAD}$ (при $\alpha/\beta=3$)), показало, что минимальные значения зарегистрированы в случае использования методики СЗД (ptv 1,0 см) при включении в зону облучения МЖ и только подмышечных ЛУ (Табл. 16).

Значения $D_{max\ сердце}$, $D_{mean\ сердце}$, $V_{25\ сердце}$, D_{maxLAD}, $D_{meanLAD}$ (при α/β=3) методик ССД, ЖСД и СЗД (ptv 1.0 см) при облучении МЖ и аксиллярных ЛУ Таблица 16

Показатель	ССД	ЖСД	СЗД	P-value
$D_{max\ сердце,\ Гр}$	42,14	42,85	37,84	p=0,00194*
$D_{mean\ сердце,\ Гр}$	4,97	9,06	3,13	p=0,00000**
$V_{25\ сердце}$	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, подмышечных, над- и подключичных ЛУ наилучшие показатели выявлены в методике СЗД (сравнивались только методики ССД и СЗД из-за технической неосуществимости облучения над- и подключичных ЛУ в положении пациенток лежа на животе) (табл. 17).

Значения $D_{max\ сердце}$, $D_{mean\ сердце}$, $V_{25\ сердце}$, D_{maxLAD}, $D_{meanLAD}$ (при α/β=3) методик ССД и СЗД (ptv 1.0 см) при облучении МЖ, надключичных подключичных и аксиллярных ЛУ Таблица 17

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_{maxLAD} Гр	40,73	33,53	p=0,00307
$D_{meanLAD}$ Гр	19,89	13,88	p=0,03260*

3.2. ДОЗО-ОБЪЁМНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕВОГО ЛЕГКОГО

Для ипсилатерального легкого были рассчитаны: оконтуренный объём критической структуры, средняя доза, получаемая ипсилатеральным легким ($D_{mean\ легкое}$), максимальная доза, получаемая ипсилатеральным легким ($D_{max\ легкое}$), минимальная доза, получаемая ипсилатеральным легким ($D_{min\ легкое}$), а также доля от объёмов ипсилатерального легкого, получивших дозы ≥9,2Гр ($V_{9,2легкое}$), 13,76Гр ($V_{13,76легкое}$), 18,35Гр ($V_{18,35легкое}$), 22,94Гр ($V_{22,94легкое}$), 27,52Гр ($V_{27,52легкое}$) (α/β=9, ранние пульмониты). А также процент от объёмов, получивших дозы ≥8,33Гр ($V_{8,33легкое}$), 12,5Гр ($V_{12,5легкое}$), 16,67Гр ($V_{16,67легкое}$), 20,83Гр ($V_{20,83легкое}$), 25Гр ($V_{25легкое}$) (при α/β= 3, поздние осложнения – пневмофиброз).Средний объём легкого в позиции на спине на свободном дыхании составил 1236,6 см^3, на животе на свободном дыхании – 1233,6 см^3, на задержке дыхания в положении на спине - 2251,8 см^3, (табл. 17, рис. 41).

В соответствии с задачами настоящего исследования $D_{max\ легкое}$, $D_{mean\ легкое}$, $V_{25,00}$ (α/β=3 пневмофиброз), $V_{27,52}$ (α/β=9 пульмонит) были определены как основные параметры оценки пульмонотоксичности в рамках проведённой работы.

Оконтуренный объём левого легкого
на трех сериях КТ-сканирования Таблица 18

группы	Кол-во	Средний объём, см^3	Медиана см^3	Мин.объём см^3	Макс. объём см^3	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	60	1751,57	1658,12	757,10	2923,84	600,43	53,49
КТ-сканы на свободном дыхании в положении на спине	20	1236,64	1233,56	757,10	1795,34	249,97	62,49
КТ-сканы на свободном дыхании в положении на животе	20	1233,66	1264,1	884,58	1680,76	226,56	58,49
КТ-сканы на задержке дыхания в положении на спине	20	2251,8	2318,33	1521,92	2923,84	391,71	97,92

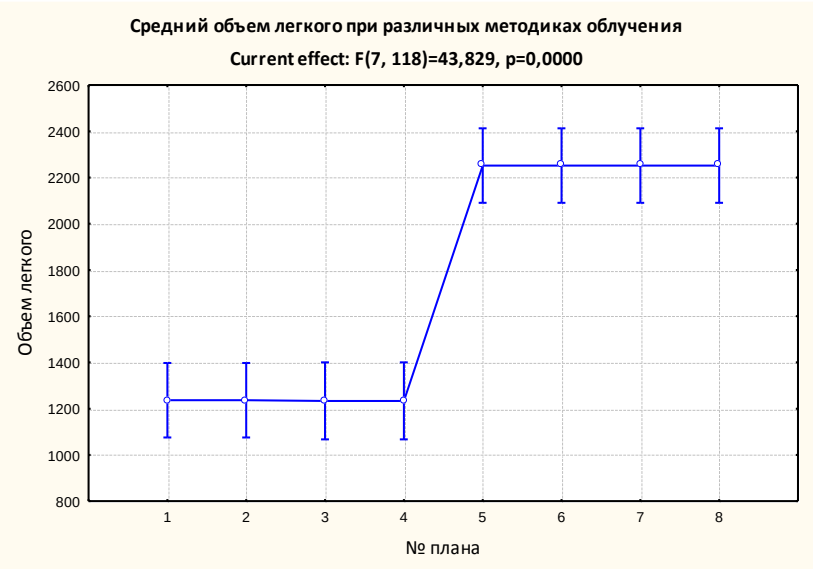

Рис. 41. Средний объём левого легкого при различных методиках облучения.

При оценке $D_{min\ легкое}$ во всех исследуемых вариантах наименьшие значения были получены в группе ЖСД без включения ЛУ подмышечной группы в объём облучения – 0,9 Гр, наибольшие – в положении пациенток на спине на фоне свободного дыхания при включении в объём облучения над-и подключичных ЛУ – 2,3Гр (табл. 19).

Минимальные дозы, получаемые левым легким ($D_{min\ легкое}$) во всех исследуемых вариантах

Таблица 19

группы	Кол-во	Средняя доза, сГр	Меди-ана сГр	Мин. Доза сГр	Макс. Доза сГр	Std.Dev.	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	15,26	16,45	2,0	41,3	4.43	1.18
ССД + ВФ	20	23,03	22,55	14,8	41,3	6,86	1,71
ССД - ВФ	20	17,32	16,2	12,1	30,9	4,78	1,19
ЖСД - AxNod	20	9,74	9,3	2,0	21,6	5,55	1,43
ЖСД + AxNod	20	20,41	19,9	11,5	34,5	5,99	1,54
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	14,55	14,1	5,0	25,3	5,86	1,46
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	15,08	13,8	10,2	27,6	4,52	1,13
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	13,02	12.86	4.3	24.86	4.53	1.08
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	12,96	12,45	7,3	24,3	4,39	1,09

При анализе $D_{max\ легкое}$ во всех исследуемых вариантах наименьшие значения были зарегистрированы в группе ЖСД без включения ЛУ подмышечной группы в объём облучения – 42,11Гр, наибольшие - в положении пациенток на спине на фоне свободного дыхания при включении в объём облучения над-и подключичных ЛУ – 43,8Гр (Табл.20).

Максимальные дозы, получаемые левым легким ($D_{max\ легкое}$)
во всех исследуемых вариантах Таблица 20

Группы	Кол-во	Средняя доза, сГр	Медиана сГр	Мин. Доза сГр	Макс. Доза сГр	Std.Dev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	4335.52	4326,25	4126,40	4531,2	105,3	32,92
ССД + ВФ	20	4380,0	4402,05	4151,8	4498,6	89,41	22,35
ССД - ВФ	20	4370,3	4415,25	4145,2	4539,7	103,53	25,88
ЖСД - AxNod	20	4211,12	4169,4	3931,3	4544,3	181,7	46,91
ЖСД + AxNod	20	4331,65	4314,3	4087,9	4565,3	158,72	40,98
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	4361,02	4387,35	4178,2	4542,4	101,94	25,49
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	4357,76	4371,95	4163,6	4514,7	95,09	23,77
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	4345.03	4365.32	4144.61	4538.02	102.3	24.65
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	4330,48	4343.3	4134,9	4519,2	110,38	27,59

При оценке $D_{mean\ легкое}$ во всех исследуемых вариантах наименьшие результаты были получены в группе ЖСД без включения ЛУ подмышечной группы в объём облучения – 4,12Гр, наибольшие – в положении пациенток на спине на фоне свободного дыхания при включении в объём облучения над-и подключичных ЛУ – 11,72Гр (Табл. 21, рис. 42).

Рис. 42. $D_{mean\ легкое}$ при различных вариантах облучения

Средние дозы, получаемые левым легким ($D_{mean\ легкое}$)
во всех исследуемых вариантах Таблица 21

группы	Кол-во	Средняя доза, сГр	Медиана сГр	Мин. Доза сГр	Макс. Доза сГр	Std.Dev.	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	906,94	892,8	122,4	1674,3	290,76	25,9
ССД + ВФ	20	1172,07	1163,6	793,5	1615,0	218,97	54,74
ССД - ВФ	20	1040,42	1023,7	707,9	1394,8	173,89	43,47
ЖСД - AxNod	20	412,11	419,8	122,4	603,5	144,41	37,28
ЖСД + AxNod	20	742,0	713,9	535,4	901,9	119,65	30,89
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	1085,53	1008,5	792,5	1674,3	241,17	60,29
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	1011,33	921,8	795,1	1523,3	202,97	50,74
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	905,86	845,4	696,4	1409,0	208,97	52,24
АВС-ЛУ ptv 0,5cm	20	844,96	770,95	648,4	1309,6	186,26	46,56

Анализ планов методик ССД, СЗД (ptv 1.0 см) и ЖСД, в случае включения в зону облучения МЖ и аксиллярных ЛУ наименьшие значения $D_{mean\ легкое}$ зафиксированы в положении пациенток на животе на фоне свободного дыхания (p=0,00002**), (Табл. 21, рис. 43).

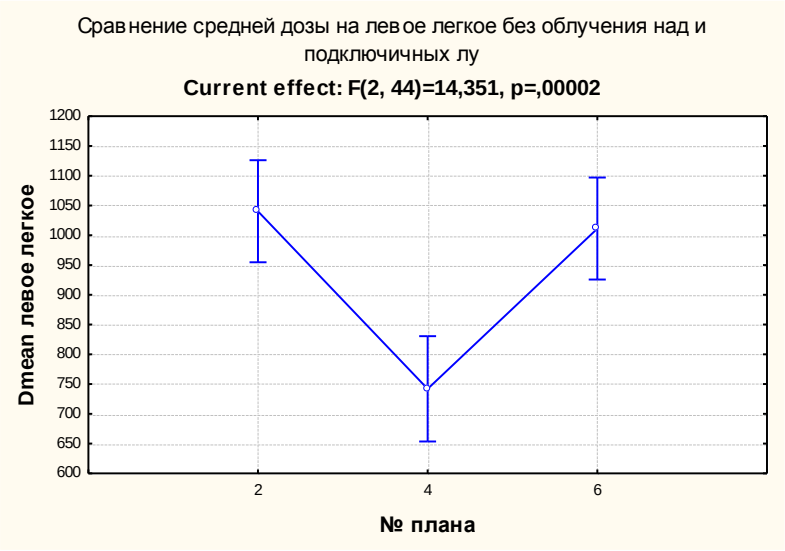

Рис. 43. Сравнение $D_{mean\ легкое}$ методик ССД, СЗД (ptv 1.0 см) и ЖСД, в случае включения в зону облучения МЖ и аксиллярных ЛУ.

Анализ $D_{mean\ легкое}$ и $D_{max\ легкое}$ в планах ССД и СЗД, когда в зону облучения входили над- и подключичные ЛУ (сравнивали ССД и СЗД (ptv 1.0 см) методики, из-за технической невозможности провести облучение над- подключичных ЛУ в положении на животе), не показал значимых различий (p=0,296), (Табл. 21, рис. 44).

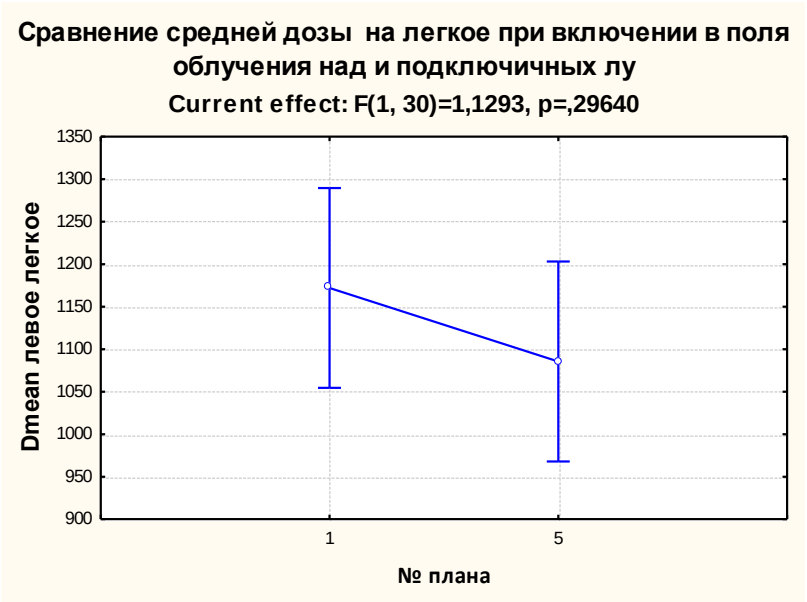

Рис. 44. Сравнение $D_{mean\ легкое}$ методик ССД и СЗД (ptv 1.0 см) в случае включения в зону облучения МЖ, над-, подключичных и аксиллярных ЛУ.

Анализ значений объёмов левого легкого, получивших дозы ≥9,2Гр ($V_{9,2легкое}$), 13,76Гр ($V_{13,76легкое}$), 18,35Гр ($V_{18,35легкое}$), 22,94Гр ($V_{22,94легкое}$), 27,52Гр ($V_{27,52легкое}$) (α/β=9, ранние пульмониты). А также процентов от объёмов, получивших дозы ≥8,33Гр ($V_{8,33легкое}$), 12,5Гр ($V_{12,5легкое}$), 16,67Гр ($V_{16,67легкое}$), 20,83Гр ($V_{20,83легкое}$), 25Гр ($V_{25легкое}$) (при α/β= 3, поздние осложнения – пневмофиброз) во всех исследуемых вариантах показал наилучшие результаты в планах ЖСД без включения в объём облучения подмышечных ЛУ. Наихудшие результаты получены для методики ССД при включении в объём облучения над- и подключичных ЛУ (табл. 22-33).

Объём левого легкого, получившего 9,2 Гр
и более ($V_{9,2легкое}$) при различных вариантах облучения Таблица 22

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	26,16	26,44	2,64	46,66	8,45	0,75
ССД + ВФ	20	34,0	33,57	23,55	46,66	6,11	1,52
ССД - ВФ	20	28,98	29,11	16,56	38,42	5,01	1,25
ЖСД - AxNod	20	11,877	11,330	2,64	23,530	6,236	1,614
ЖСД + AxNod	20	21,45	21,91	10,55	31,39	5,162	1,33
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	31,59	30,02	22,67	46,03	6,38	1,59
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	28,89	26,93	22,19	41,74	5,30	1,32
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	26,83	24,94	20,68	40,51	5,78	1,44
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	24,49	23,18	18,47	37,12	5,08	1,27

Объём левого легкого, получившего 13,76 Гр
и более $V_{13,76\ легкое}$ при различных вариантах облучения Таблица 23

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	22,46	22,71	1,96	42,66	8,19	0,72
ССД + ВФ	20	29,80	29,28	19,81	42,66	5,975	1,49
ССД - ВФ	20	25,86	25,32	16,93	35,37	4,42	1,10
ЖСД - AxNod	20	8,23	8,35	1,96	13,8	3,72	0,96
ЖСД + AxNod	20	17,74	16,7	9,52	36,46	6,18	1,59
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	27,58	26,16	19,13	41,78	6,21	1,55
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	25,43	23,46	19,24	38,0	5,25	1,31
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	22,75	20,73	16,99	36,12	5,56	1,39
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	21,08	19,45	15,63	33,17	4,93	1,23

Объём левого легкого, получившего 18,35 Гр
и более $V_{18,35\ легкое}$) при различных вариантах облучения Таблица 24

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	19,76	20,04	1,52	39,14	7,98	0,71
ССД + ВФ	20	26,84	26,15	16,99	39,14	5,87	1,46
ССД - ВФ	20	23,57	23,06	15,09	33,15	4,35	1,08
ЖСД - AxNod	20	5,83	6,2	1,52	12,43	2,89	0,74
ЖСД + AxNod	20	13,9	12,82	6,53	24,99	4,23	1,09
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	24,84	23,47	16,86	38,8	6,04	1,51
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	23,07	21,06	17,35	35,38	5,17	1,29
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	20,02	17,86	14,61	32,99	5,35	1,33
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	18,77	17,02	13,73	30,46	4,80	1,2

Объём левого легкого, получившего 22,94 Гр
и более $V_{22,94\ легкое}$) при различных вариантах облучения Таблица 25

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	160	17,47	17,72	1,18	36,28	7,73	1,13
ССД + ВФ	20	24,22	23,58	14,61	35,62	5,64	1,41
ССД - ВФ	20	21,6	21,09	13,46	31,16	4,32	1,07
ЖСД - AxNod	20	4,69	4,93	1,18	11,23	2,59	0,66
ЖСД + AxNod	20	11,06	11,0	4,83	16,5	2,79	0,7
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	22,53	21,12	14,9	36,28	5,89	1,47
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	19,82	18,22	2,85	33,18	6,8	1,7
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	17,76	15,56	12,63	30,26	5,15	1,24
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	16,86	15,03	12,12	28,1	4,67	1,167

Объём левого легкого, получившего 27,52 Гр
и более $V_{27,52\ легкое}$ при различных вариантах облучения Таблица 26

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	15,64	15,71	0,89	33,72	7,19	0,64
ССД + ВФ	20	21,64	21,02	12,26	32,2	5,4	1,35
ССД - ВФ	20	19,6	19,14	11,75	29,0	4,28	1,07
ЖСД - AxNod	20	3,87	4,01	0,89	10,0	2,34	0,6
ЖСД + AxNod	20	9,19	9,01	3,59	14,0	2,57	0,66
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	20,17	18,61	12,95	33,72	5,72	1,43
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	19,0	17,0	13,67	30,94	5,03	1,25
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	15,54	13,54	10,66	27,5	4,92	1,23
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	14,94	13,18	10,5	25,66	4,51	1,12

Средние значения $V_{9,2легкое,}$ $V_{13,76легкое}$, $V_{18,35легкое}$, $V_{22,94легкое}$, $V_{27,52легкое}$ при различных вариантах облучения Таблица 27

Pulm α/β 9 Ранние пульмониты	**V 9,2**	**V 13,76**	**V 18,35**	**V 22,94**	**V 27,52**
ССД + ВФ	34,0	29,80	26,84	24,22	21,64
ССД - ВФ	28,98	25,86	23,57	21,60	19,6
ЖСД - AxNod	21,45	17,74	13,9	11,06	9,19
ЖСД + AxNod	11,88	8,23	5,83	4,69	3,87
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	31,59	27,58	24,84	22,52	20,17
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	28,89	25,43	23,07	19,81	19,01
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	26,83	22,75	20,02	17,75	15,54
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	24,49	21,08	18,77	16,85	14,94

Объём левого легкого, получившего 8,33 Гр и более ($V_{8,33\ легкое}$) при различных вариантах облучения Таблица 28

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	27,24	27,48	2,81	47,57	8,63	0,76
ССД + ВФ	20	35,02	34,66	24,47	47,57	6,11	1,52
ССД - ВФ	20	28,78	30,07	7,73	39,17	7,22	1,80
ЖСД - AxNod	20	12,63	11,81	2,81	24,97	6,73	1,73
ЖСД + AxNod	20	24,7	23,98	17,24	38,14	5,80	1,49
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	32,62	31,02	23,66	47,13	6,41	1,60
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	29,80	27,98	22,99	42,73	5,29	1,32
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	27,89	26,02	21,69	41,63	5,82	1,45
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	25,39	24,17	19,25	38,12	5,10	1,27

Объём левого легкого, получившего 12,5 Гр и более $V_{12,5\ легкое}$ (α/β= 9, пульмонит) при различных вариантах облучения Таблица 29

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	23,32	23,53	2,12	43,65	8,13	0,72
ССД + ВФ	20	30,86	30,28	20,67	43,65	6,06	1,51
ССД - ВФ	20	26,62	26,16	17,53	36,08	4,44	1,11
ЖСД - AxNod	20	9,23	9,42	2,12	15,38	4,352	1,12
ЖСД + AxNod	20	18,40	17,9	10,82	28,73	4,57	1,18
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	28,5	27,04	19,91	42,75	6,25	1,56
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	26,21	24,26	19,89	38,88	5,27	1,31
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	23,68	21,68	17,82	37,14	5,62	1,4
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	21,86	20,26	16,27	34,09	4,97	1,24

Объём левого легкого, получившего 16,67 Гр и более $V_{27,52\ легкое}$ при различных вариантах облучения Таблица 30

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	20,55	20,66	1,66	40,43	8,05	0,71
ССД + ВФ	20	27,87	27,20	17,96	40,43	5,95	1,48
ССД - ВФ	20	24,35	23,82	15,72	33,92	4,375	1,09
ЖСД - AxNod	20	6,48	6,81	1,66	12,9	3,06	0,78
ЖСД + AxNod	20	14,32	14,6	7,42	20,33	3,093	0,79
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	25,77	24,38	17,65	39,81	6,1	1,52
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	23,87	21,87	17,99	36,26	5,19	1,29
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	20,92	18,82	15,41	34,06	5,42	1,35
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	19,55	17,84	14,37	31,39	4,85	1,21

Объём левого легкого, получившего 20,83 Гр
и более $V_{20,83\ легкое}$ при различных вариантах облучения Таблица 31

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	18,53	18,84	1,33	37,42	7,80	0,69
ССД + ВФ	20	25,40	24,73	15,68	37,24	5,75	1,43
ССД - ВФ	20	22,49	21,96	14,2	32,07	4,33	1,08
ЖСД - AxNod	20	5,14	5,32	1,33	11,78	2,72	0,70
ЖСД + AxNod	20	11,98	11,81	5,53	17,65	2,86	0,73
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	23,57	22,19	15,79	37,42	5,96	1,49
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	21,97	19,96	16,48	34,17	5,13	1,28
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	18,77	16,55	13,5	31,49	5,24	1,311
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	17,71	15,91	12,84	29,17	4,73	1,18

Объём левого легкого, получившего 25 Гр
и более $V_{25легкое}$ при различных вариантах облучения Таблица 32

Группы	Кол-во	СреднЗнач	Медиана	МинЗнач	МаксЗнач	StdDev	Standard
Все серии КТ-сканирования	**160**	16,74	16,87	1,05	35,16	7,45	0,66
ССД + ВФ	20	23,07	22,41	13,57	34,07	5,52	1,38
ССД - ВФ	20	20,72	20,23	12,73	30,24	4,30	1,07
ЖСД - AxNod	20	4,30	4,48	1,05	10,7	2,48	0,64
ЖСД + AxNod	20	10,19	10,09	4,25	15,41	2,7	0,69
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	20	21,49	20,04	14,03	35,16	5,82	1,45
СЗД - ВФ ptv 1.0cm	20	20,17	18,17	14,82	32,2	5,08	1,27
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	20	16,77	14,64	11,76	29,05	5,05	1,26
СЗД - ВФ ptv 0,5 cm	20	16,01	14,20	11,41	27,04	4,60	1,15

Средние значения $V_{8,33легкое}$, $V_{12,5легкое}$, $V_{16,67легкое}$, $V_{20,83\ легкое}$, $V_{25\ легкое}$ (α/β=3, пневмофиброз) при различных вариантах облучения Таблица 33

Pulm α/β 3.1 Lung fibrosis	**V 8**	**V 13**	**V 17**	**V 21**	**V 25**
ССД + ВФ	35,02	30,86	27,87	25,40	23,07
ССД - ВФ	28,77	26,62	24,35	22,49	20,72
ЖСД - AxNod	12,63	9,23	6,49	5,14	4,30
ЖСД + AxNod	24,7	18,4	14,32	11,98	10,19
СЗД + ВФ ptv 1.0cm	32,62	28,50	25,77	23,57	21,49
СЗД – ВФ ptv 1.0cm	29,80	26,21	23,87	21,97	20,17
СЗД + ВФ ptv 0,5 cm	27,89	23,68	20,92	18,77	16,77
СЗД – ВФ ptv 0,5 cm	25,39	21,86	19,55	17,71	16,01

Сравнение значений $D_{mean\ легкое}$, $D_{meax\ легкое,}$ $V_{25легкое}$ (α/β=3, пневмофиброз) и $V_{27,52легкое}$ (α/β=9, пульмонит), одних из основных параметров, определенных нами для оценки пневмотоксичности в задачах данного исследования, выявило наибольшие значения в дозиметрических планах методики ССД, наименьшие в – методики ЖСД в случае, если не облучаются над- и подключичные ЛУ ($p < 0,05$), (Табл. 34).

Сравнение $D_{max\ легкое}$ $D_{mean\ легкое}$, $V_{25легкое}$ (α/β=3, пневмофиброз) и $V_{27,52легкое}$ (α/β=9, пульмонит) методик ССД, СЗД (ptv 1.0 см) и ЖСД при включении в объём облучения МЖ и аксиллярных ЛУ Таблица 34

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**
$V_{27,52легкое}$ (α/β=9 пульмонит)	19,60	9,19	19,01	P=0,00000**
$V_{25легкое}$ (α/β=3 пневмофиб-роз)	20,72	10,19	20,17	P=0,00000**

Анализ значений $D_{mean\ легкое}$, $D_{meax\ легкое,}$ $V_{25легкое}$ (α/β=3, пневмофиброз) и $V_{27,52легкое}$ (α/β=9, пульмонит, в планах ССД и СЗД (ptv 1.0 см) при включении в зону облучения МЖ, над-, подключичных и аксиллярных ЛУ не выявило преимущества ни одной из сравниваемых методик (p>0,05), (Табл. 35).

Сравнение $D_{mean\ легкое}$, $V_{25.0\ легкое}$ (α/β=3 пневмофиброз) и $V_{27,52\ легкое}$ (α/β=9 пульмонит) методик ССД и СЗД (ptv 1.0 см) при включении в объём облучения МЖ, над-, подключичных и аксиллярных ЛУ Таблица 35

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
$V_{27,52легкое}$ (α/β=9 пульмонит)	21,64	20,17	P=0,461
$V_{25легкое}$ (α/β=3 пневмофиброз)	23,07	21,49	P=0,438

ГЛАВА 4
ОБСУЖДЕНИЕ

Все более молодой возраст пациенток РМЖ, тенденция к более раннему выявлению заболевания, определенные успехи в фармакологическом лечении привели к увеличению продолжительности жизни этих пациентов. Освоение и внедрение в практическое здравоохранение новых современных методик, способствующих снижению лучевых нагрузок на органы риска, в настоящее время является актуальной задачей.

Это первое в России исследование, в рамках которого было проведено сравнение дозиметрических показателей сердца, левой передней нисходящей коронарной артерии и ипсилатерального легкого трех методик. В отличие от опубликованных работ иностранных авторов, проводивших сравнение планов ЛТ облучения МЖ и подмышечных ЛУ, мы также сравнили методики ССД и СЗД в тех случаях, когда в зону облучения дополнительно включались над- и подключичные ЛУ.

Низкие дозы на органы риска при сохранении адекватного покрытия мишени – необходимые условия для снижения токсичности ЛТ у пациентов РМЖ, чья продолжительность жизни увеличивается благодаря новым комбинированным методам лечения.

Результаты нашей работы не вполне совпали с результатами недавних международных исследований. В отличие от работы T. Swanson и соавт. (2013 г.), показавших уменьшение в положении пациенток на спине на фоне активного управления дыханием, по сравнению со свободным дыханием, $D_{mean\ легкое}$ и $D_{mean\ сердце}$, нами установлено, что $D_{mean\ сердце}$ в положении пациенток на спине на фоне активного управления дыханием уменьшаются, а значения $D_{mean\ легкое}$ не улучшаются [130].

K. Griem и соавт. при сравнении планов ЖСД и ССД не нашли видимых различий в величинах $D_{mean\ сердце}$ [48]. Однако необходимо отметить, что в этой работе проводилась оценка дозиметрических планов пациентов и с право-, и с левосторон-

ней локализацией опухоли. В нашей работе показано, что при левосторонней локализации РМЖ использование положения пациента на животе увеличивает лучевую нагрузку на сердце в два раза. Наши результаты в отношении ЛТ с использованием ЖСД совпали с наблюдением Chino J.P. et al., которые объясняют наибольшие дозы на сердце, полученные в положении на животе, смещением сердца кпереди в среднем на 19 мм [23].

Наиболее созвучной нашим результатам оказалась работа K. Verhoeven и соавт. (2014) в которой были установлены наименьшие дозы на сердце и LAD в положении лежа на спине при применении методики активного управления дыханием по сравнению с методиками укладки пациенток на животе и на спине в условиях свободного дыхания [134]. При оценке лучевой нагрузки на сердце наихудшие результаты получены в положении ЖСД, выявлены статистически значимые снижения доз на ипсилатеральное легкое при использовании укладки на животе. Однако в этой работе, в отличие от нашей, не проводилась оценка дозо-объёмного распределения на органы риска при включении в зону облучения над- и подключичных ЛУ.

Проведенное нами сравнение всех показателей, определенных в задачах исследования как основных для оценки кардиотоксичности ($D_{max\ сердце}$, $D_{mean\ сердце}$, $V_{25\ сердце}$, D_{maxLAD}, $D_{meanLAD}$ (при $\alpha/\beta=3$)), выявило следующие закономерности: при включении в зону облучения МЖ и только подмышечных ЛУ, методика в положении пациенток на спине на фоне активного управления дыханием является наиболее оптимальной с точки зрения снижения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию; методика укладки пациенток на животе на фоне свободного дыхания оказалась наихудшей по всем оцениваемым параметрам. Все результаты были статистически значимыми; при включении в зону облучения МЖ, подмышечных, над- и подключичных ЛУ преимущество оставалось за методикой СЗД по всем показателям (сравнивались только методики ССД и СЗД из-за технической неосуществимости облучения над- и подключичных ЛУ в положении пациенток лежа на животе).

Сравнение всех выбранных нами показателей в качестве основных для оценки пневмотоксичности: $D_{mean\ легкое}$, $D_{max\ легкое}$, $V_{27,52легкое}$ (α/β 9) и $V_{25легкое}$ (α/β 3,1) левого легкого, показало наличие следующих закономерностей: при включении в зону облучения МЖ и только подмышечных ЛУ, методика в положении пациенток на животе на фоне активного управления дыханием является наиболее оптимальной с точки зрения снижения лучевой нагрузки на легкое; анализ значений $D_{mean\ легкое}$, $D_{max\ легкое}$, $V_{27,52легкое}$ (α/β 9) и $V_{25легкое}$ (α/β 3,1) при использовании ССД и СЗД методик, с включением в поля облучения над- и подключичных ЛУ не выявил каких-либо преимуществ между этими методиками по всем показателям.

По итогам собственного исследования мы можем утверждать, что в отношении снижения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию необходимо признать преимущество методики с укладкой пациенток на спине на фоне активного управления дыханием при проведении ЛТ. При использовании этой методики возможно проведение ЛТ дополнительно на область регионарных ЛУ [116]. Мы смогли подтвердить техническую возможность осуществления дозиметрического расчета таких планов. Недостатком методики проведения ЛТ на фоне активного управления дыханием является необходимость обучения и предварительного проведения тренинга пациентов. Пациенты должны быть в хорошей физической форме и способны реализовать грудной, а не брюшной тип дыхания. Использование управления дыханием удлиняет время процедуры ЛТ [72]. При сравнении этих методик должны приниматься во внимание для принятия решения не только дозы на критические органы, но и техническая воспроизводимость.

Дозиметрические расчёты планов ЛТ в положении пациенток на животе на фоне свободного дыхания не оправдали наших ожиданий в отношении снижения лучевой нагрузки на сердце, а наоборот, показали наихудшие результаты дозо-объёмного распределения в отношении сердца и левой передней нисходящей коронарной артерии. Реализация этой методики может позволить улучшить дозо-объёмное распределение в отношении ипсилатерального легкого и соответственно, уменьшить риск развития ранних реакций и поздних осложнений в легких.

Идеальными кандидатами, на наш взгляд, для проведения ЛТ в положении на животе на фоне свободного дыхания могут стать пациенты с поражением правой молочной железы, при отсутствии показаний к облучению над- и подключичных ЛУ. Однако, при укладке на животе очень тщательно надо следить за положением контрлатеральной МЖ, максимально отводя ее в сторону для предотвращения попадания медиальных квадрантов в тангенциальное поле. Это, в свою очередь, требует укладки пациентки не строго на живот, а с некоторой ротацией на левый бок (не более 10-15 градусов), что влечет за собой сложности с воспроизводимостью укладки.

По-нашему мнению, дальнейшее снижение лучевой нагрузки на органы риска может быть достигнуто путем улучшения контроля за мишенью (за счет исключения смещения грудной стенки во время дыхательного цикла) и соответственно уменьшения прибавки на планируемый объём мишени (PTV). В нашем исследовании для методики с активным управлением дыханием были посчитаны планы не только со стандартным отступом на планируемый объём мишени (ptv) 1,0см, но и с ptv равным 0,5см. Ожидаемо, что лучевая нагрузка в них на критические структуры была ниже, чем в идентичных планах с большей прибавкой на планируемый объём облучения.

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**, $V_{25сердце}$ 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**, $V_{25легкое}$ (α/β 3.1) - P=0,00000**, $V_{28легкое}$ (α/β 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, $V_{25сердце,}$ 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, $V_{25легкое\ α/β\ 3}$ p=0,438, $V_{28легкое\ α/β\ 9}$ – 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 СОКРАЩЕНИЙ

CTV – 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

Dmax – максимальная доза

Dmean – средняя доза

LAD – левая передняя нисходящая коронарная артерия

PTV – планируемый объём мишени

$V_{x\ \text{критическая структура}}$ – объем здорового органа (критической структуры), получающий X Гр при облучении мишени

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аникеева, О.Ю. Стереотаксическая конформная лучевая терапия с использованием активного контроля дыхания при лечении немелкоклеточного рака лёгкого / О.Ю. Аникеева // Сибирский онкологический журнал.- 2012.- № 5.- С. 53.

2. Байсоголов, Г.Д. Состояние сердечной мышцы у больных хронической лучевой болезнью в различные периоды заболевания (по данным эхокардиографического исследования) / Г.Д. Байсоголов, В.И. Кирюшкин // Радиация и риск. – 2000. – С. 43-47.

3. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель.- М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.

4. Дощенко, В.Н. Распространенность ишемической болезни сердца у лиц, подвергшихся значительному профессиональному радиационному воздействию / В.Н. Дощенко, Н.Д. Окладникова, Н.Я. Кабашева // Радиация и риск.- 2000. - С. 51-54.

5. Кутузова, А.Б. Комплексная ультразвуковая оценка состояния сердца у лиц, подвергшихся лучевому воздействию в различных диапазонах доз: дис… канд. мед. наук / А.Б. Кутузова // Москва. - 2001. - 129 С.

6. Кутузова, А.Б. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения / А.Б. Кутузова, В.Г. Лелюк, А.К. Гуськова // Медицинская радиология и радиационная безопасность. –2000. – Т. 47, № 3. – С. 66-79.

7. Лобанова, Л.Н. Дистанционная лучевая терапия рака молочной железы и ее влияние на состояние сердечно – сосудистой системы / Л.Н. Лобанова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2005. – № 12. – С. 123–127.

8. Сергоманова, Н. Н. Постлучевые изменения сердечно-сосудистой системы при комплексном лечении рака молочной железы: автореф. дис. … канд. мед. Наук / Сергоманова Наталья Николаевна // Москва.- 2005. – 22 с.

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 год / под ред. А.Д. Каприна.- М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.

10. Трофимова, О.П Радиационно-индуцированные повреждения легких у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения / О.П. Трофимова, С.И. Ткачев, С.М. Иванов и др. // Современная онкология. – 2015. – Т. 17. - №1. – С. 39-43.

11. Akaike, A. Damage to the heart from tumor irradiation in the thorax: an echocardiographic / A. Akaike, R. Cogue, K. Oyama // Radiology. - 1988. – Vol. 25(9). - P. 430-436.

12. Ares, C. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? / C. Ares, S. Khan, A.M. Macartain et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2010. – Vol. 76. – P. 685-697.

13. Azria, D. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomized trial // D. Azria, Y. Belkacemi, G. Romieu et al. // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11. – P. 258-265

14. Bartlett, F.R. The UK Heart Spare Study: randomized evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy / F.R. Bartlett et al. // Radiother Oncol. – 2013. - Vol. 108 (Aug). – P.242–247.

15. Bissoli, L A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) after nine months post-operative irradiation for breast cancer / L. Bissoli et al. // Age Ageing. - 2008. - Vol. 37(2). – P. 235.

16. Borst, G.R., Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold irradiation / G.R. Borst, J-J Sonke, S. den Hollander et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2010. – Vol. 78. – P.1345–1351.

17. Image-guided IMRT / T. Bortfeld et al. // New York: Springer. – 2006. - P. 317–381.

18. Botti, R.E. Radiation myocardial fibrosis simulating constrictive pericarditis / R.E. Botti, T.E. Driscol, O.N. Pearson et al. // Cancer. – 1986. – Vol. 22. – P. 1254 – 1261.

19. Brosius, F.C. Radiation heart disease: analysis of 16 young necropsy who received over 3500 rads to the heart / F.C. Brosius, B.F. Waller, W.C. Roberts // Am J Med. – 1981. - P. 519-521.

20. Bush, D.A. Partial breast irradiation delivered with proton beam: results of a Phase II trial / D.A. Bush, J.D. Slater, C. Garberoglio et al. // Clin Breast Cancer. – 2011. – Vol. 11. – P.241–245.

21. Chen, M.H. Respiratory maneuvers decrease irradiated cardiac volume in patients with left-sided breast cancer / M.H. Chen, E.P. Cash, P.G. Danias et al. // J Cardiovasc Magn Reson. - 2002. – Vol. 4. – P. 265-271.

22. Chen, M.H. Impact of respiratory maneuvers on cardiac volume within left breastradiation portals / M.H. Chen, M.L. Chuang, B.A. Bornstein et al. / Circulation. - 1997. – Vol. 96. – P. 3269-3272.

23. Chino, J.P. Prone positioning causes the heart to be displaced anteriorly within the thorax: implications for breast cancer treatment / J.P. Chino, L.B. Marks // Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. – 2008. – Vol.70. – P.916-920.

24. Clarke, M. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials / M. Clarke, R. Collins, S. Darby et al. // Lancet. - 2005. – Vol. 366. – P. 2087-2106.

25. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomized trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // The Lancet. – 2012. – Vol. 379, Issue 9814. – P. 432–444.

26. Curran, D. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast

Cancer Co-operative Group (BCCG) / D. Curran, J.P. van Dongen, N.K. Aaronson et al. // Eur J Cancer/ - 1998. – Vol. 34. – P. 307-314.

27. Cuttino, L.W. A comparison of skin and chest wall dose delivered with multicatheter, contura multilumen balloon, and MammoSite breast brachytherapy / L.W. Cuttino, D. Todor, M. Rosu et al. / Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011. – Vol. 79. – P. 34–38.

28. Darby, S.C. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer / S.C. Darby, M. Ewertz, P. McGale et al. // New Engl. J. Medic. – 2013. – Vol.368, №11. – P.987-998.

29. Darby, S.C. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries / S.C. Darby, P. Mc Gale, C.W. Taylor et al. // Lancet Oncol. – 2005. – Vol. 6. – P. 557-565c.

30. Dincoglan, F. Dosimetric evaluation of critical organs at risk in mastectomized left-sided breast cancer radiotherapy using breath-hold technique / F. Dincoglan, M. Beyzadeoglu, O. Sager et al. // Tumori. - 2013. – Vol. 99. – P.76–82.

31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials // Lancet. - 2000. – Vol. 355(9217). – P.1757-1770.

32. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group// N Engl J Med. – 1995. – Vol. 333. – P.1444-1455.

33. Emami, B. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation / B. Emami, J. Lyman, A. Brown et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 1991. – Vol. 21. – P. 109–122.

34. Epler, G.R. Post-breast cancer radiotherapy bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / G.R. Epler // Expert Rev Respir Med. - 2013. – Vol. 7(2). – P. 109–112.

35. Fajardo, L.F. Radiation pathology / L.F. Fajardo, M. Berthrong, R.E. Anderson // Oxford University press. - 2001. – P. 165-180.

36. Feng, M. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer / M. Feng, J.M Moran, T. Koelling et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011. – Vol.79. – P.10–18.

37. Fenwick, J.D. Escalation and intensification of radiotherapy for Stage III non-small cell lung cancer: opportunities for treatment improvement / J.D. Fenwick, A.E. Nahum, Z.I. Malik et al. // Clin. Oncol. - 2009. - Vol. 21 (4). - P. 343–360.

38. Fernandez-Lizarbe, E. Pilot study of feasibility and dosimetric comparison of prone versus supine breast radiotherapy / E. Fernandez-Lizarbe, A. Montero, A. Polo et al. // Clin Transl Oncol. – 2013. – Vol. 15. – P.450–459.

39. Fisher, B. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer / B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant et al. // N Engl J Med. - 2002. – Vol.347. – P.1233-1241.

40. Fogliata, A. Critical appraisal of treatment techniques based on conventional photon beams, intensity modulated photon beams and proton beams for therapy of intact breast / A. Fogliata, A. Bolsi, L. Cozzi // Radiother Oncol. - 2002. – Vol.62. – P.137–45.

41. Formenti, S.C. Phase I–II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue / S.C. Formenti, D. Gidea-Addeoa, J.D. Goldberg et al. // J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P.2236–2242.

42. Fragkandrea, I. Radiation induced pneumonitis following whole breast radiotherapy treatment in early breast cancer patients treated with breast conserving surgery: a single institution study / I. Fragkandrea, V. Kouloulias, P. Mavridis et al. // Hippokratia. - 2013. – Vol. 17, 3. – P. 233-238.

43. Franco, R. Di Detection of a numeric value predictive of increased dose to left anterior descending coronary artery (LAD) in radiotherapy of breast cancer / R. Di Franco, V. Ravo, V. Nieddu et al. // SpringerPlus. - 2016. – Vol. 5. – P.841.

44. Gagliardi, G. Radiation dose-volume effects in the heart / G. Gagliardi, L.S. Constine, V. Moiseenko et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2010. – Vol. 76 (3 Suppl). – P. S77–85.

45. Gagliardi, G. Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer / G. Gagliardi, I. Lax, S. Söderström et al. // Radiother Oncol. – 1998. – Vol. 46(1). – P. 63-71.

46. Giraud, P. Contribution of respiratory gating techniques for optimization of breast cancer radiotherapy / P. Giraud, J. Djadi-Prat, M. Morelle et al. // Cancer Invest. - 2012. – Vol.30. – P.323–330.

47. Goldman, U.B. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer / U.B. Goldman, B. Wennberg, G. Svane // Radiation Oncology. - 2010. – Vol. 5. – P.99.

48. Griem, K.L Three-dimensional photon dosimetry: a comparison of treatment of the intact breast in the supine and prone position / K.L. Griem, P. Fetherston, Kuznetsova M. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol.Phys. – 2003. – Vol.57. – P.891-899.

49. Hall, E.J. Clinical response of normal tissues / E.J. Hall, A.J. Giaccia editors // Radiobiology for the radiologists. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2006. – P.327–348.

50. Harris, E. R. Cardiac Mortality and Morbidity After Breast Cancer Treatment / E. R. Harris // Cancer Control. – 2008. – Vol.15. – № 2. – P.120-129

51. Hayden, A.J. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-side breast cancer / A.J. Hayden, M. Rains, K. Tiver // J Med Imaging Radiat Oncol. - 2012. – Vol.56. – P.464–472.

52. Henson, K.E. Radiation related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer / K.E. Henson et al. // Br J Cancer. - 2013. – Vol. 108(1). – P: 179–182.

53. Hjelstuen, M.H. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary, supraclavicular, and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk / M.H. Hjelstuen et al. // Acta Oncol. – 2012. – Vol. 51. – P.333–344.

54. Hooning, M.J. Long term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer / Hooning M.J. et al. // J Natl Cancer Inst. - 2007. – Vol. 99. – P. 365–375.

55. Jaeger, De K. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: reevaluation of dose in normal lung tissue / De K. Jaeger et al. // Radiother. Oncol. - 2003. - Vol. 69. - P. 1–10.

56. Jagsi, R. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control / Jagsi, R. et al. / Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2007. – Vol. 68. – P. 253–258.

57. Jeremic, B. Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer / B. Jeremic, W. Luther - Brady Radiation Oncology, 2nd Edition. – 2011. - 843 p.

58. Jimenez R.B. Intensity modulated proton therapy for postmastectomy radiation of bilateral implant reconstructed breasts: a treatment planning study / R.B. Jimenez et al. // Radiother Oncol. - 2013. – Vol.107. – P. 213–217.

59. Jones, L.W. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer / L.W. Jones et al. // J Clin Oncol. - 2016. – Vol. 34(23). – P.2743-2749.

60. Khan, A.J. A dosimetric comparison of three-dimensional conformal, intensity-modulated radiation therapy, and MammoSite partial-breast irradiation / A.J. Khan et al. // Brachytherapy. – 2006. – Vol. 5. – P.183–188.

61. Kirby, A.M. Prone versus supine positioning for whole and partial breast radiotherapy: a comparison of non-target tissue dosimetry / A.M. Kirby et al. // Radiother Oncol. – 2010. – Vol. 96. – P.178–184.

62. Kirkpatrick, J.P. Radiation dose-volume effects in the spinal cord / J.P. Kirkpatrick, A.J. van der Kogel, T.E. Schultheiss // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2010. – Vol. 76. – P. S42–49.

63. Kirova, Y.M. Whole breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a dosimetric and clinical solution to decrease the doses to the organs at risk (OAR) / Y.M. Kirova et al. // RadiotherOncol. - 2014. – Vol. 110. – P. 477–481.

64. Kong, F.M. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study / F.M. Kong et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 2005.- Vol. 63. - P. 324–333.

65. Kong, F.M. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracicradiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus / F.M. Kong et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011.- Vol. 81. - P. 1442–1457.

66. Korreman, S.S. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique / S.S. Korreman et al. // Radiother Oncol. - 2005.- Vol. 76. - P. 311-318.

67. Korreman, S.S. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer / S.S. Korreman et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2006.- Vol. 65. - P. 375–80.

68. Korreman, S.S. Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer patients after routine endinspiration gated radiotherapy / Korreman, S.S. et al. // Radiother Oncol. - 2006.- Vol. 80. - P. 257–262.

69. Dosimetric comparison of proton and photon three-dimensional, conformal, external beam accelerated partial breast irradiation techniques / K.R. Kozak et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2006.- Vol. 65. - P. 1572–1578.

70. Krauss, D.J. MRI-based volumetric assessment of cardiac anatomy and dose reduction via active breathing control during irradiation for left-sided breast cancer D.J. Krauss et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2005.- Vol. 61. - P. 1243-1250.

71. Kron, T. Can we predict plan quality for external beam partial breast irradiation: results of a multicenter feasibility study (TransTasman Radiation Oncology Group Study 06.02) / Kron, T. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 87. – P. 817–824.

72. Latty, D. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer / D. Latty et al. // J. Med. Radiat. Sci. – 2015. – Vol.62. – P. 74 – 81.

73. Lettmaier, S. Radiation exposure of the heart, lung, and skin by radiation therapy for breast cancer: a dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy / S. Lettmaier et al. // Radiother. Oncol. – 2011. – P.189–194.

74. Levi, F. Cancer risk after radiotherapy for breast cancer / F. Levi et al. // British Journal of Cancer. - 2006. - Vol. 95. - P. 390 – 392.

75. Lind, P.A. Abnormalities by pulmonary regions studied with computer tomography following local or local-regional radiotherapy for breast cancer / P.A. Lind et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1999. - Vol. 43. - P. 489-496.

76. Lomax, A.J Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes / A.J. Lomax et al. // Int JRadiat Oncol Biol Phys. - 2003.- Vol. 55. - P. 785–792.

77. Lu, H.M. Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study / H.M. Lu et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2000. - Vol. 47. - P. 895-904.

78. Lundkvist, J. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer / J. Lundkvistet al. // Radiother Oncol. - 2005. - Vol. 5. - P.179–185.

79. Lymberis, S.C. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients / S.C. Lymberis et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. - Vol. 84. - P. 902-909.

80. MacDonald, S.M. Proton radiotherapy for chest wall and regional lymphatic radiation; dose comparisons and treatment delivery / S.M. MacDonald et al. // Radiat Oncol. – 2013. - Vol. 8. - P. 71.

81. MacDonald, S.M. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial / S.M. MacDonald et al. //. Int J Radiat OncolBiol Phys. – 2013. - Vol. 86. - P. 484–490.

82. Marks, L.B. Radiation dose-volume effects in the lung / L.B. Marks et al. // IntJ Radiat Oncol Biol Phys. – 2010. - Vol. 76. - P. S70–76.

83. Marks, L.B. The role of lung perfusion imaging in predicting the direction of radiation-induced changes in pulmonary function tests / L.B. Marks, D. Hollis, M. Munley // Cancer. – 2000. - Vol. 88. - P. 2135-2141.

84. Mason, N. A prone technique for treatment of the breast, supraclavicular and axillary nodes / N. Mason et al. //. J Med Imaging Radiat Oncol. – 2012. - Vol. 56. - P. 362-367.

85. Massaccesi, M. Active Breathing Coordinator in adjuvant three-dimensional conformal radiotherapy of early stage breast cancer: a feasibility study / M. Massaccesi et al. // Tumori. – 2010. - Vol. 96. - P. 417-423.

86. Mast, M.E. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: Does IMRT reduced the cardiac dose even further? / M.E. Mast et al. // Radiother.Oncol. – 2013. – Vol.108. – P.248–253.

87. McIntosh, A. Quantifying the reproducibility of heart position during treatment and corresponding delivered heart dose in voluntary deep inhalation breath hold for left breast cancer patients treated with external beam radiotherapy / A. McIntosh et al. // Int J adiat Oncol Biol Phys. – 2011. - Vol. 81. - P. 569-576.

88. Moran, J.M. Short-term displacement and reproducibility of the breast and nodal targets under active breathing control / J.M. Moran et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2007. - Vol. 68. - P. 541–546.

89. Moran, J.M. Accelerated partial breast irradiation: What is dosimetric effect of advanced technology approaches? / J.M. Moran et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2009. - Vol. 75. - P. 294-301.

90. Mulliez, T. Heart dose reduction by prone deep inspiration breath hold in left-sided breast irradiation / T. Mulliez et al. // Radiother Oncol. – 2015. - Vol. 114. - P. 79–84.

91. Mulliez, T. Whole breast radiotherapy in prone and supine position: is there a place for multi-beam IMRT? / T. Mulliez et al. // Radiat. Oncol. – 2013. – Vol. 8. – P.151.

92. Muren, L.P. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer / L.P. Muren et al. // Radiother Oncol. – 2002. - Vol. 62. - P. 173-183.

93. Murofushi, K.N. Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) syndrome in breast cancer patients is associated with age / Murofushi K.N. et al. // Radiat Oncol. – 2015. - Vol. Apr 26. - P. 10:103.

94. Nemoto, K. Cardiac-sparing radiotherapy for the left breast cancer with deep breath-holding / K. Nemoto et al. // Jpn J Radiol. – 2009. - Vol. 27. - P. 259-263.

95. Niglas, M. A dosimetric study of cardiac dose sparing using the reverse semi-decubitus technique for left breast and internal mammary chain irradiation / M. Niglas et al. // Radiotherapy and Oncology. – 2016. - Vol. 118. - P. 187–193.

96. Nilsson, G. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer / Nilsson G. et al. // J ClinOncol. – 2012. - Vol. 30. - P. 380–386.

97. Nissen, H.D. Improved heart, lung, and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients / H.D. Nissen, A.L. Appelt // Radiother Oncol. – 2013. - Vol. 106 (1). - P. 28–32.

98. Oie, Y. Relationship between radiation pneumonitis and organizing pneumonia after radiotherapy for breast cancer / Y. Oie et al. // Radiation Oncology. – 2013. - Vol. 8. - P. 56.

99. Panakis, N. Defining the margins in the radical radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with active breathing control (ABC) and the effect on physical lung parameters / N. Panakis et al. // Radiother Oncol. – 2008. - Vol. 87. - P. 65–73.

100. Parkin, D.M. Global Cancer Statistics, 2002 / Parkin, D.M. et al. // Cancer J Clin. – 2005. – Vol. 55. - P. 74-108.

101. Paszata, L.F.A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer / L.F. Paszata, K.A. Vallisb, V. Benka // Radiotherapy and Oncology. –2007. – Vol. 82. – P. 294–300.

102. Patel, R.R. A dosimetric comparison of accelerated partial breast irradiation techniques: multicatheter interstitial brachytherapy, threedimensional conformal radiotherapy, and supine versus prone helical tomotherapy / R.R. Patel // Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – Vol. 68. – P.935–942.

103. Patnaik, J.L. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study Breast Cancer Research / J.L. Patnaik. – 2011. - Vol. 13: R64 URL: http://breast-cancer-research.com/content/13/3/R64

104. Pedersen, A.N. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold / A.N. Pedersen et al. // Radiother Oncol. – 2004. - Vol. 72. - P. 53-60.

105. Penney, D.P. Specific early fine structural changes in the lung irradiation / D.P. Penney, P. Rubin // Int J Radiat Oncol Biol Phys et al. // 1977. - Vol. 2. - P. 1123-1132.

106. Perry, R. Coronary artery wall thickness of the left anterior descending artery using high resolution transthoracic echocardiography–normal range of values / R. Perry et al. // Echocardiography. – 2013. - Vol. Aug;30. - P. 759–764.

107. Pham, T.T. Left-sided breast cancer loco-regional radiotherapy with deep inspiration breath-hold: Does volumetric-modulated arc radiotherapy reduce heart dose further compared with tangential intensity-modulated radiotherapy? / T.T. Pham et al. // Med Imaging Radiat Oncol. – 2016. - Vol. Aug;60(4). - P. 545-553.

108. Pierce, L. Early radiation-induced lung injury in a patient with prior diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonitis / L. Pierce // J. Natl Med. Assoc. – 2008. - Vol. 100(12). - P. 1474–1476.

109. Pignol, J.P. Doses to internal organs for various breast radiation techniques – implications on the risk of secondary cancers and cardiomyopathy / J.P. Pignol, B.M. Keller, A. Ravi // Radiat. Oncol. – 2011. – Vol. 6. – P.5.

110. Poggi, M.M. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial / M.M. Poggi et al. // Cancer. – 2003. - Vol. 98. - P. 697-702.

111. Polgar, C. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial / C. Polgar et al. // Radiother Oncol. – 2013. - Vol. 108. - P. 197–202.

112. Prabhakar, R. Impact of different breathing conditions on the dose to surrounding normal structures in tangential field breast radiotherapy / R. Prabhakar et al. // J Med Phys. – 2007. - Vol. 32. - P. 24–28.

113. Prochazka, M. Ionizing radiation and tobacco use increases the risk of a subsequent lung carcinoma in women with breast cancer: case-only design / M. Prochazka et al. // J Clin Oncol. – 2005. - Vol. 23. - P. 7467-7474.

114. Ramella, S. Whole-breast irradiation: a subgroup analysis of criteria to stratify for prone position / S. Ramell, et al. // Med. Dosim. – 2012. – Vol.37. – P.186–191.

115. Reardon, K.A. A comparative analysis of 3D conformal deep inspiratory-breath hold and free-breathing intensitymodulated radiation therapy for left-sided breast cancer / K.A. Reardon et al. // Med. Dosim. – 2012. – Vol. 38. – P.190–195.

116. Remouchamps, V.M. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation / V.M. Remouchamps et al. // Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. – 2003. – Vol.55. – P. 392-406.

117. Remouchamps, V.M. Three-dimensional evaluation of intra- and interfraction immobilisation of lung and chest wall using active breathing control: a reproducibility study with breast cancer patients / V.M. Remouchamps et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2003. - Vol. 57. - P. 968–978.

118. Rusthoven, K.E. Accelerated partial-breast intensitymodulated radiotherapy results in improved dose distribution when compared with three-dimensional treatment-planning techniques / K.E. Rusthoven et al. // Int JRadiat Oncol Biol Phys. – 2008. - Vol.70. - P. 296–302.

119. Schubert, L.K. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and topotherapy / L.K. Schubert et al. // Radiother Oncol. – 2011. - Vol. 100. - P. 241-246.

120. Shah, C. Initial clinical experience with multilumen brachytherapy catheters for accelerated partial breast irradiation / C. Shah et al. // Brachytherapy. – 2012. - Vol. 11. - P. 369–373.

121. Shah, C. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial / C. Shah et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2013. – Vol. 20. – P. 3279–3285

122. Shaitelman, S.F. Shortened radiation therapy schedules for early-stage breast cancer: a review of hypofractionated wholebreast irradiation and accelerated partial breast irradiation / S.F. Shaitelman et al. // Breast J. – 2014. – Vol. 20. – P.131–146.

123. Siva, S. Ventilation/Perfusion Positron Emission Tomography--Based Assessment of Radiation Injury to Lung / S. Siva et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2015. - Vol. 93(2). - P. 408-417.

124. Sixel, K.E. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancerpatients / K.E. Sixel, M.C. Aznar, Y.C. Ung // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2001. - Vol. 49. - P. 199-204.

125. Stegman, L.D. Longterm clinical outcomes of whole-breast irradiation delivered in the prone position / L.D. Stegman et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2007. - Vol. 68. - P. 73-81.

126. Stewart, A.J. Dose volume histogram analysis of normal structures associated with accelerated partial breast irradiation delivered by high dose rate brachytherapy and comparison with whole breast external beam radiotherapy fields / A.J. Stewart et al. // Radiat Oncol. – 2008. - Vol. 3. - P. 39.

127. Stewart, J.R. Radiation-induced heart disease: an update / J.R. Stewart, L.F. Fajarado // Prog. Cardiovasc. Dis. -1984. - Vol. 27. - P. 173-194.

128. Stover, D.E. A newly recognized syndrome – radiation-related bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia. A case report and literature review / D.E. Stover, F. Milite, M. Zakowski // Respiration. – 2001. - Vol. 68(5). - P. 540–544.

129. Stranzl, H. Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. Does deep inspiration breath-hold (DIBH) technique protect the heart? / H. Stranzl, B. Zurl // Strahlenther Onkol. – 2008. - Vol. 184. - P. 354-358.

130. Swanson, T. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients

with early-stage or locally advanced breast cancer / T. Swanson et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2013. – P. 36. – Vol.24-30.

131. Taylor, C.W. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006 / C.W. Taylor et al. // Int J Radiat Oncol BiolPhys. – 2008. - Vol. 72. - P. 501-507.

132. Theuws, J.C. Dose-effect relations for early local pulmonary injury after irradiation for malignant lymphoma and breast cancer / J.C. Theuws et al. // Radiother. Oncol. – 1998. - Vol. 48. - P. 33–43.

133. URL: http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx (2011).

134. Verhoeven, K. Breathing adapted radiation therapy in comparison with prone position to reduce the doses to the heart, left anterior descending coronary artery, and contralateral breast in whole breast radiation therapy / K. Verhoeven et al. // Practical. Radiation. Oncology. – 2014. – Vol.4. – P.123–129.

135. Vikström, J. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath- hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage / J. Vikström et al. // Acta Oncol. – 2011. - Vol. 50. - P. 42-50.

136. Wang, W. Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for 10active breathing control to achieve cardiac dose reduction / W. Wang et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. - Vol. 82. - P. 386–393.

137. Wang, X. External-beam accelerated partial breast irradiation using multiple proton beam configurations / X. Wang et al. // Int J Radiat Oncol BiolPhys. – 2011. - Vol. 80. - P. 1464–1472.

138. Werner-Wasik, M. Radiation dose-volume effects in the esophagus / M. Werner-Wasik et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2010. - Vol. 76. - P. S86–93.

139. Wong, J.W. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion / J.W. Wong et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1999. - Vol. 44. - P. 911-919.

140. Wu, S. Dosimetric comparison of normal structures associated with accelerated partial breast irradiation and whole breast irradiation delivered by intensity modulated radiotherapy for early breast cancer after breast conserving surgery / S. Wu et al. // Clin. Transl. Oncol. – 2014. - Vol. 16(1). - P. 69-76.

141. Xu, N. Can proton therapy improve the therapeutic ratio in breast cancer patients at risk for nodal disease? / N. Xu et al. // Am J Clin Oncol. – 2014. - Vol. 37(6). - P. 568-574.

142. Yin, Y. Dosimetric research on intensitymodulated arc radiotherapy planning for left breast cancer after breast-preservation surgery / Y. Yin et al. // Med Dosim. – 2012. - Vol. 37. - P. 287-292.

143. Yorke, E.D. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy / E.D. Yorke et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. - Vol. 54. - P. 329–339.