

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБУ «РНЦРР» МИНЗДРАВА РОССИИ)

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

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Измайлов Тимур Раисович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ РАДИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК С УСТАНОВЛЕННЫМ ЭНДОПРОТЕЗОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1 Введение..... | 13 |
| 1.2 Реконструкция с применением тканевого расширителя..... | 16 |
| 1.3 Гормонрецепторный статус и локальный контроль над опухолью..... | 17 |
| 1.4 Радиотерапия РМЖ..... | 19 |
| 1.4.1 Радиобиологические основы применения радиотерапии при раке молочной железы. | 21 |
| 1.4.2 Дозиметрические особенности проведения радиотерапии при раке молочной железы и наличии эндопротеза..... | 25 |
| 1.4.3 Показания и объемы радиотерапии РМЖ у пациенток после радикальной мастэктомии с реконструкцией | 30 |
| 1.4.4 Гипофракционированный режим радиотерапии | 31 |
| 1.4.5 Влияние тканевого экспандера на результаты реконструкции после радиотерапии..... | 35 |
| 1.4.6 Влияние радиотерапии РМЖ на органы риска..... | 38 |
| 1.5 Заключение | 42 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 44 |
| 2.1 Общая характеристика клинического материала. | 44 |
| 2.2 Методы исследования..... | 54 |
| 2.2.1 Сбор анамнеза и клинический осмотр..... | 54 |
| 2.2.2 Морфологические методы исследований..... | 55 |
| 2.2.3 Подготовка к радиотерапии. | 55 |
| 2.2.4 Дозиметрическая оценка планов радиотерапии. | 59 |
| 2.2.5 Оценка качества проведенного лечения..... | 64 |
| 2.3 Методика лечения..... | 66 |
| 2.3.1 Оценка выраженности ранних лучевых повреждений при проведении радиотерапии. | 67 |

| | |
|--|----|
| 2.4 Статистическая обработка полученных результатов..... | 68 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРАВОСТОРОННЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ..... | 69 |
| 3.1 Лучевая нагрузка на органы риска..... | 75 |
| 3.2 Сравнительная оценка выраженности ранних лучевых повреждений. | 79 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 91 |
| ВЫВОДЫ..... | 97 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 98 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 99 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГДО (DVH) – гистограмма доза-объем

ГТ - гормонотерапия

Гр – Грей, единица поглощенной дозы

ДИ – доверительный интервал

ЗНО – злокачественные новообразования

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечно-диастолический объем

КСО - конечно-систолический объем

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

МЭ - мастэктомия

ПЖК – подкожная жировая клетчатка

ПМРТ – постмастэктомическая радиотерапия

ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда

РМЖ – рак молочной железы

РОД – разовая очаговая доза

РТ – радиотерапия

СОД – суммарная очаговая доза

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЭ – тканевой экспандер

ФВ – фракция выброса

ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ – федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава Российской Федерации

ХТ – химиотерапия

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭХО-КГ - эхокардиография

3D-CRT – 3D конформная радиотерапия

BRCA - BReast CAncer Susceptibility Gene – ген восприимчивости РМЖ

CTV – клинический объем облучения

CI – индекс конформности

HI – индекс гомогенности

IMRT – радиотерапия с модуляцией интенсивности

LQ-модель (LQM) – линейно-квадратичная модель

PTV – планируемый объем облучения

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group – Онкологическая группа радиотерапии

VMAT – объемно-модулированная радиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В России рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения (20,9%). По данным отечественной медицинской статистики в 2018 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 70682 новых случаев рака молочной железы и, при этом, стандартизованный показатель среднегодового темпа прироста заболеваемости данного вида онкологических больных составил 1,97% [6].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время отмечается тенденция к увеличению количества больных раком молочной железы именно молодого возраста. Вот почему, в связи с этим обстоятельством и повышаются требования к качеству жизни пациентов и, в частности, эстетическим результатам проведенного специального лечения. В целом, подобная тенденция в настоящее время способствует внедрению методов реконструктивной и пластической хирургии в онкомамологическую практику.

Необходимо отметить, что, несмотря на увеличение частоты органосохраняющих операций, радикальная мастэктомия остается одним из основных методов специального лечения у больных раком молочной железы. В то же время, при локализованных формах злокачественного процесса, но при наличии клинических противопоказаний к проведению радикальной резекции молочной железы и выполнении, в связи с этим, именно радикальной мастэктомии, сказывается для женщины развитием тяжелой психоэмоциональной травмой, при которой у них развиваются ощущение увечья, депрессия и опасения относительно своей женственности. Таким образом, онкомамологические реконструктивно-пластические операции занимают также и одно из главных мест в реабилитации больных раком молочной железы.

Как известно, одним из наиболее распространенных методов реконструкции молочной железы, после радиальной мастэктомии, является двухэтапная операция с установкой на первом этапе тканевого экспандера и его

замена на постоянный имплант на втором этапе реконструктивной операции [15].

В последующем, при наличии клинических показаний, после радикальной мастэктомии с реализованным первым этапом реконструкции, при наличии показаний, проводится адъювантная дистанционная конформная радиотерапия.

Было установлено, что радиотерапия является важным компонентом комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы, повышающим локо-региональный контроль над опухолевым процессом и, соответственно, выживаемость пациенток [8]. Отмечен и тот факт, что проведение радиотерапии у пациенток с установленным тканевым расширителем, в ряде случаев, негативно влияет на результаты реконструкции, увеличивая вероятность возможного развития отсроченных осложнений в виде развития капсульных контрактур различных степеней тяжести, протрузий и прочих осложнений [11]. Вместе с тем, наличие тканевого экспандера не является прямым противопоказанием к проведению радиотерапии.

Следует также отметить, что ионизирующее излучение оказывает, в том числе, и непосредственное повреждающее действие на прилежащие к зоне облучения органы и ткани. При этом, известно, что кардиоваскулярная токсичность является одним из основных факторов, ведущим к повышению уровня смертности у пациенток, проходивших курс адъювантной радиотерапии по поводу рака молочной железы, особенно при левосторонней локализации опухолевого процесса. Отмечено также, что вероятность возникновения клинически значимых кардиальных нарушений возрастает, примерно, на 7,4 % при увеличении средней дозы ионизирующего излучения на сердце на 1 Гр [41]. Поэтому весьма важным обстоятельством представляется применение современных высокотехнологических конформных методов радиотерапии, способствующих наименьшему токсическому воздействию на органы риска.

На сегодняшний день существуют современные технологии дистанционной радиотерапии, такие как IMRT, VMAT, позволяющие достичь максимально возможного контроля над распределением доз, и, тем самым,

способствующие снижению лучевой нагрузки на органы риска, такие как сердце, легкие, кожу.

В связи с этим является актуальной разработкой адекватной методики современной высокотехнологичной дистанционной радиотерапии у пациенток после радикальной мастэктомии и одномоментной реконструктивно-пластической операции с использованием тканевого расширителя.

И при этом, 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. Именно это обстоятельство и послужило обоснованием цели исследования и постановке соответствующих задач для ее реализации.

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 ПВ-ШС 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.

ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ РАДИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК С УСТАНОВЛЕННЫМ ЭНДОПРОТЕЗОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение.

Рак молочной железы - это наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль у женщин с ежегодным выявлением более чем 1000000 новых случаев ежегодно (по данным ВОЗ). Лечение данной категории больных требует усилий множества специалистов и немало материальных затрат.

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения (20,9%). По данным современной отечественной медицинской статистики в 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 70682 новых случаев рака молочной железы, и, при этом, стандартизованный показатель среднегодового темпа прироста его заболеваемости составил 1,97% [6].

Несмотря на увеличение заболеваемости, в том числе среди пациентов молодого возраста, благодаря совершенствованию методов скрининга и диагностики, увеличился процент больных с заболеванием, выявленным на ранних стадиях заболевания. Подобная тенденция в настоящее время способствует внедрению методов реконструктивной и пластической хирургии в онкомаммалогическую практику [9, 15].

В настоящее время хирургическое вмешательство является одним из основных методов специального лечения РМЖ, направленное на достижение локорегионарного контроля и предотвращения, тем самым, дальнейшего распространения заболевания. Необходимо также подчеркнуть, что до середины прошлого века радикальная мастэктомия (МЭ) по Холстеду являлась превалирующим и, зачастую, единственным методом в терапии РМЖ [14].

Еще одним из вариантов проведения радикальной мастэктомии является модификация Пейти, основной идеей которой является иссечение группы подмышечных лимфоузлов с клетчаткой, малой грудной мышцы и молочной железы в одном блоке. Кроме того, современной вариацией также является радикальная мастэктомия по Маддену, схожей по технике с вариантом Пейти, однако, с сохранением большой и малой грудных мышц.

В то же время, в наши дни отмечается увеличение частоты именно органосохраняющих операций, хотя и радикальная МЭ остается одним из основных методов специального лечения при наличии противопоказаний к проведению радикальной резекции молочной железы, что, в конечном итоге, оказывается для женщины тяжелой психоэмоциональной травмой. Следует отметить и то, что, наряду с ростом выживаемости пациентов, растет и число инвалидизированных после радикальной мастэктомии у женщин [3].

Помимо усилий, направленных на повышение выживаемости больных, в последнее время делается акцент на улучшение качества жизни больных РМЖ. И, при этом, на сегодняшний день реконструктивная хирургия молочной железы является важным компонентом в общей схеме специального лечения данной категории больных. В целом, реконструкция молочной железы уменьшает психологическую травму, связанную с радикальной МЭ исчезновения у женщин ощущения увечья, депрессии и опасения относительно своей женственности [1]. Таким образом, онкомамологические реконструктивно-пластические операции занимают, одно из главных мест в реабилитации больных РМЖ.

Идеи необходимости реконструкции молочной железы возникли достаточно давно. Работы, затрагивающие аспекты маммопластики, возникли в конце XIX века, а позднее легли в основу современных методов реконструкции. При этом, возникло два направления в области реконструкции молочной железы – применение аллопластических материалов и использование собственных тканей [113, 117]. Так в 1846 итальянский хирург Tansini описал

метод пластики дефекта на передней грудной стенке после мастэктомии широким кожным лоскутом, а восстановление формы молочной железы с применением расщепленного кожного лоскута было применено Halsted в 1890 году. Czerny V. в 1895 г. заместил дефект в молочной железе липомой, удаленной с бедра пациентки, а Gersuny R. использовал жидкий парафин. Для коррекции дефектов груди применяли стеклянные шарики [114], слоновую кость, металл, капрон, пенопласт, резиновые баллоны, временные разборные протезы из органического стекла с последующим наполнением фиброзной капсулы растительными маслами. Направление применения чужеродных материалов реализовалось в использование силиконовых эндопротезов. В середине XX века начали апробироваться и внедряться методы установки синтетических эндопротезов на основе полимерных материалов, которые в последствии стали весьма перспективными в реконструктивно-пластической хирургии [18]. В 1962 г. американские хирурги T.D. Cronin и F. Gerow впервые в мире разработали совместно с фирмой «Dow Corning Corp.» и применили для увеличения молочных желез силиконовый протез. Следует подчеркнуть, что аллогенные материалы должны обладать рядом свойств, среди которых наиболее значимыми являются химическая нейтральность, отсутствие иммуногенности, эластичность, прочность. В целом, силиконовым эндопротезам последних поколений присущи эти свойства, кроме того, устройство самих эндопротезов позволяет снизить уровень поздних осложнений реконструкции [4].

Целью реконструкции молочной железы является восстановление контуров и вида удаленного органа, максимально приближенный по форме к предоперационному уровню. Однако, учитывая онкологическую настороженность к реконструктивно-пластическим операциям предъявляются не только эстетические требования, но и требования по соблюдению онкологических принципов, направленных на снижение риска локорегионарного рецидивирования [5].

Следует отметить, что до середины XX века хирурги чаще выбирали отсроченную (двухэтапную) реконструкцию молочной железы [114], в 1962 была выполнена первая подкожная мастэктомия [49], а в 1971 году Snyderman были опубликованы результаты одномоментной установки силиконового импланта, в тоже время отдаленные результаты реконструкции всё ещё оставались далекими от идеальных [104]. Учитывая высокие требования к косметическим результатам реконструкции молочной железы, следующим этапом стало развитие сберегающих вариантов мастэктомии, одним из которых является кожесохранная мастэктомия, первоочередной целью которой является максимально рациональное сохранение естественного кожного покрова с учетом радикальности операции [115].

1.2 Реконструкция с применением тканевого расширителя.

Одним из наиболее оптимальных методов реконструкции молочной железы является двухэтапная операция с установкой тканевого экспандера (ТЭ) на первом этапе и его замена на постоянный имплант на втором этапе [7, 15].

При этом, ТЭ используются при различных хирургических процедурах для растяжения кожного лоскута в связи с коррекцией дефектов. В целом, ТЭ представляет собой наполняемую жидкостью оболочку из силиконового эластомера с дистанционным портом для инъекции жидкости, который также выполнен из силиконового эластомера. Экспандеры с гладкой оболочкой выпускаются круглой, прямоугольной, эллиптической и серповидной формы. ТЭ и дистанционный порт предназначены для временного подкожного или подмышечного введения и устанавливаются на срок не более чем шесть месяцев. У всех изделий инъекционные порты снабжены встроенными предохранительными устройствами из нержавеющей стали, которые предназначены для защиты от случайного прокола иглой. Возможны различные

вариации форм тканевых экспандеров: круглые, прямоугольные, серповидные, эллиптические.

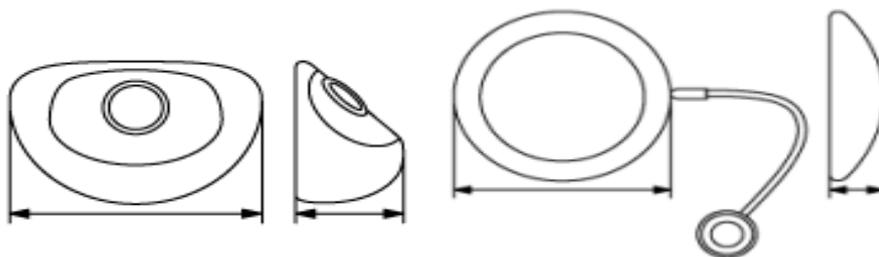


Рисунок 1.а). Формы тканевых экспандеров.



Круглый

Прямоугольный

Серповидный

Эллиптический

Рисунок 1. б). Формы тканевых экспандеров (продолжение).

Наличие установленного ТЭ, с одной стороны, может увеличивать риск возникновения таких специфических поздних осложнений, как капсулярная контрактура, протрузия экспандера, развитие инфекционных осложнений, особенно при дальнейшем проведении других видов противоопухолевого лечения (химиотерапия (ХТ), радиотерапия (РТ)).

1.3 Гормонрецепторный статус и локальный контроль над опухолью.

Прогнозы исходов заболевания и планирование специального лечения у пациенток больных РМЖ основаны, в первую очередь на биологических свойствах опухоли, являются результатом наблюдения за пациентками с

удаленными яичниками. Так ещё в 1896 году было отмечено, что оофорэктомия приводит к уменьшению размеров опухоли молочной железы и улучшению прогнозов заболевания. Последующее открытие рецепторов эстрогена привело к группированию злокачественных новообразований молочной железы по принципу гормон-рецепторного статуса пациенток, влияющего на подходы к специальному лечению [58, 64, 107].

Общеизвестно, что РМЖ является высоко гетерогенной группой эпителиальных опухолей молочной железы. При этом, морфологические типы РМЖ разделены на несколько групп: микроинвазивная карцинома, инвазивная карцинома, эпителиально-миоэпителиальные поражения, предраковые изменения, внутрипротоковые пролиферативные поражения, папиллярные поражения, доброкачественная пролиферация эпителия [17].

В общем плане стандартного обследования пациентов РМЖ, включая иммуногистохимическое (ИГХ) исследование опухоли, можно говорить о четырех основным подтипах РМЖ: люминальные (А и В) с экспрессией рецепторов эстрогенов и / или прогестерона (ER+/PR+), составляющие около 70% - 85% от всех случаев РМЖ и потенциально чувствительные (особенно люминальный А) к гормонотерапии (ГТ) (тамоксифен, анастрозол); HER2-экспрессирующий, потенциально чувствительный к анти-HER2-терапии (трастузумаб), встречается приблизительно в 20% случаев [109]; трижды негативный РМЖ с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 [12, 13]. В рекомендациях ST.Gallen - 2015 и ESMO - 2015 пациенты с трижды негативным РМЖ подлежат ХТ таксанами и антрациклинами, а при наличии мутации BRCA – возможно также применение препаратов платины [50, 102].

В метаанализе EBCTCG показана возможная выгода РТ у пациенток с ER+ по сравнению с ER-, заключающаяся в снижении вероятности локорегионарного рецидива опухоли [42]. Что и доказано на примере ряда работ, в которых пациенткам с положительным гормон-рецепторным статусом

РТ не проводилась, что, в конечном итоге привело к повышенному риску развития локорегионарного рецидивирования (15-17%) за 8 лет [20, 65, 74].

1.4 Радиотерапия РМЖ.

Применение РТ при раке молочной железы имеет более чем вековую историю. Терапевтическое применение ионизирующего излучения началось именно с этой локализации опухолевого процесса. Так, первый сеанс РТ при данной локализации опухолевого процесса провёл Эмиль Груббей (Emil Grubbe) в 1896 году в Чикаго, о чем было опубликовано в журнале «Radiology» в 1933 г. [55].

Следует отметить, что в середине 20-го века РТ проводилась с использованием 2D планирования, что не позволяло адекватно оценить распределение дозы и нагрузку на органы риска, которые определялись при вычислениях доз с использованием изодозных карт. При этом, для визуализации мишени применялись ортогональные рентгеновские снимки лишь с двух проекций (прямой и боковой). Кроме того, преобладающей составляющей применяющихся радиотерапевтических аппаратов были гамматерапевтические установки, как известно, при использовании которых, в силу особенности дозового распределения гамма излучения весьма сложно снизить дозы на органы риска, что достаточно часто приводило к развитию лучевых осложнений [2].

В то же время, по мере возникновения и развития методов 3D – конформной РТ (3D-CRT), реализуемой на медицинских линейных ускорителях, а также внедрения рентгеновской компьютерной томографии, произошел переход к использованию 3D объемного планирования радиотерапии, что в свою очередь, с использованием усовершенствованных технологий облучения, позволило увеличить прецизионность облучения и

снизить нагрузку на органы риска [35, 54]. При этом, технология 3D объемного планирования позволяет улучшить гомогенность распределения дозы, а также учесть индивидуальные анатомические особенности пациентки, влияющие на конфигурацию области облучения [19, 110].

В целом, представления исследователей о роли РТ в специализированном лечении больных РМЖ в 1980-х г.г. могли быть обозначены в виде совокупности следующих парадигм:

1) Так как рак молочной железы является системным опухолевым заболеванием, именно лекарственное противоопухолевое лечение имеет превалирующее значение для предотвращения развития рецидивов и отдаленных метастазов, тогда как РТ – это всего лишь метод локорегионального воздействия на опухолевый процесс;

2) Адьювантная радиотерапия значительно снижает процент локальных рецидивов опухоли, однако, влияние данного метода на выживаемость больных раком молочной железы является спорным вопросом, требующим своего дальнейшего подтверждения [16].

По мере накопления клинического опыта терапии РМЖ появлялись новые схемы специального лечения, способствующие тому, что данный процесс лечения больных стал мультидисциплинарным. При этом, благодаря мультидисциплинарному подходу в лечении РМЖ появилась реальная возможность определения оптимальных сроков и этапов специального лечения. В последующем появились и такие современные методики РТ как IMRT (радиотерапия с модуляцией интенсивности), VMAT (объемно-модулированная радиотерапия).

1.4.1 Радиобиологические основы применения радиотерапии при раке молочной железы.

Как известно, основной целью РТ является оказание максимального воздействия на пораженный злокачественной опухолью участок при минимальном воздействии на окружающие здоровые органы и ткани. При этом, РТ после МЭ (ПМРТ) является фактором, увеличивающим, как локорегионарный контроль над опухолевым процессом, так и общую выживаемость больных [97, 111].

Основа радиотерапии состоит в применении ионизирующего излучения в терапевтических целях. Основной поражающий эффект такого типа излучения обусловлен его способностью вызывать ионизацию вещества, то есть вырывать электроны из молекул, находящихся в клетках. В свою очередь большая часть биологических повреждений вызывается непосредственно свободными электронами, которые ионизируют соседние молекулы, возникают кластеры ионизации [53]. Главной мишенью в клетке при использовании ионизирующего излучения является молекула ДНК, при повреждении которой происходят катастрофические для клетки события: нарушение деления, гибель. Известно, что ионизирующее излучение с низким уровнем линейной передачи энергии на 1 Гр поглощенной дозы вызывает около 1000 одностранных разрывов ДНК и 20-40 двухстранных разрывов, при этом двухстранные разрывы играют ключевую роль в гибели клеток [56].

В процессе облучения могут образовываться нерепарируемые (летальные повреждения) и репарируемые (потенциально летальные или сублетальные повреждения). В соответствии с современными представлениями радиобиологии процесс репарации клеток после облучения от потенциально летальных повреждений протекает на протяжении 6-8 часов [47].

На вероятность гибели клетки после облучения могут влиять различные факторы. Наиболее чувствительными к ионизирующему излучению являются быстроделющиеся клетки, период репопуляции которых значительно меньше

дифференцированных клеток, пребывающих в G0 фазе клеточного цикла [71]. Также на чувствительность клеток к излучению влияет степень оксигенации, так ткани, пребывающие в условиях относительной гипоксии, являются более устойчивыми к воздействию радиации.

Линейно-квадратичная модель (ЛКМ) – математическая модель, описывающая выживаемость клеток при использовании ионизирующего излучения с низкой линейной передачей энергии, в частности данная модель применима для телерадиотерапии с тормозным рентгеновским излучением высокой энергии. ЛКМ обосновывается теорией мишеней, согласно которой необходимо комплексно учитывать одномишенную модель инактивации клеток, больше подходящую при применении излучения с высокой линейной передачей энергии и многомишенную модель, не учитывающую существование популяций клеток, чувствительных к низким дозам облучения. Существование сложностей свойственных каждому из этих механизмов по отдельности привело к модификации многомишенной модели, и к ней был добавлен одномишенный компонент, в результате чего возникла двухкомпонентная модель инактивации опухолевых клеток [126]. Как следствие развития двухкомпонентной модели возникла ЛКМ, позволяющая описать нисходящий характер кривых выживаемости, при этом учесть наклон кривой в области малых доз (0 – 3Гр). В формуле, описывающей ЛКМ, вводятся параметры: αD , характеризующий линейный компонент радиационного эффекта, и βD^2 , характеризующий квадратичный компонент, радиационного эффекта:

P (выживаемости) = $\exp(-\alpha D - \beta D^2)$, где \exp – показательная функция экспоненты или возведения в степень числа Эйлера, а P – вероятность выживаемости культуры клеток. Важным радиобиологическим параметром является соотношение α/β , представляющий собой дозу, при которой линейный компонент радиационного эффекта равен квадратичному компоненту. От параметра α/β зависит крутизна наклона кривой выживания (рис 2).

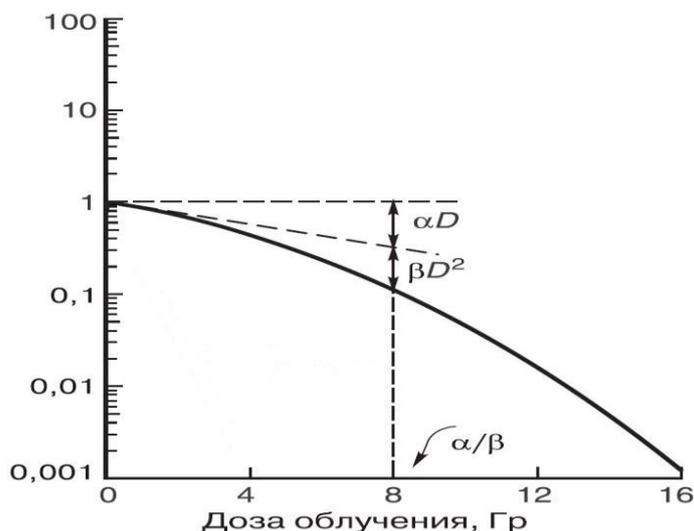


Рисунок 2. Кривая выживаемости, характеризующая линейно-квадратичную модель.

Таким образом, участки кривых выживаемости, характеризующие область малых доз, более не имеют прямолинейных участков, а их форма определяется соотношением α/β .

Для рано реагирующих органов и тканей, повреждение которых развивается через несколько дней или недель после облучения показатели параметра α/β находятся в диапазоне 7 - 20Гр. Для тканей, повреждение которых развивается спустя месяцы или даже годы значения α/β обычно лежат в пределах 0,5 – 6Гр. Также у поздно реагирующих тканей отсутствует зависимость эффекта от общего времени облучения, при этом у рано реагирующих и быстропролиферирующих тканей повреждающий эффект более выражен. Отсюда следует, что выраженность и частота поздних лучевых повреждений не увеличивается, однако лучевое повреждение опухоли значительно усиливается [112]. Поэтому для опухолей с низким параметром α/β возможно рассматривать гипофракционированные режимы облучения. Различия в кривых выживаемости для тканей с различными параметрами α/β представлены на рисунке 3.

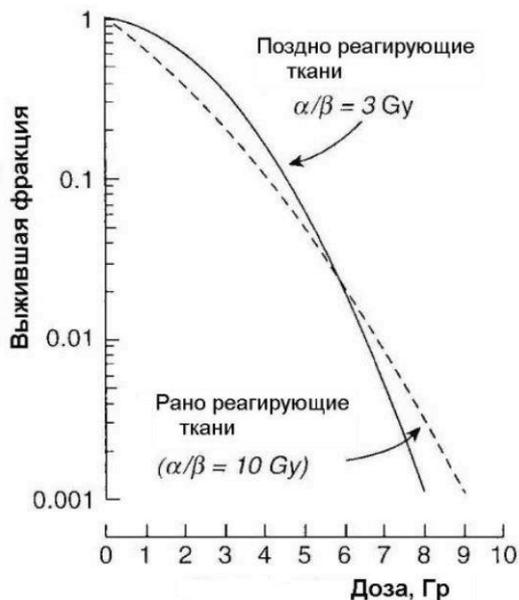


Рисунок 3. Кривые выживаемости в рано и поздно реагирующих тканях.

Прогнозирование радиобиологического ответа является серьезной проблемой в радиотерапии. Из нескольких радиобиологических моделей ЛКМ лучше всего подтверждена экспериментальными и клиническими данными. Клинически ЛКМ в основном используется для оценки эквивалентных схем лучевой терапии (например, для расчета эквивалентной дозы в фракциях по 2 Гр, EQD 2), но все чаще также для прогнозирования вероятности контроля опухоли (TCP) и вероятности осложнений нормальной ткани (NTCP) с использованием логистических моделей. Выбор точных параметров ЛКМ α , β и α/β имеет решающее значение для надежной оценки реакции на излучение. Оценки α/β для опухолей молочной железы, обычно указывали на высокую чувствительность фракционирования (в основном $\alpha/\beta=4 \text{ Гр}$) [83].

Для вычисления суммарной дозы при изменении разовой дозы в клинике используется формулой, описывающей изоэффект: $EQD_2 = D \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)}$, где d – новая доза на фракцию, D – суммарная доза без учета изоэффективности, EQD_2 – изоэффективная суммарная доза эквивалентная режиму облучения с разовой дозой 2 Гр [48].

1.4.2 Дозиметрические особенности проведения радиотерапии при раке молочной железы и наличии эндопротеза.

Силиконовый эластомер является химически инертным и механически устойчивым материалом, который не влияет на распределение доз в тканях. Однако металлические составляющие расширителя (инъекционные порты, магнитные диски\клапаны) могут оказать влияние на изодозное распределение [24, 88]. По данным ряда исследований [36, 40] после проведенных измерений, в которых изучалось влияние 6 МэВ фотонного пучка на металлические порты, пришли к заключению об отсутствии повышенных доз в этих областях в отличие от пучка электронов, при котором возникали побочные виды излучения и локальное повышение дозы. В то же время было выявлено, что экранирующий эффект от металлических портов, приводит к 25% снижению дозы в областях располагающихся в пределах 1.7-3.7 см под металлическим портом. Однако исследователи пришли к заключению, что подобные эффекты не являются клинически значимыми [23, 105]. Кроме того, в ходе проведенных исследований было отмечено, что эластомерная силиконовая оболочка тканевого расширителя сама по себе является фактором, снижающим дозу кзади от экспандера в объеме PTV до 8% [70], что может привести к недооблучению мягких тканей, на которых расположен эндопротез. Рядом авторов [85, 116] было продемонстрировано, что подобное падение дозы зависит, в частности от объема экспандера и возможно только при облучении с углом 0 градусов по отношению к оси ТЭ, что практически не применяется в практике, так как данное обстоятельство может привести к возрастанию нагрузки на органы риска (легкие, сердце, кожа). При этом, возникающие вследствие неомогенности дозового распределения холодные и горячие зоны располагались в пределах самого экспандера.

Современные системы планирования РТ позволяют создавать индивидуальные планы облучения пациента, которые смогут удовлетворить практически любые требования к распределению поглощенной дозы в теле

пациента. При этом тело пациента при этом описывается в виде распределения электронной плотности, полученной на основе компьютерной томографии (КТ). Для оценки таких планов и выбора оптимального из них необходимо провести анализ изодозного распределения по КТ-срезам для выявления зон внутри мишени, где поглощенная доза может оказаться недостаточной или, наоборот, чрезмерной, а также определить расположение и размеры этих зон. Однако значительный объем данных, которые необходимо контролировать при подготовке к проведению радиотерапевтического лечения, делает такую задачу нетривиальной и может приводить к серьезным затруднениям при анализе результатов планирования. Одним из решений данной проблемы является сведение трехмерных распределений дозы к одномерным гистограммам «доза-объем» (ГДО или DVH) [44]. ГДО суммирует информацию о распределении дозы в объеме, представляя ее в виде кривых для всех структур, включая мишень и органы риска. Таким образом, ГДО позволяет провести анализ и сравнить несколько вариантов плана облучения с точки зрения значения поглощенной дозы в объеме опухоли и окружающих ее здоровых органах и тканях и, исходя из этого, выбрать наилучший вариант её реализации [29].

Существует два типа ГДО – дифференциальная и интегральная (или кумулятивная). Первый тип представляет элемент объема, который является частью всего органа, получивший суммарную поглощенную дозу D (Гр) на заданном интервале от D_i до D_{i+N} , где D_i – начало интервала доз, а N – размер интервала. Второй тип представляет собой функцию объема всего органа $V(D_i)$ получающего дозу D_i . На практике, в основном, получила применение интегральная ГДО, так как она дает информацию о дозах, покрывающих определенный процент объема того или иного органа. Тем самым она позволяет судить о выполнении условий на предписанную дозу в мишени или толерантные уровни для критических органов. Таким образом, интегральная ГДО позволяет количественно оценить наличие и размеры зон облучения, которые содержат пониженное или повышенное значение поглощенной дозы. Зоны с пониженной дозой в пределах объема мишени потенциально приводят к

снижению эффективности облучения и, соответственно, повышают риск возникновения рецидива. В тоже время зоны с высоким значением поглощенной дозы, в свою очередь, увеличивают вероятность появления ранних или поздних лучевых осложнений в здоровых органах и тканях, окружающих мишень.

Несмотря на удобство визуального анализа планов с помощью гистограмм «доза-объем» они имеют ряд недостатков. В частности, ГДО описывают радиационное воздействие на различные органы пациента на физическом уровне, не принимая во внимание их абсолютную или относительную радиочувствительность, т.е. не дают количественной оценки биологического эффекта и в ряде случаев утрачивают пространственную составляющую дозового распределения. Несмотря на то, что в настоящее время гистограммы «доза-объем» являются стандартным инструментом для оценки индивидуальных планов облучения, они в тоже время не могут использоваться как единственный метод оценки дозового распределения, что наглядно показано в работе [81].

В качестве дополнительных критериев для оценки качества планов облучения разными исследователями вводилось множество других вариантов. Наибольшее распространение получили два критерия: гомогенность поглощенной дозы в мишени и ее конформность.

Как известно, гомогенность является характеристикой однородности распределения поглощенной дозы внутри объема мишени. Идеально гомогенная доза, при которой 100% объема мишени покрыто 100% дозой, в представлении интегральной ГДО, имеет вид ступенчатой функции. Гомогенность покрытия мишени характеризуется индексом гомогенности HI (Homogeneity Index). Впервые он был введен в работах Wolbarst A.B. и Lyman J.T [82, 120] и вычислялся как отношение максимальной дозы в мишени к предписанной дозе. Позднее были предложены варианты, описывающие гомогенность более точно [51, 77, 103, 122]. Однако, основным определением,

которое приведено в докладе МКРЕ №83 [61], можно считать $HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$, где $D_{2\%}$, $D_{50\%}$ и $D_{98\%}$ - суммарная доза, покрывающая 2, 50 и 98% объема мишени соответственно. Это определение также хорошо согласуется с рекомендацией МКРЕ №83 нормировки дозы по уровню 50% дозы.

Другим важным критерием оценки плана облучения является конформность дозы, которая отражает степень соответствия области высокой дозы и контура мишени. Ее мерой является индекс конформности – CI (Conformity Index), который также был впервые введен в работах Lyman J.T. и Petrova D. и определялся [81, 96] и определялся, как отношение объема ткани, покрытого предписанной дозой, к объему мишени облучения. Этот параметр является качественным показателем того, насколько хорошо распределение дозы соответствует форме опухоли. Однако этот показатель также имеет некоторые ограничения, которые были отмечены в работах Hurkmans и Knoos [66, 72]. Формула для вычисления индекса представлена в докладе МКРЕ № 62 [76] и может считаться актуальной и в настоящее время:

$$CI = \frac{TV}{PTV}, \quad \text{где } TV \text{ (treated volume) – терапевтический объем,}$$

представляющий собой объем ткани, покрытый 98% предписанной дозы, а PTV (planning tumour volume) – планируемый объем мишени. Отклонение значений $CI = 1$ предполагает не вполне адекватный предлагаемый вариант радиотерапии в данной клинической ситуации, сопровождающийся или чрезмерным, или недостаточным облучением запланированного объема облучаемых тканей. При этом, значение $CI > 1$ указывает на то, что реальный облучаемый объем больше планируемого объема и, тем самым, включает здоровые ткани. Если $CI < 1$, то запланированный объем облучается лишь частично. Учитывая данное обстоятельство, и, в соответствии с руководящими принципами ICRU 52 были определены диапазоны значений CI для определения качества покрытия, поскольку значение CI, равное 1 получается довольно редко. При этом, если CI находится между 1 и 2, проводимое радиотерапевтическое лечение считается соответствующим первоначальному плану, индекс от 2 до 2,5, или от 0,9 до 1,

считается незначительным нарушением, а индекс менее 0,9 или более 2,5 считается серьезным нарушением принципов ICRU 62 [46, 127].

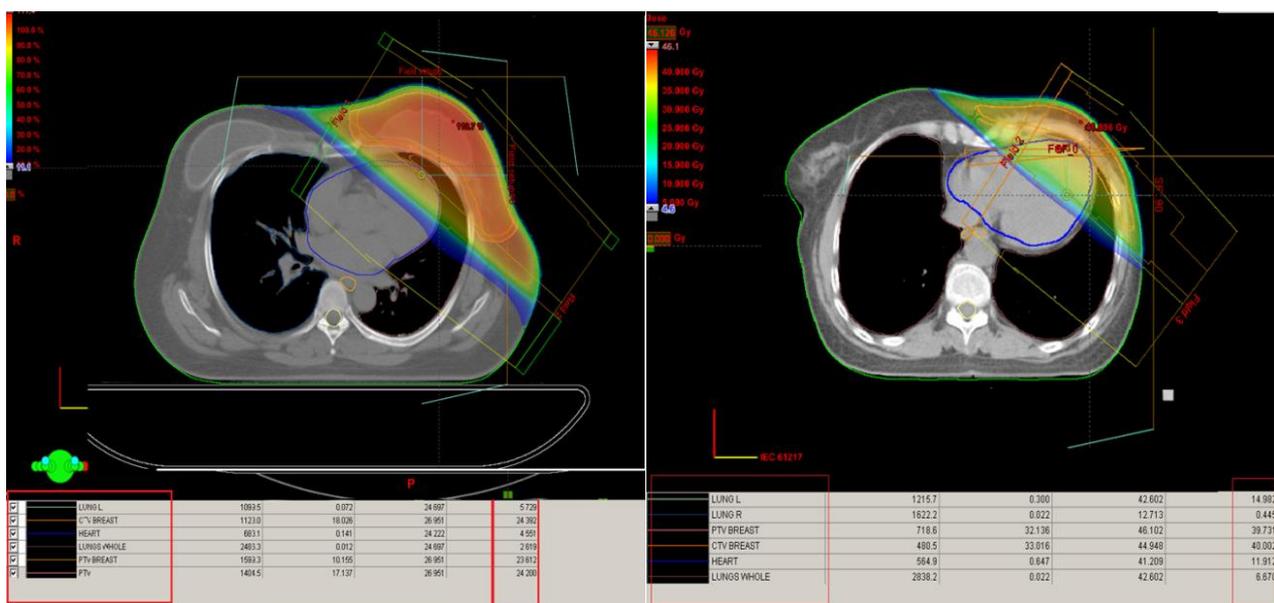


Рисунок 4. Сравнение планов радиотерапии у пациенток с и без тканевого экспандера.

На рисунке 4 представлено сравнение планов лучевой терапии у пациенток с и без установленного тканевого экспандера. Визуально видно, что фактор наличия тканевого экспандера не влияет на конфигурацию пучков фотонов и в объем облучения (TV) входят равные объемы мягких тканей и у пациенток с ТЭ TV увеличен за счет объемобразования самого импланта.

Таким образом, определение HI и CI – это достаточно простой и быстрый способ анализа и количественной оценки распределения поглощенной дозы в облучаемых тканях, которые могут быть использованы совместно с ГДО при сравнении и оценке различных дозиметрических планов радиотерапии, для выбора наиболее оптимального в данной конкретной клинической ситуации.

1.4.3 Показания и объемы радиотерапии РМЖ у пациенток после радикальной мастэктомии с реконструкцией.

Злокачественные опухоли молочной железы чувствительны к ионизирующему излучению, поэтому лучевой компонент в рамках комбинированной и комплексной терапии рака молочной железы играет большую роль в снижении риска развития локорегионарного рецидива. Показаниями к радиотерапии после мастэктомии являются: стадии I-IIA – в случае наличия опухолевых клеток по краю резекции или на расстоянии менее 1 мм от края резекции для достижения оптимального локального контроля над болезнью [79], а также стадии IIB-IIIС, после мастэктомии [34]. Развитие локальных рецидивов является крайне нежелательным явлением, негативным образом влияющим на общую выживаемость больных. В отношении РМЖ это обстоятельство получило убедительное подтверждение в метаанализе Early Breast Cancer Trialists Radiotherapy Group 2005 [90], в котором было показано, что добавление РТ в план специального лечения привело к снижению абсолютного риска локального рецидива в течение 5 лет на 19%, а также к снижению риска смертности от РМЖ на 5% за 15 лет наблюдения.

Данное обстоятельство, свидетельствующее об очевидном влиянии локального контроля на выживаемость больных, способствовало весьма значимому изменению отношение к РТ в специализированном лечении РМЖ в пользу её применения при имеющихся клинических показаниях.

На сегодняшний день современная радиационная онкология располагает целым арсеналом средств и методов от брахитерапии до интенсивно-модулированной РТ (IMRT), позволяющих провести адекватное лечение с сохранением при этом оптимального косметического эффекта у большинства женщин.

При этом, одной из актуальных тем современной радиационной онкологии является проведение адъювантной РТ у пациенток после радикальной МЭ.

Анатомические особенности грудной стенки пациентки, близость критических органов (в особенности, при облучении слева) таких как сердце, легкие, объем облучения – все это является факторами, обуславливающими сложность планирования радиотерапии при данной локализации опухолевого процесса.

Радиотерапия проводится на мягкие ткани передней грудной стенки с захватом в объем облучения кожи и подкожной жировой клетчатки. В случае отсутствия поражения регионарных лимфатических узлов и чистых краях резекции, аксиллярные, шейно-надключичные и подключичные лимфоузлы, и, при необходимости, парастернальные лимфоузлы, в объем облучения не захватываются. В обратном случае дополнительно облучаются и зоны лимфорегионарного оттока. На указанные объемы проводится радиотерапия в дозе 46-50 Гр за 23-25 фракций [33].

Следует подчеркнуть, что в случае, когда пациентке после МЭ одномоментно устанавливается тканевой экспандер (имплант), при планировании РТ, в объем облучения попадает также и сам имплант. При этом, будучи инородным объектом, создающим дополнительный объем в тканях организма, тканевой экспандер (имплант) несомненно, оказывает определенное физиологическое влияние на эти ткани.

1.4.4 Гипофракционированный режим радиотерапии.

Использование гипофракционированного режима РТ остается одной из актуальных проблем в комплексной терапии РМЖ у пациенток после реконструктивных вмешательств на молочной железе.

Гипофракционированный режим облучения, в случае его равной эффективности по сравнению с конвенциональным режимом может уменьшить затраты на лечение, а также сроки лечения. Обоснование этому обстоятельству способствовали исследования ряда авторов, которые показали равную эффективность гипофракционированной РТ по сравнению со стандартными режимами облучения у пациенток больных раком молочной железы после органосохраняющих операций [92, 108, 123].

Необходимо подчеркнуть, что лишь в 2011 году ASTRO официально включило в свои рекомендации применение гипофракционирования на адъювантном этапе после органосохраняющих операций у определенной категории больных ранним раком молочной железы, однако, в последующем, основываясь на результатах уже проведенных клинических исследований, данная радиотерапевтическая методика стала реализовываться и у больных раком молочной железы после радикальной мастэктомии, так как было показано, что режим гипофракционирования не хуже в плане эффективности и не опаснее, нежели традиционно фракционированные курсы, предусматривающие, в том числе, и облучение грудной стенки и зон регионарных лимфоузлов, что и было достаточно неоспоримо подтверждено, в свое время, китайскими исследователями.

При этом Sun G, et al., проведя, с одной стороны довольно смелое и, в какой-то степени, даже вызывающее некоторое недоумение на тот период времени, а, с другой стороны, несомненно, оригинальное научное исследование, опубликовали в 2017 г. результаты лечения больных раком молочной железы высокого риска прогрессирования (Т3-4 и/или число позитивных лимфоузлов составляло 4 и более) после радикальной мастэктомии, с облучением в последующем не только грудной стенки, но и лимфоузлов в разовой дозе 2,9 Гр за фракцию и причем с применением 2-х мерной радиотерапевтической методики (2D). При этом, все пациентки получали также адъювантную (75%) или неадъювантную (25%) химиотерапию и подавляющее большинство в дальнейшем получали гормонотерапию. В целом,

за период с 2008 по 2016 годы 820 больных были рандомизированы в 2 группы: конвенционального облучения (409 пациенток) и гипофракционирования (401). Радиотерапия проводилась на грудную стенку и надподключичную зону в дозе 50 Гр за 25 фракций (группа контроля) или 43,5 Гр за 15 фракций (исследуемая группа). За почти 5-летний период наблюдения риск локорегионального рецидива после укороченного курса оказался сопоставим с таковым после традиционного облучения: 8,3% против 8,1% (HR=1,1). Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости также значительно не отличались между двумя группами (85,6% и 70,7% в контрольной группе и 83,2% и 74,6% в исследуемой соответственно). Риск отдаленных метастазов чуть более выгодно отличался в пользу гипофракционирования: 23,2% против 26,2%, (HR=0,9). Достоверно значимых различий в частоте как ранних, так и поздних осложнений не отмечено, за исключением ранней кожной токсичности 3 степени, которая в 2 раза чаще встречалась в контрольной группе (7,8% против 3,5%, $p=0,008$). Основным выводом, сделанным исследователями, гласил, что выбранный режим гипофракционирования не хуже традиционного и вполне безопасен при облучении как грудной стенки, так и зон лимфоузлов [106].

В исследовании предлагаемом китайскими авторами Shu-Lian Wang, Hui Fang, 2019, проводится сравнение стандартного (25 фракций по 2 Гр) и гипофракционированного (15 фракций до СОД 43,5 Гр – 2.9 Гр (РОД)) режимов РТ при РМЖ у пациенток после радикальной МЭ без реконструкции молочной железы. Исследование было направлено на оценку эффективности и токсичности этих двух режимов РТ. В исследование включено 820 пациенток, из них 414 были пролечены с использованием стандартного режима фракционирования, 409 пролечены с использованием гипофракционирования. Было установлено, что изучаемый режим гипофракционирования является равноэквивалентным стандартному режиму фракционирования. Тем не менее, авторы исследования утверждают, что гипофракционированные режимы могут уменьшить выраженность фиброза у пациенток с установленными имплантатами и повысить косметические результаты хирургического лечения [63, 118].

В 2018 году группой авторов проведено исследование направленное на изучение влияния гипофракционированных режимов РТ у 120 пациенток перенесших радикальную МЭ с последующей одномоментной установкой ТЭ и проведением радиотерапии грудной стенки и надключичной области с использованием 15-фракционной схемы (2,67 Гр/фракция). При медиане наблюдения после окончания радиотерапии 13,2 месяца (диапазон 0,0-35 месяцев) максимальная острая токсичность была 2-й степени в 36,7% случаев, а ранняя поздняя токсичность в большинстве случаев была легкой [91].

Вместе с тем, необходимо отметить также и то, что недавно закончились клинические испытания Alliance A221505 (RT CHARM: фаза III рандомизированного исследования гипофракционированного облучения после мастэктомии с реконструкцией груди) у пациенток (IIa-IIIa стадии) перенесших мастэктомию с немедленной или отсроченной реконструкцией, призванное оценить риск осложнений реконструкций после гипофракционированной радиотерапии за 24-месячный срок наблюдения. При этом в исследуемой группе выбран чуть менее интенсивный и более изученный режим облучения (42,56 Гр за 16 фракций по 2,66 Гр каждая), в то время как в контрольной группе применялся традиционный режим фракционирования (50 Гр в 25 фракциях). При этом, целевой набор составил 880 пациентов с выявлением, в первую очередь, частоты осложнений после реконструкции с последующим изучением безрецидивной выживаемости и токсичности, включая плечевую плексопатию и лимфедему.

Хотя результаты проведенного исследования пока ещё широко и доступно не опубликованы в связи с их возможной продолжающейся тщательной оценкой, тем не менее, было начато и продолжается и в настоящее время другое исследование (FABREC: Study of Radiation Fractionation on Patient Outcomes After REConstruction for Invasive Cancer Milk), касающееся пациенток (IIA-IIIC), перенесших мастэктомию с немедленной реконструкцией, которые также рандомизируются на 2 группы (42,56 Гр в 16 фракциях, РОД=2,66 Гр) или традиционное фракционирование (50 Гр в 25 фракциях). С нашей точки

зрения, данное обстоятельство подтверждает, в какой-то мере, невыраженную токсичность ранее применяемой схемы фракционирования и безопасность ее использования, что и позволило продолжать ее применение в следующем рандомизированном исследовании, касающихся также пациенток с реконструкцией молочной железы, но уже с более распространенными формами рака молочной железы.

1.4.5 Влияние тканевого экспандера на результаты реконструкции после радиотерапии.

Известно, что проведение РТ у пациенток с установленным ТЭ негативно влияет на результаты реконструкции, увеличивая вероятность развития отсроченных осложнений в виде капсульных контрактур различных степеней тяжести, протрузий и т.п. Так после РТ у пациенток с установленными экспандером\имплантом повышается риск возникновения капсульных контрактур III-IVст. Вacker. 7-22% и протрузий импланта 9-41%. В случаях, когда РТ не проводилась, эти осложнения возникали в 0,5-2% и в 8-20% соответственно. Также повышается риск инфицирования капсулы импланта, образование сером, дистрофия и некроз кожного лоскута [30, 38, 75, 84]. В шведском мультицентровом когортном исследовании с медианой наблюдения 43 месяца, после реконструкции с эндопротезом без РТ (n=386), с предшествующей РТ (n=64), или с ПМРТ (n=304) частота протрузий составила 6%, 25%, и 15% соответственно, и частота последующих корригирующих операций составила 44%, 66% и 59% соответственно [27, 45].

Долгосрочный риск осложнений в 4 раза повышается в случае РТ, проводимой у пациенток с установленными ТЭ [28, 43]. Облучение ТЭ (n=50) по сравнению с силиконовыми имплантами (n=109) привело к учащению осложнений (40% против 6,4%), в основном за счет капсулярной контрактуры

[99]. Однако, в данном случае ТЭ устанавливались после радикальной МЭ, а перманентные импланты после кожесохранных МЭ.

В метаанализе [99] изучено 2348 пациентов из 20 исследований. Медиана наблюдения составила 34,5 мес. (ДИ 14,5-73,5 мес.). Всего 12 исследований предоставили данные о времени замены экспандера на имплант, что в среднем составило 10,1 мес. Пациенты были распределены следующим образом: 1479 пациента, получивших адъювантную РТ при установленном ТЭ, и 869 пациентов с РТ после установки импланта. Средняя частота осложнений составила 17,6%. Осложнения при реконструкции молочной железы возникали чаще при установке экспандера, нежели при реконструкции молочной железы имплантом (20% против 13,4% $p=0,005$). Капсулярная контрактура (Baker grade III/IV) возникала реже при установленном ТЭ, чем при импланте (24,5% против 49,4%) [22, 78].

Возможной причиной более частого возникновения капсулярных контрактур у пациенток с имплантом, требующих дальнейшего хирургического вмешательства, является воспалительная реакция, вызываемая РТ. В острую фазу воспалительной реакции происходит отек, эритема, десквамация, изъязвление кожных покровов.

Хроническая форма характеризуется постлучевым фиброзом, влияющим на кожу, подкожную жировую клетчатку (ПЖК), что проявляется в виде втяжений, потери пигмента, появления уплотнений, телеангиоэктазий [60, 80]. Также РТ может привести к истончению кожно-жирового лоскута, что может привести к повышению риска протрузии эндопротеза.

Имеет значение время замены экспандера на постоянный имплант. В группе с большим временным интервалом до замены экспандера на имплант (более 6 мес.) отмечалась меньшая частота неудач реконструкции, чем в группе с меньшим интервалом – 3,4 мес. (7,7% против 22,4%) [78, 94].

Частота осложнений, связанных с реконструкцией молочной железы, после РТ зависит от многих факторов, таких как доза, индекса массы тела (ИМТ), вредные привычки, сопутствующие заболевания, расовая принадлежность, общая длительность лечения, время начала РТ до и после реконструкции, метод реконструкции и т.д. [8].

Стоит учитывать, что использование РТ в комплексной терапии РМЖ с хирургическим лечением, ГТ, ХТ приводит к общей (результатирующей) токсичности, что в итоге может увеличить вероятность возникновения лучевых реакций, а также в целом повлиять на общую выживаемость [93].

Капсулярная контрактура – гетерогенное состояние, причина которого до конца не выяснена. Развивается капсулярная контрактура вследствие избыточного образования коллагена, фиброзирования тканей из-за таких причин как воспаление, инфекционный процесс (в частности стафилококковая инфекция), нарушенное кровообращение и трофики локальных тканей. Сниженный риск развития капсулярной контрактуры ассоциирован с текстурированной поверхностью эндопротеза, силиконовым наполнением (в противовес физиологическому раствору), расположением импланта под мышечным лоскутом\в мышечном кармане, полиуретановая оболочка эндопротеза [37, 69]. Возникновение капсулярной контрактуры без влияния РТ связывают с иммунновоспалительными процессами, разворачивающимися в непосредственной близости к инородному телу (ТЭ, импланты, гематомы). При возникновении клинически выраженных капсулярных контрактур в «контактных» с эндопротезом зонах обнаруживается наибольшее число фибробластов, синтезирующих коллагеновые волокна, а также клетки – дирижёры воспалительного процесса – макрофаги. Отдельная роль выделяется клеткам, продуцирующим биологически активные вещества (гистамин, TGF- β -тучные клетки), цитокины – Т-лимфоциты (CD 4+), миофибробластам, имеющим способность к сокращению под действием эстрогеноподобных гормонов и уровню TGF- β . Прием пациентками антиэстрогеновой терапии

тамоксифеном может привести к меньшему риску возникновения капсулярных контрактур Grade III-IV [59, 67, 73, 95].

В свою очередь РТ обладает прямым повреждающим действием на ткани в объеме мишени. Вследствие радиационно-индуцированной клеточной гибели апоптоза, радиационно-опосредованных сосудистых реакций в объеме облучения возникают очаги воспаления. Облучение индуцирует гибель клеток эндотелия по пути апоптоза или по механизму отсроченной митотической гибели, что приводит к нарушению микроциркуляции и трофики тканей, тканевой гипоксии и последующий активацией фибробластов и дальнейшему усилению процессов синтеза и отложения коллагена [25, 68], что может усугубить тяжесть капсулярной контрактуры. Подобные изменения также могут сказаться на функции проводящей системы сердца, приводя к нарушениям ритма, развитию сердечной недостаточности различных степеней тяжести и ишемической болезни сердца в дальнейшем.

1.4.6 Влияние радиотерапии РМЖ на органы риска.

Лучевые повреждения кожи являются одной из наиболее актуальных тем, в процессе радиотерапии РМЖ. Результатом нежелательных реакций со стороны кожных покровов могут быть тяжелые последствия, связанные со снижением качества жизни. Основными причинами, снижающими качество жизни, при возникновении лучевых повреждений кожи, являются дискомфорт, болезненность, эстетические эффекты облучения [119].

Существуют ранние или острые лучевые повреждения кожи, возникающие до 6 месяцев с начала радиотерапии и поздние лучевые повреждения. В соответствии с классификацией RTOG выделяют пять степеней лучевых повреждений кожи, представленные в таблице 1 [39].

Таблица 1. Классификация ранних лучевых повреждений (RTOG).

| Критерий RTOG | Изменения кожи |
|----------------------|---|
| 0 степень | Нет изменений кожных покровов |
| 1 степень | Слабая эритема, сухая десквамация, эпиляция |
| 2 степень | Яркая эритема, островковая влажная десквамация, умеренный отек кожи |
| 3 степень | Сливная влажная десквамация, сильный отек |
| 4 степень | Изъязвление, геморрагии, некроз. |

Существует множество внешних и внутренних факторов, увеличивающих развитие острых лучевых эпидермитов. К внешним факторам можно отнести суммарную очаговую дозу, разовую очаговую дозу, режим фракционирования, объем облучаемых тканей, гомогенность дозового распределения, курение. К внутренним факторам относятся, прежде всего, индивидуальная радиочувствительность, связанная с фенотипическими особенностями организма. Под фенотипическими особенностями, понимается влияние генетических признаков, ответственных за механизмы репарации ДНК и прочие системы клетки связанные с устойчивостью к ионизирующему излучению [98].

Развитие лучевого эпидермита связано с воздействием ионизирующего излучения на пулы быстро пролиферирующих клеток базального слоя кожи, базальных кератиноцитов. Истощение пула этих клеток приводит, к истончению эпидермиса, развитию воспалительной реакции, как следствие каскада цитокиновых взаимодействий, оксидативному стрессу в местных тканях.

Выраженность лучевого эпидермита может выступать в качестве предиктора тяжести течения поздних лучевых повреждений кожи [89]. Среди возможных проявлений поздних лучевых изменений кожных покровов, встречаются телеангиоэктазии, дистрофии кожных покровов, гиперпигментации, фиброзы [32].

Противоопухолевая терапия при раке молочной железы часто сопряжена с нагрузкой на сердце, вызывая явления кардиотоксичности, что, по существующим данным может являться одной из причин развития ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности в отсроченном периоде.

При этом, радиационно-индуцированная болезнь сердца предполагает широкий спектр развития негативных эффектов, которые могут быть индуцированы ионизирующим излучением. В такие эффекты входит радиационный перикардит, коронарная болезнь, инфаркт миокарда, заболевания клапанов сердца, нарушения сердечного ритма и прочие нарушения проводящей системы сердца. Также развитие радиационно-индуцированной болезни сердца может быть ускорено и другими факторами, приводящими к развитию кардиоваскулярных заболеваний [26, 62, 86, 121] (табл. 2).

Таблица 2. Радиационно-индуцированная болезнь [21, 101, 125].

| Уровень патологии | Варианты |
|---------------------------------------|---|
| <i>Повреждение перикарда</i> | Хронический перикардит (чаще констриктивный). |
| <i>Фиброз миокарда</i> | Субклинические изменения систолической и диастолической функции наблюдаются спустя 1–6 мес после облучения. |
| <i>Поражение клапанов</i> | Краевой кальциноз с формированием в дальнейшем клапанного порока |
| <i>Стеноз коронарных артерий</i> | Формируется спустя 10 лет и более. высокая частота проксимального стеноза и устьевой локализации; высокая частота безболевого ишемии |
| <i>Нарушения ритма и проводимости</i> | Возникают спустя 10–15 лет после РТ: – блокады ножек пучка Гиса (чаще правой); – полная атриовентрикулярная блокада; персистирующая синусовая тахикардия с фиксированной ЧСС |

Следует подчеркнуть, что кардиотоксичность – это термин, который включает в себя различные нежелательные явления со стороны ССС, на фоне противоопухолевой терапии. Она может развиваться как непосредственно во время проводимого радиотерапевтического лечения, так и после его окончания. При этом, влияние цитостатиков и таргетных препаратов на миокард описывается двумя категориями, согласно классификации Suter и Ewer: I тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов (действие антрациклинов, а также совместное использование с другими кардиотоксичными препаратами (циклофосфамид)), степень повреждения зависит от кумулятивной дозы; II тип – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет частичного повреждения митохондрий и основных протеинов кардиомиоцитов, что чаще всего наблюдается при применении трастузумаба, степень повреждения не зависит от кумулятивной дозы, однако может потенцировать дисфункцию первого типа у пациенток прежде принимавших антрациклины [10].

Спустя месяц после окончания химиотерапии на ЭКГ возможны изменения, часто несущие обратимый временный характер и возникают на фоне отсутствия клинических проявлений. По данным ЭХО-КГ возможно бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка. Последствием кардиотоксического действия на сердце считают снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на 15-20% от исходного уровня [124].

В случае возникновения клинической симптоматики – чаще всего пациенток беспокоит одышка различной степени тяжести, снижение толерантности к физической нагрузке.

Во время РТ на ЭКГ возможно выявить признаки электрической нестабильности миокарда, метаболические изменения. Часто при суточном мониторинге ЭКГ возможно выявление эпизодов экстрасистолии, возникновение синусовых видов аритмий [10].

На возникновение ишемической болезни сердца (ИБС) могут влиять такие факторы, как возраст (чем моложе возраст, тем выше вероятность развития ишемической болезни в последующем), отягощенный семейный анамнез по сердечно сосудистым заболеваниям (ССЗ), наличие предшествующей ССЗ у пациентки, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, высокий ИМТ [57, 117]. По данным отечественного исследования, факторами риска для развития постлучевых сердечно-сосудистых осложнений являются левосторонняя локализация, наличие сопутствующей кардиальной патологии, возраст, очаговая доза на грудную стенку более 40 Гр, сочетание с ПХТ.

Среди возможных ранних лучевых повреждений легких встречаются лучевые пневмониты. В большинстве случаев отмечается бессимптомное течение острых лучевых пневмонитов, а установление факта возникновения этой нежелательной реакции, чаще всего, возможно в результате случайной находки при проведении контрольного компьютерно-томографического исследования. При клинической манифестации лучевого пневмонита чаще всего возникает субфебрилитет, сухой кашель, одышка [31]. В последующем на месте лучевого пневмонита возможно возникновение очагов фиброза [87].

Современные технологии радиотерапии (3D-CRT, IMRT, VMAT) позволяют снизить нагрузку на сердце и ипсилатеральное легкое, сохраняя адекватное покрытие объема мишени.

1.5 Заключение.

Проанализировав современные данные по клиническому использованию гипофракционированного режима при радиотерапевтическом лечении больных раком молочной железы, в том числе и в виде его адъювантной составляющей

после радикальной мастэктомии и одновременной реконструкция молочной железы были сделаны следующие выводы:

1) Касаясь самого выбранного режима фракционирования в данной работе, следует отметить, что в ней запланирован к реализации принцип, основанный на том, что уже в многочисленных, в том числе и рандомизированных исследованиях было показано, что нет статистически значимой разницы в эффективности или токсичности между гипофракционированной радиотерапией и обычной фракционированной радиотерапией после мастэктомии молочной железы, то есть гипофракционированная радиотерапия является безопасной и эффективной схемой дистанционного радиотерапевтического лечения больных раком молочной железы после проведения мастэктомии.

2) Учитывая поисковый характер планируемого научного исследования, а также особенность его первоначального непосредственного значения для клиницистов в качестве исключительно теоретического предназначения в контексте оценки лишь дозиметрических планов радиотерапевтического лечения больных раком молочной железы без оценки отдаленных клинических результатов, о которых можно будет судить в последующем наблюдении за больными, было решено проводить данное исследование не основываясь на реализации разовой очаговой дозы, равной 2,66-2,67 Гр уже использованной в проведенных зарубежных работах, а - умеренной гипофракционированной разовой очаговой дозы в 2,5 Гр до подведения стандартной суммарной очаговой дозы, эквивалентной 50 Гр.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Общая характеристика клинического материала.

В клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ в период с 2012 по 2019 год 116 пациенток с диагнозом рак правой молочной железы (РМЖ) прошли курс 3D конформной адьювантной радиотерапии (3DCRT).

На предлучевом этапе было выполнено хирургическое лечение в том или ином варианте радикальной мастэктомии. В зависимости от типа хирургического лечения и разовой очаговой дозы (РОД) радиотерапии было сформировано 2 группы пациентов, из которых, в свою очередь, в каждой также было выделено 2 подгруппы больных с различными методиками проведения адьювантного радиотерапевтического лечения.

При этом: 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).

В тоже время, 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. Так, 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 подгруппа (32 пациентки) курс адьювантной

радиотерапии был уже реализован в режиме гипофракционирования (РОД 2,5 Гр). Дизайн исследование представлен на рисунке 5.

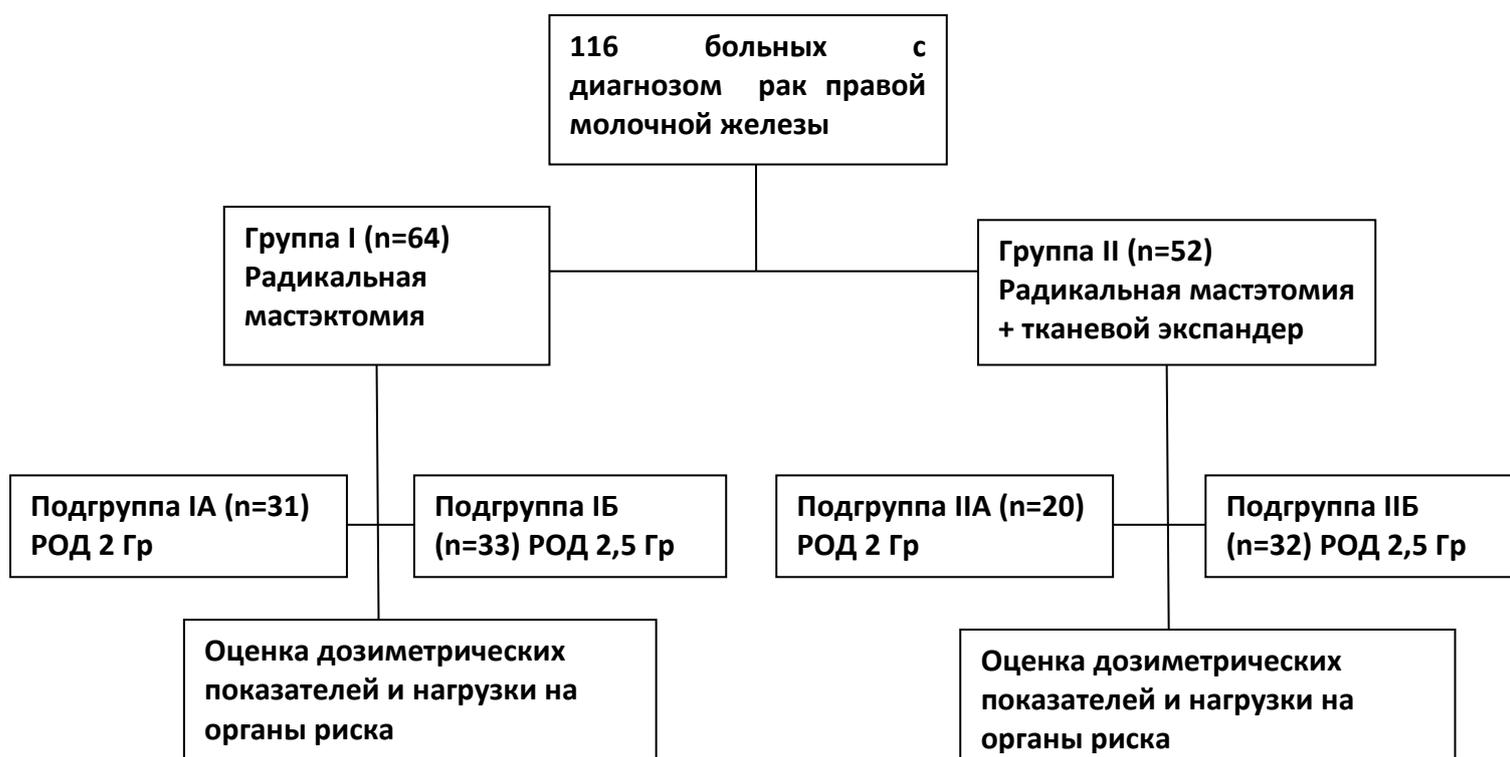


Рисунок 5. Дизайн исследования.

Выбор правосторонней локализации РМЖ при разработке дизайна исследования был сделан, руководствуясь этическими нормами и принципами проведения научно-исследовательских работ, включающими в себя, в первую очередь, принцип пользы от исследовательской деятельности и учитывая поисковый характер планируемого научного исследования, стремясь до минимума свести развитие возможных радиационных поражений со стороны критических органов и, в первую очередь, со стороны сердечной мышцы было решено ограничить его проведение с исследованием больных с правосторонней локализацией опухолевого процесса.

Критериями отбора пациенток в проведенное исследование являлись стадия заболевания по классификации TNM (8 издание), правосторонняя локализация РМЖ IB – III стадий заболевания (рис. 6), неoadъювантный режим химиотерапевтического лечения (4 курса по схеме AC и 4 курса

таксанами на первом этапе комплексного лечения). Срок наблюдения больных составил 12 месяцев.

В таблице 3 представлены данные клинико-демографических характеристик пациенток РМЖ (медиана возраста 50 лет).

Таблица 3. 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: - IIВ | 61(52,5%) |
| IIIА | 29(25,1%) |
| IIIВ | 8(6,9%) |
| IIIС | 18(15,5%) |
| Патология ССС | 28 (24,1%) |

На рисунке 6 представлены данные распределения пациенток РМЖ по стадиям TNM.

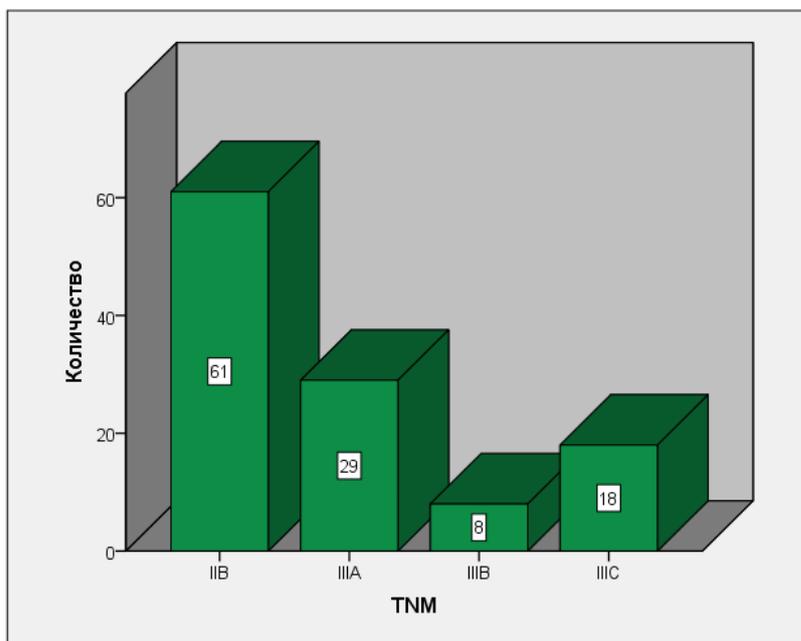


Рисунок 6. Распределение пациенток РМЖ правосторонней локализации в зависимости от стадии TNM.

Набрано 116 пациенток с диагнозом рак молочной железы правосторонней локализации IIВ – IIIС стадий заболевания. При этом, из них – IIВ – 61 (52,6%), IIIА – 29 (25%), IIIВ – 8 (6,9%), IIIС – 18 (15,5%).

Таким образом, у большинства больных 61 (52,6%) была IIВ стадия, а наименьшее количество случаев 8 (6,9%) отмечено в группе пациенток с IIIВ стадией.

В общем, средний возраст исследуемых пациенток (n=116) с правосторонней локализацией РМЖ составил $52,43 \pm 11,3$ лет, а их распределение в зависимости от возраста представлено на рисунке 7. Как следует из таблицы 3, для общей выборки медиана возраста составила 50 лет.

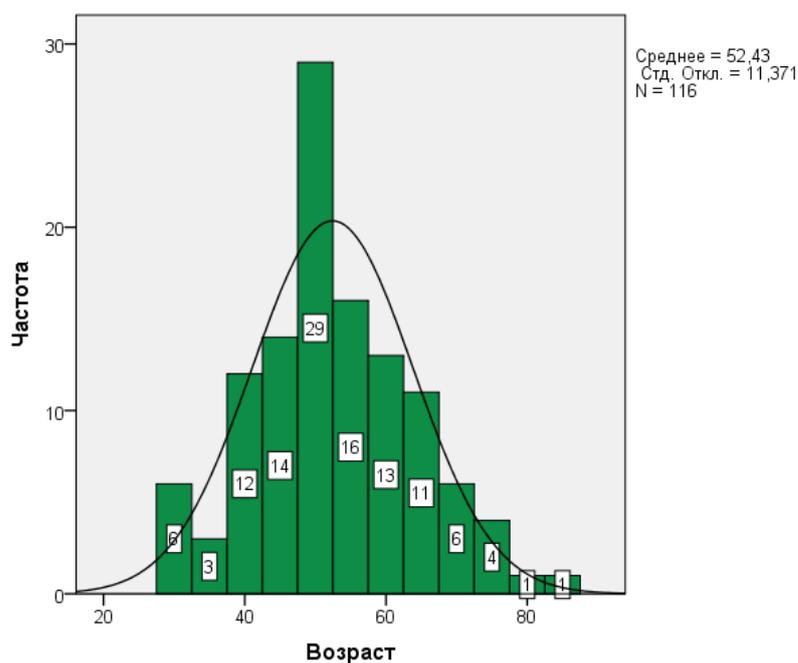
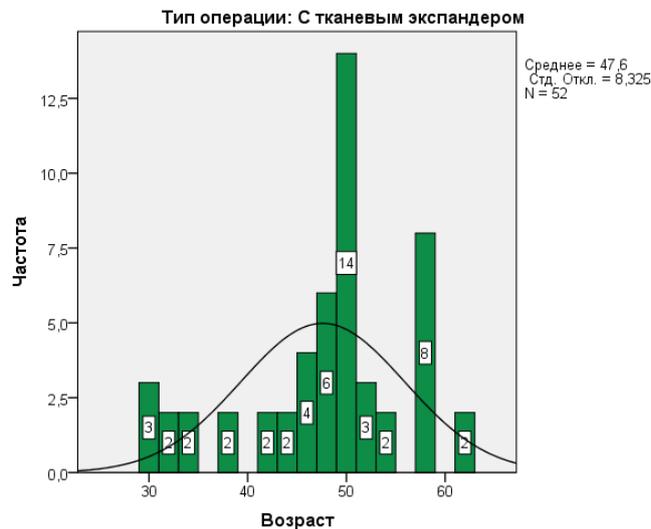
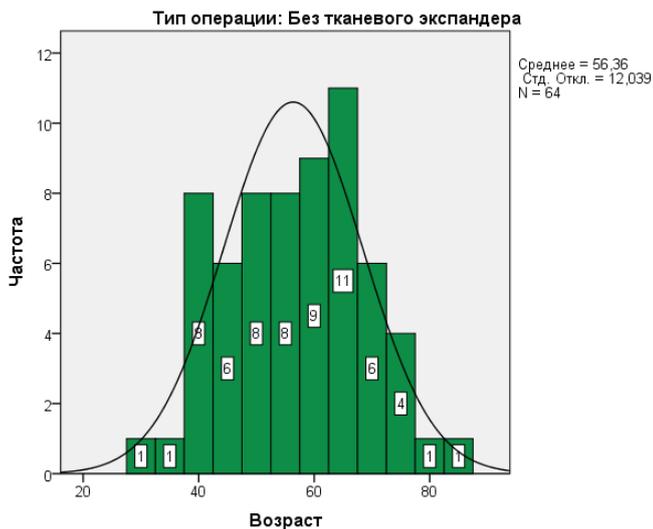


Рисунок 7. Распределение пациенток РМЖ правосторонней локализации в зависимости от возраста.

Распределение пациенток РМЖ правосторонней локализацией в зависимости от возраста с и без установленного тканевого экспандера представлено на рисунке 8 (А, Б).



(А)

(Б)

Рисунок 8. Распределение пациенток РМЖ правосторонней локализацией в зависимости от возраста без тканевого экспандера (А); с тканевым экспандером (Б)

Как видно из рисунка 8А средний возраст пациенток РМЖ без установленного тканевого экспандера составил $56,36 \pm 12$ лет ($n=64$).

Средний возраст больных РМЖ с установленным экспандером составил $47,6 \pm 8,3$ лет ($N=52$) (рис. 8Б).

Стоит отметить, что в проведенном исследовании всем исследуемым женщинам РМЖ правосторонней локализацией ($N=116$) на первом этапе комплексного лечения проводилось неoadъювантное курсовое химиотерапевтическое лечение, которое включало в себя: 4 курса химиотерапии по схеме АС и 4 курса ХТ таксанами (паклитаксел). На втором этапе всем пациентам проводилось хирургическое лечение (рис. 9).

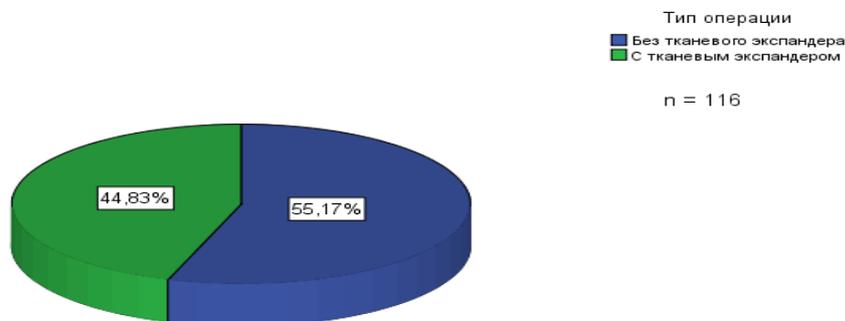


Рисунок 9. Распределение пациенток с правосторонней локализацией РМЖ в зависимости от наличия тканевого экспандера.

Таким образом, у 52 (44,83%) человек тканевой экспандер был установлен на первом этапе хирургического вмешательства, а у 64 (55,17%) - оперативное лечение выполнено без установки тканевой экспандера.

После проведенного хирургического лечения клинический диагноз РМЖ был подтвержден гистологическим исследованием, при этом в 60 (52%) случаях выявлен инфильтративный протоковый рак 2 степени злокачественности и в 56 (48 %) - инфильтративный протоковый рак 3 степени злокачественности (таблица 4).

Таблица 4. Распределение больных РМЖ правосторонней локализации по гистологическому типу опухоли.

| Гистологический тип | Количество пациенток (n = 116) | P |
|--|-----------------------------------|---------|
| Инфильтративный протоковый рак, Grade 2 | 60 (52%) | P=0,667 |
| Инфильтративный протоковый рак, Grade 3 | 56 (48%) | |

После хирургического лечения всем пациенткам РМЖ до начала проведения курса радиотерапии в обязательном порядке проводилось иммуногистологическое исследование операционного материала с определением молекулярного типа опухоли. Распределение больных РМЖ по молекулярному типу опухоли представлено на рисунке 10.

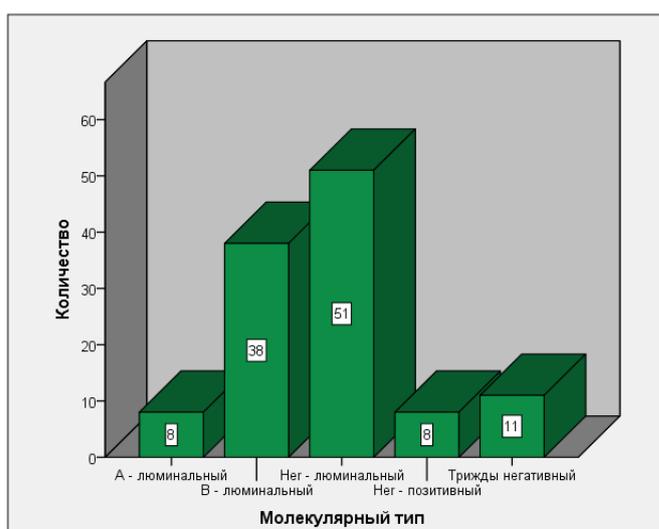


Рисунок 10. Распределение больных РМЖ правосторонней локализации по молекулярному типу опухоли.

По данным рисунка 10 преобладающее большинство 51 (43,9%) человек был с люминальным HER (Her-позитивный) молекулярным типом опухоли, люминальный А был у 8 (6,8%), люминальный В - 38 (32,7%), нелюминальный HER (Her-позитивный) - 8 (6,8%), а трижды негативный молекулярный тип опухоли отмечался у 11 (9,8%) пациентов.

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. На рисунке 11 показано распределение пациенток РМЖ правосторонней локализацией в зависимости от проведения гормональной терапии.

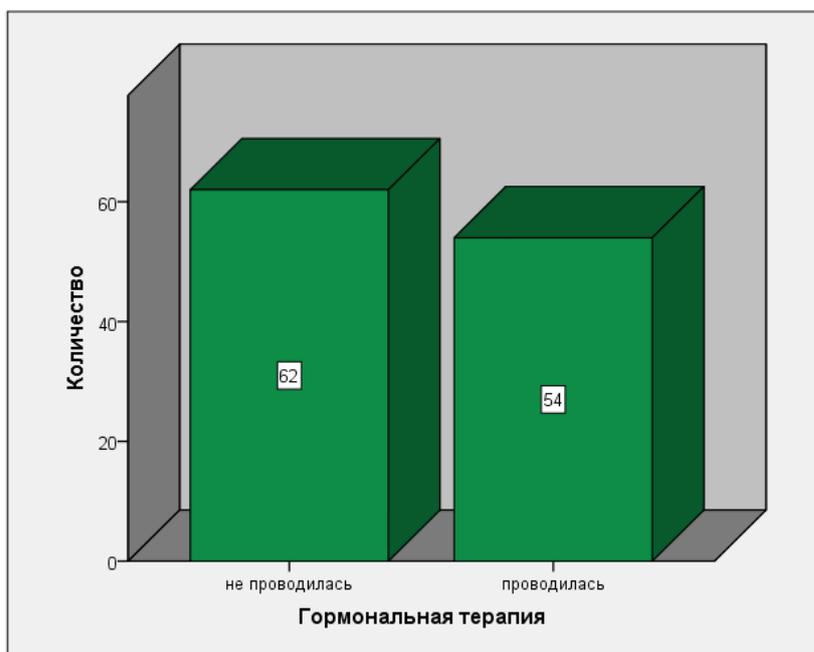


Рисунок 11. Распределение пациенток РМЖ правосторонней локализации в зависимости от проведения гормональной терапии.

По данным рисунка 11 видно, что 62 (54%) женщины не получали гормонотерапию на предлучевом этапе, а 54 (46%) принимали нестероидные препараты из группы трифенилэтиленов, обладающих комбинированным спектром фармакологического действия, как антагониста, так и агониста эстрогенов в различных тканях, а также ингибиторы ароматазы (тамоксифен или анастрозол).

На третьем этапе комплексного лечения всем пациенткам (N=116) проводилась адъювантная 3D конформная дистанционная радиотерапия.

Применялись стандартный и умеренный гипофракционированный режимы облучения. Ритм облучения стандартного режима фракционирования был 5 раз в неделю, РОД составила 2 Гр, СОД подводилась до 50 Гр.

При гипофракционированном режиме радиотерапии ритм облучения – 5 раз в неделю, с применением РОД 2,5 Гр, СОД подводилась до 50 изоГр за 18 фракций (рис. 12).

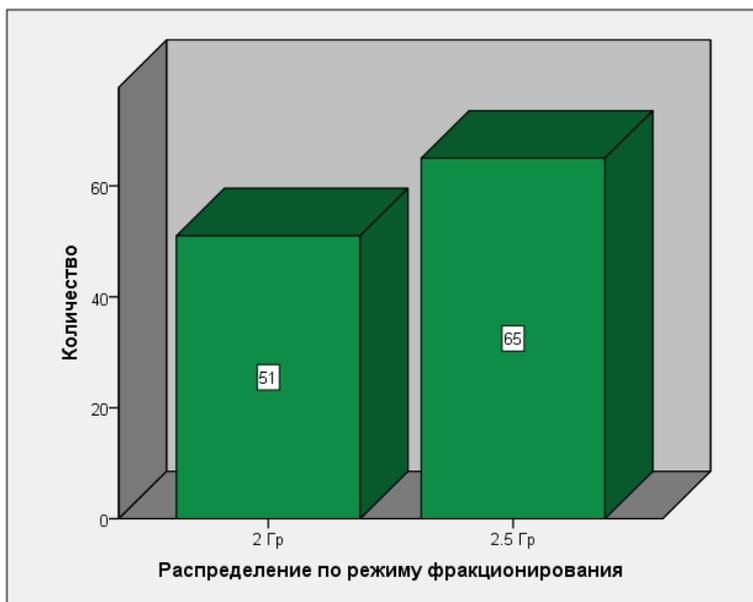


Рисунок 12. Распределение пациенток РМЖ правосторонней локализации в зависимости от режима фракционирования.

По данным рисунка 12 видно, что 51 (44%) больной было проведено облучение с применением стандартного режима фракционирования, а 65 (56%) – применялся умеренный гипофракционированный режим радиотерапии.

Стоит отметить, что всем исследуемым пациентам, на предлучевом этапе проводилось комплексное системное обследование по органам и системам и, при этом, одним из основных факторов для их включения в исследование было отсутствие грубой сердечно-сосудистой патологии (табл. 5). Наличие сердечно-сосудистых изменений фиксировались на основании анализа первичной медицинской документации поступающих пациентов, в которой отражались физикальные и инструментальные данные исследований, а также учитывались заключения смежных специалистов.

Таблица 5. Распределение пациенток РМЖ правосторонней локализации в зависимости от состояния ССС.

| Сердечно-сосудистые изменения | Частота | Проценты (%) | |
|--------------------------------------|----------------|---------------------|----------|
| Нет | 77 | 66,4 | P=0,0011 |
| Есть | 39 | 33,6 | |
| Всего | 116 | 100,0 | |

Таким образом, у 39 (33,6%) из 116 пациенток РМЖ до начала радиотерапии была выявлена патология сердечно-сосудистой системы, а именно диагностировались: гипертоническая болезнь, ИБС, аритмии, нарушения проводимости сердца, нарушения метаболизма миокарда. В тоже время, у 77 (66,4%) человек патологические изменения сердечно-сосудистой системы не отмечались. Критериями исключения по сердечно-сосудистой патологии являлись: острый период инфаркта миокарда (8 недель), нестабильная стенокардия, пароксимальная фибрилляция предсердий, ПБ – III стадии хронической сердечной недостаточности IV функционального класса, снижение фракции выброса левого желудочка меньше 50%.

Стоит отметить, что выбор объема облучаемых органов и тканей и распределение в нем дозовых нагрузок основывался на рекомендациях ICRU (International Commission on Radiology Units) 50, 62 и 83 (2010г), а оценка дозовой нагрузки на органы риска была нормирована показателями международных групп QUANTEC и RTOG.

С целью разработки современной методики радиотерапии у пациенток РМЖ правосторонней локализацией, после проведения радикальной мастэктомии с реконструктивно-пластической операцией по установке тканевого расширителя определялся необходимый перечень параметрических и непараметрических показателей клинических и физико-дозиметрических данных, которые были проанализированы в настоящей работе (табл. 6),

Таблица 6. Параметры, проанализированные в работе.

| Параметр | Комментарии |
|--|--|
| Возраст | - |
| Стадия | IIВ - IIIС |
| Наличие патологии ССС на старте РТ | Да\нет |
| Гистология | - |
| Гормонотерапия | - |
| ИГХ/молекулярный тип | - |
| Тип хирургического лечения | С ТЭ\ без ТЭ |
| Разовые дозы | 2; 2,5 |
| Общая длительность курса РТ (включая перерывы) | Дни |
| ЭКГ на старте лечения | (есть нарушения, нет) |
| ЭКГ в динамике | (без динамики, отрицательная) |
| ЭХО-КГ (ФВ%) на старте | % Фракция выброса |
| ЭХО-КГ (ФВ%) в динамике | % Фракция выброса |
| Индекс конформности (CI) | 0.9 – 2 (удовлетворительные значения) (конформность нормировочной изодозы (95% - 100%)); $CI = TV/PTV$ |
| Индекс, демонстрирующий полноту охвата мишени облучения (CI inner) | $CI\ inner = (CI - CI\ outer)$ |
| Индекс, демонстрирующий степень переоблучения окружающих тканей (CI outer) | $CI\ outer = (CI - CI\ inner)$ |
| Отношение CI outer/CI inner | Качественный параметр, характеризующий индекс конформности |
| Объем облучения (Treated Volume – TV) | миллилитры |
| Объем мишени (PTV – Volume) | миллилитры |
| Горячая точка (max dose) % | % |
| Средняя суммарная поглощенная доза на сердце (Heart mean) за весь курс | Гр |
| Относительный объем сердца, суммарно поглотивший более 30 Гр к концу лечения не более 46% от объема (HEART V30 < 46%) (%) | % от всего объема сердца |
| Относительный объем обоих легких, суммарно поглотивший 20 Гр к концу лечения, не более или равен 30% объема (WHOLE LUNGS V20 <= 30%) (%) | % от суммарного объема обоих легких |
| Средняя суммарная поглощенная доза на левое легкое (Lung L) за весь курс | Гр |
| Средняя суммарная поглощенная доза на правое легкое (Lung R) за весь курс | Гр |

2.2 Методы исследования.

Всем исследуемым пациенткам РМЖ правосторонней локализации (N=116) проводилось общеклиническое и визуальное обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, ЭКГ, ЭХО-КГ (у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе) перед началом курса радиотерапии, анализ и утверждение планов радиотерапии для оценки качества лечения.

2.2.1 Сбор анамнеза и клинический осмотр.

При сборе анамнеза проводилась регистрация данных о приеме лекарственных препаратов, наличии/отсутствии аллергических реакций, подробно уточнялся наследственный анамнез по онкологическим и сердечно-сосудистым заболеваниям и другим патологиям. Осмотр включал в себя оценку послеоперационного рубца, его состоятельности, визуальным анализ области вывода послеоперационных дренажей, состояние кожных покровов в области предполагаемого облучения, цвет, наличие кожных элементов. При наличии установленного тканевого экспандера также оценивались его локализация и степень наполненности. В случае выявления трофических изменений кожных покровов или избыточной дермотензии, в ряде случаев выполнялись хирургом манипуляции по уменьшению объема экспандера (в среднем эвакуировалось 80-100мл физиологического раствора). Кроме того оценивался объем сохраненных движений в области правого плечевого сустава, наличие лимфедемы правой верхней конечности пациентки, а также наличие парестезий и онемения в послеоперационной области и правой аксиллярной и над-подключичных зонах. Кроме того, осмотр пациентки включал в себя пальпацию лимфатических узлов шеи, надключичных, подключичных областей и зоны подмышечной группы лимфоузлов, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, аускультацию легких и сердца.

2.2.2 Морфологические методы исследований.

Патоморфологические препараты, полученные после хирургического удаления опухоли, являлись субстратом для срочного и планового гистологических исследований. Всей группе исследуемых пациентов РМЖ правосторонней локализации в обязательном порядке выполнялось повторное гистологическое исследование материала в патологоанатомическом отделении ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ для подтверждения морфологической принадлежности опухоли.

Молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое исследование гистологических препаратов, также было проведено всей группе исследуемых женщин. Анализировалось наличие/отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестеронов, количественный показатель пролиферативной активности опухолевых клеток - белок-онкоген Ki-67, наличие/отсутствие мембранного белка, тирозиновая протеинкиназа семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном человека ERBB2 – HER2neu.

2.2.3 Подготовка к радиотерапии.

После сбора анамнеза и проведения клинического осмотра, больным на предгоспитальном этапе выполнялась предлучевая подготовка.

На первом этапе предлучевой подготовки всем пациенткам (n=116) проводилось изготовление индивидуальных фиксирующих устройств с использованием маммоборда с персонифицированными положениями кистей, локтей рук, фиксацией плечей, использованием поясничного упора, расположение деки относительно центральной оси и положения стола, а также выполнялся подбор индивидуального подголовника. Топометрия проводилась на специализированном компьютерном томографе для радиотерапии (SIEMENS SOMATOM Definition AS) с широкой апертурой 90см и адаптивной декой стола (Рис. 13) .

У группы пациенток после выполненной радикальной мастэктомии без установленного тканевого экспандера предварительно использовался модификатор изодозного распределения - тканеэквивалентный болус толщиной 1 см - с целью увеличения передне-заднего размера передней грудной стенки, уменьшения лучевой нагрузки на легочную ткань и покрытия оптимальной дозой кожи передней грудной стенки.



Рисунок 13. Компьютерный томограф (SIEMENS SOMATOM Definition AS) с установленным маммобордом.

После выполнения топометрии с помощью программного обеспечения Eclipse Countouring v11.0 проводилось оконтуривание мишеней и зон облучения, а также дозолимитирующих структур и органов в соответствии с утвержденными российскими клиническими рекомендациями и рекомендациями RTOG. Целевые объемы, такие как клинический целевой объем (CTV) и запланированный целевой объем (PTV), были определены в соответствии с определением, содержащимся в отчете 50 Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU). Необходимо также отметить, что целевой объем определялся лечащим радиотерапевтом и предусматривал достижение следующих целей: средний охват запланированного целевого объема составлял 95% от предписанной дозы, а максимальная доза в целевом объеме не превышала 107%. Целевой объем, выбранный для расчета индекса однородности, являлся запланированным

целевым объемом для оценки (PTV). В процессе оконтуривания в клинический объем облучения (CTV) включались мягкие ткани (мышцы, подкожная жировая клетчатка, кожа) передней грудной стенки с захватом в объем тканевого экспандера, при его наличии. Верхняя граница объема CTV простирается до каудальной границы головки ключицы и определялась клинически на основе маркеров, размещенных во время моделирования и с использованием контралатеральной молочной железы в качестве ориентира. Латеральная граница обычно доходила до средней подмышечной линии, а медиальная — до места соединения грудины с ребром, чтобы не пересекать срединную линию. При использовании визуального контроля во время лечения целевой объем планирования грудной клетки (PTV) создавался путем расширения CTV на 0,5 см. Граница PTV проникала в ребра примерно на 2 мм.

Кроме того, в объем CTV захватывались различные группы лимфоузлов регионарного лимфооттока. В объем включались: подмышечные, подключичные, надключичные и, при необходимости, парастернальные лимфоузлы.

В процессе оконтуривания выделялись критические органы и структуры, наиболее подвержены облучению (кожа, легкие, сердце). Отдельными контурами выделялись органы риска: правое и левое легкое, сердце с перикардом, кожа и подкожная жировая клетчатка, спинной мозг, пищевод. Пример оконтуривания представлен на рисунке 14.

По своему назначению оконтуривание является основным процессом составления клинического задания на дозиметрическое планирование курса радиотерапии.

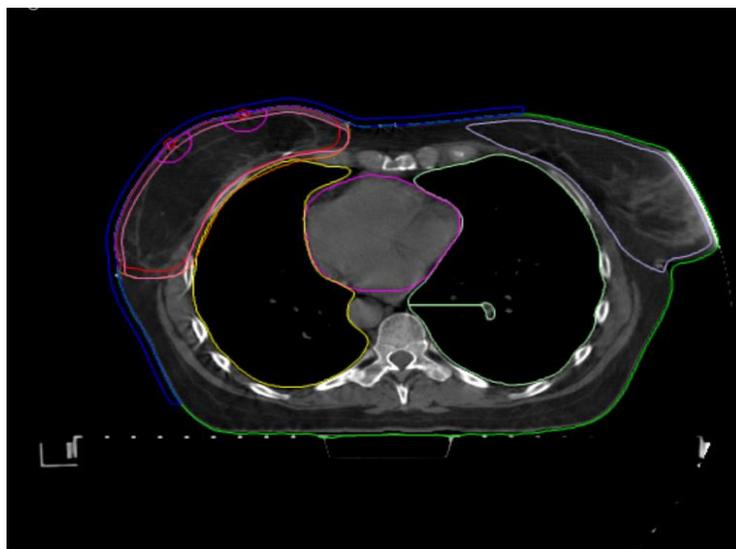


Рисунок 14. Пример оконтуривания пациентки РМЖ правосторонней локализацией. Оранжевым выделен объем PTV, красным – объем STV, синий – контур болюса; зеленый – контур тела. Также в отдельные структуры выделены органы риска – контрлатеральная молочная железа, легкие, сердце.

На рисунке 14 показан пример оконтуривания пациентки РМЖ правосторонней локализации с критическими структурами и объемами облучения, которые для удобства и наглядности нами выделены были разными цветами (указано в описании).

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 гипофракционированном режиме облучения (18 фракций до суммарной очаговой дозы 45 Гр).

2.2.4 Дозиметрическая оценка планов радиотерапии.

В нашей работе перед началом курса радиотерапии, в процессе планирования, проводилась оценка дозиметрических параметров.

Оценивались следующие дозиметрические параметры: средние дозы на правое и левое легкие (LUNG R, LUNG L), средняя доза на сердце (HEART mean dose), максимальная доза полученная объемом менее 46% сердечной ткани (HEART V30 < 46%), максимальная доза, полученная менее 30% легочной ткани обоих легких (WHOLE LUNGS V20 30%). Также анализировались показатели индекса конформности (PTV CI) по двум изодозам (100% и 95%) и индекса гомогенности (PTV HI).

С целью оптимизации оценки конформности распределения дозы в пределах объема PTV (planning tumor volume), на основе модели индекса конформности нами была создана параметрическая оценочная модель распределения дозы.

Основные параметры модифицированной модели были определены как объемные части, в сумме составляющие индекс конформности (рис. 15).

Математическое описание параметрической модели на основе индекса конформности:

$CI = \frac{TV_N}{PTV_V}$, где TV_N – объем облучения (treatment volume) по N изодозе, PTV_V – объем PTV; $CI = CI_{inner} + CI_{outer}$, где CI_{inner} – полнота облучения объема PTV, CI_{outer} – область, выходящая за пределы объема PTV, следовательно

$\frac{TV}{PTV} = CI_{inner} + CI_{outer}$, отсюда следует, что:

$$CI_{inner} = \frac{TV_N - CI_{outer} \times PTV_V}{PTV_V},$$

$$CI_{outer} = \frac{TV_N - CI_{inner} \times PTV_V}{PTV_V}.$$

Также дополнительную информативность предоставляло соотношение $\frac{CI_{outer}}{CI_{inner}} \rightarrow 0$, где $CI_{inner} > 0$ в идеальном случае отношение стремится к 0.

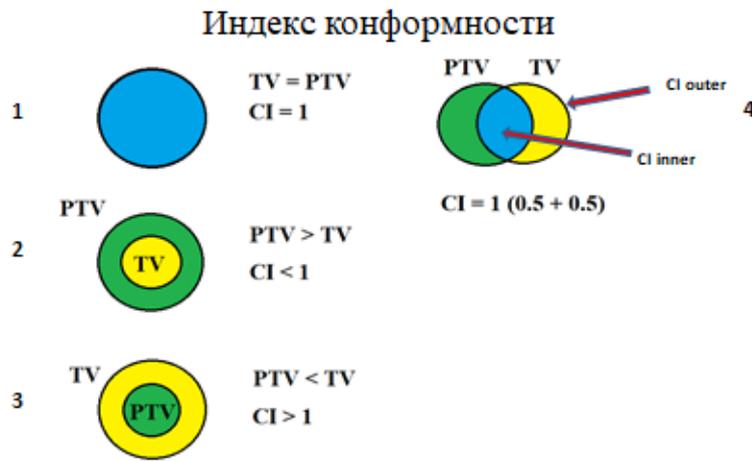


Рисунок 15. Модель индекса конформности (графическая интерпретация).

На рисунке 15 схематически представлена графическая интерпретация математического описания параметрической модели на основе индекса конформности. Желтым цветом обозначен облучаемый объем TV (treated volume), зеленым обозначен планируемый объем мишени - PTV. Синим цветом обозначается ситуация, в которой PTV накладывается на TV. При этом, как следует из математического описания индекс конформности CI это отношение облучаемого объема (TV) к планируемому объему мишени (PTV) по установленной нормировке изодозе. Достижение значения CI равному 1 на практике является труднодостижимой задачей, так как и внутри и снаружи объема PTV возникают области неомогенного распределения доз, приводящие как к завышению дозы выше нормировочной, так и к падению дозы ниже установленных нормировкой значений. Таким образом, индекс конформности можно разделить на внешнюю часть (CI_{outer}), характеризующую объем облучения по изодозе не ниже нормировочной за пределами PTV и на внутреннюю часть (CI_{inner}), характеризующую объем облучения по изодозе не ниже нормировочной в пределах PTV.

При оценке дозиметрических планов радиотерапии для определения частей индекса конформности использовался набор инструментов в программном обеспечении Eclipse Countoring v 11.0, предназначенный для оконтуривания объемов облучения и дозолимитирующих структур. Дополнительные параметры позволили с большей информативностью

охарактеризовать понятие индекса конформности при объемном планировании. При этом, углы лучей и фильтров и их соотношения использовались для оптимизации охвата запланированного целевого объема и минимизации дозы на ипсилатеральное легкое, сердце и контралатеральную грудь. Неровный контур грудной стенки не всегда обеспечивал требуемую однородность графика изодозы в целевом объеме. В таком случае, когда было невозможно достичь соответствующего графика доз с использованием двух тангенциальных полей, сегментные поля были добавлены из-за необходимости лучшего покрытия дозы в мишени.

Следует также подчеркнуть, что гистограммы объема дозы создавались и оценивались в непосредственном сотрудничестве с медицинским физиком до тех пор, пока не был разработан совместный оптимальный индивидуальный дозиметрический план специального лечения для каждой пациентки. Сами дозиметрические параметры оценивались по гистограммам доза-объем, демонстрирующие кривые доз относительно облучаемого объема DVH (Рисунок 16).

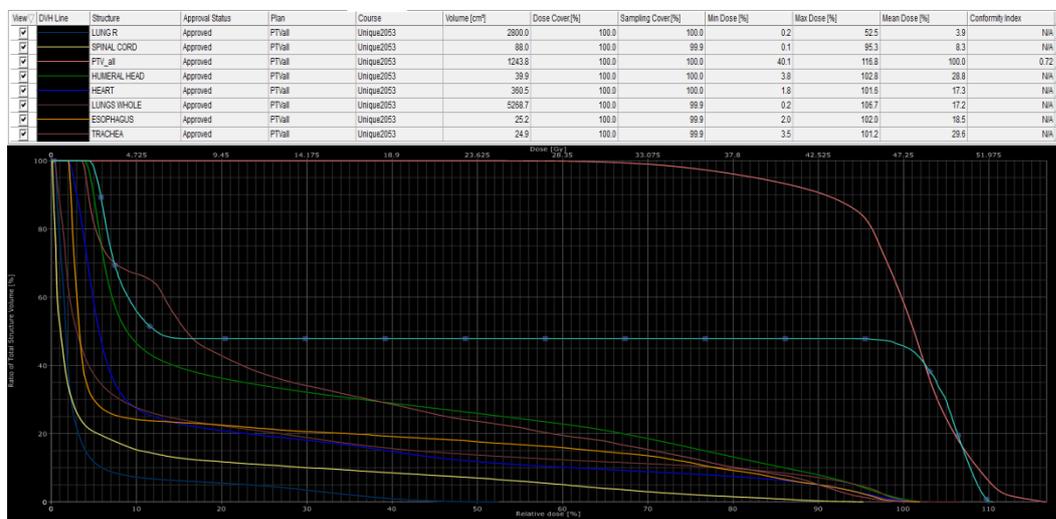


Рисунок 16. Дозиметрические параметры по кривым доза-объем (DVH) Как видно на рисунке 16 на оси X отражаются относительные и абсолютные значения суммарной очаговой дозы на различных структурах, обозначенных разными цветами. На оси Y показан относительный объем (в процентах) облучаемых структур.

Таким образом, ориентируясь на оси можно определить значение параметров для данного плана радиотерапии.

В таблице 7 представлены данные по индексу конформности по изодозам 95% и 100% у пациенток после правосторонней мастэктомии с и без установки тканевого экспандера.

Таблица 7. Данные по индексу конформности по изодозам 95% и 100% у пациенток РМЖ после правосторонней мастэктомии с и без установки тканевого экспандера.

| Тип операции | Параметр | N | Минимум | Максимум | Среднее | Средн экв. отклонение | |
|--------------------------------------|------------------------------------|----|---------|----------|---------|-----------------------|---------|
| Без тканевого экспандера 64 (55%) | Индекс конформности | 64 | 0,536 | 2,619 | 0,916 | 0,273 | P=0,284 |
| | Индекс конформности по 95% изодозе | 64 | 0,993 | 3,111 | 1,512 | 0,357 | |
| С тканевым экспандером 52 (45%) | Индекс конформности | 52 | 0,497 | 0,929 | 0,701 | 0,107 | |
| | Индекс конформности по 95% изодозе | 52 | 1,016 | 1,625 | 1,22 | 0,151 | |
| Без тканевого экспандера | CI outer | 64 | 0,033 | 1,979 | 0,383 | 0,257 | |
| | CI95 outer | 64 | 0,120 | 2,386 | 0,694 | 0,358 | |
| С тканевым экспандером | CI outer | 52 | 0,006 | 0,359 | 0,161 | 0,088 | |
| | CI95 outer | 52 | 0,072 | 0,773 | 0,38 | 0,152 | |
| Без тканевого экспандера | 95% (outer-inner) | 64 | 0,137 | 3,292 | 0,85 | 0,455 | |
| | mean (outer-inner) | 64 | 0,066 | 3,093 | 0,714 | 0,427 | |
| С тканевым экспандером | 95% (outer-inner) | 52 | 0,076 | 0,907 | 0,447 | 0,179 | |
| | mean (outer-inner) | 52 | 0,012 | 0,659 | 0,297 | 0,160 | |

Как видно из табличных данных (табл. 7) среднее значение CI95% и CI100% для пациенток после правосторонней мастэктомии без установленного

тканевого экспандера составило $0,92 \pm 0,27$ и $1,51 \pm 0,36$ соответственно ($n=64$), а для больных с установленным экспандером $0,7 \pm 0,1$ и $1,22 \pm 0,15$ соответственно ($n=52$).

В соответствии с рекомендациями, представленными в докладах Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU) N 50 и N 62 проводилась оценка лучевой нагрузки на сердце: параметр Heart Mean - средняя доза на сердце, контуры органа включали в себя границы перикарда, при этом, средняя доза на сердце не должна превосходить 25 Гр; оценка параметра Heart V30 < 46%, при котором суммарная доза равная 30 Гр не должна попадать на объем сердца, превышающий 46%.

Так же в объем оконтуривание сердца был включен перикард. Оценка лучевой нагрузки на легкие проводилась по трем параметрам: Lung L, Lung R, Whole Lungs. В Lung L и Lung R оценивалась средняя доза на левое и правое легкое соответственно, а в параметре Whole Lungs V20 < 30% оценивалась доза в объеме 30% от всего органа, при этом превышение отметки в 20 Гр считалось превышением лучевой толератности. В таблице 8 представлены данные по риску возникновения лучевого пульмонита в соответствии с предписаниями QUANTEC.

Таблица 8. Соответствие средних суммарных доз на легкое (правое, левое) с риском возникновения лучевого пневмонита.

| Лучевая нагрузка на легкое (Гр) | Риск возникновения пневмонита |
|--|--------------------------------------|
| Средняя доза 7 Гр | 5% |
| Средняя доза 13 Гр | 10% |
| Средняя доза 20 Гр | 20% |
| Средняя доза 27 Гр | 40% |

Современные системы планирования радиотерапии позволяют создавать индивидуальные планы облучения пациента, которые смогут удовлетворить требования к распределению поглощенной дозы в теле пациента.

2.2.5 Оценка качества проведенного лечения.

Через год после окончания курса радиотерапии, на контрольном осмотре врача радиотерапевта, пациенткам предлагалось прохождения опросника, целью которого было определение уровня качества жизни пациенток. Опросник является модифицированной версией опросников SF-36 и опросника BREAST-Q для оценки качества жизни пациенток РМЖ, прошедших комплексное лечение.

В опросник (табл. 9.) 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. Оценка врача также соответствовала 5-ти бальной системе и проводилась в соответствии с классификации поздних кожных реакций Киселевой Е.С. (табл. 10.) Для оценки конечного результата опросника суммировалась совокупность баллов, соответствующих ответам на вопросы, также к общей сумме добавлялась оценка эксперта относительно состояния кожных покровов и др.

Таблица 9. 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 нетрудоспособности |
| 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 |

Таблица 10. 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) |

Таблица 11. Результаты опросника «Качество проведенного лечения».

| Баллы | 9-17 | 18-26 | 27-35 | 36-39 | 40-45 |
|--------|---------------------|--------------------------------|-------------------|--------|---------|
| Оценка | неудовлетворительно | относительно удовлетворительно | удовлетворительно | хорошо | отлично |

В таблице 11 представлена градация конечных результатов опросника.

Таким образом, была проведена оценка пациенток, вошедших в исследовательскую группу.

2.3 Методика лечения.

Лечение пациенток проходило по методике 3D – конформного дистанционного облучения на современных медицинских линейном ускорителе фирмы Varian под контролем портальной визуализации. План радиотерапии, как правило, включал 5-6 тангенциальных полей с энергией фотона 6 МэВ.

Разовая очаговая доза 2 Гр применялась у пациенток РМЖ правосторонней локализацией без тканевого экспандера и 2,5 Гр - у пациенток с правосторонней локализацией РМЖ, но уже с установленным тканевым экспандером. Суммарная очаговая доза составила 50 Гр (25 фракций) по режиму стандартного фракционирования и 45 Гр (50 изоГр, 18 фракций) по режиму умеренного гиподифракционирования.

В качестве объемов облучения были выбраны CTV LN – клинический объем регионарных лимфоузлов на стороне поражения (шейно-надключичные, подмышечные лимфоузлы I-III групп); CTV – клинический объем, включающий мягкие ткани передней грудной стенки, имплантат (при наличии); PTV_ALL – планируемый объем облучения, формирующийся из двух клинических объемов (CTV) с отступом в 0,5 см. При этом, целевой объем PTV_ALL формируется в составе 95% изодозы.

2.3.1 Оценка выраженности ранних лучевых повреждений при проведении радиотерапии.

В процессе РТ пациенток больных РМЖ оценивались реакции со стороны кожи и сердца и легких. Оценка реакции кожи проводилась в соответствии с критериями шкалы RTOG.

Электрокардиография проводилась перед и в середине курса радиотерапии и, по данным первой ЭКГ оценивалось наличие или отсутствие изменений миокарда. При этом, первоначальные данные на ЭКГ отображались в виде изменения сердечного ритма (брадикардии, тахикардии, аритмии), нарушения водителя ритма (синусовые, эктопические), признаков измененной проводимости и реполяризации, ишемических изменений, функциональных изменений миокарда, а также неспецифических признаки нарушений электрических свойств миокарда. При повторном ЭКГ оценивалось

наличие/отсутствие выявленных ранее или приобретенных, в последующем, изменений в динамике.

Оценка лучевых повреждений легочной в процессе радиотерапии была нецелесообразной из за более позднего развития лучевых пульмонитов.

2.4 Статистическая обработка полученных результатов.

В нашей работе проводилась, преимущественно, оценка параметрических и непараметрических факторов, а также анализировались параметры планов радиотерапии. Оценивались различия в дозиметрическом распределении доз в пределах объема мишени и гомогенность этих доз в пределах мишени и, в целом, общая конформность этих планов. Кроме того, проводилась оценка и сравнение лучевой нагрузки на критические структуры (сердце, легкие, кожа) у пациенток РМЖ правосторонней локализацией с и без установленного тканевого экспандера.

Основными статистическими методами в исследовании являются однофакторный анализ со сравнением средних величин (t-Стюдента), ANOVA для оценки влияния более одного фактора, непараметрические варианты статистических тестов – тест Манна-Уитни, Вилкоксона, анализ корреляций.

При этом, окончательная оценка непосредственных результатов проведенного лечения по одному из вышеуказанных методов статистической обработки выполнялась с помощью специализированных профессиональных статистических программных пакетов StatSoft STATISTICA 8.0, IBM SPSS Statistics 20.0, MedCalc 19.5.1.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРАВОСТОРОННЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ.

Выборка исследования представлена 116 пациентками с диагнозом рак правой молочной железы. Количество пациенток, прооперированных методом подкожной радикальной мастэктомии с установкой тканевого расширителя составило 52 (44,83% n=116) человека, количество пациенток после радикальной мастэктомии без установки расширителя – 64 (55,17% n=116). В группе пациенток с установленным ТЭ 31 женщина (48,44% n=64) пролечена с применением стандартного режима фракционирования, а 33 пациентки (51,56%) - с применением умеренного гипофракционированного режима радиотерапии. Таким образом, нами было сформировано четыре группы исследуемых больных. Следует подчеркнуть, что перед проведением статистической обработки данных каждый параметр был оценен с применением критерия согласия Колмогорова-Смирнова, данные которого представлены в таблице 12. Таким образом, были определены параметры, подчиняющиеся закону нормального распределения.

Была проведена дозиметрическая оценка планов радиотерапии, рассчитанных медицинскими физиками на этапе подготовки пациента к радиотерапии. По данным плана 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). Кроме того оценивалась лучевая нагрузка на органы риска (сердце, легкие). В соответствии с рекомендациями QUANTEC, RTOG, среди них: средняя доза на сердце, включая перикард (Heart Mean), доза на сердце равная 20 Гр не превышает 46% от объема органа (HEART V30 < 46%), средние дозы в Гр в Лungs 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.

Таблица 12. Проверка распределения измеряемых параметров для проведения статистических тестов.

| Нулевая гипотеза | Значимость (p) | Решение нулевой гипотезы |
|---------------------------|----------------|--------------------------|
| Индекс конформности CI95% | 0,0001 | отклоняется |
| CI95% inner | 0,0001 | отклоняется |
| CI95% outer | 0,0001 | отклоняется |
| Treated volume 95% | 0,252 | принимается |
| PTV volume | 0,0001 | отклоняется |
| Heart mean | 0,036 | отклоняется |
| Heart V30 < 46% | 0,811 | принимается |
| Whole Lungs | 0,0001 | отклоняется |
| Lung R | 0,0001 | отклоняется |
| Lung L | 0,187 | принимается |

По данным таблицы 12 видно, что в результате проведения тестов по критерию Колмогорова-Смирнова к нормальному распределению относятся параметры, являющиеся статистически незначимыми ($p > 0,05$). Коэффициент p меньший или равный $0,05$ означает, что распределение параметра имеет статистически достоверное отличие от нормального распределения. Для проведения статистического анализа с параметрами не подчиненными закону Гаусса применялись непараметрические тесты, для нормально распределенных параметров использовались тесты для параметрических параметров.

Сравнение CI по 95% изодозе проводилось на основании фактора наличия тканевого экспандера у пациенток РМЖ правосторонней локализации (рис. 17).

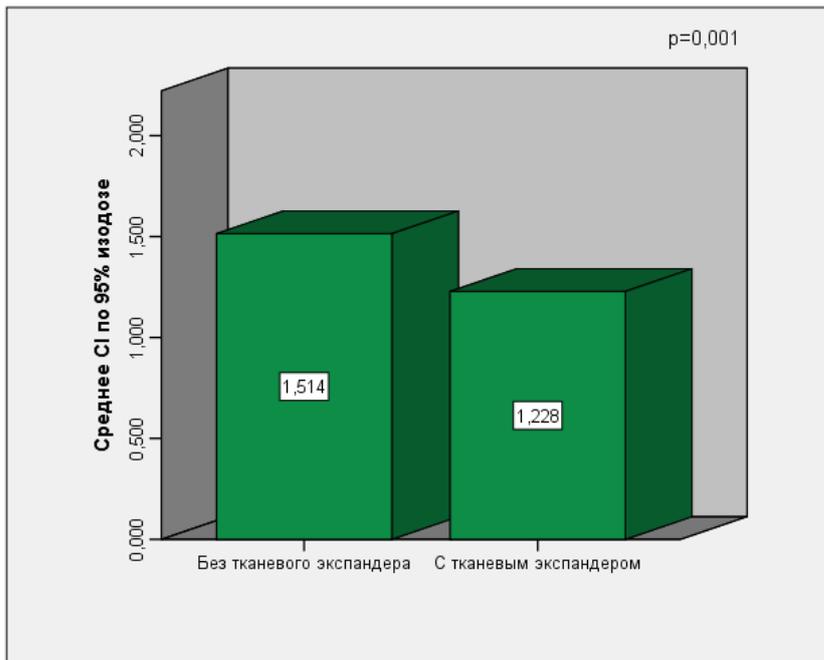


Рисунок 17. Различия средних величин индекса конформности по 95% изодозе у пациенток с правосторонней локализацией РМЖ с и без установленного тканевого экспандера.

Установлено, что наличие экспандера у пациенток с правосторонней локализацией связано с оптимальным планом РТ. Среднее значение индекса конформности по 95% изодозе при наличии установленного ТЭ приближается к $1,12 \pm 0,15$ ($n=64$). Без установленного ТЭ среднее значение CI по 95% изодозе приближается к $1,51 \pm 0,35$. ($n=52$ $p=0,001$). Полученные значения CI соответствуют нормировкам 52 доклада ICRU и являются допустимыми при планировании радиотерапии. Однако 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: CI inner и CI outer, в сумме составляющие CI. На рисунке 18 приведены данные, характеризующие различия CI inner в зависимости от наличия или отсутствия ТЭ.

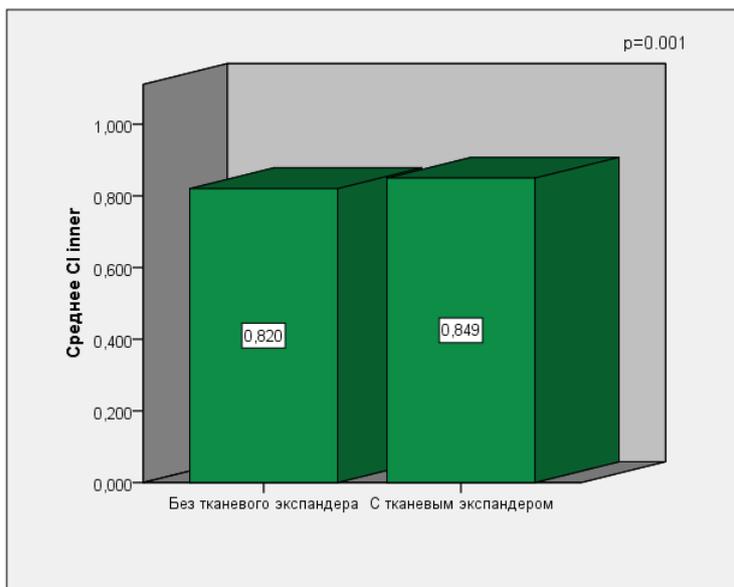


Рисунок 18. Различия средних значений показателей CI inner у пациенток с правосторонней локализацией РМЖ.

По данным рисунка 18, первоначально можно прийти к выводу о несущественном различии 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 ($n=64$) – $0,849 \pm 0,005$. Однако при сравнении двух независимых выборок с помощью критерия Стьюдента получен р уровень значимости, равный 0,001, что указывает на достоверные различия по данному фактору. Так же был оценен параметр CI outer (рис. 19).

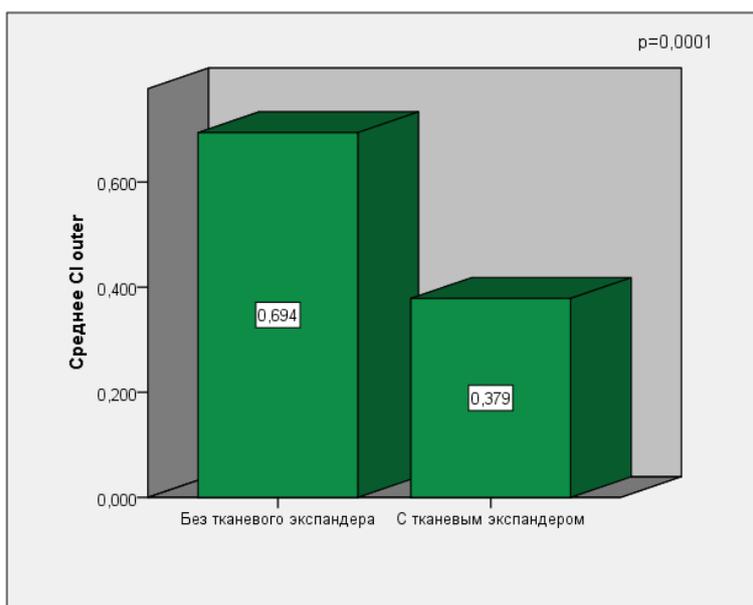


Рисунок 19. Различия средних значений CI outer у пациенток с правосторонней локализацией РМЖ.

По данным рисунка 20 видны более существенные различия между группами пациенток по CI outer. 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.

Также было оценено влияние наличия или отсутствия тканевого экспандера на общий объем облучения, ограниченный 95% изодозой и различия в объеме планируемого объема облучения – PTV. На рисунке 20 изображены данные по анализу зависимости общего объема облучения.

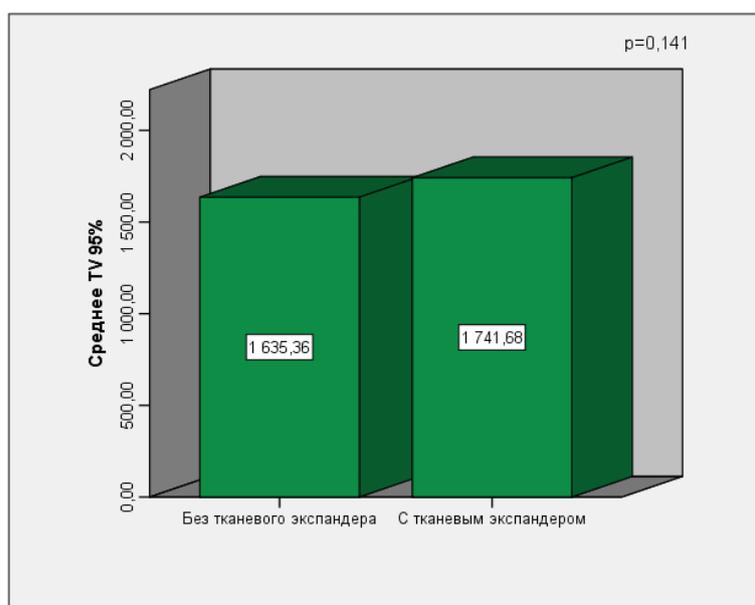
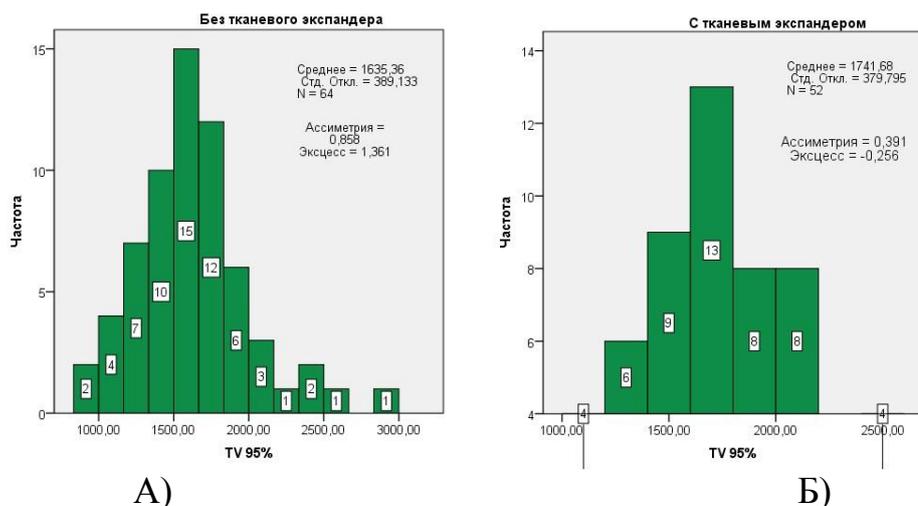


Рисунок 20. Различия в среднем объеме (Treatment Volume) у пациенток с правосторонней локализацией РМЖ с и без ТЭ.

Как следует из рисунка 20, при установке ТЭ средние значения объема облучения по 95% изодозе – 1699 мл^3 превалируют над таковыми, у пациенток, без ТЭ – 1619 мл^3 , что может быть объяснено объем образующим компонентом ТЭ, однако при сравнении средних значений по одному независимому фактору установлена недостоверность различий ($p=0,343$). Отсутствие достоверного значения р-критерия связано с левосторонней асимметричностью распределения у группы пациенток без ТЭ из ТЭ, а также с единичными

выбросами, искажающими среднее значение TV в большую сторону у пациенток с ТЭ (рис. 21а, б).



А) Б)
Рисунок 21. Распределение объема облучения по 95% изодозе у пациенток РМЖ правосторонней локализации без ТЭ (А), у пациенток с ТЭ (Б).

Данные, представленные на рисунке 21(а, б), косвенно свидетельствуют о том, что при облучении пациенток без ТЭ достаточно большая часть 95% изодозы может располагаться вне объема PTV, что приводит к переоблучению рядом лежащих тканей и органов риска.

При оценке различий дозиметрических параметров у пациенток двух основных групп также учитывались общие объемы PTV с нормировкой по 95% изодозе (рис. 22).

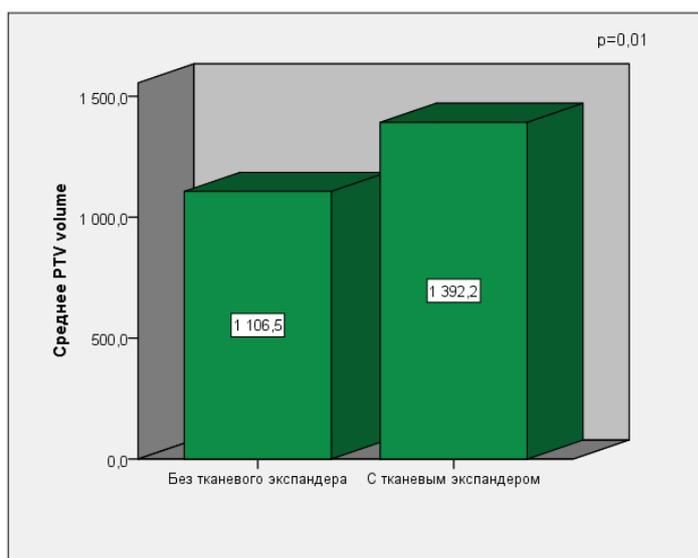


Рисунок 22. Различия в объемах PTV по 95% изодозе у пациенток с правосторонней локализацией РМЖ с и без ТЭ.

По данным рисунка 22 видно, что средний объем PTV у пациенток РМЖ без ТЭ равен $1106,5 \pm 81$ мл³, а для пациенток с ТЭ средний объем составил $1392,2 \pm 81$ мл³ ($p=0,01$). В данной ситуации видно, что наличие ТЭ достоверно влияет на объем PTV, так как эндопротез полностью в него включается.

3.1 Лучевая нагрузка на органы риска.

Оценка лучевой нагрузки на органы, чувствительные к ионизирующему излучению, является важной составляющей дозиметрической оценки планов радиотерапии, так как превышение толерантных доз может приводить к снижению функциональности органа в будущем или даже полной её утрате. Жизненно важными критическими органами при облучении пациенток РМЖ являются сердце и легкие. В качестве параметров, исследуемых при дозиметрической оценке выбраны средняя доза на сердце, включая перикард (Heart Mean), доза на сердце равная 20 Гр не превышает 46% от объема органа (Heart V30 < 46%), средние дозы в Гр/еях 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.

Данные по оценке средних значений доз на сердце (Heart Mean) приведены на рисунке 23.

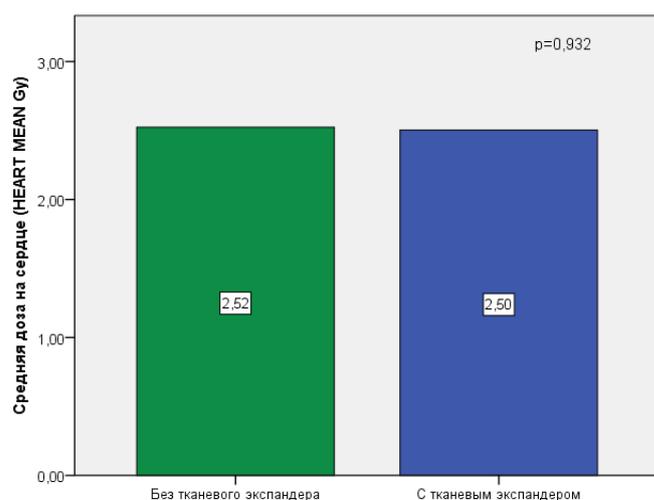


Рисунок 23. Различия в средних дозах на сердце у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без ТЭ.

Как видно, по данным рисунка 23 средние дозы на сердце в обеих когортах пациенток практически одинаковы. 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. Кроме того, средние дозы на сердце остаются в пределах толерантных (QUANTEC). На рисунке 24 представлены данные по относительной нагрузке на сердце.

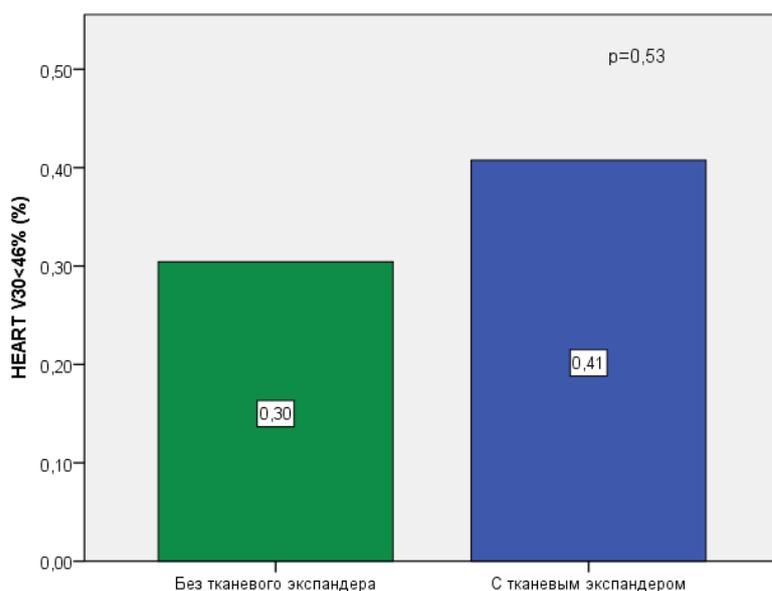


Рисунок 24. Различия в показателях лучевой нагрузки на сердце по параметру Heart V30 < 46% у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без ТЭ.

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. По данным рисунка 24, видно, что 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 ($p=0,53$). Также при видимой тенденции к облучению большего объема сердца у пациенток с ТЭ, общий объем на который подводится доза 20 Гр не превышает 1%, что является нормой.

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. На рисунке 25 приведены данные по оценке лучевой нагрузки на правое легкое (LUNG R).

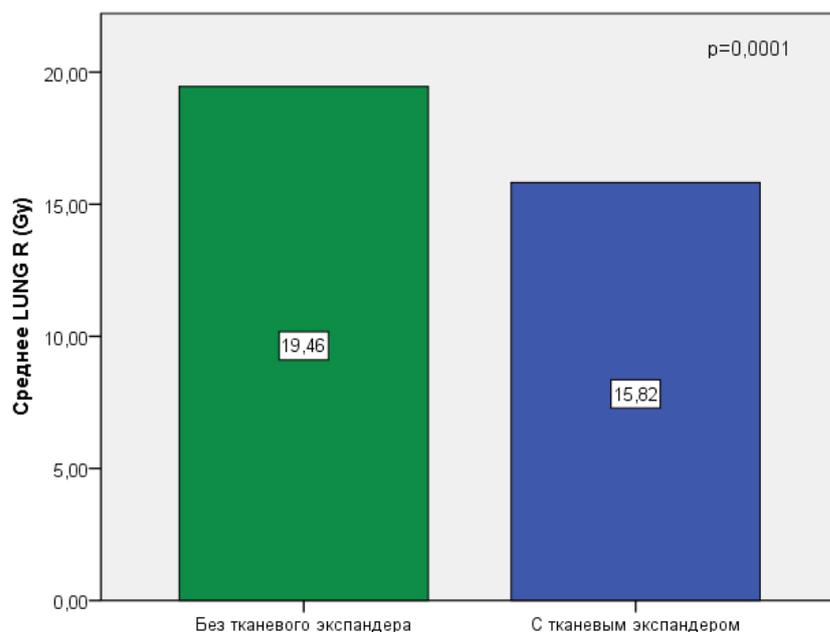


Рисунок 25. Различия в средних значения суммарных поглощенных доз на правое легкое по параметру LUNG R у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без ТЭ.

По данным рисунка видно, что у пациенток РМЖ без ТЭ средние дозы на правое легкое составляют $19,46 \pm 0,9$ 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. Данное предположение находит подтверждение при анализе корреляционной зависимости, представленном в таблице 13.

Таблица 13. Корреляция CI95% outer и LUNG R у пациенток РМЖ правосторонней локализации.

| | | | CI95% outer | LUNG R (Gy) |
|--|-------------|------------------------|--------------|--------------|
| | CI95 outer | Коэффициент корреляции | 1,000 | 0,205 |
| | | Знач. (двухсторонняя) | - | 0,027 |
| | LUNG R (Gy) | Коэффициент корреляции | 0,205 | 1,000 |
| | | Знач. (двухсторонняя) | 0,027 | - |

По данным таблицы 13 просматривается слабая, но достоверная положительная зависимость между величиной CI95 outer и средней дозой на правое легкое ($r=0,205$ $p=0,027$).

На рисунке 26 представлены данные по различиям средних величин суммарных поглощенных доз на левое легкое.

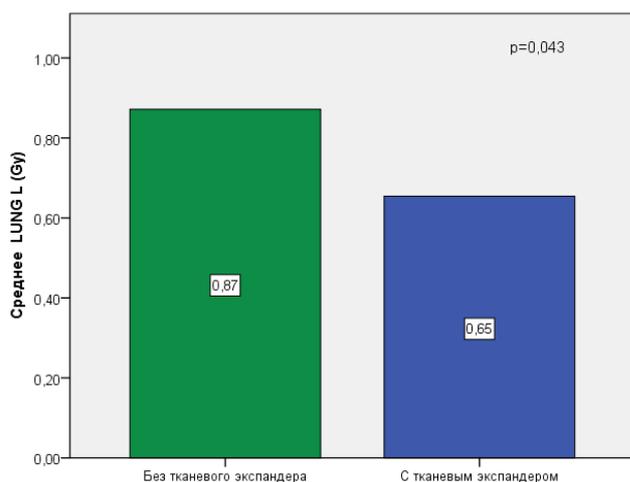


Рисунок 26. Различия средних значений суммарных поглощенных доз на левое легкое (LUNG L) у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без ТЭ.

Как видно из данных рисунка 26 наличие тканевого экспандера также влияет на суммарную дозу, поглощенную левым легким за курс РТ. Средняя суммарная доза у пациенток РМЖ без установленного ТЭ составила 0,87 Гр и 0,65 Гр у пациенток с установленным ТЭ ($p=0,043$). На рисунке 27 представлены данные, характеризующие долю (%) общего объема обоих легких, суммарная поглощенная доза которого составила 20 Гр. Толерантным порогом для данного параметра является суммарная доза 20 Гр, которая не должна превышать объем, равный 30% от общего объема двух легких.

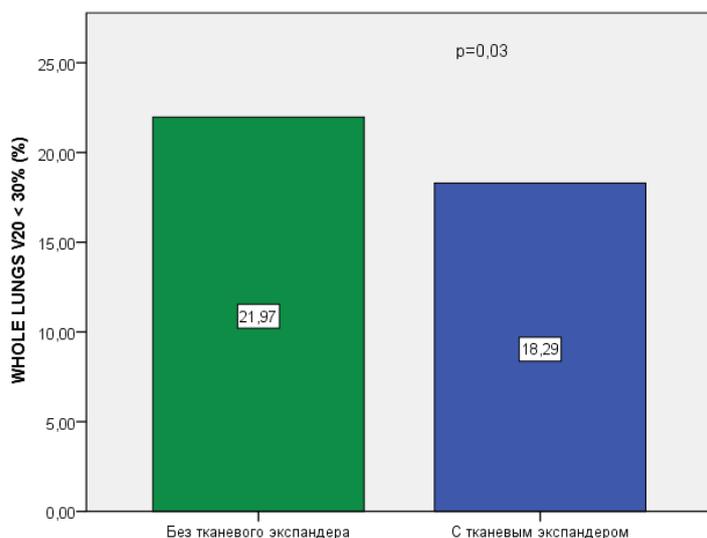


Рисунок 27. Различия нагрузки на суммарный объем легких (Whole Lungs V20 < 30%) у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без ТЭ.

По данным рисунка 27 видно, что у пациенток РМЖ без ТЭ параметр Whole Lungs V20 < 30% составил 21,97 %, а при облучении пациенток с ТЭ – 18,29% ($p=0,03$).

3.2 Сравнительная оценка выраженности ранних лучевых повреждений.

В процессе радиотерапии пациенток во всех группах регистрировались лучевые реакции, а именно оценка выраженности реакций со стороны кожных покровов, изменения со стороны контрольных исследований ЭКГ, ЭХО-КГ (у пациенток с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом).

Градация степеней лучевого эпидермита проводилась в соответствии с определениями RTOG. На рисунке 28 приведено распределение пациенток РМЖ после завершения курса РТ в соответствии со степенями лучевого эпидермита.

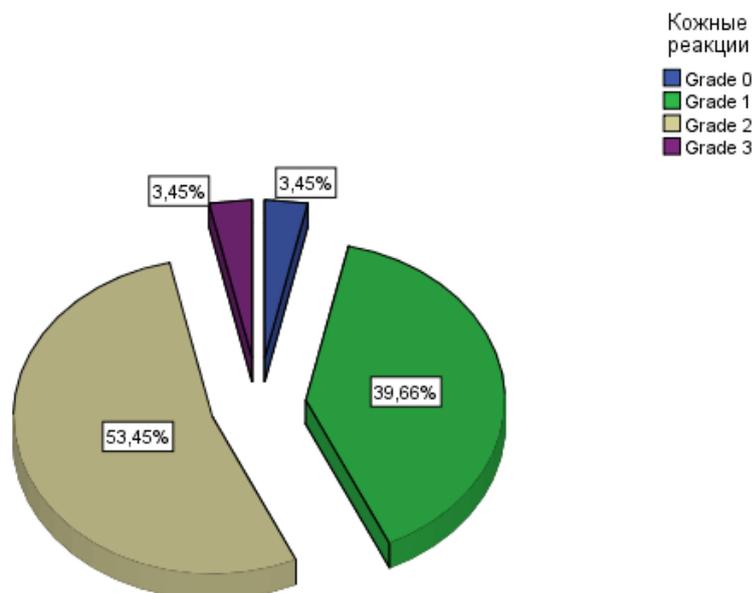


Рисунок 28. Распределение степеней лучевых эпидермитов у пациенток РМЖ в различных группах.

Как видно из данных рисунка 28 53,45% (62 человека) на момент окончания радиотерапия имели клиническую картину лучевого эпидермита II степени; у 46 пациенток (39,65%) развилась картина лучевого эпидермита I степени; у 4 больных (3,45%) отсутствовали проявления эпидермита, и ещё у 4 человек (3,45%) развился лучевой эпидермит III степени (n=116).

Для более подробного анализа распределения степеней лучевого эпидермита, проведено сравнение по фактору разовой очаговой дозы. На рисунке 29 представленные данные по распределению степеней лучевого эпидермита у пациенток, проходивших лечение со стандартным режимом фракционирования – 2 Гр 5 дней в неделю.



Рисунок 29. Распределение степеней кожных реакций у пациенток РМЖ со стандартным режимом фракционирования.

Как видно из рисунка 29, основную массу лучевых эпидермитов составляют лучевые повреждения I степени 41,18% (21 больных) и II степени - 45,1% (23 больных). Также выявлено 4 (7,84%) пациентки, у которых отсутствуют признаки лучевого эпидермита, а у 3 (5,88%) отмечено тяжелое течение эпидермита (III степень).

На рисунке 30 продемонстрировано распределение степеней лучевого эпидермита у пациенток, проходивших лечение с умеренным гипофракционированным режимом – 2,5 Гр 5 дней в неделю.



Рисунок 30. Распределение степеней кожных реакций у пациенток РМЖ с гипофракционированным режимом.

Как следует из данных рисунка 30, преобладающее количество случаев лучевого эпидермита к окончанию лечения расценено как I и II степени – 63,08% (41 больных) и 35,38% (23 больных) соответственно (n=65). У одной пациентки выявлен лучевой эпидермит III степени. Для выявления достоверности различий проведен тест хи-квадрат Пирсона ($p=0,19$).

Для оценки влияния тканевого экспандера на выраженность кожных реакций у пациенток РМЖ правосторонней локализации с ТЭ и без ТЭ проведен сравнительный корреляционный анализ (табл. 14).

Таблица 14. Таблица сопряженности степеней лучевого эпидермита и факта наличия или отсутствия ТЭ А). Критерий Хи-квадрат Пирсона у пациенток I и II групп Б).

А)

| | | | 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 |

Б)

| | Значение | Асимптотическая значимость (2-сторонняя) |
|--------------------|----------|--|
| Хи-квадрат Пирсона | 23,701 | 0,0001 |

Из таблицы 14 видно, что у пациенток с ТЭ чаще встречаются явления лучевого эпидермита 1 степени, в то время как у больных без ТЭ, развился лучевой эпидермит 2 степени (Хи-квадрат Пирсона 23,701 $p=0,0001$). Такая зависимость объясняется параметром CI95 outer, рассмотренным ранее. Данные, в таблице 15 характеризуют корреляционный анализ выраженности кожных реакций и параметра CI95 outer.

Таблица 15. Корреляция Спирмена между кожными реакциями и CI95 outer

| | | | |
|----------------|------------------------|----------------|---------------|
| | | Кожные реакции | CI95 outer |
| Кожные реакции | Коэффициент корреляции | 1,000 | 0,767 |
| | Знач. (двухсторонняя) | - | 0,0001 |
| CI95 outer | Коэффициент корреляции | 0,767 | 1,000 |
| | Знач. (двухсторонняя) | 0,0001 | 0 |

По данным таблицы 15 видно, что между двумя параметрами существует сильная положительная корреляционная связь ($r=0,767$; $p=0,0001$), свидетельствующая о значительном влиянии параметра CI95 outer на выраженность кожных реакций. В таблице 16 представлены данные взаимосвязи среднего минимального значения параметра CIouter по 95% изодозе с выраженностью ранних лучевых повреждений кожи у пациенток РМЖ правосторонней локализации с и без установленного тканевого экспандера.

Таблица 16. 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 |

При проведении радиотерапии у пациенток с установленным тканевым экспандером не было выявлено случаев с острым лучевым эпидермитом выше Grade 2, при этом минимальное значение CIouter95, при котором развивался эпидермит равнялось 0,372. У пациенток без установленного ТЭ в 4 случаях развился лучевой эпидермит Grade 3, при этом минимальное значение CIouter95

соответствовало 0,942 (табл. 16). Подобная тенденция позволяет нам опираться на $CI_{outer95}$ как на предиктор выраженности острого лучевого эпидермита и, таким образом, ориентироваться на данный параметр при оптимизировании плана радиотерапии на этапе подготовки пациентки к лечению. В качестве критического значения $CI_{outer95}$ выбрано 1. В случае превышения этого параметра рекомендовано пересмотреть дозиметрический план радиотерапии. При невозможности физической оптимизации плана радиотерапии оптимальным вариантом был бы отказ от режима умеренного гипофракционирования в пользу стандартного режима с РОД 2Гр. В таблице 17 представлены данные по поздним изменениям кожи, оцененным спустя год после облучения.

Таблица 17. Распределение пациенток РМЖ по поздним реакциям кожи.

| Поздние изменения кожи | Отсутствуют признаки | Гиперпигментация, небольшой фиброз, слабовыраженная атрофия (I степень) | Телеангиоэктазия, умеренная атрофия кожи, фиброз (II степень) |
|-------------------------------|-----------------------------|--|--|
| Общее (n=116) | 77(66,4%) | 35(30,2%) | 4(3,4%) |
| Без ТЭ (n=64) | 41(64,1%) | 20(31,2%) | 3(4,7%) |
| С ТЭ (n=52) | 36(69,2%) | 15(28,8%) | 1(2%) |
| P | 0,6 | 0,6 | 0,6 |

По данным таблицы 17 видно, что у 77 пациенток (66,4%, n=116) обеих подгрупп отсутствовали признаки поздних лучевых изменений. Из них 41 (64,1%, n=64) пациентки без установленного ТЭ и у 36 (69,2%, n=52) пациентки с ТЭ. Явления гиперпигментации, слабо выраженного фиброза и атрофии (I степень поздних лучевых изменений по Киселевой Е.С.) были выявлены у 35 больных (30,2%, n=116). При этом, 20 (31,2%, n=64) из них были без тканевого экспандера, а 15 (28,8%, n=52) больных - с установленным тканевым экспандером. Явления поздних лучевых повреждений II степени (телеангиоэктазии, умеренная атрофия кожи, фиброз) отмечены у 4 (3,4%,

n=116) женщин. Среди них 3 (4,7%, n=64) человека без ТЭ и у одной (2%, n=52) пациентки был установлен ТЭ. При проведении теста χ^2 Пирсона не выявлено статистически значимой взаимосвязи с фактором наличия эндопротеза ($p > 0,05$).

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, связанные с метаболическими нарушениями проводимости сердечной ткани, как следствие органических заболеваний или проведенной химиотерапии, нарушения ритма, не являющиеся противопоказаниями к проведению радиотерапии, признаки органических изменений электрической активности сердца, признаки перегрузки отделов сердца. На рисунке 31 представлены данные по ЭКГ до начала радиотерапии.

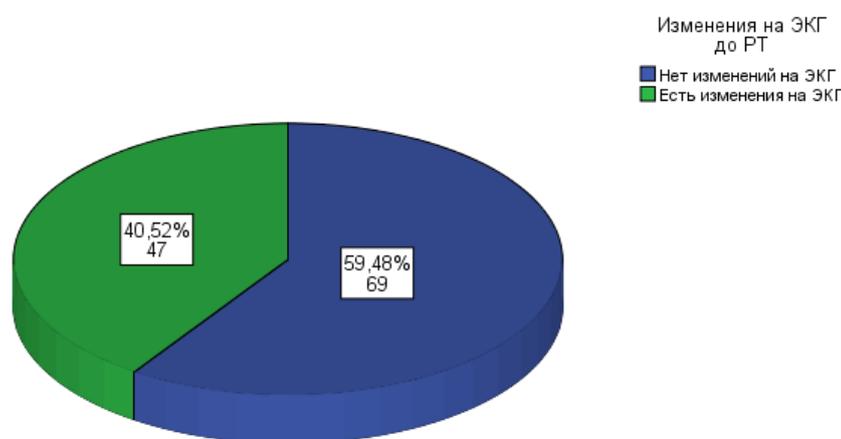


Рисунок 31. Общее распределение пациентов с изменениями на ЭКГ и без изменений до начала лечения.

По данным рисунка 31 видно, что 69 больных (59,48%) не имели каких либо отклонений на электрокардиограмме, у 47 пациенток (40,52%) отмечались возможные отклонения на ЭКГ (n=116). Для оценки влияния сопутствующей

ССС патологии на отклонения на ЭКГ проведен тест хи-квадрат Пирсона (табл. 18).

Таблица 18. Взаимосвязь показателей ЭКГ до начала лечения с сердечно-сосудистой патологией.

| Параметр | Нет ССС патологии | Есть ССС патология | Значимость |
|-----------------------|-------------------|--------------------|--|
| Нет изменений на ЭКГ | 53 | 16 | P = 0,827 Хи-квадрат 0,084 N=116 |
| Есть изменения на ЭКГ | 35 | 12 | |

Как следует из таблицы 18 связь с изменениями на ЭКГ до начала лечения с сердечно-сосудистой патологией не была подтверждена, что может означать причастность иных факторов к частоте отклонений на ЭКГ.

Далее на ЭКГ фиксировались изменения в динамике (рис. 32), за которые принимались только отрицательные изменения. Если по данным ЭКГ изменений не наблюдалось либо наблюдалась положительная динамика, то в таком случае ставилась отметка «нет изменений в динамике».

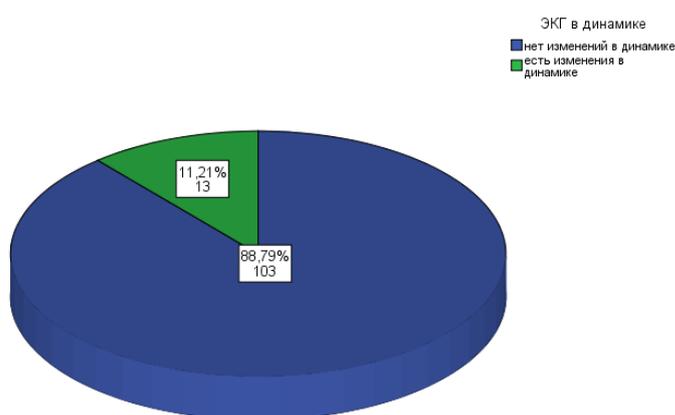


Рисунок 32. Общее распределение пациенток с изменениями на ЭКГ в динамике.

По данным рисунка 32 видно, что отрицательная динамика по данным повторных регистраций в процессе радиотерапии отмечалась 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. В таблице 19 представлены данные взаимосвязи между ЭКГ до начала радиотерапии и повторными ЭКГ.

Таблица 19. Взаимосвязь показателей ЭКГ до начала лечения с изменениями в динамике.

| Параметр | нет изменений в динамике | есть изменения в динамике | Значимость |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|--|
| Нет изменений на ЭКГ | 59 | 10 | P = 0,174 Хи-квадрат 1,848 N=116 |
| Есть изменения на ЭКГ | 44 | 3 | |

Как следует из данных таблицы 19 взаимосвязь между инициальной ЭКГ и повторными исследованиями незначима (p=0,174). Также не выявлено взаимосвязи между ЭКГ в динамике и РОД (табл. 20).

Таблица 20. Взаимосвязь показателей ЭКГ в динамике с режимом фракционирования у пациенток РМЖ правосторонней локализации.

| Параметр | РОД 2 Гр | РОД 2,5 Гр | Значимость |
|---------------------------|----------|------------|--|
| нет изменений в динамике | 45 | 58 | P = 0,866 Хи-квадрат 0,028 N=116 |
| есть изменения в динамике | 6 | 7 | |

Фактор наличия ТЭ у пациенток РМЖ правосторонней локализации также не оказал существенного влияния на частоту выявления отрицательной динамики по данным повторных ЭКГ в процессе курса радиотерапии (табл. 21).

Таблица 21. Взаимосвязь показателей ЭКГ в динамике с режимом фракционирования у пациенток РМЖ правосторонней локализации.

| Параметр | Нет ТЭ | Есть ТЭ | Значимость |
|---------------------------|---------------|----------------|---------------------------------------|
| нет изменений в динамике | 60 | 43 | P = 0,06 Хи-квадрат 3,525 N=116 |
| есть изменения в динамике | 4 | 9 | |

При исследовании результатов оценки фракции выброса (ФВ) левого желудочка при проведении ЭХО-КГ за отрицательную динамику было принято снижение ФВ ниже 50%. Следует подчеркнуть, что среди пациенток, прошедших курс радиотерапии не было выявлено отрицательной динамики со стороны фракции выброса левого желудочка.

Через 12 месяцев после завершения курса радиотерапии, на контрольном осмотре, больным предлагалось пройти опросник качества жизни (табл. 22).

Таблица 22. Результаты проведения опросника качества жизни у пациенток РМЖ.

| Вид операции \ баллы | 2 Гр | 2,5 Гр | p |
|-----------------------------|-------------|---------------|----------|
| С ТЭ (n=52) | 30,7(n=20) | 31(n=32) | 0,6 |
| Без ТЭ (n=64) | 29(n=31) | 28,5(n=33) | 0,9 |
| p | 0,001 | 0,001 | |

В таблице 22 представлены данные результатов опросника у пациенток РМЖ, набранных в исследование (n=116). Выявлено, что среднее значение результатов опросника у пациенток с установленным тканевым экспандером (n=52) и пролеченным по стандартному режиму (n=20) составило 30,7 баллов, а у пациенток в подгруппе гипофракционированного режима (n=32) средний балл равен 31, при этом разница между подгруппами оказалось статистически незначимой (p=0,6). В группе пациенток без установленного тканевого экспандера (n=64), больные, прошедшие курс радиотерапии с РОД 2Гр (n=31)

набрали, в среднем, 29 баллов, а пациентки из подгруппы гипофракционирования (РОД=2,5Гр; n=33), в среднем набрали 28,5 баллов, при этом разница между подгруппами также оказалась статистически незначимой. Однако при анализе пациенток с и без ТЭ определено, что в среднем, согласно результатам опросника, у пациенток с установленным ТЭ качество жизни было несколько выше, что подтверждается статистической достоверностью ($p=0,001$). В целом, более высокое качество жизни у пациенток с ТЭ, объясняется относительно высокой удовлетворенностью результатами лечения и психологическим благополучием.

За время наблюдения больных до момента завершающего этапа реконструкции молочной железы не было выявлено случаев локорегионарного рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Рак молочной железы это наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин с более чем 1000000 новых случаев ежегодно (по данным ВОЗ). Лечение данной категории больных требует усилий множества специалистов и немало материальных затрат.

В России рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения и составляет 20,9%. По данным статистики в 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 70682 новых случаев рака молочной железы и, при этом стандартизованный показатель среднегодового темпа прироста заболеваемости раком молочной железы составил 1,97% [6].

В наши дни отмечается увеличение частоты органосохраняющих операций и радикальная мастэктомия остается одним из основных методов лечения при наличии противопоказаний к проведению радикальной резекции молочной железы, что, в конечном итоге, оказывается для женщины тяжелой психоэмоциональной травмой. Также вместе с ростом выживаемости растет и число инвалидизированных в ходе ракадикального лечения женщин [3].

Как известно, одним из наиболее распространенных методов реконструкции молочной железы после радиальной мастэктомии является двухэтапная операция с установкой тканевого расширителя на первом этапе и его замена на постоянный имплант на втором этапе [7, 15].

При этом, после мастэктомии с первым этапом реконструкции, при наличии показаний, проводится адьювантная дистанционная радиотерапия, которая является важным компонентом комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы, повышающим локо-региональный контроль опухолевого процесса, а также и выживаемость пациенток [5]. Однако отмечено, что проведение радиотерапии у пациенток с установленным тканевым расширителем, негативно влияет на результаты реконструкции, увеличивая вероятность развития отсроченных осложнений в виде капсульных контрактур различных степеней тяжести, протрузий и т.п [27, 28, 42, 44, 98]. В

то же время, несмотря на это обстоятельство, наличие тканевого расширителя не является прямым противопоказанием к проведению радиотерапии.

В настоящее время, больным РМЖ после мастэктомии по клиническим показаниям на этапе лучевого лечения проводят курс радиотерапии в дозе 46–50 Гр за 23–25 фракций в соответствии со следующими показаниями на следующие анатомические области:

– при поражении 1–3 лимфоузлов – на мягкие ткани передней грудной стенки +/- «буст» на область послеоперационного рубца в дозе 10 Гр за 5 фракций, над-/подключичную зону, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы, любую часть подмышечной области (как зону риска) (РТ можно не проводить пациенткам с 1 пораженным лимфатическим узлом при отсутствии факторов высокого риска рецидива опухоли);

– при pN0, размере опухоли >5 см – на мягкие ткани передней грудной стенки + зоны лимфооттока;

– при pN0, размере опухоли <5 см и наличии опухолевых клеток на расстоянии <1 мм от края резекции – рассмотреть проведение ЛТ на мягкие ткани передней грудной стенки + зоны лимфооттока [34].

В нашей работе выборка исследования представлена 116 пациентками с диагнозом рак правой молочной железы IIВ – IIIС стадий заболевания, после мастэктомии с и без установленного тканевого экспандера, прошедших специальное лечение в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ в периоды 2012-2019 годы. Среди них количество пациенток, прооперированных методом подкожной радикальной мастэктомии с установкой тканевого расширителя составило 52 (44,83% n=116) человека, количество пациенток после радикальной мастэктомии без установки расширителя – 64 (55,17% n=116). В группе пациенток с установленным ТЭ 31 (48,44% n=64) пролечено с применением стандартного режима фракционирования, а 33 пациентки (51,56%) - с применением гипофракционированного режима радиотерапии.

При этом, из них – соответственно, IIВ стадия заболевания отмечалась у 61 больного (52,6%), IIIА – у 29 (25%), IIIВ – 8 (6,9%) и IIIС – у 18 человек

(15,5%). Таким образом, у большинства больных 61 (52,6%) была IIВ стадия, а наименьшее количество случаев 8 (6,9%) отмечено в группе пациенток IIIВ стадии. В общем, средний возраст исследуемых женщин (n=116) с правосторонней локализацией РМЖ составил $52,43 \pm 11,3$ лет.

В зависимости от типа хирургического лечения и разовой очаговой дозы (РОД) радиотерапии было сформировано 2 группы пациентов, из которых, в свою очередь, в каждой также было выделено 2 подгруппы больных с различными методиками проведения адъювантного радиотерапевтического лечения.

При этом, I группу составили 64 пациентки после правосторонней радикальной мастэктомии с последующим курсом адъювантной 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).

В тоже время, 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 адъювантной радиотерапии с подведенной суммарной очаговой дозой (СОД) 50 Гр. Также, как и в I группе исследуемых больных было выделено 2 подгруппы пациенток с различными (но аналогичными с I группой) методиками проведения адъювантного радиотерапевтического лечения. Так, во IIA подгруппе, состоящей из 20 человек, был проведен курс адъювантной радиотерапии в стандартном режиме фракционирования (РОД 2 Гр), в то время, как во IIB подгруппа (32 пациентки) курс адъювантной радиотерапии был уже реализован в режиме гипофракционирования (РОД 2,5 Гр).

Анализ и обработка результатов лечения проводились с помощью специализированного программного обеспечения статистического приложения

для медицинских и научных работ с использованием приложения StatSoft STATISTICA 8.0, IBM SPSS Statistics 20.0, MedCalc 19.5.1.

Облучение проводилось в соответствии с рекомендациями QUANTEC, касающимися дозовых нагрузок на критические органы и ткани. Лечение осуществлялось на современных радиотерапевтических медицинских ускорительных комплексах: «Varian 2100 C/D» и «Varian Unique 2053».

В проведенном исследовании среднее значение индекса конформности по 95% изодозе при наличии установленного ТЭ приближается к $1,12 \pm 0,15$ (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). В целом, полученные значения CI соответствуют требованиям, представленным в докладе 52 Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU) и являются вполне допустимыми при планировании радиотерапии. При этом, 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).

Также выявлены существенные различия между группами пациенток по CI outer. Так, у пациенток РМЖ правосторонней локализации с ТЭ данный параметр составил $0,379 \pm 0,15$, тогда как у пациенток без ТЭ – $0,694 \pm 0,35$ (p=0,0001).

В то же время, следует отметить, что различия в средних значениях объема облучения (TV) по 95% изодозе – 1699 мл^3 у пациенток с ТЭ и 1619 мл^3 у пациенток без ТЭ, оказались статистически недостоверными (p=0,343). При этом значения объема PTV по 95% изодозе - PTV у пациенток РМЖ без ТЭ равен $1106,5 \pm 81 \text{ мл}^3$, а для пациенток с ТЭ средний объем составил $1392,2 \pm 81 \text{ мл}^3$ (p=0,01), оказались статистически достоверными.

В процессе работы разработана модифицированная модель индекса конформности, позволяющая более детально оценить дозиметрический план радиотерапии и предусмотреть превышение лучевой нагрузки на органы риска. В качестве ключевого параметра разработанной модели был принят CI outer,

характеризующий степень распространения терапевтических доз за пределы объема РТВ.

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 Гр в легких 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 этом, данные однофакторного анализа показали, что у пациенток с ТЭ средние значения дозы на сердце составили $2,52 \pm 0,5$ Гр, а у пациенток с ТЭ, соответственно $2,5 \pm 0,5$ Гр. ($p=0,932$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие эндопротеза не влияет на средние дозы на сердечную ткань при применении гипофракционированной методике.

Также не отмечались признаки клинической манифестации лучевых пульмонитов в процессе радиотерапии.

При оценке ранних лучевых повреждений со стороны кожных покровов было выявлено, что наличие тканевого экспандера имеет значения для риска развития лучевого эпидермита. Установлено, что у пациенток с ТЭ, чаще встречаются явления лучевого эпидермита 1 степени, в то время как у больных без ТЭ, лучевой эпидермит 2 степени (RTOG) (Хи-квадрат Пирсона 23,701 $p=0,0001$).

В ходе исследования установлена взаимосвязь между выраженностью ранних лучевых эпидермитов и средним минимальным значением параметра CI outer. Установлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью эпидермита и величиной CI outer ($p=0,001$). Так, при значении CI outer, равном 0,942, у больных развивались лучевые эпидермиты III степени (RTOG). 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 гипофракционирования, однако при этом возможно применение традиционного режима.

Касательно поздних лучевых изменений кожи было выявлено, что ни режим фракционирования, ни факт наличия или отсутствия эндопротеза не влияли на их выраженность, что подкреплено результатами теста Хи-квадрат Пирсона ($p = 0,6$).

Через 12 месяцев после завершения курса радиотерапии, на контрольном осмотре, больным предлагалось пройти опросник качества жизни. При анализе пациенток с и без ТЭ выявлено, что в среднем, согласно результатам опросника, у пациенток с установленным ТЭ качество жизни было несколько выше, что подтверждается статистической достоверностью ($p=0,001$). В целом, более высокое качество жизни у пациенток с ТЭ, объясняется относительно высокой удовлетворенностью результатами лечения и психологическим благополучием.

Стоит отметить, что в процессе наблюдения не было выявлено случаев локорегионарного рецидивирования со сроком наблюдения 12 месяцев.

С учетом полученных результатов проведенного исследования следует отметить, что обязательным фактором перед проведением лучевого лечения пациенткам РМЖ необходима оценка как клинических, так и функциональных возможностей предстоящего лечения и уровень медико-технической базы учреждения, в котором предстоит проведения специализированной медицинской помощи.

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 тканевым 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 дозных 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 ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Волченко А. А. Реконструктивно пластические операции при раке молочной железы. / А. А. Волченко, Д. Д. Пак // Клиническая медицина. – 2012. – № 2. – С. 46-49.
2. Деньгина Н. В. Лучевая терапия операбельного рака молочной железы после радикальной мастэктомии: ЧТО, ГДЕ, КОГДА? / Н. В. Деньгина, В. . Родионов // Практическая онкология. – 2010. – № 4(11). – С. 221-227.
3. Зикиряходжаев А. Д. Алгоритм выбора реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. / А. Д. Зикиряходжаев, А. А. Волченко, М. В. Ермошенкова, А. С. Сухотько // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – (3). – С. 38-44.
4. Зикиряходжаев А.Д. Опыт применения силиконовых имплантатов Mentor при реконструкции молочной железы по поводу рака в 2015 году. / А. Д. Зикиряходжаев, М. В. Ермошенкова, Е. Ю. Фетисова. – 2016. – № 23(1). – С. 37-41.
5. Исмагилов А. Х. Современная картина реконструктивной хирургии при раке молочной железы. / А. Х. Исмагилов, А. Р. Хамитов, А. С. Ванесян // Опухоли Женской Репродуктивной Системы. – 2015. – (11). – С. 25-34.
6. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – 2019. – С. 250.
7. Кочетков Р.И. Опыт реконструктивно-пластических операции у больных раком молочной железы с сохранением сосково-ареолярного комплекса / Р. И. Кочетков, В. Н. Савельев, А. П. Борисов // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – (3). – С. 16-18.
8. Криворотько П.В. Место и время лучевой терапии у больных раком молочной железы после реконструктивных операций / П. В. Криворотько, К. Ю. Зернов, Г. А. Дашян // Злокачественные опухоли. – 2018. – № 1(3). – С. 22-26.
9. Летягин В. П. Реконструктивно-Пластические Операции В Лечении Больных Раком Молочной Железы / В. П. Летягин, Т. А. Григорьева, Р. Рассмотрена // Опухоли Женской Репродуктивной Системы. – 2013. – С. 6-11.
10. Прус Ю.А. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией / Ю. А. Прус, И. В. Сергиенко, В. В. Кухарчук, Д. К. Фомин. – 2017. – С. 56-72.

11. Романенков Н. С. Влияние адъювантной лучевой терапии на результаты одномоментного протезирования молочной железы после мастэктомии по поводу рака / Н. С. Романенков, К. Н. Мовчан // Вестник северо-западного государственного медицинского университета им И.И. Мечникова. – 2019. – № 4(10). – С. 81-88.
12. Семиглазов В. Ф. Многоликая биология рака молочной железы: поиски адекватного лечения / В. Ф. Семиглазов // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 3. – С. 5-10.
13. Семиглазов В.Ф. Неoadъювантное системное лечение рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, А. А. Божок, В. В. Семиглазов // Сибирский Онкологический Журнал. – 2008. – С. 30-36.
14. Соболевский В. А. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы / В. А. Соболевский, В. Ю. Ивашков, Н. И. Г. Мехтиева // Практическая онкология. – 2017. – № 3(18). – С. 246-255.
15. Солодкий, В.А. Шерстнева, Т.В. Меских Е. В. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы в российской федерации и за рубежом (сравнительный анализ) / Е. В. Солодкий, В.А. Шерстнева, Т.В. Меских // Клиническая медицина. – 2018. – № 3(13). – С. 132-137.
16. Старцева Ж. А., Великая В. В., Симонов К. А. и др. Послеоперационная лучевая терапия как метод профилактики местных рецидивов рака молочной железы / Ж. А. Старцева, В. В. Великая, К. А. Симонов, Л. И. Мусабаева. – 2013. – № 3822(8). – С. 72-79.
17. Франк Г.А. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года / Г. А. Франк, Н. В. Данилова, Ю. Ю. Андреева. – 2013. – С. 53-63.
18. Шамилов А.К. История реконструктивных операций молочной железы в онкологии / А. К. Шамилов, О. В. Андрианов, О. В. Крохина, М. А. Фролова // История Биомедицины. – 2005. – (1). – С. 40-43.
19. Abe O., Abe R., Enoto K., et al. 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 // Lancet. – 2005. – V. 366. – № 9503. – P. 2087-2106.
20. Adams K. F. New England Journal of Medicine // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 360. – № 25. – P. 2605-2615.
21. Adams M., Lipshultz S., Schwartz C., et al. Radiation-associated cardiovascular disease: Manifestations and management // Seminars in Radiation Oncology. – 2003. – Vol. 13. – № 3. – P. 346-356.

22. Adesiyun T., Lee B., Yueh J., et al. Impact of sequencing of postmastectomy radiotherapy and breast reconstruction on timing and rate of complications and patient satisfaction // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2011. – Vol. 80. – № 2. – P. 392-397.
23. Aland T. Evaluation of a Gafchromic EBT2 film dosimetry system for radiotherapy quality assurance // *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*. – 2011. – Vol. 34. – № 2. – P. 251-260.
24. Asena A., Kairn T., Crowe S., et al. Establishing the impact of temporary tissue expanders on electron and photon beam dose distributions // *Physica Medica*. – 2015. – Vol. 31. – № 3. – P. 281-285.
25. Autio P., Saarto T., Tenhunen M. et al. Demonstration of increased collagen synthesis in irradiated human skin in vivo // *British Journal of Cancer*. – 1998. – Vol. 77. – № 12. – P. 2331-2335.
26. Baker J. E. Radiation as a risk factor for cardiovascular disease // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2011. – Vol. 15. – № 7. – P. 1945-1956.
27. Baschnagel A., Shah C., Wilkinson J., et al. Failure rate and cosmesis of immediate tissue expander/implant breast reconstruction after postmastectomy irradiation // *Clinical Breast Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – № 6. – P. 428-432.
28. Behranwala K., Dua R., Ross G., et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants // *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. – 2006. – Vol. 59. – № 10. – P. 1043-1051.
29. Bentzen S., Constine L., Deasy J., et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2010. – Vol. 76. – № 3 SUPPL. – P. 3-9.
30. Berry T., Brooks S., Sydow N., et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction // *Annals of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 17. – № SUPPL. 3. – P. 202-210.
31. Bledsoe T. J. Radiation Pneumonitis. // *Clinics in chest medicine*. – 2017. – Vol. 38. – № 2. – P. 201-208.
32. Bray F.N., Simmons B.J., Wolfson A.H., et al. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. // *Dermatology and therapy*. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 185-206.
33. Breast cancer, version 3.2020 / W. J. Gradishar, B. O. Anderson, J. Abraham

[et al.] // JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2020. – Vol. 18. – № 4. – P. 452-478.

34. Budach W., Matuschek C., Bolke E., et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. // Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]. – 2015. – Vol. 191. – № 8. – P. 623-34.

35. Bui-Mansfield L. T. Nobel prize laureates who have made significant contributions to radiology // Journal of Computer Assisted Tomography. – 2009. – Vol. 33. – № 4. – P. 483-488.

36. Chatzigiannis C., Lymperopoulou G. Sandilos P., et al. Dose perturbation in the radiotherapy of breast cancer patients implanted with the Magna-Site: A Monte Carlo study // Journal of Applied Clinical Medical Physics. – 2011. – Vol. 12. – № 2. – P. 58-70.

37. Cheng A. Treatment of capsular contracture using complete implant coverage by acellular dermal matrix: A novel technique // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2013. – Vol. 132. – № 3. – P. 519-529.

38. Cowen D., Gross E., Rouannet P., et al. Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: Risk factors for complications // Breast Cancer Research and Treatment. – 2010. – Vol. 121. – № 3. – P. 627-634.

39. Cox J. D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 1995. – Vol. 31. – № 5. – P. 1341-6.

40. Damast S., Beal K., Ballangrud A., et al. Do metallic ports in tissue expanders affect postmastectomy radiation delivery? // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2006. – Vol. 66. – № 1. – P. 305-310.

41. Darby S., Ewertz M., McGale P., et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 368. – № 11. – P. 987-998.

42. Darby S., McGale P., Correa C., et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials // The Lancet. – 2011. – Vol. 378. – № 9804. – P. 1707-1716.

43. Drucker-Zertuche M. Radiotherapy and immediate expander/implant breast reconstruction: Should reconstruction be delayed? // Breast Journal. – 2011. – Vol.

17. – № 4. – P. 365-370.

44. Drzymala R., Mohan R., Brewster L., et al. Dose-volume histograms // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 1991. – Vol. 21. – № 1. – P. 71-78.

45. Eriksson M., Anveden L., Celebioglu F., et al. Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: Risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort // Breast Cancer Research and Treatment. – 2013. – Vol. 142. – № 3. – P. 591-601.

46. Feuvret L., Noel G., Mazerom J., et al. Conformity index: A review // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2006. – Vol. 64. – № 2. – P. 333-342.

47. Fortini P. Base damage and single-strand break repair: mechanisms and functional significance of short- and long-patch repair subpathways. // DNA repair. – 2007. – Vol. 6. – № 4. – P. 398-409.

48. Fowler J. F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. // The British journal of radiology. – 1989. – Vol. 62. – № 740. – P. 679-94.

49. Freeman B. S. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. // Plastic and reconstructive surgery. – 1980. – Vol. 65. – № 3. – P. 371-2.

50. Gnant M. St. Gallen/Vienna 2015: A brief summary of the consensus discussion // Breast Care. – 2015. – Vol. 10. – № 2. – P. 124-130.

51. Goitein M. Causes and Consequences of Inhomogeneous Dose //. – 1986. – Vol. 12. – P. 701-704.

52. Goldwyn R. M. The paraffin story. // Plastic and reconstructive surgery. – 1980. – Vol. 65. – № 4. – P. 517-24.

53. Goodhead D. T. Energy deposition stochastics and track structure: what about the target? // Radiation protection dosimetry. – 2006. – Vol. 122. – № 1-4. – P. 3-15.

54. Goodman L. R. The Beatles, the Nobel Prize, and CT Scanning of the Chest // Thoracic Surgery Clinics. – 2010. – Vol. 20. – № 1. – P. 1-7.

55. Grubbé E. H. Priority in the Therapeutic Use of X-rays // Radiology. – 1933. – Vol. 21. – № 2. – P. 156-162.

56. Harper J. W. The DNA damage response: ten years after. // Molecular cell. –

2007. – Vol. 28. – № 5. – P. 739-45.

57. Harris E., Correa C., Hwang W., et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 25. – P. 4100-4106.

58. Harris L., Ismaila N., McShane L., et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 10. – P. 1134-1150.

59. Headon H. Capsular contracture after breast augmentation: An update for clinical practice. // H. Headon, A. Kasem, K. Mokbel. – *Korean Society of Plastic and Reconstructive Surgeons*. – 2015. – Vol. 42. – P. 532-43.

60. Hirsch E. M. et al. Capsular contracture after breast reconstruction: A modified classification system incorporating the effects of radiation // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2012. – Vol. 129. – № 5. – P. 870-871.

61. Hodapp N. The ICRU Report No. 83: Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2012. – Vol. 188. – № 1. – P. 97-99.

62. Hooning M., Botma A., Aleman B., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2007. – Vol. 99. – № 5. – P. 365-375.

63. Hopwood P., Haviland J., Sumo G, et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11. – № 3. – P. 231-240.

64. Horton J.K., Jagsi R. Woodward W.A. et al. Breast Cancer Biology: Clinical Implications for Breast Radiation Therapy // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2018. – Vol. 100. – № 1. – P. 23-37.

65. Hughes K., Schnaper L., Bellon J., et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – № 19. – P. 2382-2387.

66. Hurkmans C. Dosimetric verification of open asymmetric photon fields calculated with a treatment planning system based on dose-to-energy-fluence concepts // *Physics in Medicine and Biology*. – 1996. – Vol. 41. – № 8. – P. 1277-1290.

67. Hwang K., Sim H., Huan F., et al. Myofibroblasts and capsular tissue tension in breast capsular contracture // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2010. – Vol. 34. – № 6. – P. 716-721.
68. Illsley M., Peacock J., McAnulty R., et al. Increased collagen production in fibroblasts cultured from irradiated skin and effect of TGF β 1 - Clinical study // *British Journal of Cancer*. – 2000. – Vol. 83. – № 5. – P. 650-654.
69. Jagsi R., Jiang J., Momoh A., et al. Complications after mastectomy and immediate breast reconstruction for breast cancer a claims-based analysis // *Annals of Surgery*. – 2016. – Vol. 263. – № 2. – P. 219-227.
70. Kairn T., Crowe S., Fogg P., et al. The appearance and effects of metallic implants in CT images // *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*. – 2013. – Vol. 36. – № 2. – P. 209-217.
71. Kastan M. B. Cell-cycle checkpoints and cancer. // *Nature*. – 2004. – Vol. 432. – № 7015. – P. 316-23.
72. Knöös T. Volumetric and Dosimetric Evaluation of Radiation // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1998. – Vol. 42. – № 5. – P. 1169-1176.
73. Kuhn A. Periprosthetic Breast Capsules Contain the Fibrogenic Cytokines TGF- β 1 and TGF- β 2, Suggesting Possible New treatment Approaches // *Annals of Plastic Surgery*. – 2000. – № 44. – P. 387-391.
74. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J.L. et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16. – № 3. – P. 266-274.
75. Lam T. C. The effects of postmastectomy adjuvant radiotherapy on immediate two-stage prosthetic breast reconstruction: A systematic review // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2013. – Vol. 132. – № 3. – P. 511-518.
76. Landberg T. ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy // *Journal of the ICRU*. – 1999.
77. Lee S. Physical and Radiobiological Evaluation of Radiotherapy Treatment Plan // *Evolution of Ionizing Radiation Research*. – 2015.
78. Lentz R., Ng R. Higgins S., et al. Radiation therapy and expander-implant breast reconstruction: An analysis of timing and comparison of complications // *Annals of Plastic Surgery*. – 2013. – Vol. 71. – № 3. – P. 269-273.

79. Libson S., Perez E., Takita C., et al. Post Mastectomy Radiation for Stage II Breast Cancer Patients with T1/T2 Lesions. // *European journal of breast health.* – 2019. – Vol. 15. – № 2. – P. 71-75.
80. Lin K. Y. Implant-based, two-stage breast reconstruction in the setting of radiation injury: An outcome study // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2012. – Vol. 129. – № 4. – P. 817-823.
81. Lyman J. T. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. // *Radiation research. Supplement.* – 1985. – Vol. 8.
82. Lyman J. T. Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 1987. – Vol. 13. – № 1. – P. 103-109.
83. Maciejewski B. Alpha/beta value and the importance of size of dose per fraction for late complications in the supraglottic larynx. // *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* – 1986. – Vol. 7. – № 4. – P. 323-6.
84. McCarthy C., Mehrara B., Riedel E., et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: An outcomes analysis based on preoperative clinical risk // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2008. – Vol. 121. – № 6. – P. 1886-1892.
85. McCarthy C., Pusic A., Disa J., et al. Unilateral postoperative chest wall radiotherapy in bilateral tissue expander/implant reconstruction patients: A prospective outcomes analysis // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2005. – Vol. 116. – № 6. – P. 1642-1647.
86. McGale P., Taylor C., Correa C., et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *The Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – № 9935. – P. 2127-2135.
87. Meattini I., Guenzi M., Fozza A., et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. // *Breast cancer (Tokyo, Japan).* – 2017. – Vol. 24. – № 1. – P. 52-62.
88. Moni. J., Graves-Ditman M., Cederna P., et al. Dosimetry around metallic ports in tissue expanders in patients receiving postmastectomy radiation therapy: An ex vivo evaluation // *Medical Dosimetry.* – 2004. – Vol. 29. – № 1. – P. 49-54.
89. Nevens D., Duprez F., Daisne J., et al. Radiotherapy induced dermatitis is a strong predictor for late fibrosis in head and neck cancer. The development of a predictive model for late fibrosis. // *Radiotherapy and oncology : journal of the*

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. – 2017. – Vol. 122. – № 2. – P. 212-216.

90. Noël G. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials // *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*. – 2001. – Vol. 5. – № 1. – P. 92-94.

91. Orecchia R., Rojas D., Cattani F., et al. Hypofractionated postmastectomy radiotherapy with helical tomotherapy in patients with immediate breast reconstruction: dosimetric results and acute/intermediate toxicity evaluation // *Medical Oncology*. – 2018. – Vol. 35. – № 3.

92. Owen J., Ashton A., Bliss J., et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial // *Lancet Oncology*. – 2006. – Vol. 7. – № 6. – P. 467-471.

93. Patnaik J.L., Byers T., DiGuseppi C., et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study // *Breast Cancer Research*. – 2011. – Vol. 13. – № 3.

94. Peled A., Foster R., Esserman L., et al. Increasing the time to expander-implant exchange after postmastectomy radiation therapy reduces expander-implant failure // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2012. – Vol. 130. – № 3. – P. 503-509.

95. Persichetti P., Segreto F., Carotti S., et al. Oestrogen receptor-alpha and -beta expression in breast implant capsules: Experimental findings and clinical correlates // *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. – 2014. – Vol. 67. – № 3. – P. 308-315.

96. Petrova D. Conformity Index and Homogeneity Index of the Postoperative Whole Breast Radiotherapy the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0) // 2017. – Vol. 5. – № 6. – P. 736-739.

97. Poortmans P. M. P. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy: Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al (Hôpital Saint-Louis, France; Hospices Civils de Lyon, France; Centre hospitalier Universitaire de B // *Breast Diseases*. – 2014. – Vol. 25. – № 2. – P. 158-160.

98. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. // *European journal of cancer care*. – 2002. – Vol. 11. – № 1. – P. 33-43.

99. Ricci J.A., Epstein S., Momoh A. O. et al. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy // *Journal of Surgical Research*. – 2017. – Vol. 218. – P. 108-116.
100. Rohrich R. J. Shaped silicone gel implants: Mentor MemoryShape breast implant. // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2014. – Vol. 134. – № 3 Suppl. – P. 1S-2S.
101. Schultz-Hector S. Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2007. – Vol. 67. – № 1. – P. 10-18.
102. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S., et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № Supplement 5. – P. v8-v30.
103. Shaw E., Kline R., Gillin M., et al. Radiation therapy oncology group: Radiosurgery quality assurance guidelines. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1993. – Vol. 27. – № 5. – P. 1231-1239.
104. Snyderman R. K. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. // *Plastic and reconstructive surgery*. – 1971. – Vol. 47. – № 6. – P. 565-7.
105. Srivastava S., Cheng C., Andrews J., et al. Dose perturbation due to metallic breast expander in electron and photon beam treatment of breast cancer. // *Journal of Radiation Oncology*. – 2014. – Vol. 3. – № 1. – P. 65-72.
106. Sun G.Y., Wang S., Song Y., et al. Hypofractionated Radiation Therapy After Mastectomy for the Treatment of High-Risk Breast Cancer: 5-Year Follow-Up Result of a Randomized Trial // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 2017. – Vol. 99. – № 2. – P. S3-S4.
107. Swisher S., Vila J., Tucker S., et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – Vol. 23. – № 3. – P. 749-756.
108. Taghian A., Jagsi R., Makris A., et al. Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: Practice is culture driven rather than evidence based // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2004. – Vol. 60. – № 3. – P. 706-714.
109. Tang Y., Wang Y., Kiani M., et al. Classification, Treatment Strategy, and Associated Drug Resistance in Breast Cancer. Vol. 16 // Elsevier Ltd, 2016. – P.

110. Taunk N., Haffty B., Kostis J., et al. Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms // *Frontiers in Oncology*. – 2015. – Vol. 5. – № 39. – P. 1-9.
111. Taylor C.W., Povall J.M., McGale P. et al. Cardiac Dose From Tangential Breast Cancer Radiotherapy in the Year 2006 // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2008. – Vol. 72. – № 2. – P. 501-507.
112. Thames H.D., Withers H.R., Peters L.J., et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 1982. – Vol. 8. – № 2. – P. 219-26.
113. The classic reprint. Concerning a subcutaneous prosthesis: Robert Gersuny. (Uber eine subcutane Prothese. *Zeitschrift f. Heilkunde Wien u Leipzig* 21:199, 1900.). Translated from the German by Miss Rita Euerle. // *Plastic and reconstructive surgery*. – 1980. – Vol. 65. – № 4. – P. 525-7.
114. Thorek M. Possibilities in the reconstruction of the human form 1922. // *Aesthetic plastic surgery*. – 1989. – Vol. 13. – № 1. – P. 55-8.
115. Toth B. A. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. // *Plastic and reconstructive surgery*. – 1991. – Vol. 87. – № 6. – P. 1048-53.
116. Trombetta D., Cardoso S., Facure A., et al. Influence of the Presence of Tissue Expanders on Energy Deposition for Post-Mastectomy Radiotherapy // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 2.
117. Umberto V., Eronesi V., Atale N., et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer abstract. Background We conducted 20 years of follow-up // *N Engl J Med*. – 2002. – Vol. 347. – № 16. – P. 1227-1232.
118. Wang S., Fang H., Song Y., et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. // *The Lancet Oncology*. – 2019. – Vol. 20. – № 3. – P. 352-360.
119. Wei J., Meng L., Hou X., et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. // *Cancer management and research*. – 2019. – Vol. 11. – P. 167-177.
120. Wolbarst A. B. Optimization of radiation therapy II: The critical-voxel model // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1984. – Vol. 10. –

№ 5. – P. 741-745.

121. Wu W., Masri A., Popovic Z., et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: A cohort study // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – № 14. – P. 1476-1484.
122. Yan L., Xu Y., Chen et al. A new homogeneity index definition for evaluation of radiotherapy plans // *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. – 2019. – Vol. 20. – № 11. – P. 50-56.
123. Yarnold J., Ashton A., Bliss J., et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: Long-term results of a randomised trial // *Radiotherapy and Oncology*. – 2005. – Vol. 75. – № 1. – P. 9-17.
124. Yoon G., Telli M., Kao D., et al. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies: Are clinicians responding optimally? // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 56. – № 20. – P. 1644-1650.
125. Zagar M. Breast Cancer Radiotherapy and Coronary Artery Stenosis: Location, Location, Location. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 30. – № 4. – P. 347-350.
126. Zhao L., Mi D., Hu B. et al. A generalized target theory and its applications. // *Scientific reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 1-11.
127. Zuck P. Note technique. // *Acta Endoscopica*. – 1978. – Vol. 8. – № 4. – P. 221-225.