

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АКУЛОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ ПРИ
ПРОВЕДЕНИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛОЖА
УДАЛЕННОЙ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Новиков Сергей Николаевич

Санкт-Петербург

2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Современные представления о лучевой терапии при РМЖ.....	14
1.2 Радиационно-индуцированные повреждения сердца	19
1.3 Лучевые повреждения лёгочной ткани	24
1.4 Косметический эффект	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Клиническая характеристика больных РМЖ, включенных в исследование	35
2.2 Методы лечения больных РМЖ, включенных в исследование	44
2.3 Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли	45
2.4 Оценка дозиметрических планов лечения.....	58
2.5 Оценка косметического результата лечения	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	67
3.1 Анализ дозиметрических планов лечения	67
3.2 Косметический результат лечения	
3.2.1 Самооценка пациенток.....	78
3.2.2 Объективная оценка пациенток	83
3.3 Результаты лечения пациенток после дополнительного облучения ложа опухоли с помощью высокодозной брахитерапии	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ	105
ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ	125
ПРИЛОЖЕНИЕ	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее часто выявляемых опухолей, составляя 20,4% от всех злокачественных новообразований у женщин [1]. Совершенствование инструментальной диагностики, в частности внедрение маммографического скрининга, во многих странах привело к значительному росту числа больных с ранними стадиями заболевания [4, 5, 6]. В связи с этим произошло улучшение показателей выживаемости, а также повышение требований пациенток и врачей к эстетическим результатам лечения. Это, в свою очередь, привело к изменениям подходов к лечению данной патологии и позволило начать широкое применение органосохраняющих методов лечения РМЖ [3]. Органосохраняющие хирургические вмешательства, дополненные дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), являются безопасной альтернативой мастэктомии при правильном отборе больных [37, 119]. Однако анализ результатов лечения пациенток с помощью органосохраняющих операций и облучения оставшейся ткани молочной железы свидетельствует о том, что до 90% всех локальных рецидивов возникают вблизи ложа удаленной опухоли [85].

Это послужило основой для разработки методик дополнительного облучения ложа удаленной опухоли. Многоцентровое проспективное исследование Европейской организации по лечению рака (EORTC) убедительно показало, что подведение дополнительной дозы облучения («boost») на ложе удаленной опухоли обеспечивает достоверное снижение риска локального рецидива заболевания [8].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существует несколько методов подведения дополнительной дозы облучения на ложе удалённой опухоли молочной железы. Чаще всего с этой целью используют 3D конформную лучевую терапию на линейном ускорителе с энергией тормозного излучения 6МэВ или ДЛТ в режиме электронов с различной энергией, а также, внутритканевую лучевую терапию источниками высокой мощности дозы (ВДБТ) [41, 87]. Авторы не отметили достоверных различий в частоте возникновения местного рецидива, а также нежелательных последствий лучевой терапии при использовании различных методик.

Длительное время в онкологических учреждениях, в том числе, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, накожный рубец, остающийся после органосохраняющих оперативных вмешательств, рассматривался как суррогатный маркер ложа опухоли и именно он использовался для планирования облучения. Широкое внедрение в клиническую практику маркировки ложа удаленной опухоли позволило получать более точную информацию о расположении первичного опухолевого очага. Однако, использование только операционных маркеров в качестве источника информации о первичном расположении опухоли не всегда достаточно. Это объясняется тем, что во время ряда хирургических вмешательств, маркеры могут оказаться на расстоянии от ложа удаленной опухоли, например, вследствие неправильной установки или из-за их случайной миграции. Согласно рекомендациям Европейского общества радиационных онкологов ESTRO, определение границ ложа удаленной опухоли осуществляется на основании предоперационных изображений опухоли (данные маммографических, УЗИ, МРТ или КТ-исследований). На указанных снимках устанавливается относительное расстояние от центра опухоли до кожи и грудной стенки. Это расстояние определяет проекцию опухоли на полученных

послеоперационных изображениях и позволяет установить ориентировочное расположение ложа удалённой опухоли по 4-6 точкам [105]. Тем не менее, разработка нового, простого и более точного метода, позволяющего определять топографию ложа удаленной опухоли в трехмерном пространстве и исключить избыточное облучение здоровых тканей, все еще не завершена.

Кардиотоксичность является наиболее серьезным осложнением послеоперационной лучевой терапии, которое может привести к значительному снижению качества жизни [82]. Большинство авторов отмечает, что наиболее важное значение в развитии радиоиндуцированных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы имеет лучевая нагрузка на коронарные сосуды [109]. Повышение радиационной нагрузки на данные структуры на 1Гр приводит к увеличению относительного риска возникновения ишемической болезни и инфаркта миокарда на 7,4% [26].

Снижение величины поглощенной дозы в ипсилатеральном легком является важным условием, определяющим выбор технологии подведения «boost». Анализ рандомизированных исследований показал, что через 10 и более лет после окончания дистанционного лучевого лечения отмечается достоверное повышение (в 2,2 раза) риска возникновения радиоиндуцированных злокачественных новообразований легких, которые чаще наблюдаются в группе курящих женщин [110].

Использование ВДБТ может существенно уменьшить объем облучаемых здоровых тканей молочной железы, а также снизить лучевую нагрузку на кожу и подкожную клетчатку. Можно предположить, что это приведет к снижению риска возникновения телеангиоэктазий, локализованного фиброза, жирового некроза, а также позволит достичь хороших косметических результатов лечения. Жировой некроз (ЖН) является одним из наиболее распространенных нежелательных последствий лучевой терапии. С другой стороны, было выдвинуто предположение, что у пациентов, получавших ВДБТ,

комбинированная травма от хирургического вмешательства, установки интрастатов для брахитерапии и облучения может повысить вероятность возникновения ЖН [39].

Таким образом, сравнительный анализ эффективности и безопасности ряда технологий подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли после проведения органосохраняющих операций является важной и актуальной задачей.

Цель исследования

Оценка клинического значения внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} в качестве компонента послеоперационной лучевой терапии больных РМЖ после органосохраняющего хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ дозиметрических планов облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} и дистанционной лучевой терапии с помощью фотонов или электронов.

2. Осуществить сравнительный анализ косметических результатов лечения у пациенток без дополнительного облучения ложа опухоли, а также у больных, которым облучение ложа удаленной опухоли проводилось с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} или с помощью электронов.

3. Разработать алгоритм определения топографии ложа удаленной опухоли для подведения дополнительной дозы облучения у больных раком молочной железы.

4. Проанализировать частоту локальных рецидивов у пациенток после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir¹⁹².

Научная новизна

Проведен сравнительный анализ дозиметрических планов облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir¹⁹² и дистанционной лучевой терапии с помощью фотонов или электронов.

Выполнен сравнительный анализ топографии послеоперационного кожного рубца и ложа удаленной опухоли, определяемого на основании маркеров, установленных хирургом во время операции.

Разработан алгоритм определения ложа опухоли на основании неригидной деформируемой регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений.

Проанализирована частота локальных рецидивов у пациенток после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir¹⁹².

Осуществлена сравнительная оценка косметического результата лечения у женщин без дополнительного облучения ложа опухоли, а также у пациенток, которым облучение ложа удаленной опухоли проводилось с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir¹⁹² или с помощью электронов.

Научная и практическая значимость

Сравнительный анализ дозиметрических планов указывает на преимущества ВДБТ перед дистанционным облучением в режиме электронов, которое заключается в достоверном снижении радиационной нагрузки на

сердце, коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожу с подкожно-жировой клетчаткой, оставшуюся ткань молочной железы и печень.

Показано, что проведение «boost» на ложе удаленной опухоли с помощью ВДБТ имеет ряд преимуществ по сравнению с подведением «boost» с помощью электронов или фотонов, поскольку ВДБТ позволяет достоверно снизить радиационную нагрузку на сердце, коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожу с подкожно-жировой клетчаткой, оставшуюся ткань молочной железы и печень.

Низкая частота локальных рецидивов и хороший косметический результат лечения позволяют рекомендовать ВДБТ в качестве эффективного и безопасного метода проведения «boost» на ложе удаленной опухоли у больных РМЖ.

Маркировка ложа удаленной опухоли является обязательным этапом подготовки пациентов к проведению дополнительного облучения ложа удаленной опухоли молочной железы так, как топография послеоперационного кожного рубца не соответствует проекции ложа удаленной опухоли в 71% случаев.

Установлено, что для более точного определения ложа опухоли необходимо использовать данные о предоперационном расположении первичной опухоли.

Методология и методы диссертационного исследования

Настоящее ретроспективное исследование включает данные 168 пациенток с гистологически подтвержденным РМЖ после органосохраняющего лечения и предполагает наличие трех исследуемых групп пациентов.

В первую группу включены 62 пациентки, которым после основного этапа лучевого лечения было проведено дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой

мощности дозы. Данной группе пациенток проводился сравнительный анализ дозиметрических планов для проведения внутритканевой брахитерапии и планов, смоделированных для дистанционного «boost» с помощью электронов и фотонов.

Во вторую группу включены 48 пациенток, которым дополнительная доза к ложу удаленной опухоли подводилась с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов.

В третью группу включены 58 женщин, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не проводилось.

Анализ косметического результата лечения проводился в трех группах пациентов и осуществлялся с помощью субъективного и объективного методов. От всех женщин получено согласие на участие в исследовании. Самооценка пациенток выполнена с помощью анкет, составленных на основании 4-бальной Гарвардской шкалы («превосходно», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо»), включающей данные о симметрии молочных желез, состоянии кожных покровов и послеоперационного рубца, наличии отека тканей, а также внешнего вида сосково-ареолярного комплекса.

Объективная оценка проводилась экспертом-онкологом, не принимавшим участие в лечении пациенток, также с использованием анкет, составленных на основании 4-бальной Гарвардской шкалы. При этом учитывались данные о наиболее часто возникающих осложнениях со стороны кожи, подкожно-жировой клетчатки и оставшейся ткани молочной железы, таких как телеангиоэктазии, фиброзы, жировые некрозы. Степень выраженности телеангиоэктазий определялась площадью пораженной кожи (<10% - G1; >10% - G2) на основании Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2017.

Степень фиброза определялась в соответствии со следующими критериями: 0 – изменений нет; I степень – фиброз и атрофия кожи слабо

выражены; II степень – умеренно выраженный фиброз и телеангиоэктазии; III степень – выраженная атрофия и фиброз с площадью более 10% от зоны облучения; IV степень – зона некроза и изъязвления [87].

Жировой некроз оценивался на основании симптоматики, пальпации и по данным маммографии: 0 – некроза нет; I степень – асимптоматический некроз, только рентгенологические признаки; II степень – наличие клинических жалоб, не требующих симптоматической терапии, и пальпаторных изменений с умеренной болезненностью; III стадия – наличие болевого синдрома, требующего симптоматического лечения, пальпация сопровождается выраженной болезненностью; IV стадия – некроз, требующий хирургического лечения [64]. При оценке маммографических изображений выделялись 4 рентгенологические формы жирового некроза: жировая киста, жировая киста с микрокальцинатами, жировой некроз с включением в структуру кольцевидных обызвествлений, доброкачественная микрокальцификация.

Систематизацию, статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью R v. 3.6.2. Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных РМЖ внутритканевая брахитерапия источником высокой мощности дозы Ir^{192} является предпочтительным методом подведения дополнительной дозы облучения к ложу удаленной опухоли так, как позволяет снизить радиационную нагрузку на сердце, коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожу с подкожно-жировой клетчаткой, оставшуюся ткань молочной железы и печень.

2. Использование внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} для проведения дополнительного облучения ложа

удаленной опухоли снижает частоту локальных рецидивов в течение пятилетнего наблюдения до 3,2% и не ухудшает косметический результат проведенного лечения.

3. Маркировка ложа удаленной опухоли является обязательным этапом подготовки пациентов к проведению дополнительного облучения.

4. Использование неригидной (деформируемой) регистрации пред- и послеоперационных КТ изображений является важным компонентом при определении топографии ложа удаленной опухоли.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объемом выборки (исследование включает 168 больных РМЖ), сопоставимым с существующими международными исследованиями [37, 119], а также обработкой полученных данных с применением методов статистического анализа (Критерий Краскела-Уоллиса).

Основные результаты диссертационной работы представлены на следующих научно-практических мероприятиях: Конференция в рамках IX Всероссийского конкурса молодых ученых России (с присуждением II-го места) (20.06-23.06 2019, г. Санкт-Петербург); Межрегиональная конференция «Опухоли репродуктивной системы» (10-11 октября 2019, Ярославль); VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций», (2 – 3 декабря 2019 г, Москва); III EAFO BREAST CANCER FORUM «Brachytherapy in the treatment of breast cancer» (11 October 2020; Moscow); Вебинар из серии «об онкологии — профессионально», НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова (28 Сентября 2020, г. Санкт-Петербург); 101 заседание РООМ. Краснодарско-Архангельско-Астраханский форум РООМ (5 февраля 2021, г. Краснодар); World Congress of Brachytherapy (May 06-08 2021,

Online Congress); IV Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (12 – 13 февраля 2021г. Москва); IX Всероссийский конгресс РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM) (08 - 09 сентября 2022, г. Санкт-Петербург); В ординаторской у радиотерапевта (РАТРО) «Современный взгляд на лечение старой проблемы (рак молочной железы)» (27 июля 2022, г. Москва); XIII Международный конгресс «Невский радиологический форум – 2022» (22-23 апреля 2022, г. Санкт-Петербург); «VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2022» (27 июня – 3 июля 2022, г. Санкт-Петербург).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работах, из них 3 в отечественных изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования Scopus. Подготовлено 1 учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

Внедрение результатов

Результаты исследования внедрены в научно-практическую деятельность научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 15.03.2023).

Личное участие автора в получении результатов

Автор непосредственно принимал участие на всех этапах проведения исследования: отбор пациентов для проведения лучевой терапии, создание дозиметрических планов и лечения пациенток с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir¹⁹² на аппарате MicroSelectron HDR, 3D

конформной дистанционной лучевой терапии в режиме фотонов на линейном ускорителе Novalis Tx с энергией тормозного излучения 6 МэВ, дистанционной лучевой терапии в режиме электронов на линейном ускорителе Novalis Tx с различной энергией (6 МэВ, 9 МэВ, 12 МэВ, 15 МэВ, 18 МэВ). Автор принимал участие в осмотре пациентов после проведенного лечения, самостоятельно выполнил сбор данных, статистический анализ результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации по материалам исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения настоящей диссертационной работы соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») пунктам 7, 9, 10.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3-х глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 132 источника (6 отечественных и 126 зарубежных). Работа содержит 17 таблиц, иллюстрирована 40 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы является генетически неоднородным заболеванием, в связи с чем определение рационального варианта лечения требует мультидисциплинарного подхода. Течение заболевания, а также выбор методики лечения определяется не только клиническими, но также морфологическими и биологическими особенностями опухоли: стадией заболевания, возрастом пациентки, иммуногистохимическим подтипом опухоли (содержанием рецепторов стероидных гормонов, экспрессией HER2neu), степенью злокачественности, наличием признаков лимфоваскулярной инвазии опухоли.

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из методов комбинированного лечения больных со злокачественными новообразованиями молочной железы [119]. Многочисленные исследования показали, что адьювантная ЛТ при раке молочной железы не только улучшает местный контроль заболевания, но и приводит к увеличению показателей общей выживаемости.

Метаанализ 36 рандомизированных исследований показал, что послеоперационная ЛТ у больных с ранними стадиями РМЖ достоверно снижает частоту развития локальных рецидивов в течение 5 лет на 18,6% - 20% по сравнению с результатами только органосохраняющего хирургического лечения, при этом риск смерти от заболевания в течение 15 лет уменьшается в 1,14 раза [23].

Совершенствование инструментальной диагностики, в частности, маммографического скрининга в России и во многих странах мира, привело к значительному росту числа больных с ранними стадиями РМЖ [4, 5, 6]. В связи

с этим произошло улучшение показателей выживаемости, а также, повышение требований пациенток и врачей к эстетическим результатам лечения. Это, в свою очередь, привело к изменениям подходов к лечению данной патологии и позволило начать широкое применение органосохраняющих методов лечения РМЖ [3].

В настоящее время доказано, что органосохраняющие хирургические вмешательства, дополняемые облучение оставшейся ткани молочной железы, являются безопасной альтернативой мастэктомии при тщательном отборе больных [37].

Рандомизированное исследование Veronesi U. и соавт. показало, что у больных ранним РМЖ после органосохраняющих операций в объеме квадрантэктомии, дополненных лучевой терапией, при двадцатилетнем сроке наблюдения частота локальных рецидивов существенно не отличалась от количества рецидивов, полученных после выполнения мастэктомии по Холстеду, при анализе показателей общей выживаемости также не наблюдалось существенных различий [119].

Вместе с тем, анализ результатов лечения пациенток с помощью органосохраняющих операций, дополняемых облучением оставшейся ткани молочной железы, свидетельствует о том, что до 90% всех локальных рецидивов возникают вблизи ложа удаленной опухоли. [88]. Это послужило основой для разработки методик дополнительного облучения ложа удаленной опухоли. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование Европейской организации по лечению рака (EORTC) убедительно показало, что подведение дополнительной дозы облучения («boost») на ложе удаленной опухоли обеспечивает достоверное снижение риска локального рецидива РМЖ с 10,2% до 6,2%, медиана наблюдения составила 10 лет [89].

В настоящее время существует несколько методов подведения дополнительной дозы облучения на ложе удалённой опухоли молочной железы.

Чаще всего с этой целью используют 3D конформную лучевую терапию на линейном ускорителе с энергией тормозного излучения 6-10МэВ или ДЛТ в режиме электронов с различной энергией, а также, внутритканевую лучевую терапию источниками высокой мощности дозы (ВДБТ) [39, 88].

В рамках большого проспективного рандомизированного многоцентрового исследования EORTC Trial 22881/10882 был проведен анализ влияния различных технологий подведения дополнительной дозы на ложе удаленной опухоли у пациенток после органосохраняющего лечения, на показатели локального контроля и на развитие постлучевого фиброза. Через 5 лет после завершения терапии местные рецидивы наблюдались у 4,8% пациенток, получавших дополнительное облучение с помощью электронов, у 4,0% - с помощью фотонов и у 2,5% - после внутритканевой лучевой терапии. Степень фиброза в области ложа удаленной опухоли, а также во всей оставшейся ткани молочной железы была одинаковой в трех группах. Вместе с тем, авторы отмечают, что при использовании ВДБТ создаются условия для значительного уменьшения объема облучаемых тканей и органов риска [9].

Стандартная процедура подготовки к подведению «boost» с помощью ВДБТ заключается в чрескожном введении игл-интрастатов в область ложа удаленной опухоли под ультразвуковым контролем (УЗИ) или под контролем компьютерной томографии (КТ) [104]. При работе хирурга на открытой полости формируется серома, которая легко может быть идентифицирована с помощью УЗИ. В случае операции с закрытой полостью, хирург устанавливает от 4 до 6 металлических зажимов в рану, помечая при этом границы ложа удаленной опухоли, которые затем определяются с помощью КТ-навигации и служат мишенью для имплантации интрастатов. После проведения подготовительного этапа, КТ-изображения импортируются в систему планирования для формирования объемов облучения. Традиционно, для подготовки лечения проводится оконтуривание непосредственного ложа опухоли (GTV) и

клинического (CTV) объема облучения, который формируется путем 1-2см отступа от GTV, а также органов риска.

Долгое время в онкологических учреждениях накожный рубец, остающийся после органосохраняющих оперативных вмешательств, рассматривался как суррогатный маркер ложа опухоли, и именно он использовался для планирования облучения. Однако, Oh и др. [77] показали, что планирование на основе накожного рубца приводит к геометрическим промахам в 53,8% случаев по сравнению с планированием на основе КТ. Denham и др. [28] сообщили о том, что в 42% случаев объем облучения, сформированный по послеоперационному рубцу, не соответствует объему облучения, определяемому с учетом хирургических меток и данных предоперационной рентгенографии. Эти результаты подтверждаются также тем, что современные хирургические вмешательства с помощью небольших разрезов или различных доступов, например, периареолярных или субмаммарных приводят к улучшению эстетического эффекта лечения. Таким образом можно предположить, что использование послеоперационного накожного рубца для планирования дополнительного облучения ложа удаленной опухоли, в ряде случаев, может привести к топографическим ошибкам [61].

Широкое внедрение в клиническую практику маркировки ложа удаленной опухоли позволило получать более точную информацию о расположении первичного очага. Оптимальным считается маркировка ложа в шести направлениях (вентральном, дорзальном, краниальном, каудальном, латеральном и медиальном). Однако, использование только хирургических меток в качестве источника информации о первичном расположении опухоли не всегда достаточно, так как во время установки маркеров могут быть допущены погрешности или ошибки, а также возможна миграция маркеров после их установки.

Согласно рекомендациям Европейского общества радиационных онкологов ESTRO, определение границ ложа удаленной опухоли осуществляется на основании предоперационных изображений опухоли (данные маммографических, УЗИ, МРТ или КТ-исследований). На указанных снимках устанавливается относительное расстояние от центра опухоли до кожи и грудной стенки. Это расстояние определяет проекцию опухоли на полученных послеоперационных изображениях и позволяет установить ориентировочное расположение ложа удалённой опухоли по 4-6 точкам [47, 65, 66].

1.2 РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА

Лучевая терапия при раке левой молочной железы в большинстве случаев сопровождается облучением сердца и коронарных сосудов. Это может привести к ишемической болезни сердца (ИБС), кардиомиопатии, заболеваниям перикарда (экссудативный, констриктивный перикардит), дисфункции клапанов, нарушению проводимости, развитию застойной сердечной недостаточности, аритмии [101, 131]. Радиационно-индуцированная болезнь сердца обычно протекает с латентным периодом от 10 до 15 лет [27]. Причиной сердечно-сосудистой патологии у больных РМЖ, помимо лучевой терапии, может являться системная химиотерапия с использованием антрациклинов, а также таргетных препаратов, применяемых при гиперэкспрессии рецептора эпидермального фактора роста Her-2/neu [56]. Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний может увеличиваться при наличии в анамнезе у пациентки на момент проведения лучевой терапии сопутствующих неблагоприятных факторов [69, 103].

Патофизиологические механизмы радиационно-индуцированных сердечно - сосудистых заболеваний включают в себя прямое повреждение коронарных сосудов и микрососудистого русла, фиброз перикарда и миокарда, а также стеноз клапанов [107]. Эндотелиальные клетки сосудов чувствительны к облучению в дозе ≥ 2 Гр, которое может индуцировать развитие воспалительных процессов, что приводит к атеросклерозу [102]. Вследствие атеросклероза коронарных сосудов возникает нарушение перфузии, ишемия и фиброз миокарда [101].

Сердечно-сосудистые заболевания проявляются следующими симптомами: боль в груди (стенокардия), одышка, отек нижних конечностей, утомляемость и нерегулярное сердцебиение. Это в свою очередь приводит к

снижению качества жизни пациенток, а также увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Многие исследователи утверждают, что риск ИБС, вызванной ионизирующим излучением, может увеличиваться пропорционально величине поглощенной дозы, подводимой к миокарду и коронарным сосудам и необратимо нарастает с течением времени, достигая своего максимума через 10-15 лет после облучения [110].

На основе ретроспективного анализа данных 2168 больных РМЖ, получивших ЛТ с 1958г. по 2001г., Darby и соавт. показали, что в период от 5 до 20 лет после завершения лучевого лечения при увеличении средней дозы, поглощенной сердцем на 1Гр риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается на 7,4% (рис.1) [26].

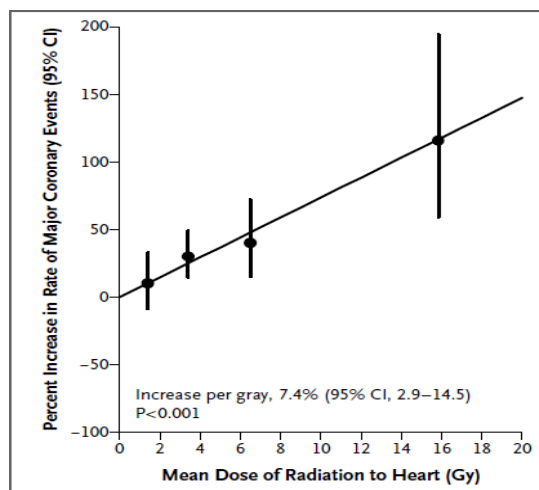


Рисунок 1. Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от средней дозы облучения сердца.

Jacobse и соавт. пришли к аналогичным выводам [51]. В исследовании, опубликованном в 2019г., были проанализированы данные пациенток, получивших лучевое лечение с 1970 по 2009г. Частота развития инфаркта

миокарда, у больных, включенных в исследование, увеличивалась на 6,4% при повышении лучевой нагрузки на сердце на 1Гр. Среднее время до развития инфаркта миокарда в представленном исследовании составило 13,6 лет.

Van den Bogaard и соавт. в проспективном исследовании, включающем 910 человек, пролеченных в период с 2005 по 2008 гг. установили, относительное увеличение частоты острых коронарных событий на 16,7% в течение 9 лет после завершения лучевого лечения [117].

Перикардит является одним из наиболее частых ранних радиационно-индуцированных заболеваний сердца после облучения молочной железы [21]. В 2011 году McGale и соавт. опубликовали анализ данных динамического наблюдения за 35000 женщинами, получавших лучевую терапию в Дании и Швеции по поводу РМЖ в период с 1976 по 2006 год [69]. В общей сложности, в изученной группе больных авторы обнаружили 96 пациенток с клинически или инструментально подтвержденным заболеванием перикарда. Частота развития перикардита была в 1,61 раза выше у пациенток, которым проводилось облучение левой молочной железы, по сравнению с пациентками с правосторонней локализацией процесса [131].

Острый перикардит является редким кратковременным осложнением лучевой терапии и развивается во время или через несколько дней или недель после облучения [95]. Основными симптомами развития перикардита являются: боль в груди, лихорадка, шум трения перикарда, появление перикардального выпота, нарушения электрокардиограммы (изменения ST-T) [128]. Острый перикардит часто протекает бессимптомно и завершается спонтанным исчезновением выпота, однако, в ряде случаев, может потребоваться медикаментозное лечение или перикардиоцентез [74, 99]. По данным литературы, у 20% больных острый перикардит переходит в хроническую форму [123].

Следует отметить, что перикардальный выпот может появиться через недели, месяцы или даже годы после облучения [73]. Часто он имеет бессимптомный характер, но в некоторых случаях развивается прогрессирующая одышка. При гемодинамически незначимых состояниях, необходимо тщательное наблюдение за пациентками, а при появлении симптомов или в случае тампонады сердца, требуется срочное дренирование жидкости [31]. Наиболее тяжелой формой заболевания перикарда является констриктивный перикардит, который может сопровождаться застойной сердечной недостаточностью [131].

Большинство авторов отмечает связь левосторонней локализации РМЖ с развитием сердечно-сосудистых осложнений после проведения КДЛТ. Этот факт обусловлен анатомическими особенностями расположения коронарных сосудов, которые включается в стандартные поля при облучении левой молочной железы [71].

В крупнейшем метаанализе, опубликованном Cheng и соавт. в 2017 году, проанализированы результаты наблюдения за 1191371 больными РМЖ, которым проводилась КДЛТ. Исследователями было выявлено, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, увеличивается в течение первого десятилетия после облучения левой молочной железы, а риск смерти от радиоиндуцированного повреждения сердца начинал расти во втором десятилетии после завершения лучевого лечения [21].

Принимая во внимание накопленные доказательства очевидного дозозависимого эффекта облучения на риск возникновения осложнений со стороны коронарных сосудов, миокарда и перикарда в последнее десятилетие особое внимание уделяется развитию технологий послеоперационной лучевой терапии больных РМЖ, которые позволяют существенно снизить лучевую нагрузку на сердце и коронарные сосуды. В частности, было показано, что современные методы КДЛТ, такие как 4D-ЛТ с облучением молочной железы

на задержке дыхания, приводят к значительному снижению радиационной нагрузки на миокард и коронарные сосуды [82].

Несомненно, возможности современных методов лучевой терапии, в том числе ВДБТ, позволяющие снизить радиационную нагрузку на сердце и коронарные сосуды нуждаются в тщательном изучении.

1.3 ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ

Воздействие ионизирующего излучения на легкое было первоначально описано в 1925г. Evans и Leucutia [35], которые выделили 2 стадии радиационно-индуцированного поражения (РИП) легких: стадия острого повреждения - лучевой пульмонит и стадию хронического повреждения - лучевой фиброз легких. Хотя эти две стадии взаимозависимы, их можно четко разделить по времени возникновения: лучевой пульмонит проявляется в течение первых 6 месяцев после облучения (чаще всего в течение первых 12 недель), лучевой фиброз - через 12 месяцев после ЛТ [98, 129]. Механизм развития постлучевого пульмонита и его патофизиологические проявления впервые описаны в 1968 году Р. Rubin и G.W. Casarett [93], позднее, морфологические изменения, характеризующие постлучевой пульмонит, были подробно описаны другими авторами [29]. В целом, механизм развития РИП легких в первую очередь, связан с прямым цитотоксическим действием ионизирующего излучения на пневмоциты в зоне облучения [30]. Клиническая картина постлучевого пульмонита выделяет три основные фазы: раннюю, промежуточную (острый пульмонит) и позднюю (фиброз легких) [29]. На ранней стадии, облучение легочной ткани приводит к повышению проницаемости капилляров и способствует возникновению отека легких. Повреждение пневмоцитов I и II типа приводит к потере сурфактанта и транссудации белков сыворотки крови в альвеолы [53]. На этой стадии еще отсутствуют рентгенологические или клинические признаки повреждения легочной ткани, что послужило основанием для обозначения этой фазы как «латентной». Цитокины, высвобождаемые из поврежденных пневмоцитов (в том числе фактор некроза опухоли альфа), привлекают воспалительные клетки в альвеолы и легочный интерстиций, что приводит к возникновению промежуточной фазы – острого пульмонита [43]. Степень выраженности

изменений в промежуточной фазе, по-видимому, зависит от дозы облучения, поскольку более высокие дозы сопровождаются более тяжелыми повреждениями легких [70]. Поздняя фаза пульмонита представляет собой патологическое восстановление легочной ткани, приводящее к возникновению легочного фиброза. Активные формы кислорода, выделяемые макрофагами, цитокины и факторы роста стимулируют выработку коллагена фибробластами, что приводит к снижению эластичности и рубцеванию легочной ткани. Именно в эту фазу изменения в легких могут быть зарегистрированы с помощью инструментальных исследований [45]. Тяжесть проявлений РИП варьирует от бессимптомного состояния до опасного для жизни, требующего госпитализации [43].

В настоящее время широко используются две системы оценки радиационной токсичности: шкала, разработанная группой по радиационной терапии (RTOG), совместно с Европейским обществом терапевтических радиационных онкологов (ESTRO) и шкала общих терминологических критериев для оценки нежелательных явлений (CTCAE v 3.0.), которые классифицируют пациентов в зависимости от тяжести пульмонита:

- 0 степень – клинические проявления отсутствуют,
- 1 степень – умеренный кашель или одышка при физической нагрузке,
- 2 степень – постоянный кашель, требующий применения противокашлевых средств, одышка при минимальной физической нагрузке, но отсутствующая в покое,
- 3 степень – выраженный кашель, не купируемый противокашлевыми препаратами, или одышка в покое,
- 4 степень – острая дыхательная недостаточность, требующая постоянной оксигенации или искусственной вентиляции легких [52].

Лучевой пульмонит (ЛП) - одно из наиболее частых осложнений ЛТ у больных РМЖ [122]. Симптоматически ЛП, как правило, проявляется умеренным или постоянным кашлем, требующим применения медикаментозных средств, и одышкой при минимальной физической нагрузке, но отсутствующей в покое, что соответствует 1 и 2 степени согласно шкале общих терминологических критериев для оценки нежелательных явлений [70]. Kahan и соавт. [55] сообщили, что частота развития ЛП 1 и 2 степени, регистрируемого с помощью КТ через 3 месяца после завершения ЛТ, составляет 37%. S. McDonald и соавт. показали, что частота ЛП 1 степени варьировала от 27% до 40%, а ЛП 2 степени и выше, т.е. имеющего клиническую симптоматику, в диапазоне от 0 до 10%. Примерно у 2% пациенток с РМЖ, получающих ЛТ, развивается постлучевой пульмонит, требующий медикаментозного лечения [68].

Основными факторами риска развития РИП является наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или интерстициальных заболеваний легких, а также длительное курение [19, 79, 106]. Taylor и соав. показали, что риск развития радиационно-индуцированного рака легких среди некурящих пациентов незначителен и составляют 0,3%, тогда как среди курильщиков риск возрастает до 4% [110]. Кроме того, в группе курильщиков отказ от вредной привычки, даже во время проведения лечения, позволяет существенно снизить риск радиационно-индуцированной токсичности [81, 96, 108]. Дополнительными факторами риска возникновения РИП является сочетание ЛТ с химиотерапией, пожилой возраст, облучение надключичного поля или передней грудной стенки после радикальной мастэктомии [58, 70].

Лучевая терапия РМЖ может стать причиной развития облитерирующего бронхиолита. Как показал G. R. Epler и соавт., облитерирующий бронхиолит у пациенток после облучения возникает с частотой 1,0-3,0% и обычно развивается в течение 12 месяцев после завершения лечения. У четверти пациентов

заболевание протекает бессимптомно и выявляется только при рентгенологическом исследовании [34].

Немаловажное место в структуре РИП легких у пациенток РМЖ занимает радиоиндуцированный рак легкого.

Анализ данных программы по надзору, эпидемиологии и результатов лечения (SEER) Национального института рака США (NCI) за 1973–1986 гг. показал, что ЛТ после мастэктомии увеличивала риск ипсилатеральной карциномы легкого у пациенток РМЖ, в течение 10 лет после ЛТ [75]. Последующий анализ материалов подтвердил эти результаты, а также показал, что для курящих пациенток риск развития ипсилатеральной карциномы легкого в 40 раз выше, чем для некурящих [11]. Taylor и соавт. показали, что абсолютный риск развития рака легкого у пациенток РМЖ после проведения лучевой терапии увеличивается, и составляет 4% для курящих и 0,3% для некурящих [108].

В одном из крупнейших популяционных исследований было выявлено увеличение риска первичного рака легкого у больных РМЖ, получавших адъювантную ЛТ с 1992 по 2012 г., по сравнению с женщинами того же возраста без РМЖ. Кумулятивная частота возникновения рака легкого при 20-ти летнем наблюдении за облученными больными РМЖ, больными не получающими лучевую терапию и женщинами без онкологической патологии составила 3,0%, 2,3% и 2,0% соответственно. Достоверные различия риска возникновения рака легкого отмечались после 5 лет наблюдения, и эта разница продолжала увеличиваться при более длительном сроке наблюдения [126].

1.4 КОСМЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Наряду со снижением лучевой нагрузки на органы риска, немаловажное значение имеет достижение высокого уровня качества жизни, а также хороших показателей косметического результата органосохраняющего лечения у больных РМЖ. Эта проблема становится все более актуальной в связи с тем, что РМЖ в настоящее время все чаще выявляется у пациенток молодого возраста.

В литературе описаны различные методики, предназначенные для оценки результата лечения больных РМЖ [41, 97, 121]. В первую очередь, они могут быть разделены на объективные и субъективные методы оценки, проводимые медицинским персоналом – экспертами. Чаще всего используются методики, основанные на сравнительной оценке оперированной молочной железы с внешним видом контрлатеральной здоровой молочной железы.

Для определения экспертной и самооценки косметического результата лечения применяется метод анкетирования с использованием различных шкал. Harris J.R. и соавт. впервые описали качественную систему оценки (Гарвардская шкала), согласно которой косметический результат лечения классифицируется путем сравнения пролеченной и здоровой молочных желез в соответствии с одной из четырех категорий (отличный, хороший, удовлетворительный или плохой) [46]. Шкала включает сведения о симметрии молочных желез, состоянии кожных покровов и послеоперационного рубца, наличие или отсутствие отека тканей, а также, внешнего вида сосково-ареолярного комплекса.

Авторы предложили следующие критерии оценки (Гарвардская шкала):

1. Превосходно - оперированная молочная железа внешне почти идентична неоперированной.

2. Хорошо - оперированная молочная железа внешне незначительно отличается от неоперированной груди.
3. Удовлетворительно - имеются очевидные различия между молочными железами без выраженной деформации оперированной груди.
4. Плохо - молочная железа после проведенного лечения значительно изменена.

Следует отметить, что Pezner R.D. и соавт. поставили под сомнение хорошую восприимчивость при использовании 4-бальной системы оценки, и предположили, что разделение косметического результата на «хороший» и «плохой» существенно уменьшит разногласия в выставлении оценок [80].

Объективный метод включает оценку косметического результата по фотографиям, которая ценна тем, что анализ фотоснимков, выполненных при стандартных условиях и проекциях, может проводить независимая группа экспертов без прямого контакта с пациенткой. С другой стороны, фотографии не позволяют детально оценить такие характеристики кожи, как атрофия и отек, кроме того, не дают четкого представления о контурах молочной железы, что влияет на косметические результаты.

В 2007г. Cardoso J.S. и Cardoso M.J. было разработано программное обеспечение BCCT.core (Breast Cancer Conservative Treatment. Cosmetic results 3.1), которое быстро в автоматическом режиме проводит оценку косметического результата лечения [14, 15]. Программа BCCT.core проводит анализ фотоснимков пациенток по семи параметрам: объем, контур и симметрия молочных желез, втяжение и симметрия соска, положение послеоперационного рубца, цвет кожных покровов [16, 76]. Далее выставляется суммарная оценка согласно 4-х бальной шкале Лайкерта («отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо»). BCCT.core является надежной и объективной системой оценки косметического результата лечения молочной железы, однако, это программное обеспечение доступно не для всех операционных систем, а

также требует определенного времени, условий и оборудования, чтобы создать фотоснимки в правильной проекции и надлежащего качества. В обзоре, опубликованном в 2021г. [113] проводился анализ соответствия оценок косметических результатов, полученных с помощью программы VCST.core с экспертной оценкой медицинского персонала и самооценкой пациенток. Исследование проводилось в 9 странах, количество пациентов варьировало от 30 до 684 женщин. Оценка косметического результата лечения проводилась пациентом, медсестрой, а также врачом-клиницистом и группой экспертов, включающей непрофессионалов. В целом, результаты обзора показали, что процентное соответствие между VCST.core и Гарвардской шкалой по оценке косметического результата колеблется от 42,8% (плохо) до 98,7% (отлично). Отмечено хорошее совпадение (до 74,8%) между оценкой по шкале VCST.core и самооценкой пациенток по Гарвардской шкале независимо от времени наблюдения. Согласованность результатов между шкалой VCST.core и Гарвардской шкалой при оценке клиницистами и экспертами варьировала от незначительной до умеренной. Несмотря на то, что применение VCST.core является методом объективной оценки, использование этой программы не всегда может быть возможным в повседневной клинической практике.

Помимо анкетирования и оценки по фотографиям объективный метод также включает сведения о наиболее часто возникающих нежелательных косметических эффектах, таких как телеангиоэктазии, жировой некроз, фиброз.

Телеангиоэктазии характеризуются локальной дилатацией мелких сосудов, приводящих к покраснению кожи. Эксперт проводит подсчет числа телеангиоэктазий на 1 квадратный сантиметр облученных кожных покровов. Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 2017г. при наличии телеангиоэктазий, покрывающих меньше 10% исследуемой площади, присваивается «I степень», более 10% - «II степень» [24].

Фиброз – прогрессирующая индурация, отек и утолщение дермы и подкожных тканей. Как правило, фиброз развивается через 6-18 месяцев после завершения лечения. Фиброз может привести к деформации молочной железы, но этот эффект достаточно сложно отличить от последствий оперативного лечения [87].

В исследовании EORTC 22881/10882 [89], посвященном изучению роли дополнительного облучения ложа удаленной опухоли, показано значительное улучшение показателей локального контроля после подведения «boost», особенно у женщин моложе 50 лет. Вместе с тем, было отмечено, что проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли сопровождалось увеличением частоты постлучевого фиброза. Более того, было показано, что степень выраженности постлучевого фиброза зависела от величины подводимой дозы. Показатели фиброза III степени при 10-ти летнем наблюдении составили 1,6% у пациентов без «boost», 3,3% после подведения дополнительных 10 Гр, 4,4% после 16 Гр и 14,4% после 26 Гр. Косметические результаты оценивались как отличные или хорошие у 86% пациентов, которым дополнительное облучение не проводилось и у 71% пациентов после «boost» в дозе 16 Гр. Помимо величины суммарной очаговой дозы, существенное влияние на косметический результат оказывали и другие факторы: расположение первичной опухоли в нижних квадрантах молочной железы, объем тканей, иссеченных при операции, послеоперационная инфекция молочной железы и/или гематома.

P. Poortmans и соавт. [88] в рандомизированном проспективном многоцентровом исследовании EORTC «boost versus no boost» проанализировали влияние различных методов подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли на локальный контроль и степень развития фиброза. При 5-летнем наблюдении местные рецидивы были зарегистрированы

у 4,8% пациенток после «boost» в режиме электронов, 4,0% пациентов - после облучения с помощью фотонов и 2,5% после дополнительного облучения с помощью внутритканевой лучевой терапии. Степень фиброза в трех группах была одинаковой. Следовательно, выбор метода подведения дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли не влияет на частоту и степень развития фиброза.

Жировой некроз (ЖН) - доброкачественный стерильный воспалительный процесс, который чаще всего возникает после любой травмы молочной железы, однако, точная этиология этого состояния до сих пор не ясна [64]. Ретроспективные исследования показывают, что помимо травмы, вызванной хирургическим вмешательством, облучение молочной железы после операции играет важную роль в патогенезе некроза жировой ткани [46, 97, 120]. Основным клиническим признаком ЖН является пальпируемое образование неправильной формы с ретракцией кожи и болезненностью, которая может потребовать медикаментозной или хирургической коррекции [80]. В литературе сообщается о различных классификациях жирового некроза. Chen и соавт. использовали клинические критерии и подразделяли ЖН по степени тяжести на легкий, средний и тяжелый [20], в то время как Lovey и соавт. предположили классификацию ЖН в зависимости от наличия или отсутствия клинических жалоб, требующих симптоматического или хирургического лечения [64].

В ряде случаев, при необходимости морфологической верификации процесса, пациенткам с симптоматическим ЖН хирургические вмешательства могут проводиться с диагностической целью [43]. В связи с этим Budrukkar и соавт. уточнили критерии оценки ЖН и предложили рассматривать IV стадию ЖН только в том случае, если хирургические вмешательства проводятся с лечебной целью [45].

При бессимптомном течении ЖН может быть обнаружен только с помощью инструментальных исследований [17]. Классическими рентгенологическими находками при жировом некрозе являются одиночные или множественные жировые кисты, жировые кисты с микрокальцинатами, жировой некроз с включением в структуру кольцевидных обызвествлений, доброкачественная микрокальцификация [19, 42].

D.E. Wazer и соавт. предположили, что у пациентов, получавших внутритканевую лучевую терапию, в патогенезе ЖН основную роль может играть комбинация таких факторов, как хирургическая травма при введении и удалении интрастатов, а также подведение высоких разовых и суммарных очаговых доз [124]. Однако, O.J Ott и соавт. показали, что бессимптомический ЖН является частой находкой как при дистанционной, так и при внутритканевой лучевой терапии. Этот анализ не подтвердил гипотезу о том, что брахитерапия приводит к более высокой частоте ЖН [78].

Накопленный клинический опыт указывает на то, что внутритканевая лучевая терапия источником высокой мощности дозы не ухудшает косметические результаты лечения. В частности, Polgar и соавт. [89] при исследовании ВДБТ, выявили сходные 5-летние показатели кожной токсичности и косметического результата у пациенток, которым подведение дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли молочной железы выполнялось с помощью ВДБТ или ДЛТ. Как показало исследование, около 90% пациентов имели отличные и хорошие косметические результаты при любом методе лечения.

В исследовании, S. S. Rajan и соавт. [91] проводилась оценка косметического результата лучевой терапии у пациенток РМЖ после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью фотонов и электронов. Средний возраст женщин составлял 42 года при средней продолжительности наблюдения 23 месяца. Для оценки кожной токсичности и

косметического эффекта проведенного лечения использовались шкалы Харриса и Лимбергена, а также критерии группы RTOG [118]. Было показано, что при использовании фотонов наблюдалось незначительное усиление кожной токсичности в ранние сроки после завершения лечения, однако общий косметический эффект через 2 года не отличался для обоих методов.

Использование внутритканевой ВДБТ может существенно уменьшить объем облучаемых здоровых тканей молочной железы, а также снизить лучевую нагрузку на кожу и подкожную клетчатку, что позволяет высказать предположение о том, что использование ВДБТ может снизить риск возникновения телеангиоэктазий, локализованного фиброза, жирового некроза. Это, в свою очередь, может обеспечить оптимальный косметический результат лучевого лечения.

Таким образом, поиск оптимальной методики подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли является актуальной проблемой современной онкологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование, включающее 168 больных раком молочной железы IA-IIIА стадии, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2016г. по 2017г.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 9 от 22 июня 2021 г.). Добровольное информированное согласие на проведение лучевой терапии и контрольного осмотра было получено в письменном виде от всех пациентов.

2.1 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Дизайн исследования

В процессе выполнения исследования были проанализированы данные историй болезни, амбулаторных и лучевых карт 168 больных раком молочной железы IA-IIIА стадии, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2016г. по 2017г. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

168 больных раком молочной железы IA-IIIА стадиями		
Группа 1 - 62 пациентки с патоморфологической стадией РМЖ IA – IIIА. Средний возраст пациенток 60 лет.	Группа 2 - 48 пациенток с патоморфологической стадией РМЖ IA – IIIА. Средний возраст пациенток 56 лет.	Группа 3 - 58 пациенток с патоморфологической стадией РМЖ IA – IIВ. Средний возраст 62 года.

I. Анализ дозиметрических планов		
Группа 1 (62 пациентки)		
Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы.	Дополнительное облучение с помощью 3D конформной дистанционной лучевой терапии в режиме фотонов на линейном ускорителе Novalis Tx с энергией тормозного излучения 6 МэВ.	Дополнительное облучение с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов на линейном ускорителе Novalis Tx с различной энергией (6 МэВ, 9 МэВ, 12 МэВ, 15 МэВ, 18 МэВ).
II. Анализ косметического результата лечения		
Группа 1 (62 пациентки)	Группа 2 (48 пациенток)	Группа 3 (58 пациенток)
Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы.	Дополнительное облучение с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов на линейном ускорителе Novalis Tx с различной энергией (6 МэВ, 9 МэВ, 12 МэВ, 15 МэВ, 18 МэВ).	Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не проводилось.

Рисунок 2. Схема дизайна исследования.

Критерии включения в исследование:

1. Женщины старше 18 лет;
2. Подписанное добровольное согласие на использование данных пациента в исследовании;
3. Установленный диагноз, подтвержденный морфологически, рака молочной железы T1-3N0-2M0 стадии
4. Пациентка получила органосохраняющее хирургическое лечение с маркировкой ложа удаленной опухоли без реконструктивного компонента;
5. Пациентка завершила курс адъювантной дистанционной лучевой терапии в запланированном объеме.

Критерии исключения объектов в исследование:

1. Мужчины;
2. Отсутствие установленного диагноза, подтвержденного морфологически;
3. Женщины моложе 18 лет;
4. Отдаленное метастазирование;
5. Отсутствие согласия на участие в исследовании;

Все больные прошли стандартное клиническое и инструментальное обследование. Опухолевый характер изменений в молочной железе был подтвержден морфологически. Все 168 пациенток были распределены на три группы.

В первую группу включены 62 пациентки, которым после основного этапа лучевого лечения было проведено дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы. Данной группе пациенток проводился сравнительный дозиметрический анализ планов для проведения внутритканевой брахитерапии и планов, смоделированных для дистанционного «boost» с помощью электронов и фотонов.

Во вторую группу включено 48 пациенток, которым дополнительная доза на ложе удаленной опухоли подводилась с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов.

В третью группу включены 58 женщины, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не проводилось.

Возраст женщин, включенных в исследование, находился в пределах от 34 до 82 лет, средний возраст составил 59 лет.

Распределение больных в соответствии с возрастным интервалом представлен в таблице 1. Моложе 40 лет было 4 пациентки (2,4%), в возрасте от 40 до 50 лет - 27 человек (16,1%), от 51 до 60 лет – 52 пациентки (30,9%) наиболее многочисленной была группа больных в возрасте от 61 до 70 лет – 61 женщина (36,3 %), в возрасте от 71 до 80 лет - 20 человек (11,9%), больных от 81 и старше – 4 человека (2,4%).

Таблица 1.

Распределение пациенток по возрасту.

Возраст	Число пациентов
Моложе 40	4 (2,4%)
40-50	27 (16,1%)
51-60	52 (30,9%)
61-70	61 (36,3%)
71-80	20 (11,9%)
81 и старше	4 (2,4%)
Всего	168 (100%)

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли в различных квадрантах молочной железы представлена на рисунке 3.

У большинства пациенток опухоль находилась в верхне-наружном квадранте – 87 больных (51,8%), второй по частоте локализации была граница верхних квадрантов - 18 пациенток (10,7%), в нижне-наружном квадранте опухоль располагалась у 16 больных (9,5%), в верхне-внутреннем квадранте – у 15 (8,9%), на границе наружных квадрантов – у 14 (8,3%), в нижнее-внутреннем квадранте – у 6 (3,6%), на границе нижних квадрантов – у 6 (3,6%), на границе внутренних – у 3 (1,8%) больных, центральная локализация отмечалась в 3 случаях (1,8%).

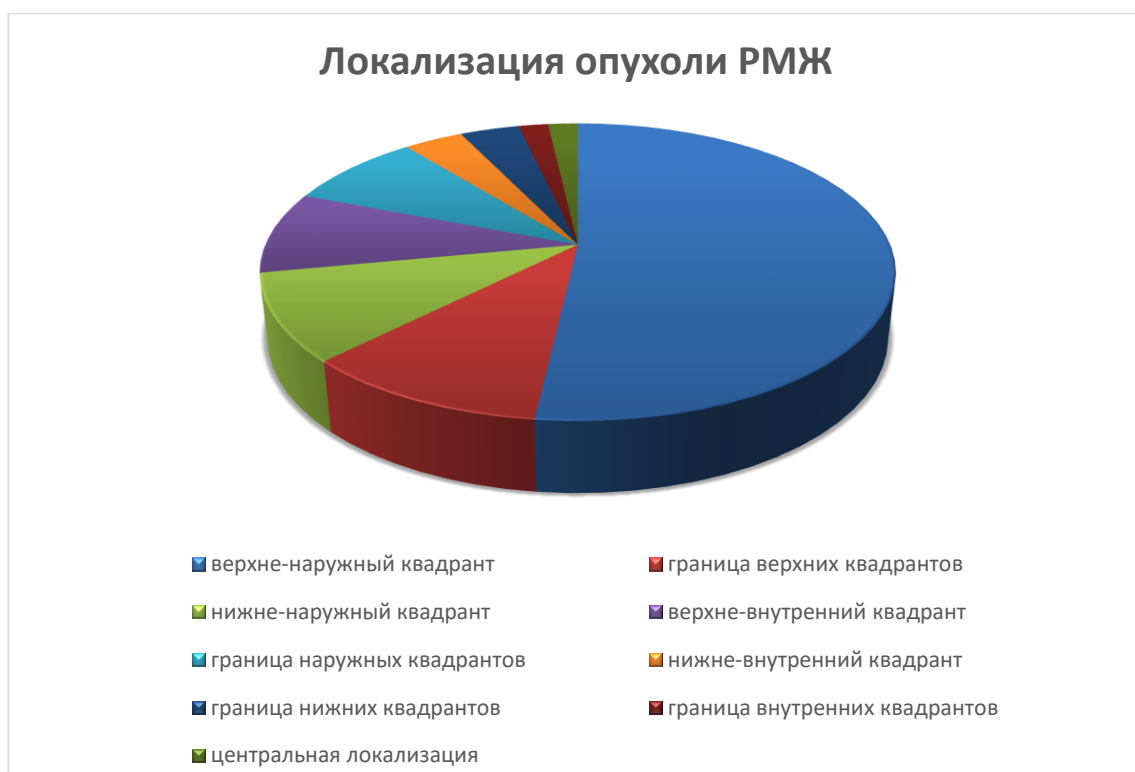


Рисунок 3. Локализация первичной опухоли.

Стадия РМЖ у больных, включенных в исследование, устанавливалась в соответствии с TNM классификацией злокачественных опухолей 8-го пересмотра (8 AJCC, 2016г.). Распределение 168 больных по клиническим

стадиям было следующим: 60,7% (102 больных) составила IA стадия; 1,8% (3 больных) - стадия IB; 28,6% (48 пациенток) - IIA стадия; 7,1% (12 больных) - IIB стадия и в 1,8% (3 больных) стадия расценивалась как III A (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение больных по стадиям согласно классификации по системе TNM (8 Edition AJCC, 2016)

Стадия заболевания	Число пациентов
Стадия IA (T1N0M0)	102 (60,7%) 102
Стадия IB (T1N1miM0)	3 (1,8%) 3
Стадия IIA (T1N1M0) (T2N0M0)	48 (28,6%) 20 28
Стадия IIB (T2N1M0)	12 (7,1%) 12
Стадия IIIA (T2N2M0) (T3N1M0)	3 (1,8%) 2 1
Всего	168 (100%)

Патоморфологическое исследование играет важную роль в оценке прогноза и планировании лечения. Для определения рациональной тактики лечения всем пациентам проводилось гистологическое исследование, которое даёт информацию о размерах опухолевого узла, наличие сосудистой инвазии, состоянии краёв операционного материала, степени злокачественности,

иммуногистохимическом подтипе опухоли (рецепторном статусе, индексе пролиферативной активности Ki67 и экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста Her2neu).

В соответствии с данными иммуногистохимического анализа выделялось 5 молекулярных подтипов РМЖ:

1. Люминальный А: положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ) (по Allred) и прогестерона (РП) (≥ 6 по Allred), экспрессия HER2/neu менее 0–1+, низкая (G1) степень злокачественности.

2. Люминальный В (HER2 – отрицательный): положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ) (по Allred) и/или прогестерона (РП) (≤ 5 по Allred), умеренная (G2) и высокая степень гистологической злокачественности (G3).

2. Люминальный В (HER2 – положительный): положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или прогестерона (РП), гиперэкспрессия или амплификация HER2 (3+).

3. HER2 – сверхэкспрессирующий РМЖ: гиперэкспрессия HER2/neu (3+) или амплификация HER (FISH), отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов.

4. Трижды-негативный РМЖ: отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (РЭ, РП), отсутствие экспрессии HER2/neu ($<2+$).

В исследовании молекулярный подтип РМЖ был определен для всех 168 пациенток: 45,8% имели люминальный А подтип, 29,9% - люминальный В подтип, у 12,5% женщин был зарегистрирован трижды-негативный подтип, HER2-позитивный и люминальный HER2 подтипы были выявлены в 5,9% и 5,9% случаев (табл. 3).

Таблица 3.

Распределение больных РМЖ по молекулярным подтипам

Молекулярный подтип	Boost с помощью высокодозной брахитерапии (n-62)	Boost в режиме электронов (n-48)	Лучевая терапия без boost (n-58)
Люминальный А	43,5% (27)	39,6% (19)	53,4% (31)
Люминальный В (HER2 – отрицательный)	30,6% (19)	41,6% (20)	19% (11)
Люминальный В (HER2 – положительный)	8,1% (5)	4,2% (2)	5,2% (3)
HER2 – сверхэкспрессирующий	4,9% (3)	2,1% (1)	10,3% (6)
трижды-негативный РМЖ	12,9% (8)	12,5% (6)	12,1% (7)

Расстояние от удаленной опухоли до хирургического края резекции является одним из основных прогностических факторов в развитии локального рецидива. В проведенном исследовании у всех пациенток определялось состояние краев резекции (таб. 4).

Таблица 4.

Распределение больных РМЖ, в зависимости от состояния края резекции.

Край резекции	Boost с помощью ВДБТ (n-62)	Boost в режиме электронов (n-48)	Лучевая терапия без boost (n-58)
Более 2мм	88,7% (55)	95,8% (46)	100% (58)
Менее 2 мм	11,3% (7)	4,2% (2)	-

В группе 168 женщин отрицательный край резекции (более 2 мм) установлен в 158 (94%) случаях. У 62 больных, которым дополнительное облучение проводилось с помощью ВДБТ, край резекции менее 2 мм имели 7 (11,3%) женщин, из них у 3 (4,8%) пациенток в крае резекции определялся компонент «in situ». У 48 больных, которым дополнительное облучение ложа опухоли («boost») осуществлялось с помощью электронов, расстояние от удаленной опухоли до края резекции было менее 2мм у 2 (4,2%) женщин. У 58 больных, которым не проводилось дополнительное облучение ложа удаленной опухоли у одной пациентки во время патоморфологического исследования были выявлены опухолевые клетки в хирургическом крае резекции, после чего была проведена повторная резекция краев ложа удаленной опухоли. Во время повторного гистологического исследования край резекции оказался без признаков опухолевого поражения.

2.2 МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Все 168 больных РМЖ, включённых в исследование, были распределены следующим образом: только хирургическое вмешательство с/без гормонотерапии проведено 78 (46,4%) пациенткам; хирургическое лечение, дополненное химиотерапией, выполнено 90 (53,6%) больным. Как правило, хирургический этап был представлен органосохраняющими операциями (ОСО) в объеме секторальной резекции - 89,9% пациентов. В остальных случаях были выполнены ОСО с замещением дефекта торакодorzальным лоскутом - 1,8% (3 пациентки), ОСО по типу редукционной маммопластики - 7,7% (13 пациенток), в одном случае (0,6%) была выполнена повторная ОСО в связи с

положительным краем резекции.

Химиотерапия проводилась по показаниям в неоадьювантном или адьювантном режиме по стандартным схемам, как правило, у пациенток с неблагоприятными факторами прогноза. При выявлении экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста Her2neu, проводилась таргетная терапия. При наличии экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестеронов в клетках РМЖ назначалось гормональное лечение.

Всем пациенткам, включенным в исследование, после органосохраняющего лечения выполнялся курс конформной дистанционной лучевой терапии (КДЛТ) на линейном ускорителе электронов Novalis Tx (Varian) с энергией тормозного излучения 6-10 МэВ. КДЛТ на оставшуюся ткань молочной железы проводилась с разовой очаговой дозой (РОД) 2Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 50Гр или в режиме гипофракционирования (РОД 2,66Гр 16 фракций до суммарной эквивалентной дозы (EQD2 48-50Гр). При облучении регионарных лимфоузлов использовались режимы облучения: 25 фракций РОД 2 Гр или 16 фракций по 2,66 Гр.

2.3 ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ЛОЖА УДАЛЁННОЙ ОПУХОЛИ

С целью снижения частоты локальных рецидивов, после завершения облучения оставшейся ткани молочной железы, 110 больным была подведена дополнительная доза на ложе удалённой опухоли («boost»). Для определения локализации ложа удаленной опухоли использовались данные предоперационного обследования пациенток (маммография, УЗИ, КТ-исследования до начала лечения), локализация послеоперационного рубца, внутритканевых меток, установленных хирургом во время операции.

У 62 пациенток для проведения дополнительного облучения ложа удаленной опухоли использовалась методика внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы.

Перед проведением брахитерапии у всех пациенток выполнялась оценка предоперационных КТ-изображений с целью определения топографии первичного опухолевого очага, изучался протокол операции, в котором подробно описывалось количество и положение рентгенконтрастных маркеров относительно краев хирургической раны и ложа удаленной опухоли. Следует особо отметить, что для определения режима фракционирования проводилась оценка послеоперационного патоморфологического заключения, с описанием расстояния от краев резекции до края удаленной опухолевой ткани.

Процедура подготовки к брахитерапии осуществлялась в кабинете предлучевой подготовки с использованием КТ-навигации. Пациентка укладывалась на стол КТ в положении лежа на спине с отведенной верхней конечностью (с ипсилатеральной стороны) (рис.4).



Рисунок 4. Положение пациентки во время брахитерапии

В области послеоперационного рубца на кожу молочной железы устанавливались накожные рентгеноконтрастные маркеры и выполнялось КТ исследование, во время которого устанавливалась топография внутритканевых и накожных меток (рис.5).

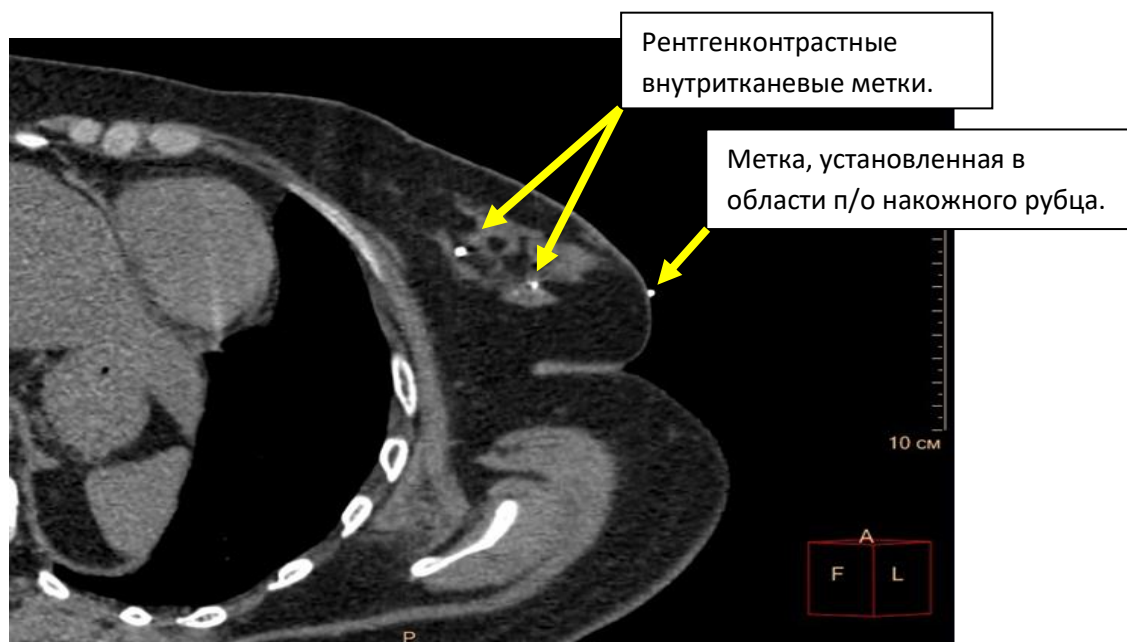


Рисунок 5. Предимплантационное КТ-исследование, в ходе которого устанавливается топография внутритканевых и накожных меток.

Далее КТ-изображения, полученные до хирургического вмешательства, и предимплантационные КТ импортировались в систему планирования Eclipse (Varian), где проводилась деформируемая (неригидная) регистрация пред- и послеоперационных КТ данных. Совмещение изображений проводилось в соответствии с верхней, нижней, передней и боковыми поверхностями молочной железы и передней поверхностью грудной стенки, особое внимание уделялось субмаммарной складке и положению сосково-ареолярного комплекса (рис. 6).

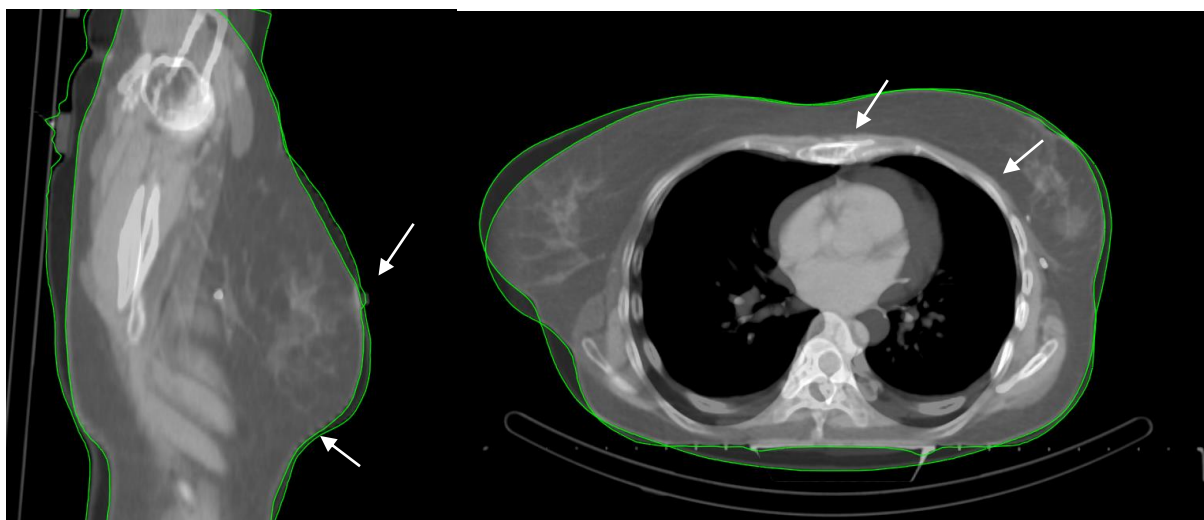


Рисунок 6. Деформируемая регистрация пред- и послеоперационных изображений молочной железы с определением топографии первичного опухолевого очага и внутритканевых меток.

После завершения деформируемой регистрации пред- и послеоперационных изображений молочной железы, исходя из топографии внутритканевых меток и первичного опухолевого очага, определялось место введения игл-интрастатов.

Для проведения брахитерапии использовался набор пластиковых или металлических игл-интрастатов (рис. 7).



Рисунок 7. Иглы-интрастаты, используемые для брахитерапии при РМЖ.

Согласно Парижской системе иглы-интрастаты устанавливались в трех параллельных плоскостях с интервалом между ними 1-1,5 см [104]. Для формирования правильной геометрии использовались пластиковые решетки-шаблоны различной конфигурации, при этом несколько игл, например, при глубоком расположении меток, хирург может установить методом свободной руки (рис. 8).



Рисунок 8. Пластиковые решетки-шаблоны для проведения брахитерапии.

Количество игл-интрастатов, установленных в проекции ложа удаленной опухоли, составило в среднем 11 штук (от 7 до 17 игл) (рис. 9).

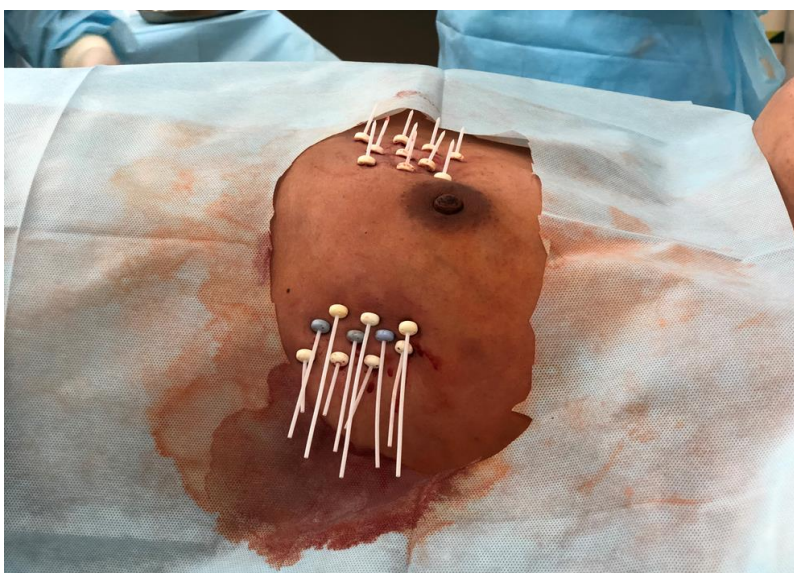


Рисунок 9. Иглы-интрастаты, установленные в проекции ложа опухоли

После установки игл-интрастатов в проекции ложа удаленной опухоли, КТ-изображения импортировались в систему планирования «Oncentra Brachy» («Elekta») для 3D планирования внутритканевой брахитерапии. Для подготовки лечения, в соответствии с международными рекомендациями RTOG (Brest Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning RTOG, проводилось оконтуривание ложа опухоли (GTV – gross tumor volume) и клинического (CTV – clinical tumor volume) объема облучения, а также органов риска [127]. К органам риска относились: сердце, коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожа с подкожно-жировой клетчаткой и, при правосторонней локализации опухоли, печень (рис. 10).

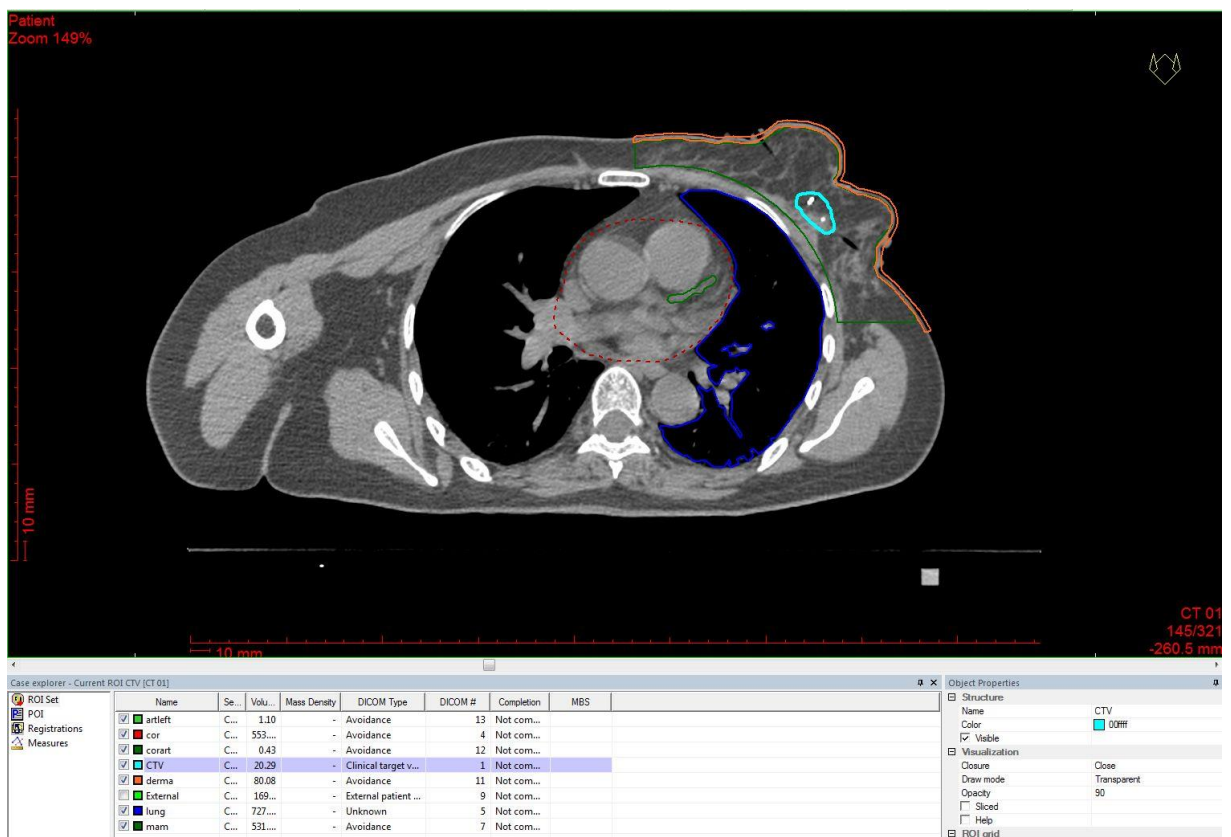


Рисунок 10. Оконтуривания GTV и критических структур.

Оконтуривание сердца выполнялось в ручном режиме в соответствии с рекомендациями RTOG. Верхняя граница сердца располагалась ниже левой легочной артерии, нижняя граница – на уровне каудального края перикарда. В связи с тем, что коронарные сосуды располагаются в жировой клетчатке внутри перикарда, он также должен быть включен в контур сердца (рис. 11) [59].

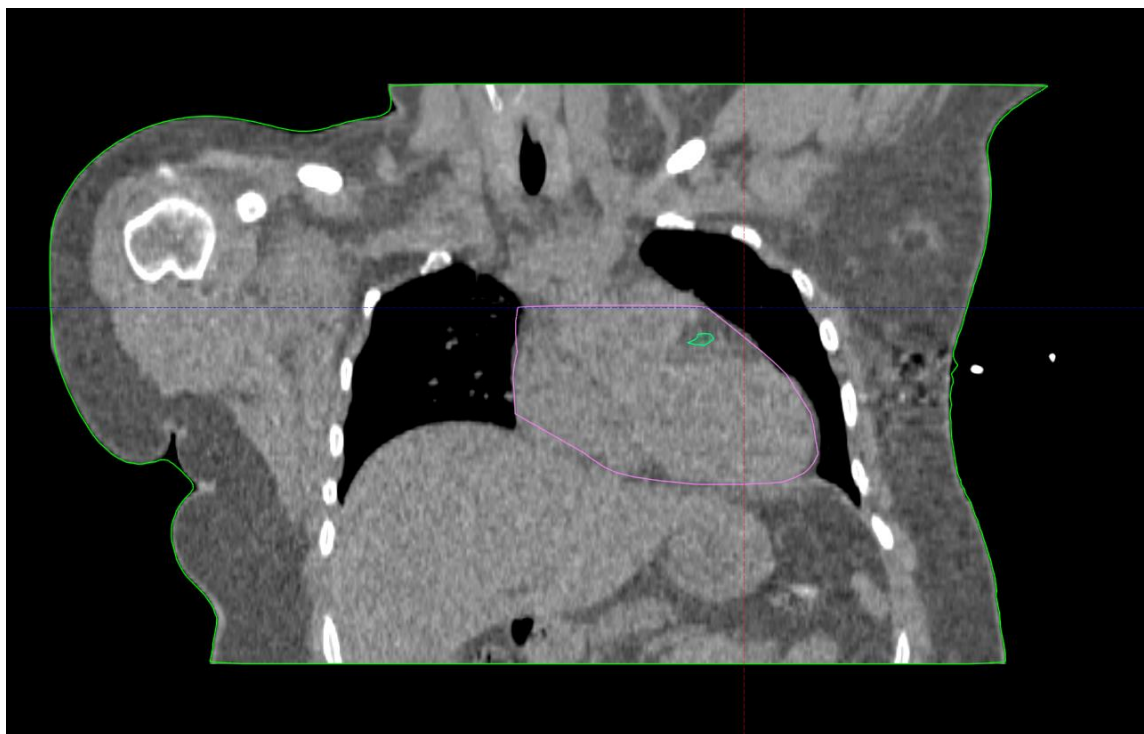


Рисунок 11. Оконтуривание сердца.

Оконтуривание коронарных сосудов, а именно, левой главной и нисходящей коронарных артерий проводилось в ручном режиме. Оконтуривание левой главной артерии начиналось от краниальной части восходящей аорты, дистальнее она проходит между легочным стволом и верхней частью левого предсердия (рис. 12). Каудальной границей левой главной артерии считается бифуркация главной артерии, когда она разделяется на нисходящую и огибающую артерии. Нисходящая коронарная артерия проходит по переднебоковой поверхности сердца в межжелудочковой борозде в тесной связи с перикардом, каудальной границей служит верхушка сердца (рис. 13)

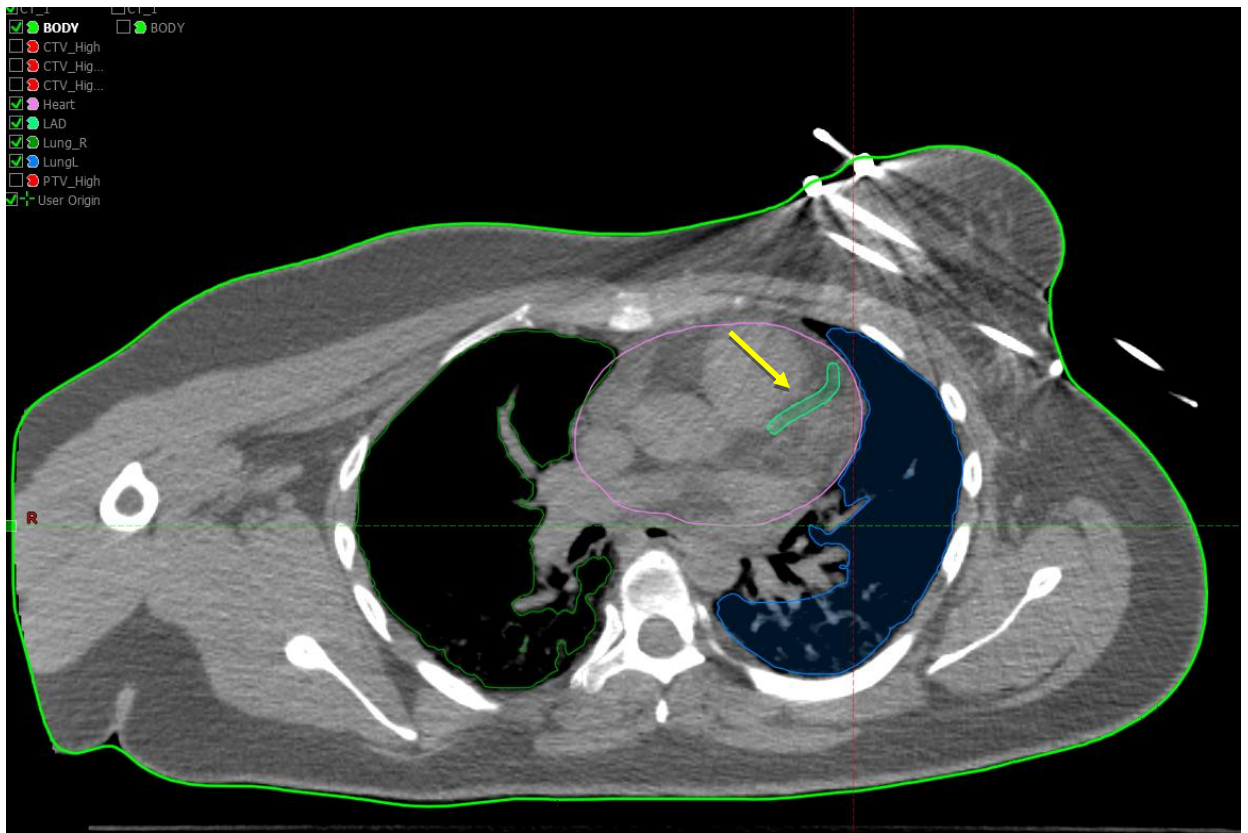


Рисунок 12. Оконтуривание левой главной артерии.

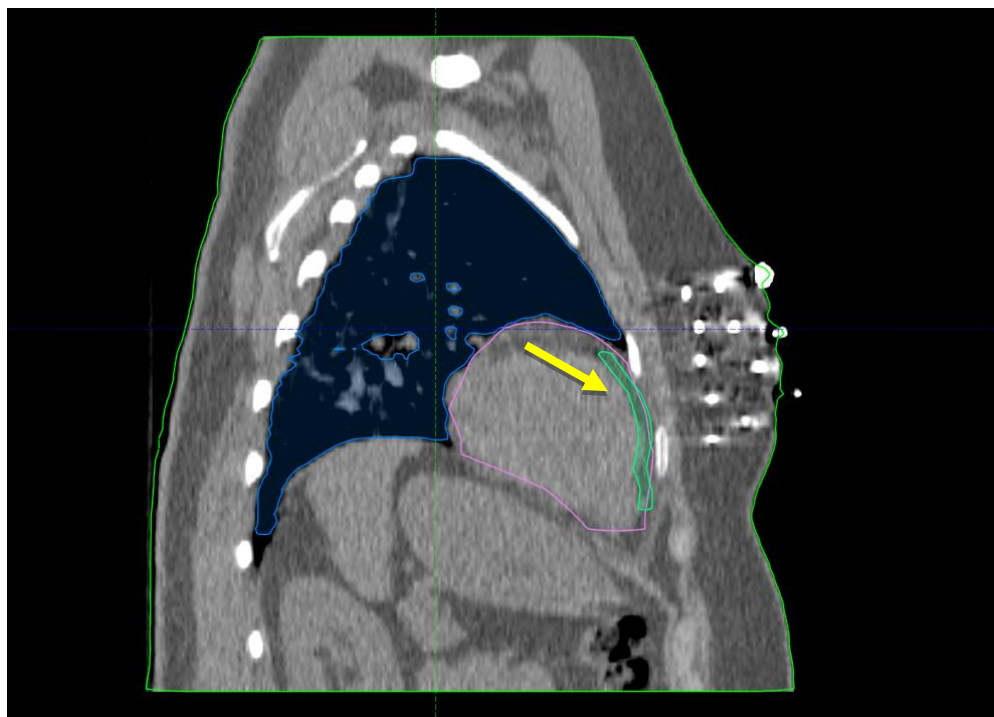


Рисунок 13. Оконтуривание нисходящей коронарной артерии.

Оконтуривание правого и левого легких по отдельности проводилось в автоматическом режиме, при этом в объем включалось все наполненное воздухом легкое, а крупные бронхи исключались из легочного объема. Оконтуривание печени выполнялось в ручном режиме с учетом анатомических границ органа (рис.14).

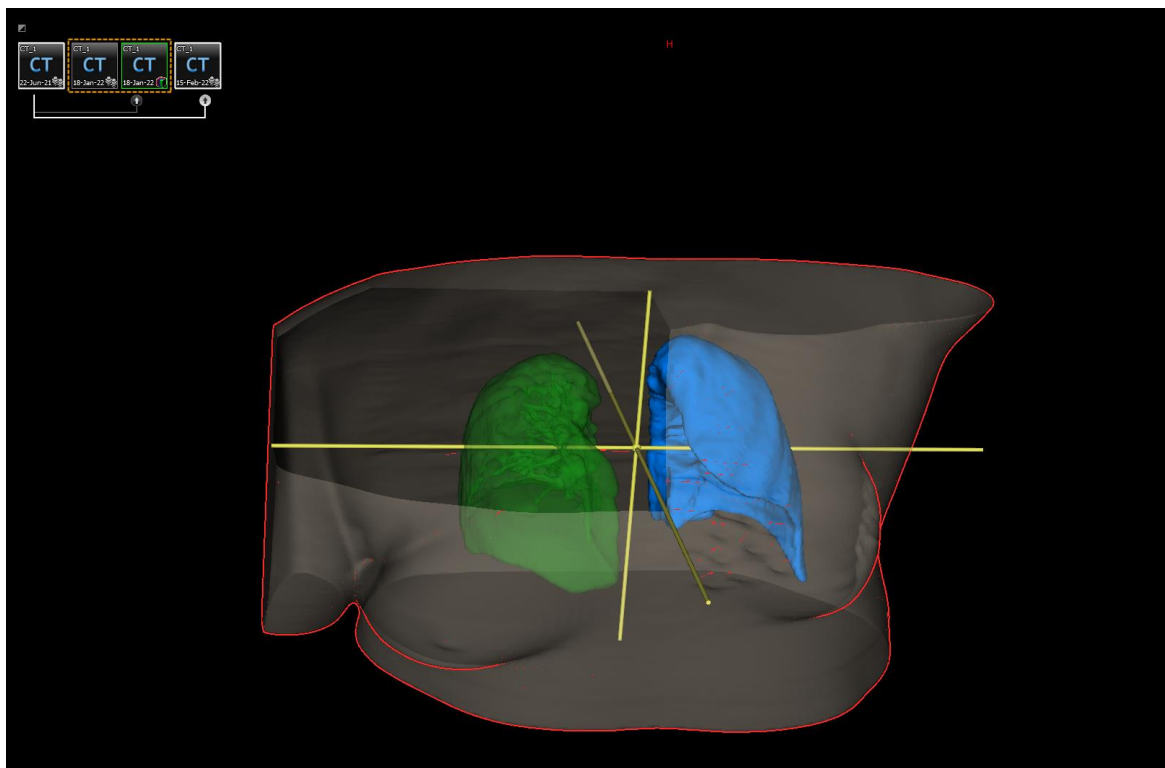


Рисунок 14. Оконтуривание легких.

Оконтуривание GTV осуществлялось в соответствии с топографией внутритканевых меток, а также с учетом расположения первичной опухоли. Широкое внедрение в клиническую практику маркировки ложа удаленной опухоли позволило получать более точную информацию о его расположении. Как правило, метками, в количестве от 4 до 6 штук, хирург отмечал границы ложа опухоли (вентральную, дорзальную, краниальную, каудальную, латеральную и медиальную). Однако, использование только операционных маркеров в качестве источника информации о первичном расположении опухоли не всегда достоверно. Во время хирургического вмешательства,

маркеры могут оказаться на расстоянии от ложа удаленной опухоли, наблюдаются технические погрешности в установке меток, кроме того, возможна их случайная миграция (рис.15).

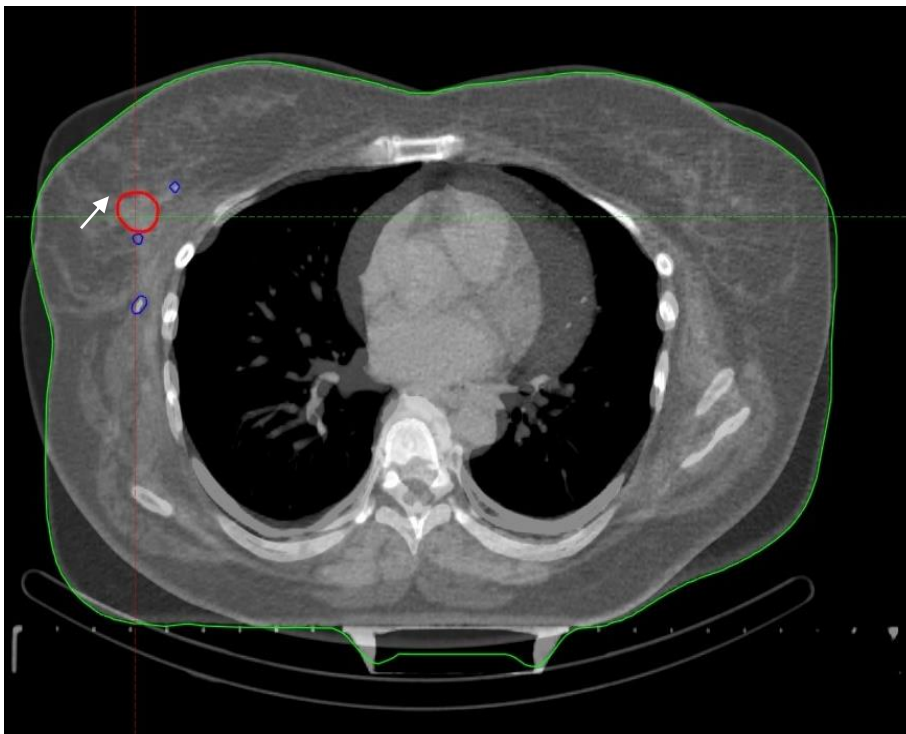


Рисунок 15. Миграция внутритканевой метки во время операции.

Согласно рекомендации Европейского общества радиационных онкологов ESTRO, определение границ ложа удаленной опухоли осуществляется на основании предоперационных инструментальных исследований (данные маммографических, УЗИ, МРТ или КТ-исследований). На указанных изображениях устанавливается относительное расстояние от центра опухоли до кожи и грудной стенки. Это расстояние определяет проекцию опухоли на полученных послеоперационных изображениях и позволяет установить ориентировочное расположение ложа удалённой опухоли по 4-6 точкам (GTV) [104]. Клинический объем облучения (CTV) формируется таким образом, чтобы 10-20 мм окружающей ложе опухоли ткани молочной железы получало

дополнительную дозу облучения. При расчете отступа от GTV необходимо из запланированного 10-20мм отступа отнять величину расстояния от удаленной опухоли до хирургического края резекции:

$$n_{MM} = 20 - x_{MM}$$

n_{MM} – отступ для формирования СТ_V,

x_{MM} – расстояние от удаленной опухоли до хирургического края резекции.

При этом грудная стенка, включая грудные мышцы, и кожа с подкожно-жировой клетчаткой на глубине не менее 5мм исключались из объема СТ_V.

Расчет и оптимизация дозиметрических планов выполнялась с использованием разных алгоритмов – наиболее часто с помощью алгоритма обратного планирования, реже - с использованием геометрической оптимизации или комбинацией двух методов. Выбор суммарных доз и режима их подведения определялся с учетом расстояния от удаленной опухолевой ткани до хирургического края резекции. Использовались следующие режимы подведения дозы: при расстоянии от удаленной опухоли до края резекции более 2мм - 2 фракции по 4 Гр СОД 8Гр (EQD2 10Гр, $\alpha/\beta=4$); при расстоянии менее 2мм 3 фракции по 4 Гр с СОД 12Гр (EQD2 10Гр, $\alpha/\beta=4$ СОД 16Гр) (рис. 16).

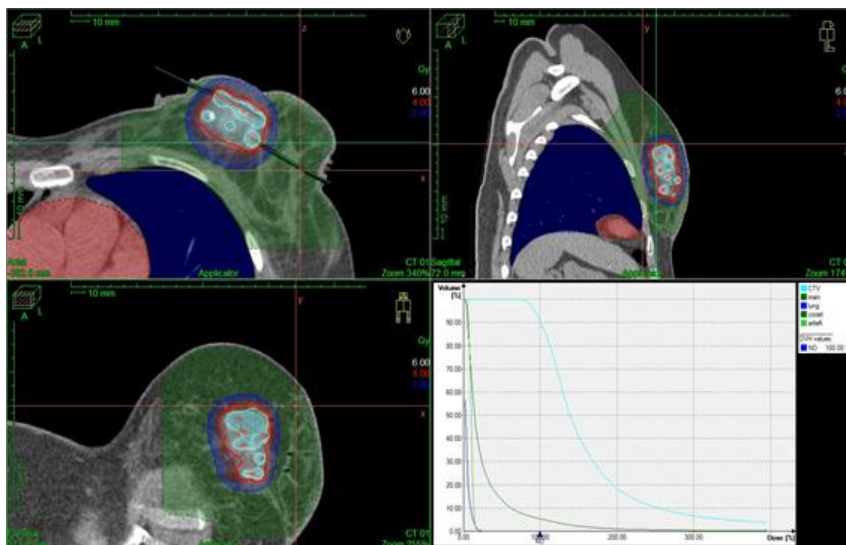


Рисунок 16. Дозиметрический план для проведения дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ.

Лечение проводилось с помощью брахитерапевтического комплекса MicroSelectron HDR (Nucletron, The Netherlands) Version 3.0 работающего с использованием источника высокой мощности дозы Ir¹⁹² (рис. 17)



Рисунок 17. MicroSelectron HDR (Nucletron, The Netherlands) Version 3.0.

У 48 больных РМЖ, пролеченных с 2016 по 2017гг., дополнительное облучение ложа удаленной опухоли осуществлялось с помощью электронов. Лечение проводилось на ЛУЭ Novalis Tx (Varian) с различной энергией, выбор которой определялся глубиной залегания мишени. У 6 пациенток выполнялось облучение ложа удаленной опухоли электронами с энергией 6МэВ, у 21 женщины – электроны с энергией 9 МэВ, у 13 больных энергия пучка электронов составила 12 МэВ, для женщин с глубоко расположенным ложем опухоли были выбраны энергии 15 МэВ (4 пациентки) или 18 МэВ (4 пациентки). Размер использованных полей облучения составлял 6см на 6см, 10см на 10 см или 10см на 6см. Расчет дозиметрического плана «boost» осуществлялся с помощью 3D планирующей системы «Eclips» («Varian») (рис.18). Оконтуривание GTV, CTV и органов риска осуществлялось по рекомендациям, которые использовались для проведения ВДБТ. При

подведении «boost» в режиме электронов проводилось также формирование планируемого объема облучения (PTV) путем автоматического отступа от CTV на 1,0-1,5 см.

Режим фракционирования зависел от статуса хирургического края резекции, при расстоянии от края удаленной опухоли до края резекции более 2 мм СОД составляла 10 Гр, при расстоянии менее 2 мм - СОД 16Гр.

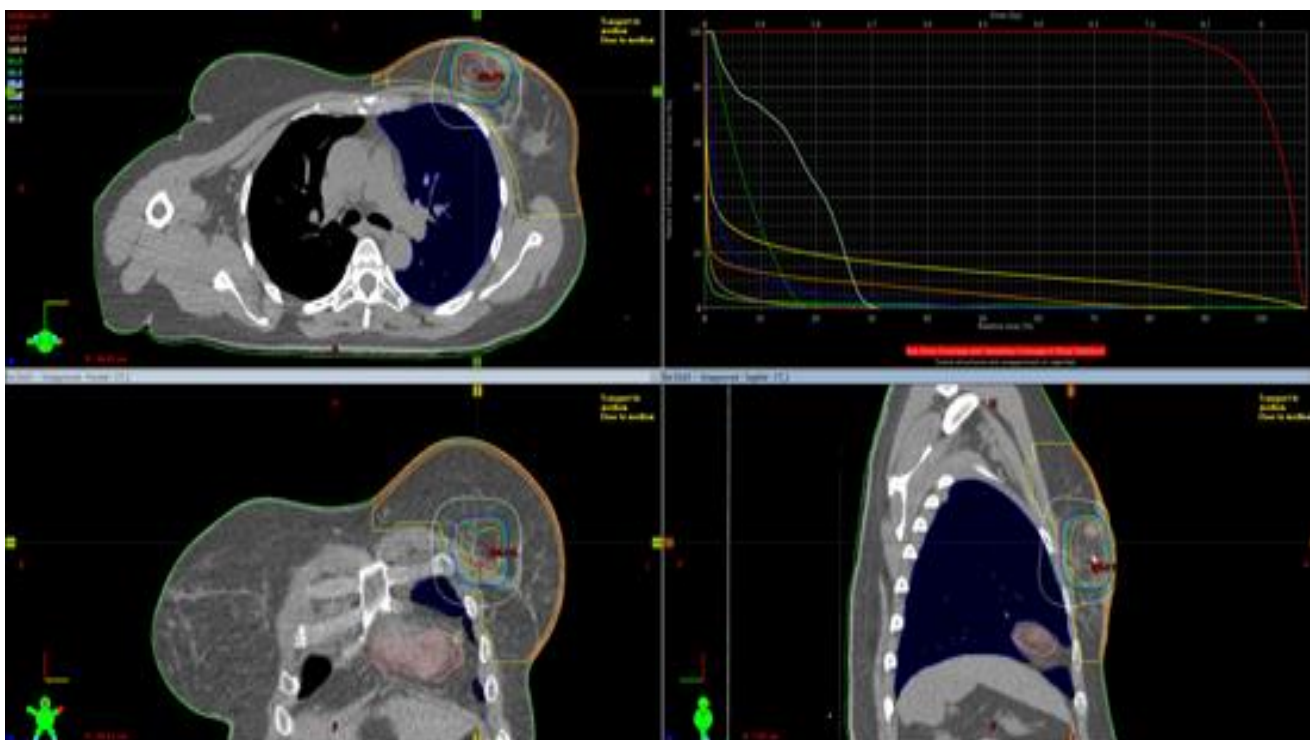


Рисунок 18 Дозиметрический план для проведения «boost» с помощью электронов с энергией 18 МэВ.

У 58 больных РМЖ, пролеченных с 2016 по 2017гг., проводился курс конформной дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе электронов Novalis Tx (Varian) с энергией тормозного излучения 6 МэВ. Всем пациенткам ЛТ на оставшуюся ткань молочной железы и, по показаниям, на зоны регионарного лимфооттока, проводилась с разовой очаговой дозой 2Гр до суммарной очаговой дозы 50Гр или в режиме гипофракционирования с РОД

2,66Гр до СОД 48-50Гр при стандартном фракционировании. Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли пациенткам из этой группы не проводилось.

2.4 ОЦЕНКА ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ПЛАНОВ ЛЕЧЕНИЯ

Сравнительный анализ дозиметрических планов был выполнен в группе пациенток, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли проводилось с помощью ВДБТ (62 женщины).

На КТ сканах, выполненных перед установкой игл-интрастатов для проведения ВДБТ, для каждой из 62 пациенток были смоделированы планы дистанционного «boost»:

1. Дополнительное облучение с помощью 3D конформной дистанционной лучевой терапии в режиме фотонов на линейном ускорителе Novalis Tx с энергией тормозного излучения 6 МэВ;
2. Дополнительное облучение с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов на линейном ускорителе Novalis Tx с различной энергией (6 МэВ, 9 МэВ, 12 МэВ, 15 МэВ, 18 МэВ);

Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью электронов осуществлялось по методике, описанной ранее. Дополнительное облучение с помощью 3D конформной дистанционной лучевой терапии в режиме фотонов на линейном ускорителе с энергией тормозного излучения 6МэВ осуществлялось с двух противоположащих тангенциальных полей (рис. 19).

Для формирования объёмов лучевого воздействия проводилось оконтуривание ложа удаленной опухоли (GTV), клинического (CTV) и планируемого (PTV) объёмов облучения. При определении GTV ориентировались на послеоперационную серому, рентгеноконтрастные метки, данные инструментальных исследований до начала лечения. Отступ для формирования CTV и PTV составлял 20 мм и 10 мм соответственно, грудная

стенка и кожа с подкожно-жировой клетчаткой на глубине не менее 5мм исключались из объемов СТВ. При дополнительном облучении ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ планируемый объем облучения не формировался.

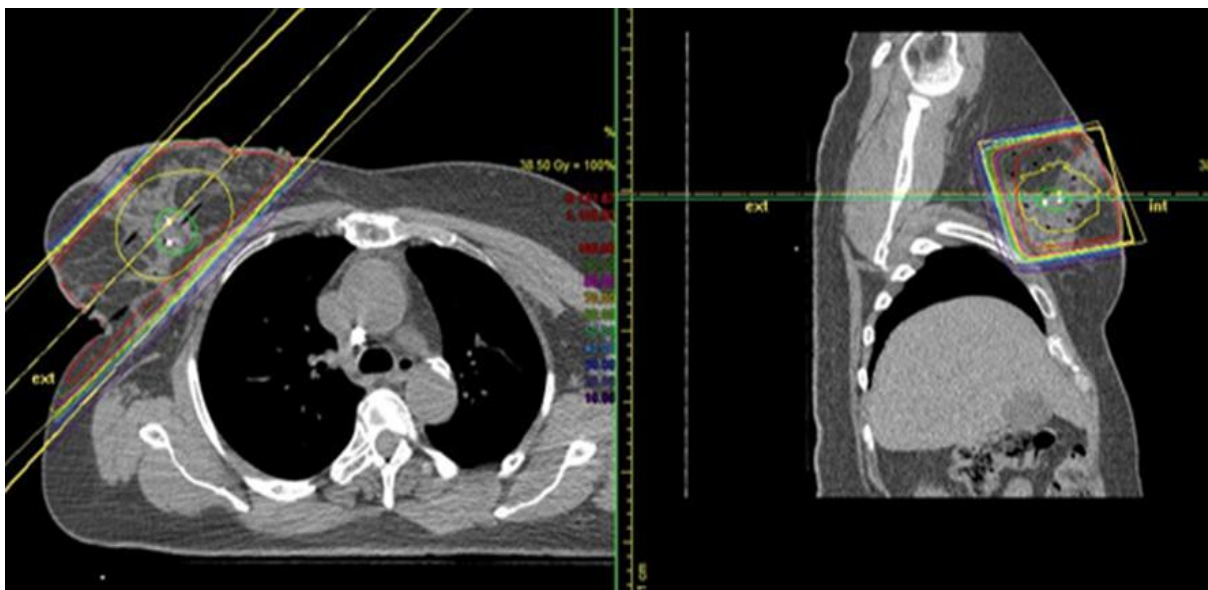


Рисунок 19. Дозиметрический план для проведения «boost» с помощью 3D-конформного дистанционного облучения в режиме фотонов на линейном ускорителе с энергией тормозного излучения 6 МэВ.

Для определения глубины залегания ложа опухоли, производилось измерение расстояний до рентгеноконтрастных маркеров по трем направлениям: P1 – расстояние от поверхности кожи до самой поверхностной метки; P2 – расстояние от самой глубоко расположенной метки до передней поверхности грудной мышцы; P3 – расстояние от поверхности кожи до самой глубоко расположенной метки (рис. 20).

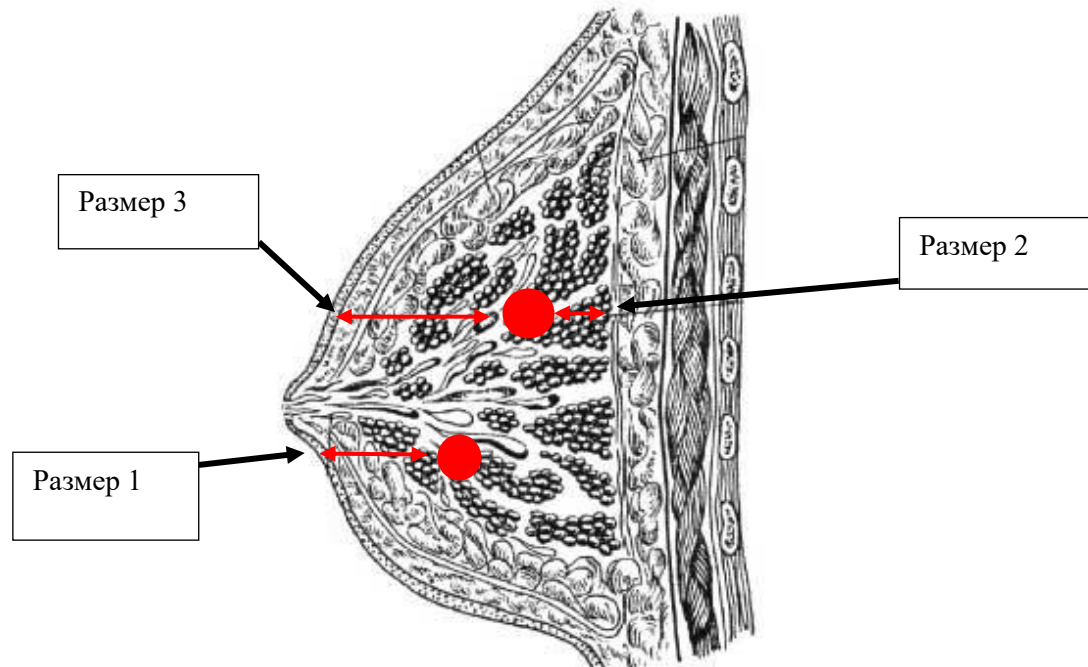


Рисунок 20. Расположение внутритканевых меток в ткани молочной железы.

На следующем этапе проводился расчёт дозиметрического плана с помощью специальных математических программ прямого и инверсного 3D компьютерного планирования «Eclipse» (Varian Medical System). Процедура планирования заключается в выборе оптимального количества и расположения полей для облучаемого объема лечения и экранирования критических органов. При планировании «boost» в режиме электронов энергии пучка подбирались индивидуально для каждой пациентки с учетом топографии мишени и окружающих нормальных тканей.

Инструментом оценки качества плана облучения являются данные гистограмм доза—объем (DVH — Dose Volume Histogram). DVH представляет собой график распределения дозы в объеме облучаемых тканей и органах риска. При определении толерантных доз мы пользовались рекомендациями

QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) и ESTRO [65].

С помощью DVH рассчитывались основные дозиметрические показатели планов:

- D90 (%) – доза (в процентах от предписанной дозы), которую получает 90% клинического объема облучения (ложе опухоли);
 - V100 (%) - объем CTV, получающий не менее 100 % запланированной дозы;
 - V150 (%) - объем CTV, получающий не менее 150 % запланированной дозы;
 - индекс неоднородности, который определяется как отношение V150/V100;
 - Dmax - максимальная доза в вокселе анализируемой области интереса;
 - Dmean - медиана поглощённой дозы в анализируемой области интереса;
- (Dmax и Dmean рассчитывалась для миокарда, левой коронарной артерии и ее огибающей ветви, ипсилатерального легкого, тканей молочной железы, для кожи и подкожной клетчатки.

2.5 ОЦЕНКА КОСМЕТИЧЕСКОГО РЕЗУЛЬТАТА ЛЕЧЕНИЯ

Для оценки косметического результата лечения были сформированы три клинические подгруппы.

В первую группу входило 62 пациентки с патоморфологической стадией РМЖ IA – IIIA, которым после завершения курса дистанционной лучевой терапии, выполнялось дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью брахитерапии источником Ir¹⁹² высокой мощности дозы.

Распределение пациенток по возрасту носило следующий характер: 40-50 лет – 12 человек (19,4%); 51 – 60 лет – 18 человек (29%); 61 – 70 лет – 26

человек (41,9%); 71 - 80 лет – 4 человека (6,5%); старше 80 лет – 2 человек (3,2%). Средний возраст пациенток составил 60 лет (рис. 21).

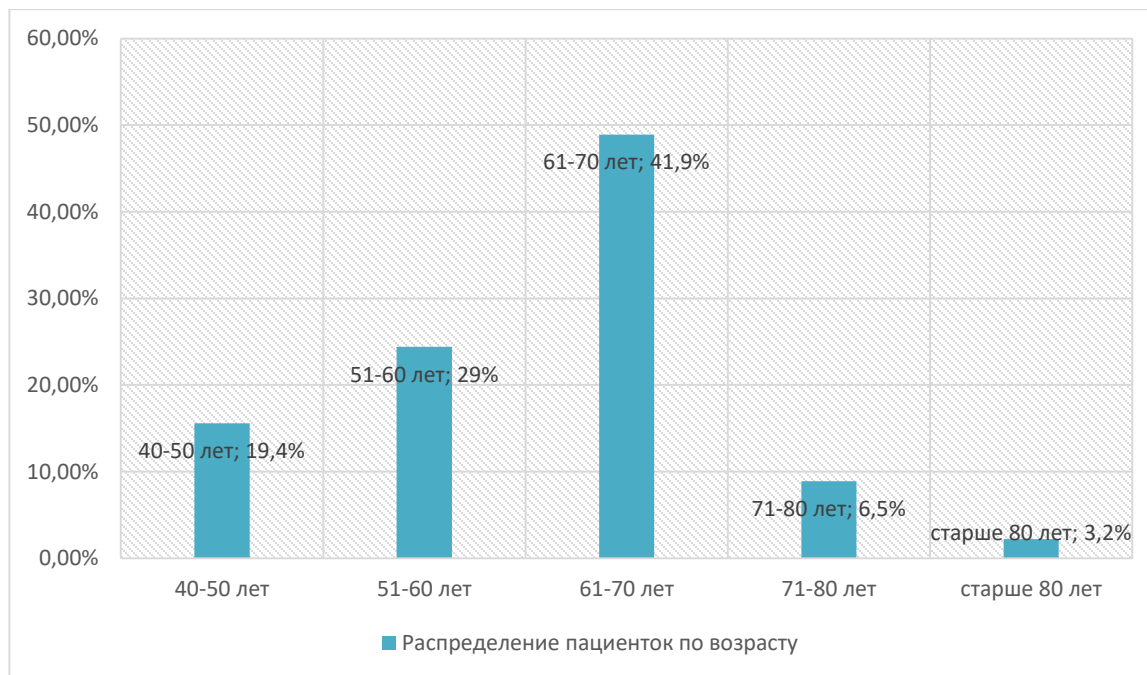


Рисунок 21. Распределение пациенток по возрасту в группе дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии

Во вторую группу входило 48 пациенток с патоморфологической стадией РМЖ IA – IIIA, которым дополнительная доза к ложу удаленной опухоли подводилась с помощью облучения пучком электронов с энергией от 6 до 18 МэВ.

Распределение пациенток по возрасту для данной группы: 31 – 40 лет – 4 человека (8,3%); 41-50 лет – 10 человек (20,8%); 51 – 60 лет – 15 человек (31,3%); 61 – 70 лет – 16 человек (33,3%); 71 - 80 лет – 2 человека (4,2%); старше 80 лет – 1 человек (2,1%). Средний возраст пациенток составил 56 лет (рис. 22).

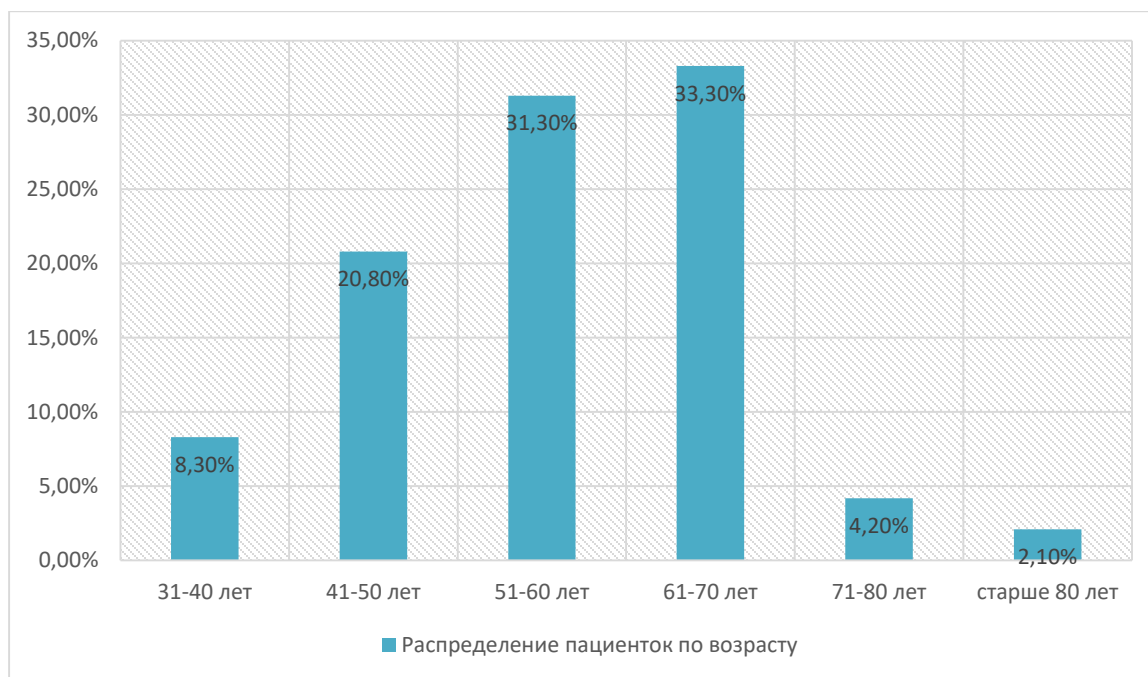


Рисунок 22. Распределение пациенток по возрасту в группе дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью электронов.

Группа пациенток без дополнительного облучения включала 58 человек с патоморфологической стадией РМЖ IA – IIВ. Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли пациенткам этой группы не проводилось.

Распределение пациенток по возрасту: 40 - 50 лет – 5 человек (8,5%); 51 – 60 лет – 20 человек (33,9%); 61 – 70 лет – 19 человек (32,2%); 71 - 80 лет – 14 человек (23,7%); старше 80 лет – 1 человек (1,7%). Средний возраст 62 года (рис. 23).

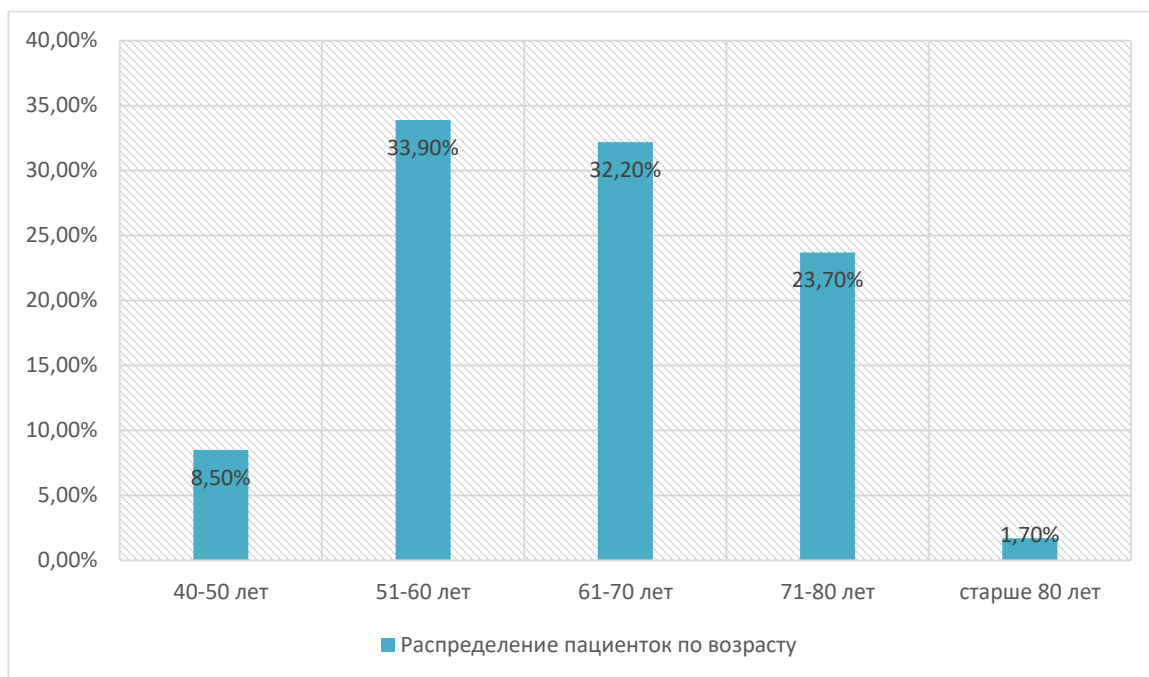


Рисунок 23. Распределение пациенток по возрасту в группе без дополнительного облучения.

Анализ косметических результатов лечения проводился с помощью субъективного и объективного метода [121].

Субъективный метод включал самооценку пациенток, которая осуществлялась с помощью анкет, содержащих данные о симметрии молочных желез, состоянии кожных покровов и послеоперационного рубца, наличия отека тканей, а также, внешнего вида сосково-ареолярного комплекса. Анкеты составлены на основании 4-х бальной «Гарвардской шкалы» («превосходно», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо») [46]. Пример анкеты для самооценки пациенток представлены в приложении рисунок 24.

Объективная оценка была проведена врачом-онкологом, не принимавшим участие в лечении пациенток, включенных в исследование, и не имеющим информации о проведенной лучевой терапии. Эксперт-онколог осуществлял визуальный осмотр молочной железы и оценивал косметический результат лечения на основании 4-х бальной «Гарвардской шкалы» («превосходно»,

«хорошо», «удовлетворительно», «плохо»). Пример анкеты для объективной пациентки, проводимой экспертом-онкологом представлен в приложении рисунок 25а, 25б. Далее проводился объективный осмотр и пальпация молочной железы, которые позволяют оценить степень выраженности наиболее часто возникающих нежелательных косметических эффектов, таких как телеангиоэктазии, жировой некроз, фиброз. Кроме того, для уточнения формы и степени выраженности жирового некроза оценивались данные маммографии.

Телеангиоэктазии являются достаточно частым нежелательным последствием ЛТ и проявляются в виде покраснения кожи. Телеангиоэктазии являются следствием локальной дилатации мелких кровеносных сосудов. Врачом-онкологом проводилась оценка наличия или отсутствия, а также степени выраженности телеангиоэктазий путем подсчета их числа на 1 квадратный сантиметр облученных кожных покровов. Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 2017г. критерием телеангиоэктазий I степени является поражение менее 10% исследуемой площади облучения, II степени - более 10% [24].

Для уточнения наличия и степени выраженности постлучевого фиброза независимый эксперт-онколог выполнял осмотр и пальпацию молочных желез. Степень выраженности фиброза определялась в соответствии со следующими критериями:

- 0 – изменений нет;
- I степень – фиброз и атрофия кожи слабо выражены;
- II степень – умеренно выраженный фиброз и телеангиоэктазии;
- III степень – выраженная атрофия и фиброз с площадью более 10% от зоны облучения;
- IV степень – зона некроза и изъязвления.

Для оценки жирового некроза врачом-онкологом проводилась оценка симптоматики, пальпация, а также анализ данных маммографии. Использовались следующие критерии для оценки наличия и степени выраженности ЖН [64]:

- 0 – жирового некроза нет;
- I степень – асимптоматический некроз, только рентгенологические признаки;
- II степень – наличие клинических жалоб, не требующих симптоматической терапии, и пальпаторных изменений с умеренной болезненностью;
- III стадия – наличие болевого синдрома, требующего симптоматического лечения, пальпация сопровождается выраженной болезненностью;
- IV стадия – некроз, требующий хирургического лечения.

При оценке маммографических изображений выделяли 4 рентгенологические формы жирового некроза [124]:

- жировая киста;
- жировая киста с микрокальцинатами;
- жировой некроз с включением в структуру кольцевидных обызвествлений;
- доброкачественная микрокацификация.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 АНАЛИЗ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ПЛАНОВ

Сравнительный анализ дозиметрических был проведен у 62 пациенток, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли проводилось с помощью ВДБТ. Всем пациенткам были смоделированы дозиметрические планы дистанционного «boost» с помощью фотонов и электронов.

При анализе дозиметрических планов дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии выявлено, что средняя величина GTV составила $23,4\text{см}^3$ ($6\text{см}^3 - 69,2\text{ см}^3$). Среднее значение дозы (в процентах от предписанной дозы), которую получает 90% клинического объема ложа удаленной опухоли молочной железы (D90) при проведении ВДБТ составила 93,1% (69,1% - 118%). В среднем 84,9% клинического объема облучения получило 100% предписанной дозы (V_{100}). При этом, величина D90 оказалась ниже 80 % только у 9 пациенток.

Одним из важнейших показателей, характеризующих адекватность установки игл-интрастатов и качество дозиметрического плана, является индекс неоднородности (ИН). Величина ИН связана с риском нежелательных косметических эффектов облучения, о которых уже упоминалось ранее. ИН рассчитывается как отношение объема CTV, получившего не менее 100 % запланированной дозы (V_{100} (%)) к объему CTV, получившему не менее 150 % запланированной дозы (V_{150} (%)). В нашем исследовании клинический объем, получивший 150 % предписанной дозы, варьировал от 22% до 72,3% при среднем значении $V_{150} - 41,8$ %. ИН находился в пределах от 0,31 до 0,78 (среднее значение - 0,49).

При анализе количества игл-интрастатов, установленных в проекции ложа опухоли, выявлено, что при использовании от 4 до 9 интрастатов (42 пациентки) объем CTV, в среднем, составлял $18,2\text{ см}^3$ ($6\text{см}^3 - 54,2\text{см}^3$), а среднее значение

ИН равнялось 0,51 (0,34-0,78). У оставшихся 20 женщин количество имплантированных игл-интрастатов варьировало от 10 до 17 игл. В этой группе средний объем СТВ достигал 34,4см³ (13,3см³ - 69,2см³). Однако, несмотря на более высокие значения объёма СТВ установка большего числа интрастатов приводит к снижению ИН до 0,43 (0,31-0,6), что свидетельствует о более равномерном распределении дозы облучения.

Оценка глубины залегания ложа опухоли показала, что расстояние от поверхности кожи до самой глубокой внутритканевой метки во всех случаях превышало 10мм. Самые глубокие внутритканевые метки располагались на грудной стенке на расстоянии от 17,5 мм до 98 мм (среднее 52 мм) от поверхности кожи. Среднее расстояние от самой глубокой метки до края грудной мышцы оказалось равным 5,8 мм (1мм-41мм), от кожи до самой поверхностной метки – 24,1мм (5мм-53,4мм). Исходя из глубины расположения опухоли, подбиралась энергия пучка электронов при дистанционном облучении. Анализ 62 дозиметрических планов показал значительную вариабельность параметров облучения: для 3 пациенток был использован электронный пучок с энергией 6 MeV, у 4 женщин для лечения была выбрана энергия пучка 9 MeV, у 11 пациенток энергия пучка электронов составила 12 MeV, для женщин с большой молочной железой были выбраны более высокие энергии: у 8 пациенток энергия электронов составила 15 MeV, а у 34 женщин - 18 MeV, в 2 случаях предполагалось использование комбинации двух электронных пучков 6/9 MeV и 9/12 MeV.

Значение дозы, которую получает 90% объема ложа удаленной опухоли молочной железы при проведении «boost» в режиме электронов находилось в пределах от 47,6 % до 104,1 % (среднее значение - 86,2%). Важно отметить, что при планировании облучения ложа опухоли с помощью электронов в 27 из 62 случаев (43,5%) D90 оказался ниже 90 %, а у 10 женщин с глубоким расположением опухоли D90 был ниже 70 %. Средний объем РТВ при

планировании облучения с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме фотонов и электронов составил 23,9 см³ (6,8 см³-63,5 см). Среднее значение D90 при проведении «boost» в режиме фотонов составило 101,2 % (80,5% – 112,2%).

Определение истинной топографии ложа удаленной опухоли является ключевым моментом для формирования правильного объема облучения. Сравнительный анализ топографии ложа удаленной опухоли, установленной по интраоперационным меткам, и по расположению кожного послеоперационного рубца, маркированному с помощью рентгенконтрастных меток при КТ-топометрии, указывал на проекционное соответствие кожных меток и интраоперационных маркеров только у 18 исследованных больных (29%). В оставшихся 44 наблюдениях (71%) часть клинического объема облучения (от 30% объема и более), сформированного по интраоперационным меткам, оказывалось каудальнее или краниальнее краев послеоперационного рубца. Полученная информация указывает на то, что использование послеоперационного кожного рубца для топометрической подготовки к облучению ложа опухоли, в большинстве случаев, неоправданно (рис.26).

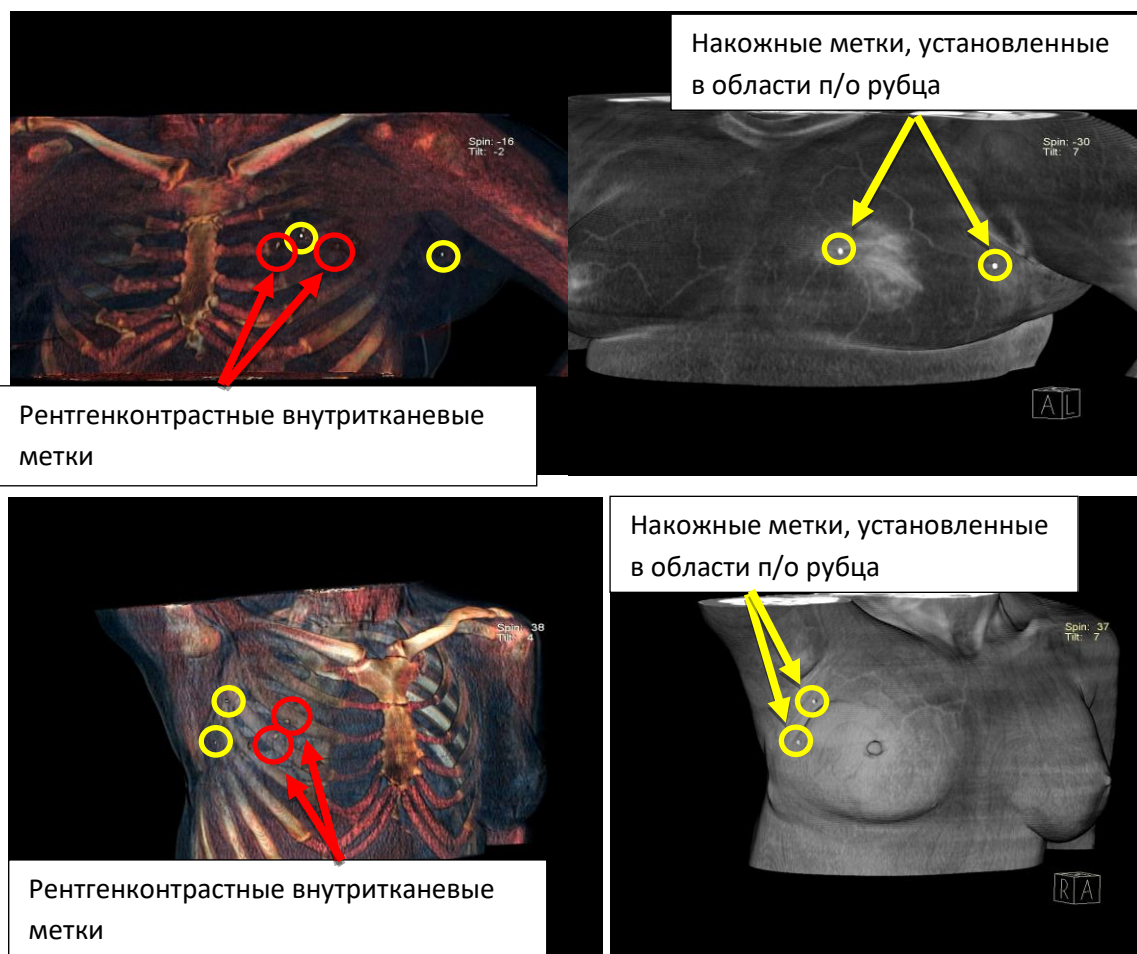


Рисунок 26. Расположение внутритканевых меток в молочной железе.

Для определения истинной топографии ложа удаленной опухоли был разработан алгоритм, основанный на деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений (рис. 27). Предложенный метод позволил скорректировать клинический объем облучения в 35,5% случаев.

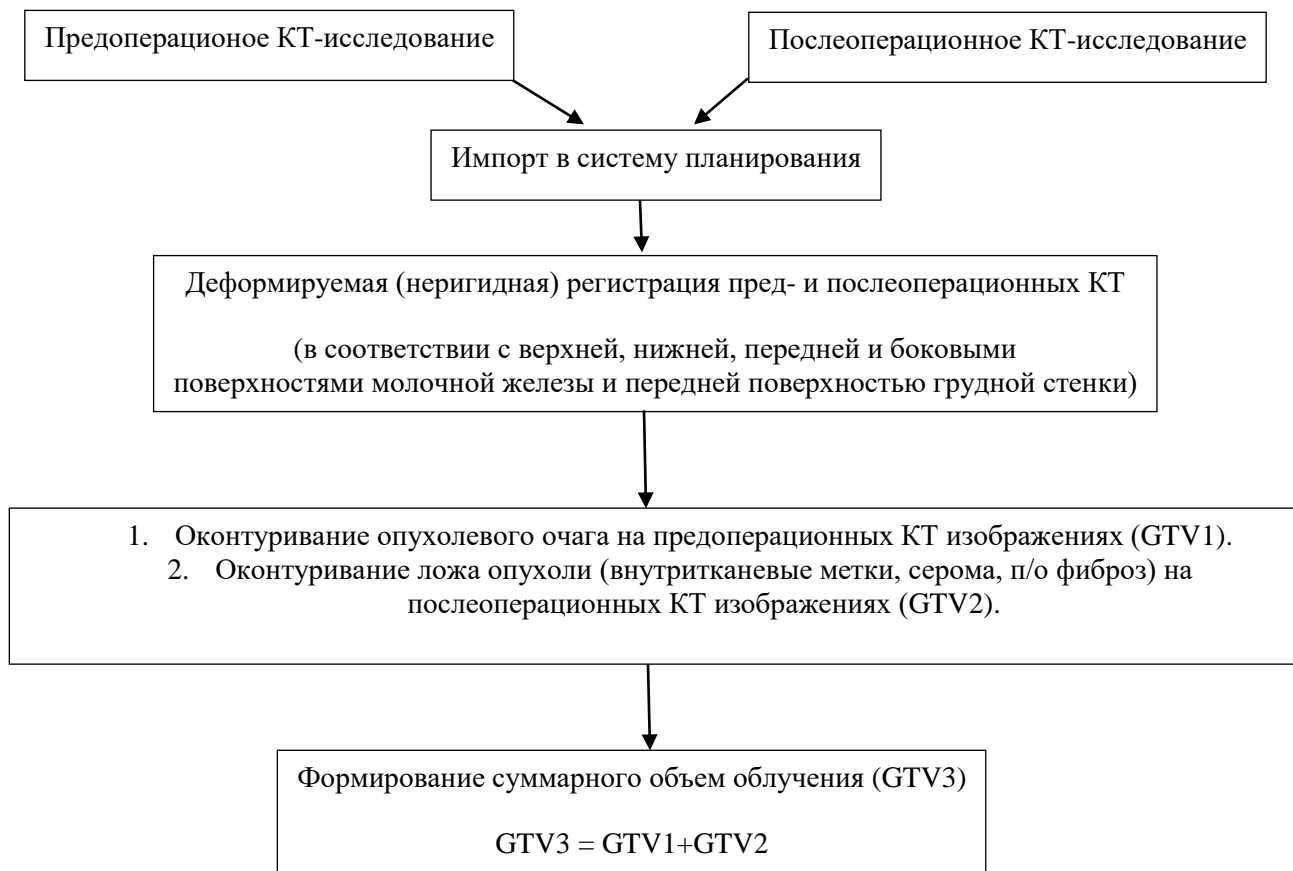


Рисунок 27. Алгоритм определения топографии ложа удаленной опухоли для подведения дополнительной дозы облучения у больных РМЖ после органосохраняющего лечения.

Для анализа радиационной нагрузки на органы риска все пациентки (62 женщины), получившие брахитерапевтический «boost» были разделены на две подгруппы в зависимости от локализации опухоли в левой (38 пациенток) и в правой (24 пациентки) молочной железе.

При расчете радиационной нагрузки на органы риска у 38 женщин с левосторонней локализацией опухолевого процесса было выявлено, что облучение ложа удаленной опухоли левой молочной железы с помощью ВДБТ, по сравнению с облучением электронами и фотонами, приводило к значительному снижению радиационной нагрузки на миокард и коронарные

сосуды. Среднее значение максимальной поглощённой дозы (D_{max}) в тканях сердца при ВДБТ составило 13,4% от величины суммарной очаговой дозы (3 % - 38,8 %), а D_{mean} - 2,2% (от 1 % до 7,9 %). При планировании облучения с помощью электронов среднее значение D_{max} увеличивалось почти в 3 раза - 36,6 % (1,2 %-94 %), а D_{mean} достигало 3,1% (0,1%-15,8 %). При использовании фотонов среднее значение D_{max} составило 32,7 % (2 %-98,8 %), а D_{mean} – 2,8% (0,3%-14,8 %). Средние показатели радиационной нагрузки на главный ствол левой коронарной артерии при проведении брахитерапии составили - D_{max} - 5,2 % (0,7 % -14,2 %); D_{mean} - 3,4 % (0,6 %-8,5 %), при планировании облучения с помощью электронов средняя величина D_{max} выросла до 14,8% (0,2 %-71,8 %), D_{mean} – до 7,3% (0,1% - 28,6 %), а при подведении «boost» с помощью фотонов D_{max} составило 6,4 % (0,4 % -33,9 %), D_{mean} - 2,4 % (0,3 %-16,6 %). Однако, самые существенные различия наблюдались при сравнении радиационной нагрузки на переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии: при ВДБТ среднее значение D_{max} составило 10,5% (1,9% - 31,5%), D_{mean} - 6,9% (1,3% - 19,2%); при планировании облучения с помощью электронов средние величины D_{max} и D_{mean} достигали 21,9 % (0,8% - 94,1%) и 12,1% (0,4% - 70,5%) соответственно; при использовании фотонов среднее значение D_{max} увеличивалось до 23,4 % (1,1 %-98,5 %), а D_{mean} достигало 9,5% (0,6%-30,4 %). Следует особо отметить, что различия между вышеописанными показателями были статистически достоверными при сравнительном анализе пациенток, получивших лечение с помощью ВДБТ и электронов. (табл. 5). При сравнительном анализе дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ и фотонов различия большинства вышеописанных показателей было статистически достоверным (табл. 6)

Таблица 5

Относительные показатели радиационной нагрузки на органы риска при облучении ложа удаленной опухоли левой молочной железы с помощью ВДБТ и электронов (38 пациенток)

Органы риска	Dmax (ср. значение), % от предписанной дозы			Dmean (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Электроны	p	ВДБТ	Электроны	p
Сердце	13,4 (3-38,8)	36,6 (1,2-9)	p<0,0001	2,2 (1-7,9)	3,1 (0,1-15,8)	p<0,0001
Главный ствол левой коронарной артерии	5,2 (0,7-14,2)	14,8 (0,2-71,8)	0,0001	3,4 (0,6-8,5)	7,3 (0,1-28,6)	0,015
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	10,5 (1,9-31,5)	21,9 (0,8-94,1)	0,0006	6,9 (1,3-19,2)	12,1 (0,4-70,5)	0,246

Таблица 6

Относительные показатели радиационной нагрузки на органы риска при облучении ложа удаленной опухоли левой молочной железы с помощью ВДБТ и фотонов (38 пациенток)

Органы риска	Dmax (ср. значение), % от предписанной дозы			Dmean (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Фотоны	p	ВДБТ	Фотоны	p
Сердце	13,4 (3-38,8)	32,7 (2-98,8)	0,0054	2,2 (1-7,9)	2,8 (0,3-14,8)	0,417

Главный ствол левой коронарной артерии	5,2 (0,7-14,2)	6,4 (0,4-33,9)	0,128	3,4 (0,6-8,5)	2,4 (0,3-16,6)	0,0035
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	10,5 (1,9-31,5)	23,4 (1,1-98,5)	0,049	6,9 (1,3-19,2)	9,5 (0,6-30,4)	0,541

При расчете радиационной нагрузки на печень при облучении ложа опухоли правой молочной железы (24 пациентки), выявлено, что ВДБТ и облучение в режиме фотонов приводит к снижению показателей D_{max} , и D_{mean} по сравнению с лечением в режиме электронов. При использовании ВДБТ среднее значение D_{max} составило 10,2% (0% - 55,9 %), D_{mean} –1,1% (0% - 9,6%), при подведении дополнительной дозы в режиме фотонов среднее значение D_{max} равнялось 12,7 (0,5-68,5), D_{mean} – 0,4 (0,1-2) (табл. 8). Лечение с использованием электронов приводило к достоверному росту показателей радиационной нагрузки на печень: D_{max} составило 24,3% (0% - 89,6%), D_{mean} – 1,3% (0% -4,6 %) (табл. 7).

При облучении ложа опухоли, расположенного в правой молочной железе, нагрузка на миокард и коронарные сосуды незначительна при любом методе подведения дозы (табл. 7, 8).

Таблица 7

Относительные показатели радиационной нагрузки на органы риска при облучении ложа удаленной опухоли правой молочной железы с помощью ВДБТ и электронов (24 пациентки)

Органы риска	D_{max} (ср. значение), % от предписанной дозы			D_{mean} (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Электроны	p	ВДБТ	Электроны	p
Сердце	3,2 (0-6,9)	14,3 (0,1-55,6)	0,274	1,1 (0-1,9)	1,2 (0-4,7)	0,848

Главный ствол левой коронарной артерии	0,5 (0-1,8)	1 (0-3,4)	0,353	0,4 (0-1,4)	0,8 (0-3,1)	0,475
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	0,2 (0-1,3)	0,6 (0-3)	0,029	0,2 (0-1,2)	0,4 (0-2,7)	0,234
Печень	10,2 (2,4-55,9)	24,3 (0,2-89,6)	0,0007	1,1 (0,1-9,6)	1,3 (0,7-4,6)	0,0052

Таблица 8

Относительные показатели радиационной нагрузки на органы риска при облучении ложа удаленной опухоли правой молочной железы с помощью ВДБТ и фотонов (24 пациентки)

Органы риска	Dmax (ср. значение), % от предписанной дозы			Dmean (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Фотоны	p	ВДБТ	Фотоны	p
Сердце	3,2 (0-6,9)	10 (0,4-34,2)	0,502	1,1 (0-1,9)	1,6 (0,1-9,6)	0,475
Главный ствол левой коронарной артерии	0,5 (0-1,8)	2,1 (0,1-2,4)	0,094	0,4 (0-1,4)	1,6 (0,1-9,6)	0,056
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	0,2 (0-1,3)	1,3 0,1-3,4)	0,009	0,2 (0-1,2)	0,7 (0,1-1,8)	0,0229
Печень	10,2 (2,4-55,9)	12,7 (0,5-68,5)	0,068	1,1 (0,1-9,6)	0,4 (0,1-2)	0,0007

Снижение радиационной нагрузки на кожу и подкожную клетчатку является важным условием для улучшения косметических результатов лучевой терапии, в частности, для уменьшения вероятности возникновения телеангиоэктазий, гиперпигментации кожных покровов, случаев жирового некроза, локализованного фиброза. Самые высокие показатели радиационной нагрузки на кожу наблюдались при проведении дополнительного облучения с помощью фотонов: D_{max} 90,2% (29,5% - 109,4%), D_{mean} 24,2% (1,9% - 84,2%) (табл. 10). Использование ВДБТ и электронов приводит к снижению показателей D_{mean} до 9,1% (2,3% - 17,8%) и 8,6% (3,8% - 20,6%) соответственно. Различия между указанными показателями были статистически достоверными $p < 0,0001$ (табл. 9).

Использование ВДБТ и фотонов приводило к сходным показателям радиационной нагрузки на ипсилатеральное легкое: D_{mean} для ВДБТ составило 2,3% (0,5% - 19,3%), для фотонов 2,1% (0,2% - 13,1%). Однако планирование лечения с помощью электронов приводило к увеличению радиационной нагрузки на ипсилатеральное легкое почти в 3 раза - D_{mean} 6,5% (4,7% - 104,5%). Различия между указанными показателями были статистически достоверными $p < 0,0001$ (табл. 9, 10).

Таблица 9

Относительные показатели радиационной нагрузки на ипсилатеральное легкое, ткань молочной железы и кожу при облучении с помощью ВДБТ и электронов (62 пациентки)

Органы риска	D_{max} (ср. значение), % от предписанной дозы			D_{mean} (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Электроны	p	ВДБТ	Электроны	p
Ипсилатеральное легкое	26,8 (4,7-76,7)	69,8 (4,7-104,5)	$p < 0,0001$	2,3 (0,5-19,3)	6,5 (4,7-104,5)	$p < 0,0001$

Кожа	55,4 (13,2-107,6)	89,60 (67,3-103,3)	0,488	9,1 (2,3-17,8)	8,6 (3,8-20,6)	p<0,0001
Молочная железа	-	-	-	14,7 (3,6-59,3)	20,6 (8,2-58,3)	p<0,0001

Таблица 10

Относительные показатели радиационной нагрузки на ипсилатеральное легкое, ткань молочной железы и кожу облучении с помощью ВДБТ и фотонов (62 пациентки)

Органы риска	Dmax (ср. значение), % от предписанной дозы			Dmean (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Фотоны	p	ВДБТ	Фотоны	p
Ипсилатеральное легкое	26,8 (4,7-76,7)	65,9 (3,8-106,3)	p<0,0001	2,3 (0,5-19,3)	2,1 (0,2-13,1)	0,152
Кожа	55,4 (13,2-107,6)	90,2 (29,5-109,4)	p<0,0001	9,1 (2,3-17,8)	11,2 (0,2-35,1)	0,061
Молочная железа	-	-	-	14,7 (3,6-59,3)	24,2 (1,9-84,2)	p<0,0001

3.2 КОСМЕТИЧЕСКИЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ

3.2.1 САМООЦЕНКА

Из 168 пациенток в контрольном осмотре приняли участие 103 человека. Оставшиеся 65 человек, проживающие в других городах, на осмотр не явились и были исключены из анализа. Осмотр проводился через 36 – 42 месяца после завершения лечения.

Из 62 пациенток, которым облучение ложа удаленной опухоли было проведено с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы, в контрольном осмотре приняли участие 44 женщины. На основании анкет, результаты самооценки были следующие: косметический эффект характеризовался как «превосходный» в 8 случаях (рис. 28 (а), (б)), «хороший» - в 28 (рис. 29), «удовлетворительный» - в 6 (рис. 30), «плохой» - в 2 случаях (табл. 14). В этой же группе пациенток независимый эксперт-онколог оценил косметический эффект лечения как «превосходный» в 2 случаях, «хороший» у 34 женщин, «удовлетворительный» - у 6 пациенток, «плохой» - в 1 случае (рис. 31) (табл. 15).

В группе пациенток, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли проводилось с помощью дистанционной лучевой терапии пучком электронов контрольный осмотр проведен у 26 женщин. При самооценке косметический эффект характеризовался как «превосходный» в 2 случаях, «хороший» результат был отмечен в 16 случаях, «удовлетворительный» - у 3 и «плохой» - у 2 пациенток (табл. 11). При осмотре экспертом-онкологом «превосходный» результат отмечался в 1 случае, «хороший» - 15 случаев, «удовлетворительный» - 6 случаев и «плохой» - одна из исследуемых женщин (табл. 12).

В группе пациенток, которым не проводилось дополнительное облучение ложа удаленной опухоли, повторный осмотр выполнен у 36 женщин. Косметический эффект, согласно данным самооценки характеризовался как «превосходный» у 4 больных, «хороший» - у 25, «удовлетворительный» - у 5, «плохой» - у 2 женщин (рис. 32) (табл. 11). Осмотр эксперта указывает на «превосходный» косметический результат в 1 случае, «хороший» - в 24, «удовлетворительный» - в 8, «плохой» - в 3 наблюдениях (табл. 12).

Таблица 11.

Результаты самооценки косметического эффекта проведенного лечения по 4-х бальной Гарвардской шкале.

Оценка	Облучение ложа удаленной опухоли с помощью ВДБ (n-44)	Облучение ложа удаленной опухоли в режиме электронов (n - 23)	Лучевая терапия без «boost» на ложе удаленной опухоли (n - 36)
«превосходно»	8 (18,2%)	2(8,7%)	4(11,1%)
«хорошо»	28 (63,6%)	16(69,6%)	25(69,4%)
«удовлетворительно»	6 (13,6%)	3(13,0%)	5(13,9%)
«плохо»	2(4,5%)	2(8,7%)	2(5,6%)

Группы значимо не различались (p=0,631)

Таблица 12.

Оценка эксперта косметического эффекта проведенного лечения по 4-х бальной Гарвардской шкале

Оценка	Облучение ложа удаленной опухоли с помощью ВДБ (n-44)	Облучение ложа удаленной опухоли в режиме электронов (n - 23)	Лучевая терапия без «boost» на ложе удаленной опухоли (n - 36)
«превосходно»	2(4,5%)	1(4,3%)	1(2,8%)
«хорошо»	34(77,3%)	15(65,2%)	24(66,7%)
«удовлетворительно»	6(13,6%)	6(26,2%)	8(22,2%)
«плохо»	1 (2,3%)	1 (4,3%)	3(8,3%)

Группы значимо не различались (p=0,349)



а)



б)

Рисунок 28 (а, б). «Превосходный» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы ВДБТ.



Рисунок 29. «Хороший» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы ВДБТ.



Рисунок 30. «Удовлетворительный» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы ВДБТ.



Рисунок 31. «Плохой» косметический эффект проведенного лечения у пациентки, получающей «boost» с помощью электронов.



Рисунок 32. «Плохой» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы без дополнительного облучения.

Таким образом, проведенный анализ указывает на сопоставимые косметические результаты лечения, полученные после подведения «boost» на ложе удаленной

опухоли с помощью ВДБТ, электронов и у пациенток, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не выполнялось.

3.2.2 ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА

Для получения более полной информации о постлучевых изменениях и косметических результатах лечения проводилась объективная оценка наиболее часто возникающих нежелательных косметических эффектов, таких как формирование телеангиоэктазии, жирового некроза, фиброза. Основной недостаток методов самооценки и экспертной оценки заключается в субъективности получаемой информации.

Как показал проведенный сравнительный анализ, у пациенток после подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли с помощью ВДБТ телеангиоэктазии в 0-I степени зарегистрированы в 72,7% случаях (32 женщины), II степени – в 27,3% случаев (12 женщин) (табл. 13). При использовании пучка электронов в качестве технологии подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли телеангиоэктазии 0-I степени были выявлены в 60,9% (14 женщин), II степени – в 39,1% случаев (9 женщин). У женщин, которым дополнительное облучение ложа опухоли не проводилось, частота телеангиоэктазий 0-I составила 69,4% (25 женщин) и II степени – 30,6% (11 женщин) (рис. 33). Статистический анализ указывает на отсутствие достоверных различий в частоте возникновения клинически значимых телеангиоэктазий (II степени) между изучаемыми методиками ($p=0,607$).

Таблица 13.

Частота развития и степень выраженности телеангиоэктазии у пациенток после лучевого лечения

Метод лечения	Степень выраженности телеангиоэктазии	
	0-I степени	II степени
ВДБТ (n-44)	32(72,7%)	12(27,3%)
Электроны (n-23)	14(60,9%)	9(39,1%)
Без «boost» (n - 36)	25(69,4%)	11(30,6%)

Группы значимо не различались ($p=0,607$)



Рисунок 33. Телеангиоэктазий II степени у пациентки, которой дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не проводилось.

При сравнительном анализе степени выраженности постлучевого фиброза в тканях молочной железы установлено отсутствие достоверных различий в

частоте возникновения данного осложнения ($p=0,257$) (рис. 34). Как правило, фиброз выявлялся в 0-1 степени независимо от метода подведения «boost»: при лечении с использованием ВДБТ фиброз 0-1 степени зарегистрирован в 70,5% случаев, при использовании электронов – в 56,6%, при лечении без подведения «boost» – в 63,9% случаев. (таб. 14). Более выраженные фиброзные изменения (2-3 степени) были выявлены в 29,5% случаев при использовании ВДБТ, в 39,1% при использовании электронов и в 63,9% случаев у пациенток без подведения «boost». Фиброз, требующий оперативного лечения, наблюдался только в одном случае – у женщины, которой дополнительное облучение ложа удаленной опухоли осуществлялось с помощью электронов.

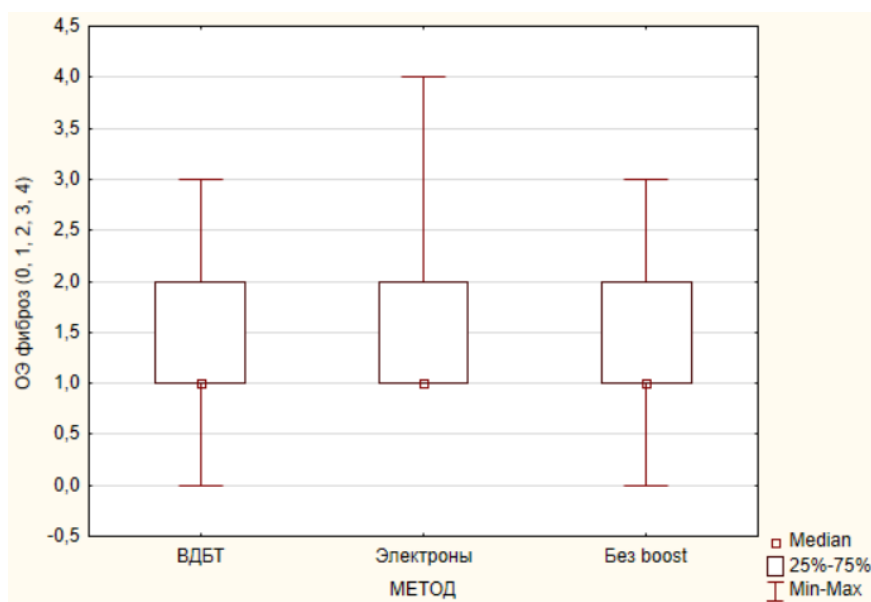


Рисунок 34. Статистический анализ частоты и степени выраженности постлучевого фиброза, проведенный с использованием критерия Краскела-Уоллиса.

Таблица 14.

Частота развития и степень выраженности постлучевого фиброза у пациенток после лучевого лечения

Метод лечения	Степень выраженности постлучевого фиброза		
	0 - 1 степень	2 - 3 степень	4 степень
ВДБТ (n-44)	31(70,5%)	13(29,5%)	0
Электроны (n-23)	13(56,6%)	9(39,1%)	1 (4,3%)
Без «boost» (n - 36)	23(63,9%)	13(36,1%)	0

Группы значимо не различались ($p=0,257$).

Одним из наиболее частых осложнений, возникающих после облучения молочной железы, которое может сопровождаться клинической симптоматикой, требующей медикаментозной или хирургической коррекции, является жировой некроз (ЖН). По данным проведенного исследования, частота возникновения и степень выраженности жирового некроза во всех трех наблюдаемых группах достоверно не различается ($p=0,831$) (рис. 35). Как правило, ЖН либо не выявлялся, либо не требовал специфического лечения (1-2ст.): при использовании ВДБТ для подведения «boost» ЖН не определялся в 40,9%, ЖН 1-2 степени выявлен у 56,8% женщин. У пациенток, получивших дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью электронов ЖН не определялся в 47,8% случаев, ЖН 1-2 степени диагностирован в 43,5% случаев, при лечении без подведения «boost» к ложу удаленной опухоли – ЖН не выявлялся у 55,6% пациенток, ЖН 1-2 степени установлен у 33,3% исследуемых больных (таб. 15).

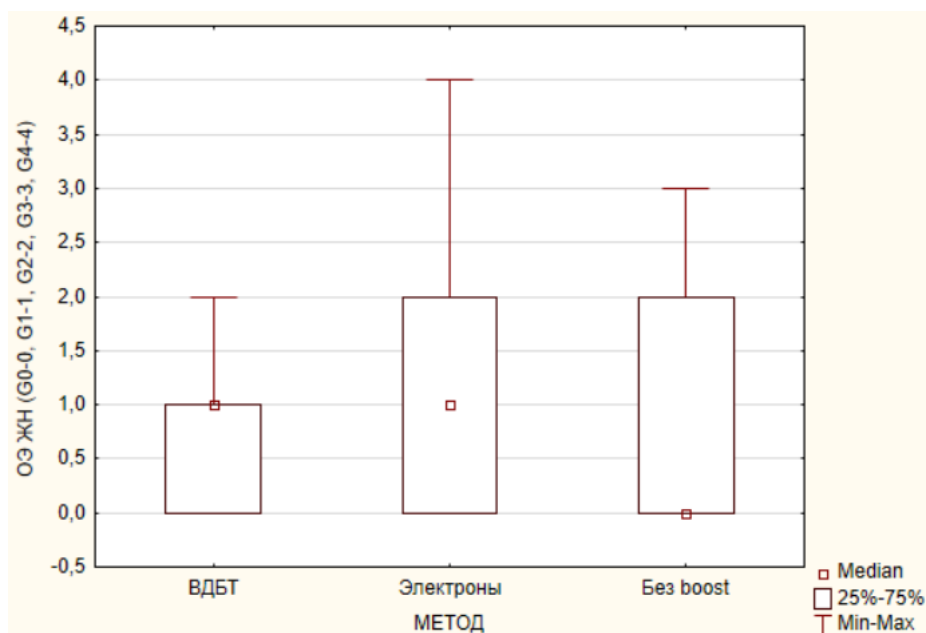


Рисунок 35. Статистический анализ частоты и степени выраженности постлучевого жирового некроза, проведенный с использованием критерия Краскела-Уоллиса.

Таблица 15.

Частота развития и степень выраженности жирового некроза у пациенток после лучевого лечения.

Метод лечения	Степень выраженности жирового некроза		
	0 степень	1 - 2 степень	3 - 4 степень
ВДБТ (n-44)	18 (40,9%)	25(56,8%)	1(2,3%)
Электроны (n-23)	11(47,8%)	10(43,5%)	2(8,7%)
Без «boost» (n - 36)	20(55,6%)	12(33,3%)	4(11,1%)

Группы значимо не различались ($p=0,831$).

При оценке данных маммографии была получена более точная информация о характере жирового некроза облученной молочной железы. Согласно данным рентгенологического обследования признаки жирового некроза отмечались у 42,4% женщин, прошедших контрольную маммографию, после дополнительного облучения с использованием ВДБТ, 41,2% пациенток, после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью электронов и у 45,5% больных, у которых облучение ограничивалось только тканью молочной железы без подведения «boost» (таб. 16). Различия в частоте возникновения жирового некроза у больных, прошедших контрольную маммографию, в трех исследуемых группах оказались статистически незначимой ($p=0,649$).

Таблица 16.

Частота выявляемости жирового некроза при маммографии

Жировой некроз	ВДБТ (n-33)	ДЛТ(n-17)	Без «boost» (n-22)
Выявляется	19 (57,6%)	10 (58,8%)	12 (54,5%)
Не выявляется	14 (42,4%)	7 (41,2%)	10 (45,5%)

Наиболее частым проявлением жирового некроза, выявленным при контрольной маммографии, являлись, так называемые, жировые кисты с обызвествлением (рис. 37). В группе пациенток, которым «boost» проводился с помощью ВДБТ, эта форма ЖН встречалась в 42,9%, у женщин после облучения ложа опухоли с помощью электронов в 42,9%, у женщин без дополнительного облучения в 40% случаев. ЖН в форме жировых кист (рис. 36), жировых кист с наличием в структуре кольцевидных обызвествлений (рис.38) и доброкачественной микрокальцификации (рис. 39, 40) наблюдался

значительно реже, а частота встречаемости этих форм ЖН достоверно не отличалась во всех исследуемых группах (таб. 17).

Таблица 17.

Рентгенологические стадии жирового некроза

Формы ЖН	ВДБТ (n-14)	ДЛТ (n-17)	Без «boost» (n-10)
Жировые кисты	4 (28,6%)	1 (14,2%)	2 (20%)
Жировые кисты с обызвествлением	6 (42,9%)	3 (42,9%)	4 (40%)
ЖН с наличием в структуре кольцевидных обызвествлений	3 (21,4%)	3 (42,9%)	3 (30%)
Доброкачественная микрокапцификация	1 (7,1%)	0	1 (10%)

Группы значимо не различались ($p=0,649$).

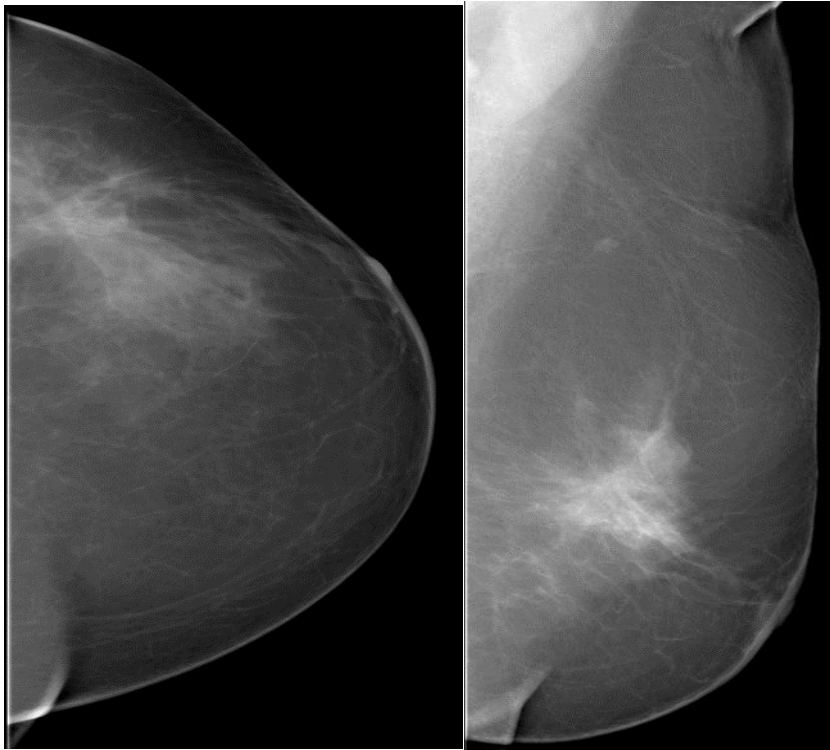


Рисунок 36. Рентгенологическая форма жирового некроза «жировая киста».

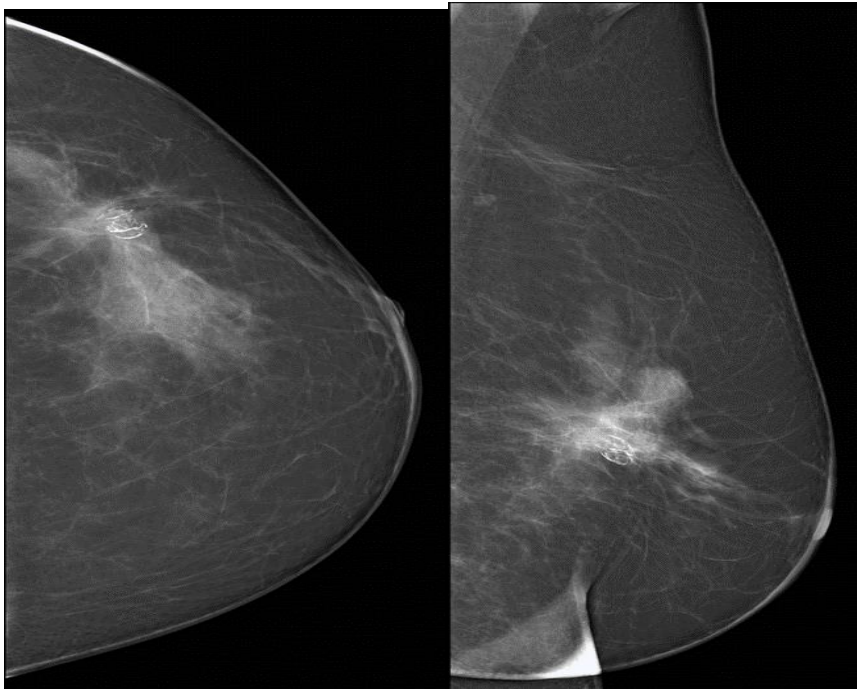


Рисунок 37. Рентгенологическая форма жирового некроза «жировая киста с обызвествлением».

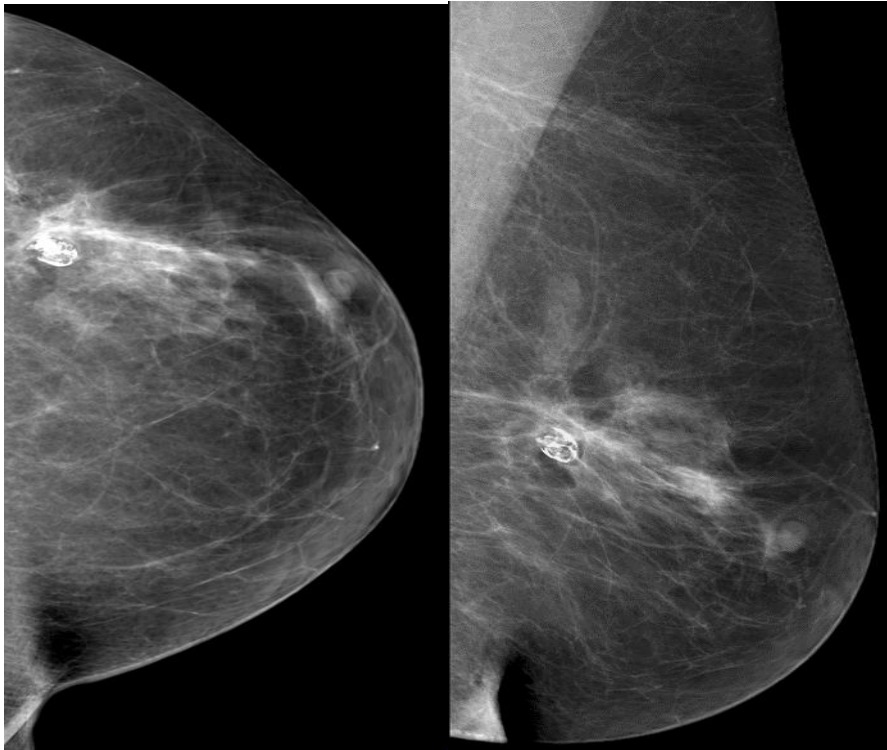


Рисунок 38. Рентгенологическая форма жирового некроза «жировой некроз с наличием в структуре кольцевидных обызвествлений».

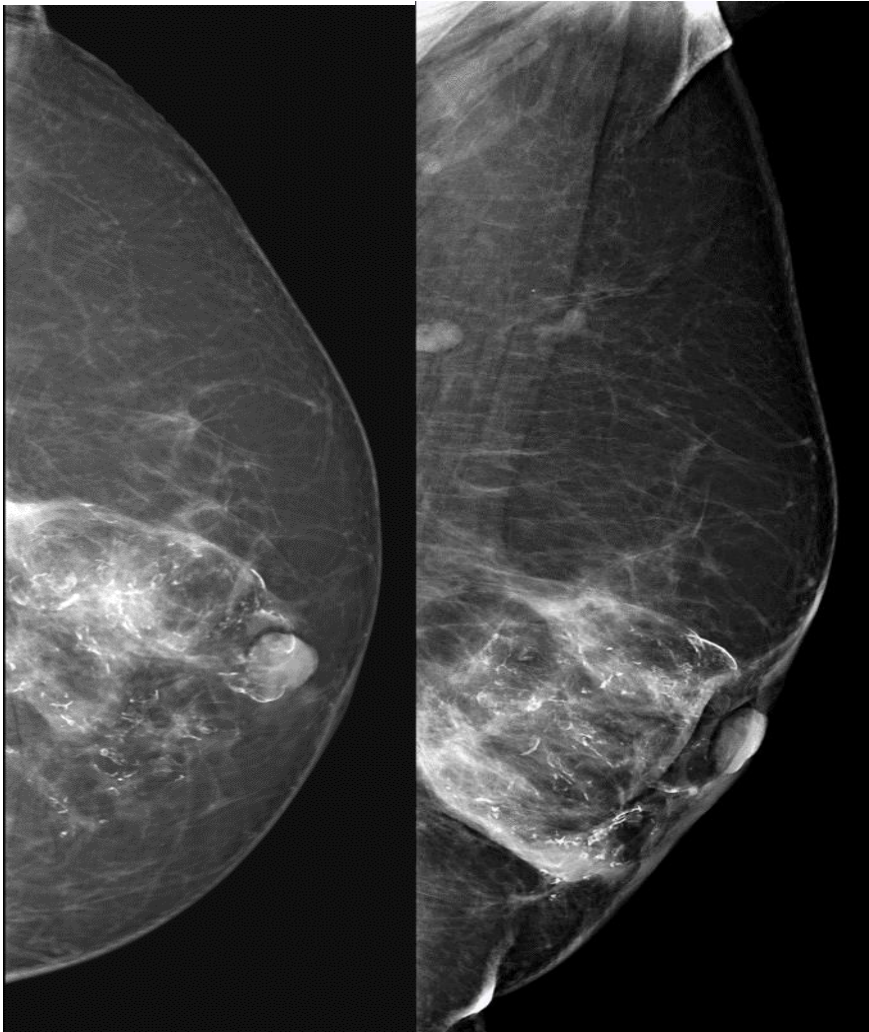


Рисунок 39. Рентгенологическая форма жирового некроза «жировой некроз в стадии доброкачественной».

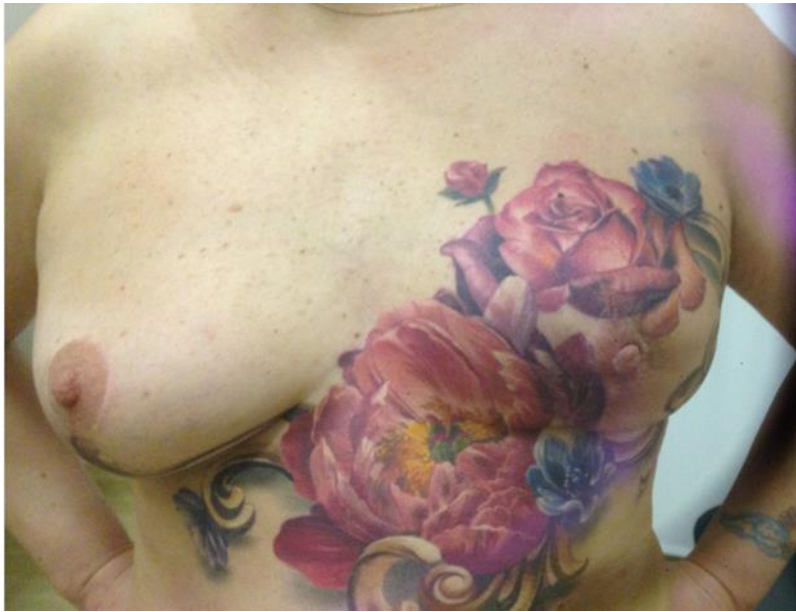


Рисунок 40. Внешний вид пациентки с ЖН в форме доброкачественной микрокальцификации.

3.3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛОЖА ОПУХОЛИ С ПОМОЩЬЮ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ

Все 62 (100%) пациентки, получившие дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с использованием внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы находятся под активным наблюдением. В течение первых трех лет наблюдения локальные рецидивы не были выявлены ни в одном случае. После пятилетнего наблюдения выявлено 2 локальных рецидива (3,2%). Обе пациентки с локальным рецидивом имели РМЖ в стадии ПА и Люминальный В HER2 положительный молекулярный подтип, у обеих пациенток расстояние края от удаленной опухоли до хирургического края резекции составляло более 2 мм.

При анализе дозиметрических планов для проведения «boost» было установлено, что в одном случае рецидив возник за пределами 100% изодозы и

контура GTV. Во втором случае рецидив возник внутри контура GTV в зоне покрытия 100% изодозы.

У 2(3,2%) из 62 больных, вошедших в исследование, были выявлены регионарные рецидивы в аксиллярные лимфоузлы с ипсилатеральной стороны. В обоих случаях прогрессирование зарегистрировано в сроки до 4 лет (45мес. и 47мес.).

У 2 (3,2%) пациенток в процессе наблюдения были диагностированы отдалённые метастазы. В одном случае метастатическое поражение в костях выявлено через 62мес. после завершения лечения, в другом – метастатическое поражение легких и плевры установлено через 73 мес. после завершения лечения.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЯ

В настоящее время основным методом лечения ранних форм РМЖ является выполнение органосохраняющих операций в комбинации с лучевой и лекарственной терапией. Органосохраняющие хирургические вмешательства, дополняемые лучевой терапией, являются безопасной альтернативой мастэктомии при правильном отборе больных РМЖ. Результаты проспективных многоцентровых рандомизированных исследований указывают на отсутствие достоверных различий после органосохранного хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и проведением радикальной мастэктомии у больных I-II стадией РМЖ [37]. Целью проведения органосохраняющего лечения является достижение высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости с одновременным сохранением максимального объема и структуры тканей молочной железы. Адьювантный курс ЛТ после органосохраняющих операций у больных РМЖ достоверно снижает частоту развития локальных рецидивов с 35% до 19% [119]. Кроме того, многоцентровое проспективное исследование Европейской организации по лечению рака (EORTC) убедительно показало, что подведение дополнительной дозы облучения («boost») на ложе удаленной опухоли обеспечивает достоверное снижение риска локальных рецидивов [89]. Существует различные методы подведения дополнительной дозы облучения на ложе удалённой опухоли молочной железы. Чаще всего с этой целью используют дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) с помощью фотонов или электронов, а также, внутритканевую лучевую терапию источниками высокой мощности дозы (ВДБТ). Исследователи не отметили достоверных различий в частоте локальных рецидивов между группами [88]. Однако, различия между технологиями подведения «boost» с точки зрения осложнений со стороны окружающих нормальных тканей изучены недостаточно.

Проведенный сравнительный анализ дозиметрических планов при подведении дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли различными методами указывает на ощутимые преимущества внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} по сравнению с облучением фотонами и электронами. В первую очередь, следует отметить, что использование ВДБТ обеспечивает более надежное покрытие мишени вне зависимости от глубины расположения опухоли: в сравниваемых группах средняя величина D90 была существенно выше при использовании ВДБТ (93,1% (69,1% - 118%)). При этом D90 ниже 80 % определялась только у 9 пациенток.

Одним из наиболее серьезных осложнений адъювантной лучевой терапии которое может негативно повлиять на показатели общей выживаемости является кардиотоксичность. В соответствии с данными Darby и соавт. [26]. при повышении радиационной нагрузки на коронарные сосуды на 1Гр относительный риск радиоиндуцированных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы увеличивается на 7,4%. При этом, серьезные осложнения облучения, связанные с повреждением коронарных сосудов, проявляются на протяжении первых десяти лет после проведения лучевой терапии. В метаанализе Giordano S.H. и соавт. [42], представлены проспективные и ретроспективные данные, которые указывают на достоверное увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных РМЖ после лучевого лечения. К подобным выводам пришли авторы в проспективном многоцентровом исследовании TARGIT, которое сравнивает эффективность интраоперационной лучевой терапии со стандартным дистанционным облучением с использованием тангенциальными полями. В работе отмечается достоверное увеличение смертности от неонкологических, в первую очередь, от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие роста радиационной нагрузки на сердце и коронарные сосуды при облучении всей молочной железы [115].

Вместе с тем, в метаанализе Stowe H.B. и соавт. [103] исследователи показывают, что использование более современных технологий лучевой терапии позволяет нивелировать неблагоприятное влияние облучения на органы сердечно-сосудистой системы.

Как показал проведенный нами анализ, использование ВДБТ для подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли, в отличие от облучения с помощью электронов и фотонов, позволяет достоверно снизить медиану поглощенной дозы в сердце (D_{mean} электроны - 3,1%, D_{mean} фотоны - 2,8%, D_{mean} ВДБТ - 2,2%), нисходящей ветви коронарной артерии (D_{mean} электроны - 12,1%, D_{mean} фотоны - 9,5%, D_{mean} ВДБТ - 6,9%).

Увеличение радиационной нагрузки на ипсилатеральное легкое является еще одной немаловажной проблемой адъювантной лучевой терапии больных раком молочной железы. Проведенный Taylor С. и соавт. [108] анализ рандомизированных исследований показал достоверное повышение (в 2.2) риска возникновения радиоиндуцированного рака легких через 10 и более лет после окончания лучевого лечения больных РМЖ. Важно также отметить, что увеличение риска возникновения радиоиндуцированных новообразований легкого, как правило, регистрируется только в группе курящих женщин. В связи с этим, важным условием для выбора оптимального метода лучевой терапии является снижение величины поглощенной дозы в легочной ткани. В проведенном исследовании показано, что использование ВДБТ приводит к почти трехкратному (с 6,5% до 2,2%) снижению медианы поглощенной дозы в ипсилатеральном легком, по сравнению с подведением дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли с помощью электронов.

Полученные результаты указывают на то, что использование ВДБТ в качестве метода подведения «boost» позволяет существенно снизить радиационную нагрузку на кожу, подкожно-жировую клетчатку и здоровую ткань молочной железы (D_{mean} электроны - 20,6%, D_{mean} фотоны 24,2%,

Dmean ВДБТ 14,7%), что в свою очередь, может привести к снижению риска возникновения нежелательных косметических результатов лечения.

Некоторые авторы считают, что использование ВДБТ как инвазивного метода лучевой терапии может увеличить риск возникновения неблагоприятных косметических эффектов лечения [124]. В многоцентровом проспективном исследовании, выполненном группой Японских экспертов, указывается на то, что косметический результат лечения после брахитерапии со временем ухудшается. Так отличные или хорошие косметические результаты, по оценке лечащего врача и пациента, у женщин после внутритканевой лучевой терапии при 12-месячном наблюдении составили 93% и 89%. Эти же показатели при 30-месячном наблюдении снижались до 76% и 74% соответственно [130].

Представленные нами данные указывают на то, что проведение ВДБТ не увеличивает риск возникновения неудовлетворительных косметических результатов лечения в сравнении с дополнительным облучением с помощью электронов и с женщинами, которые не получали «boost» на ложе удаленной опухоли. Косметический результат лечения в трех группах достоверно не отличался и в 65% - 77% оценивается как «хороший» и «превосходный».

При анализе данных самооценки, а также, оценки эксперта-онколога, не принимающего участие в лечении пациенток, косметический результат наиболее часто определялся как «превосходный» или «хороший» вне зависимости от метода проводимой лучевой терапии. К таким же выводам пришли и другие авторы [87].

При оценке наиболее часто возникающих неблагоприятных косметических последствий лечения показано, что во всех исследуемых группах степень частота и выраженности телеангиоэктазий достоверно не отличалась (0-I степень ВДБТ - 72,7%, электроны – 60,9%, без дополнительного облучения – 69,4%, II степень ВДБТ – 27,3%, электроны – 39,1%, без дополнительного облучения – 30,6%).

Анализ частоты развития и степени выраженности постлучевого фиброза показал отсутствие достоверных различий между тремя исследуемыми группами. У женщин, без дополнительного облучения ложа опухоли клинически значимый постлучевой фиброз 2-3 степени был зарегистрирован в 36,1% случаев; у пациенток, получающих дополнительное облучение с помощью ВДБТ в 29,5%; у больных после подведения дозы с помощью электронов постлучевой фиброз 2-3 степени наблюдался в 39,1% случаев. Следует также отметить, что постлучевой фиброз 4 степени, требующий оперативного лечения был выявлен только у одной пациентки после дополнительного облучения с помощью электронов.

Сравнительный анализ частоты и степени выраженности жирового некроза также указывает на отсутствие достоверных различий в трех исследуемых группах. Клинически значимый жировой некроз 3-4 степени у пациенток без дополнительного облучения был зарегистрирован в 11,1% случаев, у пациенток после облучения электронами в 8,7% и не выявлялся у пациенток после проведения ВДБТ.

При анализе данных маммографического обследования у пациенток, проходящих динамическое наблюдение, также не выявлено достоверных различий между частотой возникновения жирового некроза при различных методах подведения «boost». По данным маммографии после «boost» на ложе удаленной опухоли с помощью ВДБТ жировой некроз выявлялся в 57,6% случаев, после облучения электронами - 58,8%, у пациенток без дополнительного облучения - 54,5% случаев.

Достижение стойкого локального и регионарного контроля опухолевого процесса является основной задачей лучевой терапии. Проведенный анализ возникновения локальных рецидивов после КДЛТ с последующим проведением дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ указывает на высокий показатель пятилетнего локального контроля (96,8%).

Локальный рецидив РМЖ был выявлен у двух пациенток. В обоих случаях РМЖ был представлен люминальным В подтипом с гиперэкспрессией Her2.

Долгое время во многих онкологических учреждениях суррогатным маркером ложа удаленной опухоли считался накожный рубец, остающийся после органосохраняющих оперативных вмешательств, и именно он использовался для планирования облучения. В представленном исследовании показано, что в большинстве случаев (71%), топография накожного послеоперационного рубца не отражает истинной топографии ложа удаленной опухоли. В настоящее время в клинической практике все чаще стала проводится маркировка ложа удаленной опухоли, которая позволила получать более точную информацию о расположении первичного опухолевого очага. Наиболее информативным считается установка меток в количестве от 4 до 6 штук, отмечающих стенки ложа опухоли (вентральную, дорзальную, краниальную, каудальную, латеральную и медиальную). Однако, в ряде случаев во время хирургических вмешательств маркеры могут оказаться на расстоянии от ложа удаленной опухоли, что может объясняться техническими погрешностями в установке меток, а также возможной миграцией меток в тканях. В связи с этим, использование только интраоперационных маркеров в качестве источника информации о первичном расположении опухоли не всегда достаточно.

Важнейшим условием для правильного формирования объемов облучения является наличие предоперационных диагностических исследований пациентки (маммография, КТ, МРТ), подробный протокол операции с описанием количества рентгенконтрастных меток и их расположения относительно краев послеоперационной раны. Также окончательное патоморфологическое заключение с описанием расстояния от опухолевого узла до хирургических краев резекции, так как именно на основании этой информации определяются отступы для создания окончательного объема облучения.

Согласно рекомендациям Европейского общества радиационных онкологов ESTRO, для определения границ ложа удаленной опухоли необходимо использовать предоперационные исследования пациентки (данные маммографических, УЗИ, МРТ или КТ-исследований). На указанных изображениях проводится измерение относительного расстояния от ее центра до кожи и грудной стенки. Эти измерения помогают определить проекцию опухоли на послеоперационных изображениях [67]. В дальнейшем, на основании данных гистологического заключения, планируется клинический облучаемый объем облучения с учетом расстояния от края удаленной опухоли до края хирургической резекции. Представленный ESTRO способ является простым и достаточно воспроизводимым, но он не позволяет точно установить соответствие между объемной топографией ложа опухоли, установленной на основании рентгенконтрастных маркеров и локализацией первичного очага. Это, в свою очередь может привести к значительным погрешностям в определении объемов облучения.

Также была предложена методика определения клинического объема облучения с помощью регистрации предоперационных МРТ-изображений в положении пациентки лежа на животе с использованием специальных фиксирующих устройств, и послеоперационных КТ-изображений [110]. Сами авторы считают данный метод низкоинформативным в связи с различной укладкой пациентки во время проведения исследования.

В нашем исследовании предложено использовать деформируемую (неригидную) регистрацию предоперационных КТ-изображений послеоперационных так как этот метод представляется более простым и позволяет учитывать послеоперационные изменения формы и размера молочной железы и определять топографию ложа удаленной опухоли на основании множества точек, отражающих 3D проекционное расположение

первичного опухолевого очага, что в дальнейшем приводит к более точному формированию клинического объема облучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на то, что использование ВДБТ позволяет достоверно снизить лучевую нагрузку на органы риска, такие как коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, здоровую ткань молочной железы, кожу и подкожножировую клетчатку, а также значительно повысить точность облучения ложа удаленной опухоли, что имеют важное значение не только при выборе технологии подведения «boost», но и при решении вопроса об оптимальном методе лечения больных ранними стадиями рака молочной железы.

Использование деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ изображений является простым методом, позволяющим определить топографию ложа удаленной опухоли на основании расположения первичного опухолевого очага, учитывая при этом послеоперационные изменения формы и размера молочной железы, что в дальнейшем приводит к более точному формированию клинического объема облучения.

Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли не оказывает негативного влияния на косметический результат лечения, который в большинстве случаев оценивается как «хороший» и «превосходный».

Таким образом, совокупность полученных данных указывает на целесообразность использования ВДБТ в качестве метода дополнительного облучения ложа удаленной опухоли при РМЖ после органосохраняющего хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

1. Использование внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы при планировании дополнительного облучения ложа опухоли по сравнению с использованием электронов позволяет снизить лучевую нагрузку на органы риска: миокард (с 3,1% до 2,2% от предписанной дозы на мишень, $p < 0,0001$), нисходящий отдел левой коронарной артерии (с 12,1% до 6,9% от предписанной дозы на мишень, ($p = 0,246$)), ипсилатеральное легкое (с 6,5% до 2,3% от предписанной дозы на мишень, $p < 0,0001$), здоровую ткань молочной железы (с 20,6% до 14,7% от предписанной дозы на мишень, $p < 0,0001$).
2. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы по сравнению с фотонами приводит к уменьшению радиационной нагрузки на органы риска, в первую очередь на кожу и подкожножировую клетчатку (с 11,2% до 9,1% от предписанной дозы на мишень, $p = 0,061$), здоровую ткань молочной железы (с 24,2% до 14,7 от предписанной дозы на мишень, $p < 0,0001$).
3. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы не оказывает негативного влияния на косметический результат лечения по сравнению с пациентами, которым «boost» не проводился, или был выполнен с помощью электронов. Частота «превосходных» и «хороших» косметических результатов лечения по оценке независимого эксперта достоверно не отличалась в трех группах и составила от 65% до 77% ($p = 0,349$).
4. Использование внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы при проведении дополнительного облучения ложа опухоли не приводит к увеличению частоты постлучевых фиброзов и жировых

некрозов. Частота развития фиброза 0-1 степени при использовании ВДБТ составила 70,5%, жирового некроза 1-2 степени 56,8%.

5. Топография кожного послеоперационного рубца соответствовала топографии ложа удаленной опухоли только в 29% случаев, что не позволяет использовать его для топометрической подготовки к дополнительному облучению ложа удаленной опухоли при РМЖ.
6. Для более точного определения топографии ложа удаленной опухоли необходимо использовать данные о предоперационном расположении опухолевого очага. В 35,5% случаев информация о первичном расположении опухоли позволила скорректировать клинический объем облучения.
7. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} у пациенток после органосохраняющего лечения позволяет улучшить показатели локального контроля до 96,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведенное исследование позволяет рекомендовать внутритканевую брахитерапию источником Ir^{192} высокой мощности дозы для широкого клинического применения при облучении ложа удаленной опухоли у пациентов после органосохраняющего лечения, так как метод позволяет снизить радиационную нагрузку на критические органы, такие как миокард и коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожу и подкожножировую клетчатку, здоровую ткань молочной железы.
2. Внутритканевая брахитерапия источником высокой мощности дозы Ir^{192} может быть использована в клинической практике в качестве метода подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли при раке молочной железы так как не ухудшает косметический результат лечения, а также не увеличивает частоту и степень выраженности постлучевого фиброза и жирового некроза.
3. Для формирования клинического объема облучения при проведении «boost» на ложе опухоли необходимо использовать маркеры, установленные хирургом во время операции, а также, данные предоперационных диагностических исследований, поскольку послеоперационный накожный рубец, как правило, не отражает истинную топографию ложа опухоли.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные указывают на надежный локальный контроль у больных РМЖ после органосохраняющих операций в комбинации с КДЛТ и дополнительным облучением ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ. Проведенное исследование указывает на целесообразность использования данной методики в широкой клинической практике. Перспективным направлением дальнейших исследований в этой области является изучение режимов подведения дозы, а также сравнительный анализ технологических особенностей осуществления ВДБТ (использования различных интрастатов). Высокая эффективность ВДБТ в качестве метода подведения «boost» на ложе удаленной опухоли указывает на перспективность использования этой технологии в рамках протоколов по деэскалации хирургического лечения больных РМЖ.

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

РМЖ – рак молочной железы

ЛТ – лучевая терапия

КДЛТ – конформная дистанционная лучевая терапия

МЖ – молочная железа

ЛУ – лимфатические узлы

КТ – компьютерная томография

СТV – клинический объём мишени

РТV – планируемый объём мишени

ИИ – ионизирующее излучение

ВДБТ – высокодозная лучевая терапия

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

D_{max} – максимальная доза

D_{mean} – средняя доза

LAD – левая передняя нисходящая коронарная артерия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Валькова, Л.Е. Выживаемость больных ЗНО, включенными в программу первого этапа диспансеризации отдельных групп взрослого населения: эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра / Валькова Л.Е., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю. и др. // Вопросы онкологии - 2020. – Т. 67. - № 4. - С. 501 – 510.
2. Потиевская, В.И. Радиационно-индуцированная ишемическая болезнь сердца / В.И. Потиевская, А.А. Ахобеков, Е.В. Хмелевский // Вопросы онкологии - 2022. – Т. 68. - № 2. - С. 169 – 177.
3. Семиглазов, В.Ф. Общие рекомендации по лечению рака молочной железы (позиция Панели экспертов St. Gallen 16-й Международной конференции по терапии рака молочной железы) / В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов // Опухоли женской репродуктивной системы - 2019. - Т. 15. - № 4. - С. 50 – 57.
4. Ульянова, Р.Х. Дифференциальная диагностика патологии молочной железы с помощью типов накопления контрастного препарата при контрастной спектральной двухэнергетической маммографии / Р.Х. Ульянова, А.В. Чёрная, П.В. Криворотько и др. // Вопросы онкологии - 2020. – Т. 66. - № 3. - С. 252 – 261.
5. Чёрная, А.В. Взаимосвязь типа накопления контрастного препарата при контрастной спектральной двухэнергетической маммографии и гистологического подтипа рака молочной железы / А.В. Чёрная, Р.Х. Ульянова, П.В. Криворотько и др. // Вопросы онкологии - 2022. – Т. 68. - № 53. - С. 98 - 99.
6. Чёрная, А.В. Возможности контрастной спектральной двухэнергетической маммографии в диагностике мультицентричного рака молочной железы /

- А.В. Чёрная, Р.Х. Ульянова, П.В. Криворотько и др. // Опухоли женской репродуктивной системы - 2021. - Т. 17. - № 4. - С. 20 – 28.
7. Arroyo-Hernández, M. Radiation-induced lung injury: current evidence / M. Arroyo-Hernández, F. Maldonado, F. Lozano-Ruiz et al. // BMC Pulm Med. 2021. – Vol. 21. – N. 1. – P. 139- 146.
 8. Bartelink, H. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial / H. Bartelink, P. Maingon, P. Poortmans, et al. // Lancet Oncol. - 2015. – Vol. 16. – N. 1. - P. 47-56.
 9. Bartelink, H. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial / H. Bartelink, J.C. Horiot, H. Poortmans, et al. // J Clin Oncol. 2007. - Vol. 25. - P. 3259–3265.
 10. Bartlett, F.R. The UK HeartSpare Study (Stage II): Multicentre Evaluation of a Voluntary Breath-hold Technique in Patients Receiving Breast Radiotherapy / F.R. Bartlett, E.M. Donovan, H.A. McNair et al. // Clin Oncol (R Coll Radiol). - 2017. – Vol. 29. – N. 3. – P. 51-56.
 11. Beaton, L. Cardiac death after breast radiotherapy and the QUANTEC cardiac guidelines / L. Beaton, A. Bergman, A. Nichol, et al. // Clin Transl Radiat Oncol. - 2019. – Vol. 13. – N. 19. – P. 39-45.
 12. Bitter, S.M. WBRT vs. APBI: an interim report of patient satisfaction and outcomes / S.M. Bitter, P. Heffron-Cartwright, C. Wennerstrom et al. // J Contemp Brachytherapy. - 2016. – Vol. 8. – N. 1. – P. 17-22.
 13. Budrukkar, A. Fat necrosis in women with early-stage breast cancer treated with accelerated partial breast irradiation (APBI) using interstitial brachytherapy / A.

- Budrukkar, V. Jagtap, S. Kembhavi et al. // *Radiotherapy and Oncology* - 2012. - Vol. 103. – N. 2. - P. 161–165.
14. Cardoso, J.S. Towards an intelligent medical system for the aesthetic evaluation of breast cancer conservative treatment / J.S. Cardoso, M.J. Cardoso // *Artif Intell Med.* - 2007. – Vol. 40. – N. 8. – P. 115–126.
 15. Cardoso, M.J. Turning subjective into objective: the BCCT.core software for evaluation of cosmetic results in breast cancer conservative treatment / M.J. Cardoso, J.S. Cardoso // *Breast* - 2007. – Vol. 16.- N. 2. – P. 456–461.
 16. Forster, T. Methods of Esthetic Assessment after Adjuvant Whole-Breast Radiotherapy in Breast Cancer Patients: Evaluation of the BCCT.core Software and Patients' and Physicians' Assessment from the Randomized IMRT-MC2 Trial / T. Forster, C. Köhler, M. Dorn, et al. // *Cancers (Basel)*. - 2022. – Vol. 14. – N. 12. – P. 339-347.
 17. Cardoso, M.J. Assessing cosmetic results after breast conserving surgery: The Evolution of Cosmetic Evaluation / M.J. Cardoso, H. Oliveira, J.S. Cardoso // *J Surg Oncol* - 2014. – Vol. 110. N. 23. – P. 37-44.
 18. Chan, K.H. Tobacco smoking and risks of more than 470 diseases in China: a prospective cohort study / K.H. Chan, N. Wright, D. // *Lancet Public Health.* - 2022. – Vol. 7. – N. 12. – P. 1014-1026.
 19. Chen, H. Treatment-related toxicity in patients with early-stage non-small cell lung cancer and coexisting interstitial lung disease: a systematic review / H. Chen, S. Senan, E.J. Nossent // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2017. – Vol. 98. – N. 3. – P. 622–631.
 20. Chen, P.Y. Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation: a method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for the treatment of early-stage breast carcinoma / P.Y. Chen, F.A. Vicini, P. Benitez, et al. // *Cancer* - 2006. – Vol. 106. – N. 20. – P. 991-999.

21. Cheng, Y.J. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast Cancer / Y.J. Cheng, X.Y. Nie, C.C. Ji // J Am Heart Assoc. - 2017. - Vol. 21. – N. 5. – P 56-63.
22. Choi, Y.W. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis / Y.W. Choi, R.F. Munden, J.J. Erasmus et al. // Radiographics. - 2004. – Vol. 24. – N. 4. – P. 985-997.
23. Clarke, M. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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. – N. 9503. – P. 2087-2106.
24. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2017.
25. Cuomo, J.R. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease / J.R. Cuomo, G.K. Sharma, P.D. Conger et al. // World J Cardiol. - 2016. – Vol. 8. – N. 9. - P. 504–19.
26. 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 England Journal of Medicine. - 2013. – Vol. 368. N. 11. – P. 987–998.
27. 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. McGale, C.W. Taylor et al. // Lancet Oncol. - 2005. – Vol. 6. – N. 8. – P. 557–65.
28. Denham, J.W. Boost dosage to the excision site following conservative surgery for breast cancer: It's easy to miss! / J.W. Denham, R.W. Sillar, D. Clarke // Clin Oncol. - 1991. – Vol. 5. – N. 5. - P. 257-261.
29. De Ruyscher, D. Radiotherapy toxicity / D. De Ruyscher, G. Niedermann, N. G. Burnet et al. // Nature Reviews Disease Primers - 2019. – Vol. 5. – N. 1. - P. 13-15.

30. Desai, T.J. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer / T.J. Desai, D.G. Brownfield, M.A. Krasnow // *Nature*. - 2014. – Vol. 507. – N. 7491. - P. 190-194.
31. Ding, N-H. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis / N-H. Ding, Li J. Jian, L-Q. Sun // *Curr Drug Targets*. - 2013. – Vol. 14. - N. 11. – P. 1347–1356.
32. Elfituri, O. A Recurrence of Bilateral Diffuse Sclerosing Lobular Hyperplasia of Breast: A Case Report / O. Elfituri, S. Sonawane, H. Xu et al. // *Int J Surg Pathol*. - 2018. – Vol. 26. – N. 4. – P. 353-355.
33. Ellahham, S. An overview of radiation-induced heart disease / S. Ellahham, A. Khalouf, M. Elkhazendar et al. // *Radiat Oncol J*. - 2022. – Vol. 40. – N. 2. – P. 89-102.
34. Epler, G.R. Post-breast cancer radiotherapy bronchiolitis obliterans Organizing pneumonia / G.R. Epler, E.M. Kelly // *Respir Care*. - 2020. – Vol. 65. – N. 5. – P. 686-692.
35. Evans, W.A. Intrathoracic changes induced by heavy radiation / W.A. Evans, T. Leucutia // *Am J Roentgenol*. - 1925. – Vol. 13. – P. 203–220.
36. Fan, J. Atherosclerosis: Known and unknown / J. Fan, T. Watanabe // *Pathol Int*. - 2022. – Vol. 72. – N. 3. – P. 151-160.
37. 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.
38. Ford, M.B. Effects of smoking and radiotherapy on lung carcinoma in breast carcinoma survivors / M.B. Ford, A.J. Sigurdson, E.S. // *Cancer*. - 2003. – Vol. 98. – N. 7. – P. 1457-64.

39. Gabani, P. Long-term outcomes of APBI via multicatheter interstitial HDR brachytherapy: Results of a prospective single-institutional registry / P. Gabani, A.E. Cyr, J.E. Zoberi et al. // *Brachytherapy* - 2018. - Vol. 17. - P. 171-180.
40. Galalae, R. Accelerated partial breast irradiation by brachytherapy: present evidence and future developments / R. Galalae, J-M. Hannoun-Lévi // *Jpn J Clin Oncol.* - 2020. -Vol. 50. - P. 743-752.
41. Garsa, A.A. Cosmetic analysis following breast-conserving surgery and adjuvant high-doserate interstitial brachytherapy for early-stage breast cancer: a prospective clinical study / A.A. Garsa, D.J. Ferraro, T. DeWees et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* - 2013. – Vol. 85. – P. 965-970.
42. Giordano, S.H. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer / S.H. Giordano, Y.F. Kuo, J.L. Freeman, et al. // *J Natl Cancer Inst.* - 2005. - Vol. 97. - P. 419-424.
43. Graves, P.R. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management / P.R. Graves, F. Siddiqui, M.S. Anscher et al. // *Semin Radiat Oncol.* - 2010. – Vol. 20. – N. 3. – P. 201–207.
44. Guo C. A fully automatic framework for evaluating cosmetic results of breast conserving therapy / C. Guo, T.L. Smith, Q. Feng et al. // *Mach Learn Appl.* - 2022. – Vol. 15. – N. 10. – P. 100- 114.
45. Hanania, A.N. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management / A.N. Hanania, W. Mainwaring, Y.T Ghebre et al. // *Chest.* - 2019. – Vol. 156. – N. 1. – P. 150-162.
46. Harris, J.R. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast / J.R. Harris, M.B. Levene, G. Svensson et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1979. - Vol. 5. - N. 2. - P. 257-261.
47. Haussmann, J. Comparing Local and Systemic Control between Partial- and Whole-Breast Radiotherapy in Low-Risk Breast Cancer-A Meta-Analysis of

- Randomized Trials / J. Haussmann, W. Budach, V. Strnad et al. // *Cancers (Basel)*. - 2021. – Vol. 13. – N. 12. – P. 296- 307.
48. Hepel, J.T. Planning the breast boost: comparison of three techniques and evolution of tumor bed during treatment / J.T. Hepel, S.B. Evans, J.R. Hiatt et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 2009. – Vol. 74. - N. 2. - P. 458-463.
49. Hepel, J.T. American Brachytherapy Society consensus report for accelerated partial breast irradiation using interstitial multicatheter brachytherapy / J.T. Hepel, D. Arthur, S. Shaitelman et al. // *Brachytherapy*. - 2017. – Vol. 16. – N. 5. – P. 919-928.
50. Huang, Y. Radiation pneumonitis prediction after stereotactic body radiation therapy based on 3D dose distribution: dosimetrics and/or deep learning-based radiomics features / Y. Huang, A. Feng, Y. Lin et al. // *Radiat Oncol*. - 2022. – Vol. 17. – N. 1. – P. 188-197.
51. Jacobse, J.N. Radiation Dose-Response for Risk of Myocardial Infarction in Breast Cancer Survivors / J.N. Jacobse, F.K. Duane, N.B. Boekel et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 2019. – Vol. 103. – N. 3. – P. 595–604.
52. Jiang, Y. Criteria for toxicity of normal tissues during radiation therapy / Y. Jiang, L. Yuan, Q. Wu et al. // *Int J Radiat Oncol*. - 2013. – Vol. 87. – N. 2. – P. 621 – 632.
53. Kasmann, L. Radiation-induced lung toxicity – cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review / L. Kasmann, A. Dietrich, C.A. Staab-Weijnitz et al. // *Radiat Oncol*. - 2020. – Vol. 15. - N. 1. – P. 214-222.
54. Kawakami, W. Factors associated with radiation pneumonitis in patients receiving electron boost radiation for breast-conserving therapy: a retrospective review / W. Kawakami, S. Takamatsu, M. Taka et al. // *Adv Radiat Oncol*. - 2020. – Vol. 5. – N. 6. – P. 1141-1146.

55. Kahan, Z. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients / Z. Kahan, M. Csenki, Z. Varga, et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2007. – Vol. 68. – N. 23. – P. 637-681.
56. Khouri, M.G. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* / M.G. Khouri, P.S. Douglas, J.R. Mackey et al. // *Circulation.* - 2012. - Vol. 126. – N. 23. – P. 2749–2763.
57. King, M.T. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial / M.T. King, E.K. Link, T.J. Whelan et al. // *Lancet Oncol.* - 2020. – Vol. 21. – N. 5. – P. 685-698.
58. Konkol, M. Radiation-induced lung injury - what do we know in the era of modern radiotherapy? / M. Konkol, P. Śniatała, P. Milecki // *Rep Pract Oncol Radiother.* - 2022. – Vol. 27.- N. 3. – P. 552-565.
59. Kong, F.-M. Atlases for Organs at Risk (OARs) in Thoracic Radiation Therapy / F.-M. Kong, L. Quint, M. Machtay et al. // Available at: <https://www.eviq.org.au/getmedia/a4c012a8-d6a7-4d87-93f7-d3f465b49889/RTOG-heart-contouring-atlas.pdf.aspx?ext=.pdf>
60. Koutroumpakis, E. Radiation-induced cardiovascular disease: mechanisms, prevention, and treatment / E. Koutroumpakis, A. Deswal, S.W. Yusuf et al. // *Curr Oncol Rep.* - 2022. – Vol. 24. – N. 5. – P. 543-553.
61. Kovner, F. Clips and scar as the guidelines for breast radiation boost after lumpectomy / F. Kovner, R. Agay, O. Merimsky et al. // *Eur J Surg Oncol.* - 1999. - Vol. 25. – N. 5. – P. 483-486.
62. Li, J. Metabolic reprogramming of pulmonary fibrosis / J. Li, X. Zhai, X. Sun et al. // *Front Pharmacol.* - 2022. – Vol. 14. – N. 13. – P. 103-108.
63. Liu, X.C. Tissue reactions and mechanism in cardiovascular diseases induced by radiation / X.C. Liu, P.K. Zhou // *Int J Mol Sci.* - 2022. – Vol. 23. – N. 23.- P. 147-152.

64. Lovey, K. Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy-4-year results of a randomized trial / K. Lovey, J. Fodor, T. Major, et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2007. – Vol. 69. – N. 7. – P. 724-731.
65. Machtay, M. Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma / M. Machtay, R. Lanciano, J. Hoffman et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1994. - Vol. 30. - N. 1. - P. 43-48.
66. Major, T. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery / T. Major, C. Gutiérrez, B. Guix et al. // *Radiotherapy and Oncology* - 2016. - Vol. 118. – N. 1. - P. 199-204.
67. Mangesius, J. Systematic risk analysis of radiation pneumonitis in breast cancer: role of cotreatment with chemo-, endocrine, and targeted therapy / J. Mangesius, D. Minasch, K. Fink et al. // *Strahlenther Onkol.* - 2023. – Vol. 99. – N. 1. – P. 67-77.
68. McDonald, S. Injury to the lung from cancer therapy: Clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems / S. McDonald, P. Rubin, T.L. Phillips, et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1995. – Vol. 31. – N. 76. – P. 1187-1203.
69. McGale, P. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden / P. McGale, S.C. Darby, P. Hall et al. // *Radiother Oncol.* - 2011. – Vol. 100. - N. 2. – P 167-175.
70. Mehnati, P. Predicting the Risk of Radiation Pneumonitis and Pulmonary Function Changes after Breast Cancer Radiotherapy / P. Mehnati, M. Ghorbanipoor, M. Mohammadzadeh, et al. // *J Biomed Phys Eng.* - 2021. – Vol. 11. – N. 4. – P. 459-464.

71. Munshi, A. Spatial orientation of coronary arteries and its implication for breast and thoracic radiotherapy-proposing "coronary strip" as a new organ at risk / A. Munshi, N. Khataniar, B. Sarkar, et al. // *Strahlenther Onkol.* - 2018. – Vol. 194. – N. 8. – P.711-718.
72. Nabiałek-Trojanowska, I. Cardiovascular complications after radiotherapy / I. Nabiałek-Trojanowska, E. Lewicka, A. Wrona et al. // *Cardiol J.* - 2020. – Vol. 27. – N. 6. – P. 836-847.
73. Nabialek-Trojanowska, I. The Influence of Radiotherapy on the Function of the Left and Right Ventricles in Relation to the Radiation Dose Administered to the Left Anterior Descending Coronary Artery-From a Cardiologist's Point of View / I. Nabialek-Trojanowska, M. Sinacki, et al. // *Cancers (Basel).* - 2022. – Vol. 14. – N. 10. – P. 242 - 250.
74. Nathan, P.C. Cardiac outcomes in survivors of pediatric and adult cancers / P.C. Nathan, E. Amir, H. Abdel-Qadir // *Can J Cardiol.* - 2016. Vol. 32. – N. 7. – P. 871–880.
75. Neugut, A.I. Lung cancer after radiation therapy for breast cancer / A.I. Neugut, E. Robinson, W.C. Lee et al. // *Cancer.* - 1993. – Vol. 71. – N. 2. – P. 3054–3057.
76. Nozaki, M. Evaluation of breast cosmetic changes with a computer-software; the breast cancer conservative treatment cosmetic results (BCCT. core) in hypofractionated whole breast irradiation after breast-conserving surgery-supplementary analysis of multicenter single-arm confirmatory trial: JCOG0906 / M. Nozaki, Y. Kagami, M. Takahashi et al. // *Breast Cancer.* - 2022. – Vol. 29. – N. 6. – P. 1042-1049.
77. Oh, K.S. Planning the breast tumor bed boost: changes in the excision cavity volume and surgical scar location after breast-conserving surgery and whole-breast irradiation / K.S. Oh, F.M. Kong, K.A. Griffith, et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2006. - Vol. 1. – N. 66. - P. 680-686.

78. Ott, O.J. Fat necrosis after conserving surgery and interstitial brachytherapy and/or external-beam irradiation in women with breast cancer / O.J. Ott, R. Schulz-Wendtland, W. Uter // *Strahlenther Onkol.* - 2005. – Vol. 181. – N. 10. – P. 638-644.
79. Palma, D. Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review / D. Palma, F. Lagerwaard, G. Rodrigues et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2012. – Vol. 82. – N. 3. – P. 1149–1156.
80. Pezner, R.D. Breast retraction assessment: an objective evaluation of cosmetic results of patients treated conservatively for breast cancer / R.D. Pezner, M.P. Patterson, L.R. Hill et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* - 1985. – Vol. 11. – N. 6. – P. 575-578.
81. Pirie, K. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK / K. Pirie, R. Peto, G.K. Reeves et al. // *Lancet.* - 2013. – Vol. 381. – N. 9861. – P. 133-141.
82. Piroth, M.D. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy / M.D. Piroth, R. Baumann, W. Budach et al. // *Strahlenther Onkol.* - 2019. - Vol. 195. - P. 1-12.
83. Piroth, M.D. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention / M.D. Piroth, R. Baumann, W. Budach et al. // *Strahlenther Onkol.* - 2020. - Vol. 172. - N. 1. – P. 14-19.
84. Polgár, C. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study / C. Polgár, T. Major, J. Fodor et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2004. – Vol. 60. – N. 4. – P. 1173-1181.
85. Polgár, C. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial / C. Polgár, J.Fodor, T. Major, et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2021. – Vol. 109. - P. 998-1006.

86. Polgár, C. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009)/ C. Polgár, E. Van Limbergen, R. Pötter et al // *Radiotherapy and Oncology* - 2010. - Vol. 94. – N. 3. - P. 264–273.
87. Polgár, C. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial / C. Polgár, O.J. Ott, G. Hildebrandt et al. // *Lancet Oncol.* - 2017. – Vol. 18. – N. 2. – P. 259-268.
88. Poortmans, P. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial / P. Poortmans, H. Bartelink, J.C. Horiot et al. // *Radiother Oncol.* - 2004. – Vol. 72. – N. 1. – P. 25-33.
89. Poortmans, P.M. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial / P.M. Poortmans, L. Collette, H. Bartelink et al. // *Cancer Radiother.* - 2008. – Vol. 12. – N. 6. – P. 565-570.
90. Rahi, M.S. Radiation-Induced Lung Injury-Current Perspectives and Management / M.S. Rahi, J. Parekh, P. Pednekar et al. // *Clin Pract.* - 2021. – Vol. 11. – N. 3. – P. 410-429.
91. Rajan, S.S. Clinical and cosmetic results of breast boost radiotherapy in early breast cancer: a randomized study between electron and photon / S.S. Rajan, S.C. Sharma, N. et al. // *J Cancer Res Ther.* - 2014. – Vol. 10. – N. 4. – P. 889-895.

92. Roy, S. Biology of Radiation-Induced Lung Injury / S. Roy, K.E. Salerno, D.E. Citrin // *Semin Radiat Oncol.* - 2021. – Vol. 31. - N. 2. – P. 155-161.
93. Rubin, P. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy / P. Rubin, G. W. Casarett // *Cancer* - 1968. – Vol. 22. – N. 4. – P. 767–778. 24π
94. Saha, A. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in early-stage lung cancer treated with Stereotactic Ablative radiotherapy (SABR) - An analysis of UK's largest cohort of lung SABR patients / A. Saha, M. Beasley, N. Hatton et al. // *Radiother Oncol.* - 2021. – Vol. 156. – P. 153-159.
95. Schultz-Hector, S. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? / S. Schultz-Hector, K.R. Trott // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2007. – Vol. 67. – N. 1. - P. 10–18.
96. Shaitelman, S. F. The Effects of Smoking on Late toxicity from breast radiation / S. F. Shaitelman, R.M. Howell, B.D. Smith // *J Clin Oncol.* - 2017. – Vol. 35. – N. 15. – P. 1633-1635.
97. Sharif, K. Cosmetic assessment of breast-conserving surgery for primary breast cancer / K. Sharif, R. Al -Ghazal, W.Blamey // *The Breast Regular Article* - 1999. – Vol. 8 – N. 4. – P. 162-168.
98. Small, W Jr., Radiation toxicity: a practical guide. Introduction / W Jr. Small, G. Woloschak // *Cancer Treat Res.* - 2006. – Vol. 128. – N. 12. – P. 128-135.
99. Shoukat, S. Cardiotoxicity Related to Radiation Therapy / S. Shoukat, D. Zheng, S.W. Yusuf // *Cardiol Clin.* - 2019. – Vol. 37. – N. 4. – P. 449-458. doi: 10.1016/j.ccl.2019.07.010. PMID: 31587786.
100. Smith, B.D. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) / B.D. Smith, D.W. Arthur, T.A. Buchholz et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2009. - Vol. 209. - N. 2. - P. 987-1001.

101. Soumarová, R. Cardiotoxicity of breast cancer radiotherapy - overview of current results / R. Soumarová, L. Rušinová // Rep Pract Oncol Radiother. - 2020. – Vol. 25. – N. 2. – P. 182-186.
102. Stewart, F.A. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention / F.A. Stewart, I. Seemann, S. Hoving, et al. // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) - 2013. – Vol. 25. – N. 10. P. 617–624.
103. Stowe, H.B. Heart Sparing Radiotherapy Techniques in Breast Cancer: A Focus on Deep Inspiration Breath Hold / H.B. Stowe, N.D. Andruska, F. Reynoso, et al. // Breast Cancer (Dove Med Press). - 2022. – Vol. 20. – N. 14. P.175-186.
104. Strnad, V. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost– GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations / V. Strnad, T. Major, C. Polgar et al // Radiotherapy and Oncology - 2018. - Vol. 128. - P. 411-420.
105. Strnad, V. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery / V. Strnad, J-M. Hannoun-Levi, J-L. Guinot, et al. // Radiotherapy and Oncology - 2015. - Vol. 115. - N. 3. - P. 342-348
106. Takeda, A. Severe COPD is correlated with mld radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy / A. Takeda, E. Kunieda, T. Ohashi // Chest. - 2012. – Vol. 141. – N. 4. – P. 858–866.
107. Tapio, S. Pathology and biology of radiation-induced cardiac disease / S. Tapio // J Radiat Res. - 2016. – Vol. 57. – N. 5. – P. 439–448.
108. Taylor, C. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials / C. Taylor, C. Correa, F.K. Duane et al. // J Clin Oncol. - 2017. – Vol. 35. – N. 15. – P. 1641-1649.

109. Taylor, C. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data / C. Taylor, P. McGale, D. Bronnum et al. // *J Clin Oncol* - 2018. - Vol. 22. - P. 2288-2296.
110. Taylor, C. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials / C. Taylor, C. Correa, F.K. Duane et al. // *J Clin Oncol*. - 2017 - Vol. 72. - P. 2652-2660.
111. Ting, Yu A comparative study based on deformable image registration of the target volumes for external-beam partial breast irradiation defined using preoperative prone magnetic resonance imaging and postoperative prone computed tomography imaging / Yu Ting, Li Jian Bin, Wang Wei et al. // *Radiotherapy and Oncology* - 2019. - Vol. 38. - P. 33-39.
112. Tomasek, J.J. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling / J.J. Tomasek, G. Gabbiani, B. Hinz et al. // *Nat Rev Mol Cell Biol*. - 2002. – Vol. 3. – N. 5. – P. 349–363.
113. Trakis, S. Reliability of the BCCT.core software in evaluation of breast cosmesis - A systematic review / S. Trakis, H. Lord, P. Graham et al. // *J Med Imaging Radiat Oncol*. - 2021. – Vol. 65. – N. 6. – P. 817-825.
114. Trott, K.R. Target cells in radiation pneumopathy / K.R. Trott, T. Herrmann, M. Kasper // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 2004. – Vol. 58. – N. 2. – P. 463-469.
115. Vaidya, J.S. TARGIT trialists' group. Pride, Prejudice, or Science: Attitudes Towards the Results of the TARGIT-A Trial of Targeted Intraoperative Radiation Therapy for Breast Cancer / J.S. Vaidya, M. Bulsara, F. Wenz, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. - 2015. - Vol. 92. - P.491-497.
116. Vasei, N. Fat necrosis in the Breast: A systematic review of clinical / N. Vasei, A. Shishegar, F. Ghalkhani et al. // *Lipids Health Dis*. - 2019. – Vol.18. – N. 1. – P. 139-147.

117. Van den Bogaard, A.B. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures / A.B. van den Bogaard, B.D. Ta, A. van der Schaaf et al. // *J Clin Oncol.* - 2017 - Vol. 11. - P. 1171-1178.
118. Van Limbergen, E. Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. Proposal of quantitative scoring system / E. Van Limbergen, E. Van der Schueren, K. Van Tongelen // *Radiother Oncol.* - 1989. – Vol.16. – N. 3. - P.159-167.
119. Veronesi, U. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer / U. Veronesi, N. Cascinelli, L. Mariani, et al. // *N Engl J Med.* - 2002. - V. 347. - P. 1227–1232.
120. Vujaskovic, Z. Radiation-induced hypoxia may perpetuate late normal tissue injury / Z. Vujaskovic, M.S. Anscher, Q-F. Feng et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2001. Vol. 50. – N. 4. - P. 851–855.
121. Wadasadawala, T. A prospective comparison of subjective and objective assessments of cosmetic outcomes following breast brachytherapy / T. Wadasadawala, S. Sinha, S. Verma, et al. // *Journal of Contemporary Brachytherapy* - 2019. - Vol. 11. – N. 3. - P. 207-214.
122. Wang, S. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) / S. Wang, Z. Liao, X. Wei et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2006. – Vol. 66. – N. 67. – P. 1399-1407.
123. Wang, H. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention / H. Wang, J. Wei, Q. Zheng, et al. // *Int J Biol Sci.* - 2019. – Vol. 15. – N. 10. – P. 2128-2138.

124. Wazer, D.E. Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer / D.E. Wazer, D. Lowther, T. Boyle et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2001. – Vol. 50. – N. 1. – P. 107-111.
125. Wei, T. The cardiac toxicity of radiotherapy - a review of characteristics, mechanisms, diagnosis, and prevention / Wei T, Cheng Y. // *Int J Radiat Biol.* - 2021. – Vol. 97. – N. 10. – P. 1333-1340.
126. Wennstig, A.K. Risk of primary lung cancer after adjuvant radiotherapy in breast cancer-a large population-based study / A.K. Wennstig, C. Wadsten, H. Garmo, et al. // *NPJ Breast Cancer.* - 2021. – Vol. 7. – N. 1. – P. 71-85.
127. White, J. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions / J. White, A. Tai, D. Arthur et al. // 2010. Available at: <https://www.srobf.cz/downloads/cilove-objemy/breastcanceratlas.pdf>
128. Yadav, B. S. Comparison of Toxicity and Cosmetic Outcomes After Accelerated Partial Breast Irradiation or Whole Breast Irradiation Using 3-Dimensional Conformal External Beam Radiation Therapy / B. S. Yadav, S. Loganathan, S.C. Sharma et al. // *Adv Radiat Oncol.* - 2020. – Vol. 5. N. 2. – P. 171–179.
129. Yarnold, J. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis / J. Yarnold, M.C. Brotons // *Radiother Oncol.* - 2010. – Vol. 97. – N. 1. – P. 149-161.
130. Yoden, E. Uncertainty of cosmetic evaluation after accelerated partial breast irradiation: interim analysis of a Japanese prospective multi-institutional feasibility study / E. Yoden, T. Nose, Y. Otani et al. // *Jpn J Radiol.* - 2017. - Vol. 35. - P. 381-388.
131. Yusuf, S.W. Pericardial disease: a clinical review / S.W. Yusuf, S.A. Hassan, E. Mouhayar et al. // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* - 2016. – Vol. 14 – N. 4. – P. 525–539.

132. Zamorano, J.L. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz et al. // Eur Heart J. - 2016. - Vol. 37. – N. 36. – P. 2768–801.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Рисунок 1. Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от средней дозы облучения сердца.....	20
Рисунок 2. Локализация первичной опухоли.....	38
Рисунок 3. Положение пациентки во время брахитерапии	45
Рисунок 4. Предимплантационное КТ-исследование, в ходе которого устанавливается топография внутритканевых и накожных меток	45
Рисунок 5. Деформируемая регистрация пред- и послеоперационных изображений молочной железы с определением топографии первичного опухолевого очага и внутритканевых меток	46
Рисунок 6. Иглы-интрастаты, используемые для брахитерапии при РМЖ.....	47
Рисунок 7. Пластиковые решетки-шаблоны для проведения брахитерапии.....	47
Рисунок 8. Иглы-интрастаты, установленные в проекции ложа опухоли	48
Рисунок 9. Оконтуривания GTV и критических структур	49
Рисунок 10. Оконтуривание сердца	50
Рисунок 11. Оконтуривание левой главной артерии.....	51
Рисунок 12. Оконтуривание нисходящей коронарной артерии	51
Рисунок 13. Оконтуривание легких	52
Рисунок 14. Миграция внутритканевой метки во время операции.	53
Рисунок 15. Дозиметрический план для проведения дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ	54
Рисунок 16. MicroSelectron HDR (Nucletron, The Netherlands) Version 3.0.....	55
Рисунок 17. Дозиметрический план для проведения «boost» с помощью электронов с энергией 18 МэВ.....	56
Рисунок 18. Дозиметрический план для проведения «boost» с помощью 3D-конформного дистанционного облучения в режиме фотонов на линейном ускорителе с энергией тормозного излучения 6 МэВ.	58

Рисунок 19. Расположение внутритканевых меток в ткани молочной железы	59
Рисунок 20. Распределение пациенток по возрасту в группе дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии	61
Рисунок 21. Распределение пациенток по возрасту в группе дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью с помощью электронов.....	62
Рисунок 22. Распределение пациенток по возрасту в группе без дополнительного облучения.	63
Рисунок 23. Пример анкеты для самооценки пациентки	64
Рисунок 24. Пример анкеты для объективной пациентки, проводимой экспертом-онкологом.....	65
Рисунок 25. Расположение внутритканевых меток в молочной железе	71
Рисунок 26. Алгоритм определения топографии ложа удаленной опухоли для подведения дополнительной дозы облучения у больных РМЖ после органосохраняющего лечения.....	72
Рисунок 27 (а, б). «Превосходный» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы ВДБ	81
Рисунок 28. «Хороший» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы ВДБТ	82
Рисунок 29. «Удовлетворительный» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы ВДБТ.....	82
Рисунок 30. «Плохой» косметический эффект проведенного лечения у пациентки, получающей «boost» с помощью электронов	83
Рисунок 31. «Плохой» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы без дополнительного облучения	83
Рисунок 32. Телеангиоэктазий II степени у пациентки, которой дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не проводилось	85
Рисунок 33. Статистический анализ частоты и степени выраженности постлучевого фиброза, проведенный с использованием критерия Краскела-Уоллиса	86

Рисунок 34. Статистический анализ частоты и степени выраженности постлучевого жирового некроза, проведенный с использованием критерия Краскела-Уоллиса	88
Рисунок 35. Рентгенологическая форма жирового некроза «жировая киста»	90
Рисунок 36. Рентгенологическая форма жирового некроза «жировая киста с обызвествлением»	91
Рисунок 37. Рентгенологическая форма жирового некроза «жировой некроз с наличием в структуре кольцевидных обызвествлений»	91
Рисунок 38. Рентгенологическая форма жирового некроза «жировой некроз в стадии доброкачественной»	92
Рисунок 39. Внешний вид пациентки с ЖН в форме доброкачественной микрокальцификации.....	93

ПРИЛОЖЕНИЕ

ФИО (полностью): 	Дата рождения: Дата осмотра:
--------------------------	-------------------------------------

I. Самооценка (отметьте ответ, наиболее точно отражающий ситуацию):

1) Превосходно (это полная симметричность молочных желез, отсутствие поздних лучевых повреждений кожи и/или подкожно - жировой клетчатки).	
2) Хороший (незначительная асимметрия молочных желёз, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями кожи и/или подкожно - жировой клетчатки легкой степени).	
3) Удовлетворительный (выраженная асимметрия, деформация молочной железы, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и/или поздними лучевыми повреждениями кожи и/или подкожно - жировой клетчатки умеренной степени).	
4) Плохой (значительная асимметрия и деформация молочных желёз, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и поздними лучевыми повреждениями кожи и/или подкожно - жировой клетчатки выраженной степени, а также отсутствие сосково-ареолярного комплекса, обусловленное объемом удаленного сектора молочной железы).	

* Для более детальной оценки косметического результата лечения могут быть учтены и другие признаки, такие как: симметрия желез, отек ткани, толщина кожи, уровни сосков, фиброз ткани, деформация железы, наличие телеангиоэктазий, внешний вид послеоперационного рубца.

Примечания:

Рисунок 24. Пример анкеты для самооценки пациентки.

ФИО (полностью):	Дата рождения:
	Дата осмотра:

I. Экспертная оценка (отметьте ответ, наиболее точно отражающий ситуацию):

1) Превосходно (это полная симметричность молочных желез, отсутствие поздних лучевых повреждений кожи и/или подкожно - жировой клетчатки (ПЖК).	
2) Хороший (незначительная асимметрия молочных желёз, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями кожи и/или ПЖК 1 степени).	
3) Удовлетворительный (выраженная асимметрия, деформация молочной железы, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и/или поздними лучевыми повреждениями кожи и/или ПЖК 2 степени).	
4) Плохой (значительная асимметрия и деформация молочных желёз, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и поздними лучевыми повреждениями кожи и/или ПЖК 3 и 4 степени, а также отсутствие сосково-ареолярного комплекса, обусловленное объемом удаленного сектора молочной железы).	

* Для более детальной оценки косметического результата лечения могут быть учтены и другие признаки, такие как: симметрия желез, отек ткани, толщина кожи, уровни сосков, фиброз ткани, деформация железы, наличие телеангиоэктазий, внешний вид послеоперационного рубца.

II. Объективная оценка (отметьте ответ, наиболее точно отражающий ситуацию):

1) Телеангиоэктазии (расстройство, характеризующееся локальной дилатацией мелких сосудов, приводящее к покраснению кожи или слизистых оболочек; визуальная оценка: подсчет числа телеангиоэктазий на площади в 1 квадратный сантиметр)	<10% G1	
	>10% G2	
2) Жировой некроз (на основании симптоматики, пальпации, по данным маммографии)	G0 (некроза нет)	

Рисунок 25 а. Пример анкеты для объективной пациентки, проводимой экспертом-онкологом.

	G1 (асимптоматический некроз, только рентгенологические признаки)	
	G2 (симптоматический некроз, не требует обезболивания – определяется при пальпации без или с умеренной болезненностью)	
	G3 (симптоматический некроз, требует обезболивания – определяется при пальпации с выраженной болезненностью)	
	G4 (симптоматический некроз, требует хирургического лечения)	
3) Фиброз (прогрессирующая индурация, отек и утолщение дермы и подкожных тканей)	0 - изменений нет	
	1 - фиброз и атрофия кожи слабо выраженные	
	2 - умеренно выраженный фиброз и телеангиоэктазии	
	3 - выраженная атрофия и фиброз с площадью контрактур более 10% зоны облучения	
	3 - зона некроза и изъязвления	
Примечания:		

Рисунок 25 б. Пример анкеты для объективной пациентки, проводимой экспертом-онкологом.