

На правах рукописи

Полушкин Павел Владимирович

**ДИСТАНЦИОННАЯ РАДИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПРАВСТОРОННЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ
МАСТЭКТОМИИ И ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКТИВНО-
ПЛАСТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТКАНЕВОГО
РАСШИРИТЕЛЯ**

3.1.6. - Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Измайлов Тимур Раисович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Новиков Сергей Николаевич**, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением;

- доктор медицинских наук, профессор **Ткачев Сергей Иванович**, ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, отделение радиотерапии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 27 » марта 2023 года в 14:30 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) www.rncrr.ru

Автореферат разослан « » февраля 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

За последнее десятилетие отмечается увеличение заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). В 2018 году в Российской Федерации стандартизованный показатель среднегодового темпа прироста заболеваемости РМЖ составил 1.97%, а общее количество зарегистрированных новых случаев заболевания составило 70682 человек [Каприн А.Д. и соавт.,2019], при этом следует подчеркнуть тенденцию к увеличению количества больных молодого возраста.

Одним из основных методов специализированного лечения является радикальная мастэктомия (РМТ). В то же время, одним из отрицательных последствий РМТ является инвалидизация женщин, в большей степени связанная с развитием тяжелой психоэмоциональной травмы, ведущей к социальной дезадаптации больной. Высокие требования к качеству жизни пациентов способствуют внедрению методов реконструктивной и пластической хирургии в практику онкомамологии, играющих важную роль в реабилитации больных РМЖ.

Как известно, наиболее распространенным методом реконструкции молочной железы после радикальной мастэктомии, является двухэтапная операция с установкой на первом этапе тканевого экспандера и его замена на постоянный имплант на втором этапе реконструктивной операции [Соболевский В.А. и др. 2017].

Доказано, что радиотерапия имеет прямое влияние на локальный контроль над опухолью и снижает риск локорегионарного рецидивирования. Этот факт делает адьювантную радиотерапию (РТ) неотъемлемым компонентом комбинированного и комплексного лечения РМЖ [Криворотько П.В и др., 2018]. Однако следует отметить, что ионизирующее излучение оказывает негативное влияние на отдаленные результаты реконструкции. Кроме того, имеет место и увеличение лучевой токсичности органов риска, непосредственно прилежащих к зоне облучения. Тем не

менее, сам факт наличия тканевого экспандера (ТЭ) не является противопоказанием к проведению радиотерапии и является актуальным вопросом поиска оптимизированных методик радиотерапии, направленных на снижение риска развития нежелательных эффектов облучения.

Руководствуясь этическими нормами и принципами проведения научно-исследовательских работ, включающими в себя, в первую очередь, принцип пользы от применяемой исследовательской деятельности и учитывая поисковый характер планируемого научного исследования, направленного на сведение до минимума развитие возможных радиационных поражений со стороны критических органов и, в первую очередь, со стороны сердечной мышцы представляется целесообразным ограничить исполнение данного научного исследования, предусматривающего проведение специального радиотерапевтического лечения больных раком молочной железы, исключительно с правосторонней локализацией опухолевого процесса.

Цель исследования

Оптимизация методики анализа дозиметрических планов радиотерапии у больных раком молочной железы правосторонней локализации после проведения радикальной мастэктомии и одномоментной реконструктивно-пластической операции с использованием тканевого экспандера.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ индивидуальных планов дистанционной радиотерапии с определением лучевой нагрузки на органы риска (сердце, легкие, кожа, ПЖК) у пациенток после правосторонней радикальной мастэктомии и первого этапа реконструктивно-пластической операции.

2. Сравнить выраженность ранних лучевых повреждений и незапланированных побочных эффектов с применением, в том числе и функциональных методов диагностики при стандартном и умеренном гипофракционированном режимах фракционирования у больных раком

молочной железы правосторонней локализации с и без установленного тканевого экспандера.

3. Разработать параметрическую модель оценки планов радиотерапии на основе индекса конформности, предусматривающую снижение лучевой нагрузки на органы риска.

4. Определить возможность применения умеренного гипофракционированного режима радиотерапии у пациенток раком молочной железы правосторонней локализации с установленным тканевым экспандером с учетом разработанной параметрической модели.

Научная новизна

На достаточном клиническом материале изучено влияние гипофракционированного режима радиотерапии в послеоперационном периоде по методике 2,5 Гр при ежедневном ритме облучения (пять раз в неделю) до СОД 45 Гр (50 изоГр) на выраженность ранних лучевых повреждений и незапланированных побочных эффектов больных РМЖ правосторонней локализации IIВ-IIIС стадий.

На основе результатов сравнительного анализа частоты развития и степени выраженности ранних лучевых повреждений у пациенток в исследуемых группах, сделаны выводы о безопасности предлагаемой методики умеренного гипофракционирования.

Сформулированы уточненные показания к проведению послеоперационной РТ в режиме гипофракционирования.

Разработана параметрическая модель на основе индекса конформности, предусматривающая снижение лучевой нагрузки на органы риска и позволяющая наиболее оптимально выбрать режим фракционирования.

Практическая значимость

Методика умеренного гипофракционирования послеоперационной радиотерапии (РОД 2,5 Гр) у пациенток с установленным тканевым экспандером, при ежедневном ритме облучения - пять раз в неделю, до СОД 45 Гр (50 изоГр), позволяет применять её в повседневной работе отделений

радиотерапии специализированных онкологических учреждений с получением удовлетворительных результатов лечения. При этом данная методика также способствует сокращению сроков пребывания пациента в стационаре без видимых различий в переносимости лечения по сравнению с общепринятым на сегодняшний день стандартным режимом облучения. Предлагаемая методика комфортна как для самих пациенток, так и для медицинского персонала и помогает сократить расходы бюджетных средств на специальное лечение данной категории онкомаммалогических больных из-за сокращения общих сроков его проведения без потери качества оказываемой специализированной медицинской помощи. Изложенные в диссертации результаты проведенного исследования имеют практическое значение для определения оптимальной методики облучения, направленной на снижение выраженности ранних лучевых повреждений и других нежелательных побочных явлений радиотерапии. В настоящее время выводы и рекомендации диссертационного исследования используются при реализации послеоперационной радиотерапии в составе комплексного лечения больных раком молочной железы в ФГБУ «Российском Научном Центре Рентгенорадиологии» МЗ РФ.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение послеоперационной РТ в режиме умеренного гипофракционирования у больных РМЖ правосторонней локализации с установленным тканевым экспандером при ежедневном ритме облучения - пять раз в неделю до СОД 45 Гр (50 изоГр) не приводит к увеличению частоты развития и степени тяжести ранних лучевых повреждений по сравнению со традиционным режимом облучения у пациенток с РМЖ правосторонней локализации без установленного тканевого экспандера.
2. Разработанная параметрическая модель распределения дозы на основе индекса конформности позволит оптимизировать оценку качества дозиметрических планов радиотерапии и с большей реальной информативностью оценить возможность возникновения выраженных

ранних лучевых повреждений органов риска и других незапланированных побочных эффектов, прибегнув, в случае необходимости, к ревизии плана радиотерапии или к проведению курса лечения в стандартном режиме.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в повседневную клиническую работу научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» МЗ РФ.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи», который состоялся 21-27 июня 2021 года в г. Санкт-Петербурге.

Предварительные результаты диссертации были представлены на научно-практической конференции ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России 7 апреля 2021 года.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России 19 мая 2022 года.

Публикации

По теме диссертации в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, опубликовано 4 статьи. Получен патент на изобретение «Селективное оконтуривание мягких тканей передней грудной стенки больных раком молочной железы после мастэктомии и реконструктивно-пластической операции с установкой эндопротеза перед радиотерапией по гипофракционированному режиму», номер патента: RU2774857C1, 23.06.2022 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 127 ссылок, включающих 19 отечественных и 108 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 32 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

В исследование включены данные о 116 пациентках РМЖ, проходивших лечение в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ в период с 2012 по 2019 гг. На первом этапе лечения всем пациенткам проведен курс неoadьювантной химиотерапии (4 курса по схеме AC и 4 курса таксанами). На предлучевом этапе выполнялось хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии по Маддену либо вариант радикальной подкожной мастэктомии с последующей одномоментной установкой тканевого расширителя. В последнюю очередь проводился курс 3D конформной послеоперационной радиотерапии (3D-CRT).

Формирование групп проводилось в зависимости от типа хирургического лечения, выполненного на предлучевом этапе, и разовой очаговой дозы (РОД) радиотерапии. Таким образом, сформировано 2 группы больных и 2 подгруппы с различными методиками проведения адьювантного радиотерапевтического лечения.

Критериями отбора пациенток в исследование являлись IIВ – IIIС стадии заболевания по классификации TNM (8 издание), правосторонняя локализация РМЖ, неoadьювантный режим химиотерапевтического лечения (4 курса по схеме AC и 4 курса таксанами на первом этапе комплексного лечения), отсутствие тяжелой сердечно-сосудистой патологии, декомпенсации иной хронической патологии, отсутствие признаков осложнений хирургического лечения (свищи, инфекция, протрузии). Срок наблюдения больных составил 12 месяцев. Иные клинические параметры сформированных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические характеристики больных, вошедших в исследование.

Показатель	Число больных (%)
Возраст (медиана)	50 лет
Радикальная мастэктомия	64(55,17%)
Подкожная мастэктомия	52(44,83%)
Гормонотерапия	62 (53,4%)
Стадия TNM: - ПВ	61(52,5%)
ПА	29(25,1%)
ПВ	8(6,9%)
ПС	18(15,5%)
Патология сердечно-сосудистой системы	28 (24,1%)

Как видно из таблицы 1, часть пациенток получали гормонотерапию. Больные, которым на предлучевом этапе была назначена гормональная терапия, продолжали получать препараты на фоне проведения курса облучения, а которым данное лечение назначено не было, соответственно не принимали. В качестве гормонотерапии химиотерапевтами назначались нестероидные препараты из группы трифенилэтиленов, обладающие комбинированным спектром фармакологического действия как антагониста, так и агониста эстрогенов в различных тканях, а также ингибиторы ароматазы (тамоксифен или анастрозол). Гормонотерапия назначалась в соответствии с молекулярным типом опухоли.

У части пациенток до начала радиотерапии регистрировалось наличие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии, как следует из таблицы 1 - 28 человек (24,1%). Среди зафиксированных заболеваний: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, аритмии, нарушения проводимости сердца, нарушения метаболизма миокарда. Критериями исключения по сердечно-сосудистой патологии являлись: острый период инфаркта миокарда (8 недель), нестабильная стенокардия, пароксизмальная фибрилляция предсердий, ПБ – III стадии хронической сердечной недостаточности IV

функционального класса, снижение фракции выброса левого желудочка меньше 50%.

I группу составили 64 пациентки после правосторонней радикальной мастэктомии с последующим курсом адьювантной радиотерапии и подведенной суммарной очаговой дозой (СОД) 50 Гр, из которых IA подгруппа была представлена 31 женщинами, прошедшими курс 3DCRT в режиме стандартного фракционирования РОД 2 Гр, в то время, как в IB подгруппе, состоящей из 33 пациенток, применялся гипофракционированный курс радиотерапии (РОД 2,5 Гр).

Во II группу были включены 52 женщины, которым после правосторонней радикальной мастэктомии и, кроме того, с одномоментной установкой тканевого экспандера (ТЭ) под большую грудную мышцу, был также реализован курс адьювантной радиотерапии с подведенной суммарной очаговой дозой (СОД) 50 Гр и также, как и в I группе исследуемых больных было выделено 2 подгруппы пациенток с различными (но аналогичными с I группой) методиками проведения адьювантного радиотерапевтического лечения. Во IIA подгруппе, состоящей из 20 человек, был проведен курс адьювантной радиотерапии в стандартном режиме фракционирования (РОД 2 Гр), в то время, как во второй IIB подгруппе (32 пациентки) курс адьювантной радиотерапии был уже реализован в режиме гипофракционирования (РОД 2,5 Гр).

На этапе предлучевой подготовки всем пациенткам (n=116) проводилось изготовление индивидуальных фиксирующих устройств с использованием маммоборда, КТ – топометрия, оконтуривание мишеней и зон облучения, а также дозолимитирующих структур и органов в соответствии с утвержденными российскими клиническими рекомендациями и рекомендациями RTOG. После методологического оконтуривания проводилось объемное дозиметрическое планирование радиотерапии по методике 3D – конформной радиотерапии (3D-CRT) с последующей оценкой

гарантий качества планов радиотерапии на линейном ускорителе электронов, на котором выполнялось облучение.

Лечение проводилось, как в стандартном режиме фракционирования (25 фракций до суммарной очаговой дозы 50 Гр), так и в гипофракционированом режиме облучения (18 фракций до суммарной очаговой дозы 45 Гр).

Анализ переносимости проводился в соответствии с шкалами лучевых повреждений RTOG и QUANTEC.

База данных пациентов была сформирована с помощью «Microsoft Excel», статистический анализ результатов лечения пациентов проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 23.

С целью оценки результатов качества жизни пациенток после окончания специального лечения был разработан опросник на основе опросников SF-36 и опросника BREAST-Q для оценки качества жизни пациенток РМЖ. Опрос проводился через 12 месяцев после лечения.

В опросник (табл. 2.) вошло 8 вопросов с 5-ти бальной системой оценки результата. Кроме того, после прохождения опросника, пациентки объективно осматривались врачом-радиотерапевтом, после чего делалось заключение о состоянии кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки.

Таблица 2. Опросник «Качество проведенного лечения».

Вопросы	Баллы				
	1	2	3	4	5
Оцените вашу внешность	Неудовлетворительно	Относительно удовлетворительно	Удовлетворительно	хорошо	отлично
Удовлетворенность результатами лечения	Неудовлетворительно	Относительно удовлетворительно	Удовлетворительно	хорошо	отлично
Трудоспособность	Нетрудоспособна	Существенно снижена	Умеренно снижена	Незначительно снижена	без снижения нетрудоспособн

					ости
Отношение родственников	Неудовлетворительно	Относительно удовлетворительно	Удовлетворительно	хорошо	отлично
Беспокоит ли вас дискомфорт в области операции?	постоянно	большую часть времени	часто	редко	никогда
Как оцениваете свое общее настроение	негативно	редко позитивно	Достаточно позитивно	в основном позитивно	позитивно
Существует ли ограничение в объем движений плечевого сустава?	очень сильно	сильно	Умеренно	Незначительно	нет
Как часто вы чувствуете усталость?	постоянно	большую часть времени	часто	редко	никогда

Оценка врача также соответствовала 5-ти бальной системе и проводилась в соответствии с классификации поздних кожных реакций Киселевой Е.С. (табл 3.)

Таблица 3. Поздние лучевые повреждения кожи (продолжение опросника).

	Баллы				
	5	4	3	2	1
Поздние лучевые повреждения кожи (Киселева Е.С. И др. 1996)	отсутствуют	пигментация, алопеция, слабовыраженная атрофия (grade 1)	Очаговая атрофия, телеангиоэктазии, гипертрофический дерматит (grade 2)	Выраженные телеангиоэктазии, атрофический или гипертрофический дерматит (grade 3)	Лучевая язва, лучевой рак (grade 4)

Результаты собственных исследований

Средний возраст исследуемых женщин (n=116) с правосторонней локализацией РМЖ составил $52,43 \pm 11,3$ лет. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

При проведении анализа индивидуальных планов радиотерапии оценивались такие показатели, как индекс конформности по 95% изодозе (CI 95%), индекс охвата объема PTV по 95% изодозе (CI inner), индекс переоблучения окружающих тканей (CI outer), объем PTV, средний объем облучения в расчете на 95% изодозу (Treatment Volume). Было установлено, что среднее значение индекса конформности по 95% изодозе при наличии установленного ТЭ приближается к $1,22 \pm 0,15$ (n=64). В то же время, без установленного ТЭ среднее значение CI по 95% приближается к $1,51 \pm 0,35$. (n=52, p=0,001) (рисунок 1).

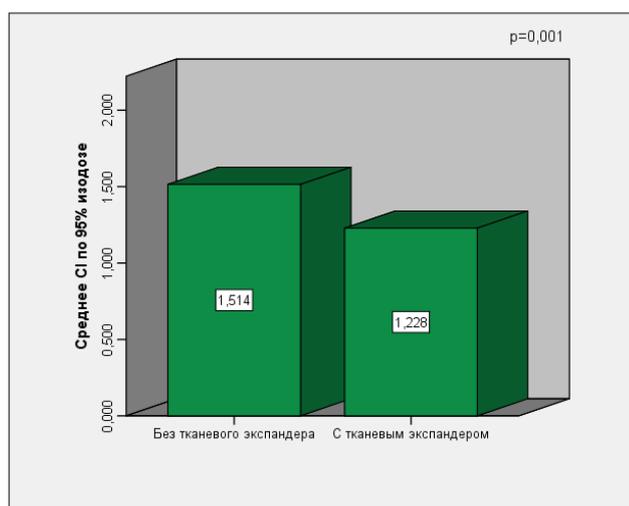


Рисунок 1. Различия средних величин индекса конформности по 95% изодозе у пациенток с правосторонней локализацией РМЖ с и без установленного тканевого экспандера.

Индекс конформности, в виду своей относительности, не позволяет описать полноту облучения объема PTV и степень переоблучения окружающих тканей. С целью оптимизации оценки планов радиотерапии разработана параметрическая модель, включающая два параметра: CIinner и CIouter, в сумме составляющие CI. Параметр CIouter характеризует объем облучения за пределами PTV, в то время как CIinner характеризует объем облучения в пределах PTV. Таким образом, высокие значения CIouter могут указывать на чрезмерное облучение тканей, окружающие зону облучения, а низкие значения CIinner указывают на недостаточное облучения мишени (рисунок 2).

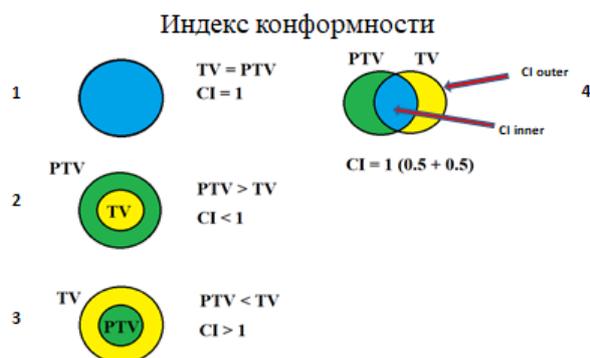


Рисунок 2. Модель индекса конформности (графическая интерпретация). (PTV – планируемый объем мишени (зеленый), TV – объем облучения (желтый), CI – индекс конформности), синий – пересечение TV и PTV.

Выявлены достоверные различия CI inner у пациенток с и без ТЭ, где средние значения у пациенток с ТЭ составили $0,82 \pm 0,004$ (n=52), а у пациенток без ТЭ (n=64) – $0,849 \pm 0,005$ (p=0,0001) (рисунок 3).

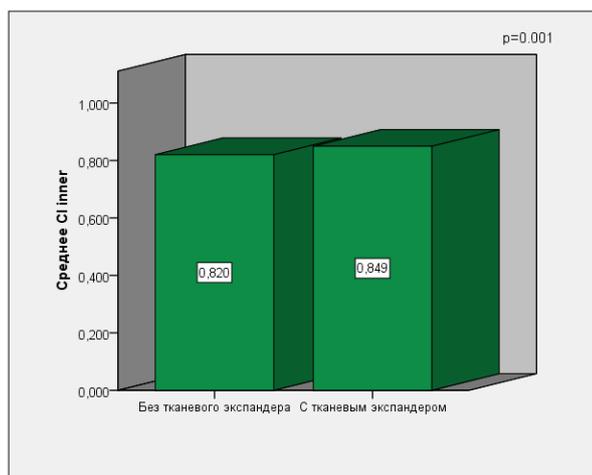


Рисунок 3. Различия средних значений показателей CI inner у пациенток с правосторонней локализацией РМЖ.

При определении CI outer видны более существенные различия между группами пациенток. У пациенток РМЖ правосторонней локализации с ТЭ параметр составил $0,379 \pm 0,15$, тогда как у пациенток без ТЭ – $0,694 \pm 0,35$ (p=0,0001). Так, при оценке планов радиотерапии у пациенток РМЖ без ТЭ, чаще можно встретить ситуацию, когда переоблучаются окружающие мягкие ткани или органы риска (рис 4).

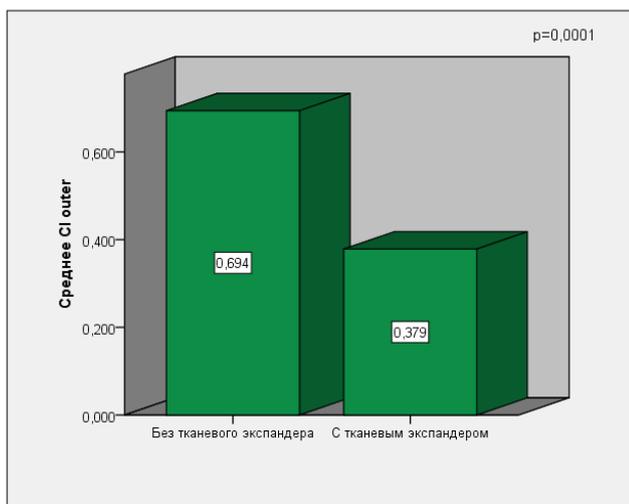


Рисунок 4. Различия средних значений CI outer у пациенток с правосторонней локализацией РМЖ.

Также было оценено влияние наличия или отсутствия тканевого экспандера на общий объем облучения, ограниченный 95% изодозой и различия в объеме планируемого объема облучения – PTV. Различия в средних значениях объема облучения (TV) по 95% изодозе – 1741 мл³ у пациенток с ТЭ и 1635 мл³ у пациенток без ТЭ, оказались статистически незначимыми ($p=0,343$) (рис 5(а, б)).

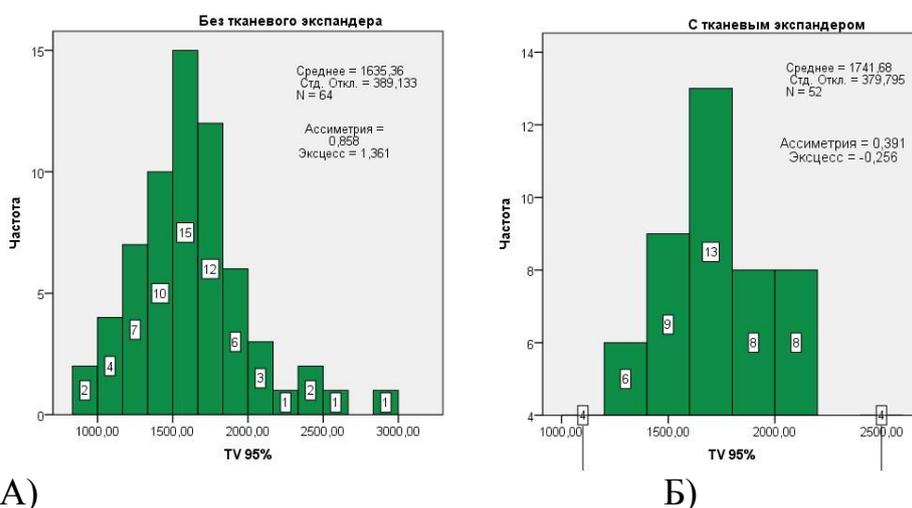


Рисунок 5. Распределение объема облучения по 95% изодозе у пациенток РМЖ правосторонней локализации без ТЭ (А), у пациенток с ТЭ (Б).

Для оценки нагрузки на органы риска были выбраны следующие параметры: средняя доза на сердце, включая перикард (Heart Mean), доза на сердце равная 20 Гр не превышающая 46% от объема органа (Heart V30 <

46%), средние дозы в Грех на левое и правое легкое (Lung L, Lung R), а также параметр Whole Lungs V20 < 30%, согласно которому доза в 20 Гр не должна превышать 30% от суммарного объема обоих легких. Кроме того проводилась оценка ранних лучевых повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки.

При оценке лучевой нагрузки на сердце определено отсутствие значимых различий между основными группами больных. У пациенток с ТЭ средние значения дозы на сердце составили $2,52 \pm 0,5$ Гр, а у пациенток с ТЭ средние значения составили $2,5 \pm 0,5$ Гр. ($p=0,932$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие эндопротеза не влияет на средние дозы на сердечную ткань (рисунок 6).

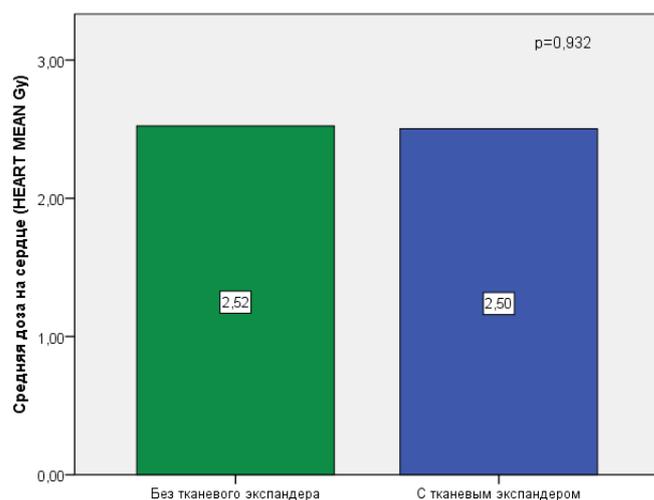


Рисунок 6. Различия в средних дозах на сердце у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без ТЭ.

Параметр HEART V30 < 46% отражает объемную долю органа, которая получила суммарную дозу в 30 Гр за курс радиотерапии. Данный параметр не должен превышать 46% от объема органа. Средние значения объемной нагрузки у пациенток с ТЭ ($0,41 \pm 0,25\%$) выше, чем у пациенток без ТЭ ($0,3 \pm 0,3\%$), при этом различия оказались статистически недостоверными ($p=0,53$) (рисунок 7).

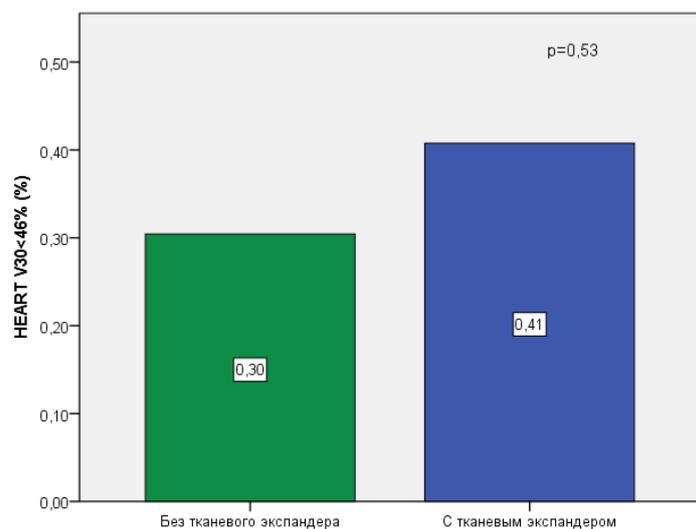


Рисунок 7. Различия в показателях лучевой нагрузки на сердце по параметру Heart V30 < 46% у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без ТЭ.

Влияние ионизирующего излучения на сердце оценивалось с помощью электрокардиографии. Проводилась регистрация ЭКГ до начала курса радиотерапии и в процессе радиотерапии раз в неделю. За изменения на ЭКГ принимались возможные электрические отклонения от нормы. В процессе радиотерапии динамические изменения данных ЭКГ отмечались у 13 (11,21%) больных, в то время как у остальных пациенток (88,79%, n=103), либо не отмечалось никаких изменений, либо пропадали отклонения, зарегистрированные ранее (рис 8).

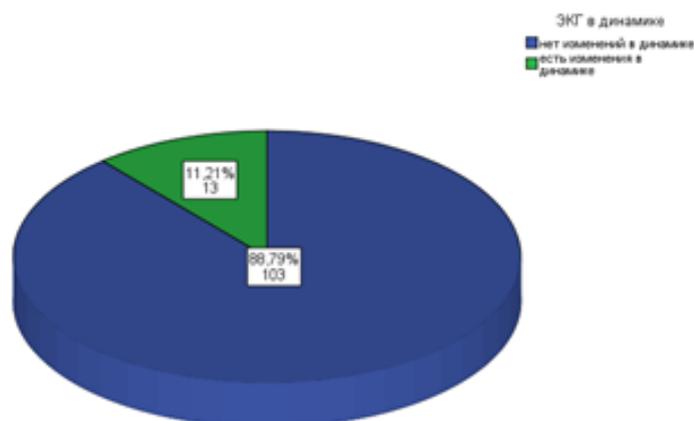


Рисунок 8. Общее распределение пациенток с изменениями на ЭКГ в динамике.

Нагрузка на легкие оценивалась по 3 параметрам – средние дозы на правое и левое легкое (LUNG R, LUNG L), а также объемный параметр

Whole Lungs V20 < 30%. Оценка параметров также проводилась относительно наличия или отсутствия эндопротеза. Наибольший интерес представляло определение дозовой нагрузки на правое легкое, так как при облучении РМЖ правосторонней локализации левое легкое поглощало незначительные дозы.

У пациенток РМЖ без ТЭ средние дозы на правое легкое составляли $19,46 \pm 0,9$ Гр, а у пациенток с ТЭ средние дозы равны $15,82 \pm 1,7$ Гр, что по результату параметрического теста оказалось статистически достоверным ($p=0,001$). Следует отметить, что, согласно критериям QUANTEC, при достижении суммарной дозы на одно легкое 20 Гр, вероятность развития лучевого пневмонита достигает 20% в раннем постлучевом периоде, тогда когда дозы, превышающие 13 Гр, ассоциированы с 10% вероятностью развития лучевого пневмонита. Повышенные дозы у пациенток могут быть связаны с влиянием параметра CI outer, характеризующего степень распространения терапевтических доз за пределы объема PTV (рисунок 9).

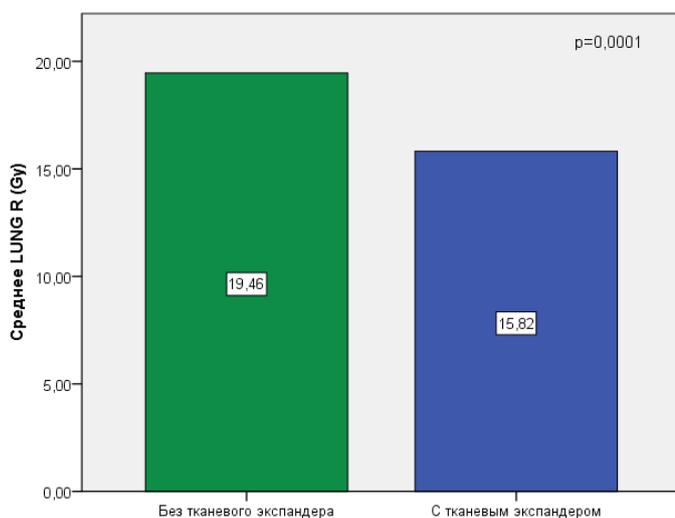


Рисунок 9. Различия в средних значения суммарных поглощенных доз на правое легкое по параметру LUNG R у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без ТЭ.

В процессе радиотерапии не отмечено клинических признаков развития лучевых пневмонитов.

При оценке ранних лучевых повреждений со стороны кожных покровов было выявлено, что наличие тканевого экспандера имеет значение риска развития лучевого эпидермита. Установлено, что у пациенток с ТЭ, чаще встречались явления лучевого эпидермита 1 степени, в то время как у больных без ТЭ преобладал лучевой эпидермит 2 степени (RTOG) (χ^2 Пирсона 23,701 $p=0,0001$) (табл. 4).

Таблица 4. Таблица сопряженности степеней лучевого эпидермита и факта наличия или отсутствия ТЭ

χ^2 Пирсона $p=0,0001$			Кожные реакции			
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Тип операции	Без тканевого экспандера	Количество	1	14	45	4
		Ожидаемое количество	2,2	25,4	34,2	2,2
	С тканевым экспандером	Количество	3	32	17	0
		Ожидаемое количество	1,8	20,6	27,8	1,8
Всего		Количество	4	46	62	4
		Ожидаемое количество	4,0	46,0	62,0	4,0

При этом режим фракционирования на выраженность ранних лучевых повреждений кожи не влиял χ^2 Пирсона $p=0,19$ (табл. 5).

Таблица 5. Таблица сопряженности степеней лучевого эпидермита и режима фракционирования.

χ^2 Пирсона $p=0,19$		Кожные реакции			
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Режим фракционирования	Стандартный 2 Гр	4(7,8%)	23(45,1%)	21(41,1%)	3(5,8%)
	Гипофракционированный 2,5 Гр	0	23(35,4%)	41(63,1%)	1(1,5%)
Всего		4	46	62	4

В ходе исследования установлена корреляционная взаимосвязь между выраженностью ранних лучевых эпидермитов и параметром CI outer.

Установлена сильная прямая корреляционная зависимость между выраженностью эпидермита и величиной CI outer ($r=0,767$, $p=0,001$) (табл. 6).

Таблица 6. Корреляция Спирмена между кожными реакциями и CI95 outer у пациенток РМЖ.

		Кожные реакции	CI95 outer
Кожные реакции	Коэффициент (r)	-	0,767
	значимость (p)	-	0,0001

Также определена взаимосвязь между выраженностью ранних лучевых эпидермитов и средним минимальным значением параметра CI outer. Так, при значении CI outer, равном 0,942, у больных развивались лучевые эпидермиты III степени (RTOG) (табл. 7).

Таблица 7. Средние минимальные значения внешнего индекса конформности (CIouter95) по 95% изодозе при различных степенях лучевого эпидермита (RTOG) у пациенток РМЖ

Выраженность лучевого эпидермита	CIouter95 (минимум)	
	С ТЭ (n=52)	Без ТЭ (n=64)
Grade 0	0,07	-
Grade 1	0,18	0,181
Grade 2	0,372	0,363
Grade 3	-	0,942

В виду этого в работе предложена тактика оптимизации выбора методики лечения на предлучевом этапе. В качестве ориентира выбрано значение CI outer, равное 1. При превышении этого значения, рекомендовано пересмотреть дозиметрический план радиотерапии с целью улучшения конформности распределения и снижения нагрузки на органы риска. В случае, если оптимизация дозиметрического плана затруднительна, рекомендовано отказаться от проведения курса радиотерапии в режиме гиподифракционирования, однако при этом возможно применение традиционного режима.

Выводы

1) При анализе дозиметрических планов радиотерапии у пациенток после правосторонней радикальной мастэктомии и первого этапа реконструктивно-пластической операции с использованием тканевого расширителя выявлено, что в группе пациенток с установленным тканевым экспандером нет достоверных различий в лучевой нагрузке на органы риска, по сравнению с группой больных без установки тканевого экспандера ($p = 0.08$).

2) При гипофракционированном режиме облучения у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без установленных тканевых экспандеров частота развития ранних лучевых повреждений со стороны кожи, мягких тканей и сердечно-сосудистой системы достоверно не отличается от классического режима фракционирования ($p=0,647$).

3) Разработана параметрическая модель оценки планов радиотерапии на основе индекса конформности, предусматривающую снижение лучевой нагрузки на органы риска.

4) Применение гипофракционированного режима радиотерапии у пациенток РМЖ правосторонней локализации с установленным экспандером возможно при отсутствии достоверных различий по дозиметрическим показателям и переносимости лечения с учетом определенного значения внешнего индекса конформности (CI outer), равного 1.

Практические рекомендации

Методика проведения послеоперационной радиотерапии в режиме гипофракционирования может быть реализована в радиологических клиниках, оснащенных КТ-топометрией, системами объемного дозиметрического планирования радиотерапии и радиотерапевтическими аппаратами (линейными ускорителями электронов).

Послеоперационную радиотерапию в гипофракционированном режиме у пациенток РМЖ с установленным тканевым экспандером следует проводить после предварительной оценки планов радиотерапии с рассмотрением

параметрической модели на основе индекса конформности с целью максимальной реализации терапевтического эффекта и минимизации лучевых повреждений легких и сердца.

При выборе программы послеоперационной радиотерапии необходимо придерживаться следующих ограничений дозовых нагрузок на критические органы: V20 для легочной ткани не должен превышать 35%, V30 для сердца не более 46%, внешний индекс конформности (CI outer) не должен превышать 1.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Реконструктивно-пластические операции с использованием экспандера/импланта и лучевая терапия при раке молочной железы / О.С. Ходорович, А.А.Калинина-Масри, Л.Б.Канахина, П.В.Полушкин, Т.Р.Измайлов// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2020. Т. 20, № 1. С. 1-14.

2. Радиотерапия рака молочной железы у пациенток с установленным тканевым экспандером (краткий обзор литературы)/ Полушкин П.В., Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р.// Трудный пациент. 2020. Т. 18. № 8-9. С. 44-50.

3. Аспекты проведения радиотерапии после реконструктивно-пластических операций на молочной железе / Полушкин П.В., Измайлов Т.Р.// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2021. Т. 21, № 1. С. 33-43.

4. Физико-дозиметрические аспекты радиотерапевтического лечения больных раком молочной железы с установленным тканевым расширителем. Паньшин Г.А., Полушкин П.В., Смыслов А.Ю., Измайлов Т.Р. Вопросы онкологии. 2021. Т. 67. № 6. С. 785-790.

5. Патент № 2774857С1, Российская Федерация, МПК А61N5/10, А61В 17/00. Селективное оконтуривание мягких тканей передней грудной стенки больных раком молочной железы после мастэктомии и реконструктивно-

пластической операции с установкой эндопротеза перед радиотерапией по гипофракционированному режиму /Полушкин П.В., Измайлов Т.Р.// Заявитель ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, № 2021105180: заявл. 01.03.2021; опубл. 23.06.2022, Бюл. № 18.

Список сокращений

Гр – Грей, единица поглощенной дозы

изоГр – Грей в эквиваленте

КТ – компьютерная томография

ПЖК – подкожная жировая клетчатка

РМЖ – рак молочной железы

РМТ – радикальная мастэктомия

РОД – разовая очаговая доза

РТ – радиотерапия

СОД – суммарная очаговая доза

ТЭ – тканевой экспандер

3D-CRT – 3D конформная радиотерапия

СИ – индекс конформности

PTV – планируемый объем мишени

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group – Онкологическая группа радиотерапии