

На правах рукописи

Салим (Ислим) Нидаль

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ
РАДИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Столбовой Александр Викторович.

Официальные оппоненты:

Киселёва Марина Викторовна – доктор медицинских наук, «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Заведующая отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы.

Корженкова Галина Петровна – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Старший научный сотрудник.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России).

Защита диссертации состоится «10» марта 2021 года на заседании диссертационного совета Д.208.071.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования по адресу: Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <https://rmapo.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Одной из проблем лучевого лечения больных раком молочной железы является оптимизация метода радиотерапии. У ионизирующего излучения есть лечебное и побочное действие. В последнем наибольшая угроза исходит от сердечных осложнений и радиационно-индуцированных вторых злокачественных заболеваний. Эти осложнения могут свести на нет успех в победе над самим раком молочной железы. Соотношение излечение/осложнение зависит от адекватности метода лучевой терапии или, можно сказать, что от качества облучения зависит соотношение жизнь/смерть при раке молочной железы.

Данная работа посвящена сравнительному клиническому и дозиметрическому изучению современных методов радиотерапии рака молочной железы для сведения к минимуму побочного действия облучения и, таким образом, направлена на решение проблемы оптимизации радиотерапии.

В структуре онкологической заболеваемости и в структуре женской смертности в Российской Федерации рак молочной железы стоит на первом месте. Частота его составляет около 21% от всех новообразований у женщин [Каприн А.Д., и соавт., 2014, 2016, 2017]. Естественно, борьба с ним путём совершенствования способов лучевого лечения остаётся актуальной.

Роль ионизирующего излучения в излечении от рака молочной железы столь высока, что без облучения сегодня не обходится практически ни одна заболевшая им женщина. При левосторонней опухоли с необходимостью уничтожения метастазов в парастернальных лимфатических узлах на протяжении 20 лет после излечения от рака у 5-8% пациенток (а при недостатке в технике облучения значительно больше) развивается ишемическая болезнь сердца, от которой половина из них умрёт [Clarke M., 2005]. Аналогичное произойдёт при правостороннем раке, но тогда неблагоприятные отдалённые осложнения обуславливаются ещё и нарушениями ритма сердца [Wu Q., et al., 2003]. Вторичные радиационно-индуцированные злокачественные опухоли при медиане наблюдения около 12 лет возникают более, чем у 6% вылеченных от рака молочной железы, а с увеличением времени наблюдения (выживания) их

количество нарастает [Деньгина Н.В. и Родионов В.В., 2010; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2000; 2014].

В связи со сказанным проблема снижения осложнений приобретает особую актуальность и одним из путей её решения является совершенствование метода облучения.

Степень разработанности темы диссертационной работы. Вопросы, поставленные в диссертации, отражены в работах многих авторов [Pili G. et al., 2010; Rehman J., et al., 2015; Elgendy R., et al., 2016; Naque W., et al., 2018; Quirk S., et al., 2020; Boekel N., et al., 2020 и др.]. На фоне технической революции в радиотерапии сегодня произошёл переход на трёхмерную конформную лучевую терапию (3DCRT), на облучение с модулированной интенсивностью пучков (IMRT) и на volumetric modulated arc therapy (VMAT, русскоязычного эквивалента названию метода нет). Переоборудование радиотерапевтических отделений новой аппаратурой позволяет подводить к опухоли бóльшие дозы излучения и на много точнее прежнего. Это породило новую проблему: традиционные методы оценки соотношения доза-эффект (лечебный и побочный) перестали отвечать потребностям реальной клинической практики. Теперь отделениям радиотерапии нужны новые данные по распределению поглощённых доз излучения в клинической мишени и в дозолимитирующих нормальных органах, полученные в условиях проведения современных высокотехнологичных радиотерапевтических процедур. Нужны новые указания по более рациональному использованию современной аппаратуры, но конкретных рекомендаций по решению этой проблемы пока не достаточно. Нет ответа на вопрос: когда какой метод облучения должен применяться преимущественно? Или: когда от какого из них лучше воздержаться? Сегодня также стоит вопрос о персонафицированном лучевом лечении, который не решить без клинико-дозиметрической характеристики современных методов облучения.

Говоря о постлучевых нарушениях сердечного ритма, можно констатировать полное отсутствие сведений о влиянии на их возникновение не только методов облучения, но и о какой-либо дозовой нагрузке на проводящую систему сердца. Практически нет исследований правостороннего облучения.

Поиск ответов на эти вопросы стал направлением настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить и сравнить клинические и дозиметрические характеристики трёх современных методов лучевого лечения рака молочной железы – 3DCRT, IMRT и VMAT - в условиях последних научно-технических достижений при разных клинических объёмах мишени для улучшения способов облучения.

Задачи исследования

1. Выявить различия в распределении доз ионизирующего излучения в планируемом объёме мишени и за его пределами при облучении методами 3DCRT, IMRT и VMAT.

2. Оценить поглощённые дозы в дифференцированных отделах критических объёмов (коронарные артерии, миокард, проводящая система сердца, лёгкие, противоположная молочная железа).

3. Исследовать распределение низких доз вне планируемого объёма мишени и в критических органах при лечении рака правой и левой молочной железы отдельно при разных стадиях болезни в зависимости от способа облучения.

Научная новизна результатов диссертационного исследования. Установлены новые клинические и дозиметрические параметры современного облучения при раке молочной железы, которые позволяют улучшить повседневную клиническую практику в радиотерапии.

Впервые подробно изучено правостороннее облучение и дозовая нагрузка на проводящую систему сердца при разных методах лучевого лечения рака молочной железы; дозовые нагрузки на отдельные сердечные структуры исследованы дифференцировано. Доказана необходимость и возможность персонифицированного подхода к лучевому лечению рака молочной железы на основании итогов работы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана научная концепция методики дозиметрического планирования современного облучения, имеющая значение не только в узкой рассматриваемой области, но и в лучевой терапии в целом.

Впервые получены характеристики распределения низких поглощённых доз ионизирующего излучения за пределами планируемого объёма мишени (low dose bath, LDB или низкодозная ванна), чем созданы предпосылки для продолжения более глубоких исследований соотношения доза-объём-эффект в теле пациента вне мишени для оценки самых поздних осложнений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявлено, что при лечении рака левой молочной железы после органосохраняющей операции при включении в планируемый объём мишени (PTV) молочной железы с любым объёмом зон регионарного метастазирования при методе VMAT наблюдается наименьшая дозная нагрузка на ипсилатеральное лёгкое, на миокард, на левую переднюю нисходящую коронарную артерию, но не на основные элементы проводящей системы сердца. При лечении пациенток после мастэктомии следует использовать метод IMRT, особенно, если у них исходно есть сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Это позволит уменьшить побочное действие излучения на проводящую систему сердца.

2. Предложено при лечении больных раком правой молочной железы не зависимо от объёма лечения и объёма хирургического вмешательства использовать метод 3DCRT, дающий при сохранении требуемого распределения дозы в PTV уменьшение дозовой нагрузки на миокард, коронарные сосуды и проводящую систему сердца за счет снижения эффекта LDB, для уменьшения повреждающего действия излучения на эти нормальные структуры.

3. Установлено, что имеется не принимавшаяся до настоящего времени во внимание группа критических органов в виде синоатриального и атриовентрикулярного узлов и пучка Гиса, дозная нагрузка на которые может и должна быть оценена индивидуально с учётом эффекта low dose bath (LDB). Это приведёт к более точному персонализированному выбору метода лучевого лечения больных раком молочной железы в зависимости от стороны заболевания и клинического объёма мишени.

Апробация результатов исследования. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол №1 от 21 января 2020 года.

Апробация диссертационной работы состоялась на расширенной научной конференции кафедры радиотерапии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ с участием Клиники РМАНПО, АО «Европейский медицинский центр», ОАО «Медицина», отделения радиотерапии ГКБ им. С.П. Боткина, ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" МЗ РФ и Московского между народного онкологического центра 02 июля 2020 г. (протокол № 4/20)

Материалы диссертации доложены на XXI Российском онкологическом конгрессе с международным участием 14-16 ноября 2017 в Москве, на IV, V и VI Петербургских Международных онкологических форумах «Белые ночи» в 2018, 2019 и 2020 гг., на Научно-практическом форуме «XVII Ассамблея «Здоровье Москвы» в 2018 г.

Внедрение результатов диссертационной работы. Издано методическое пособие «Лучевое лечение рака молочной железы» для радиотерапевтов, смежных специалистов и студентов, которое внедрено в практическую деятельность радиологической клиники РМАНПО и радиологического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, а также в процесс преподавания кафедры радиотерапии и радиологии РМАНПО и кафедры радиотерапии Медицинской школы Европейского медицинского центра.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 публикации в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. По материалам диссертации издано методическое пособие «Лучевое лечение рака молочной железы» - М.: 2019.-105 с.

Личный вклад автора. Автор анализировал специальную литературу, доказал актуальность исследования и показал степень разработанности проблемы, формулировал цели и задачи исследования. Он лично осуществлял сбор материала, проводил первичный приём пациенток, выработывал план лучевого лечения, осуществлял предтопометрическую подготовку и топографию и участвовал в проведении радиотерапевтических процедур. Автор принимал участие в имитации альтернативных методов облучения, формировал базу данных, проводил аналитическую и статистическую обработку результатов и публиковал их в научных изданиях и устных докладах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа на тему: «Сравнительное изучение современных методов радиотерапии рака молочной железы» соответствует паспорту специальности 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия. Медицинские науки и областям исследования: п. 2. «Клиническая онкология: различные варианты лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения» и п. 3 «Область

применения: диагностика любых заболеваний; лечение в основном злокачественных онкологических заболеваний».

Структура диссертации. Диссертация оформлена в соответствии с Приказом Минобрнауки РФ от 09.12.2014 г. № 1560, изложена на 230 страницах, содержит 53 рисунка и 8 основных таблиц, не считая таблиц с данными статистической обработки результатов. Основные главы представлены введением, обзором литературы, результатами собственных исследований и их обсуждением, заключением, выводами, практическими рекомендациями и списком литературы из 23 отечественных и 153 иностранных источников.

Материал и методы исследования. Объектом исследования были 125 женщин с односторонним раком молочной железы стадий pTisN0M0 – pT1-4N1-3M0, получавших адъювантное лучевое лечение в отделении лучевой терапии Европейского медицинского центра в Москве с 2015 по 2020 год (основная группа). Отдельную группу пациенток составили ещё 9 человек с синхронным двусторонним раком молочных желёз.

У 66 пациенток основной группы (53%) был рак левой молочной железы, у 59 (47%) рак правой молочной железы. Возраст больных колебался от 32 лет до 81 года. Наибольшая часть пациенток была в возрасте от 46 до 70 лет. Медиана возраста составила 53 года. Все пациентки поступали для лучевой терапии после хирургической операции. Стадия болезни определялась по международной системе TNM-7 2010 года. Резидуальных опухолей после операции у пациенток не было, следовательно по pTNMR критерий R всегда был 0 и облучению подвергался PTV без GTV. На рисунке 1 распределение пациенток по стадиям заболевания и по возрасту.

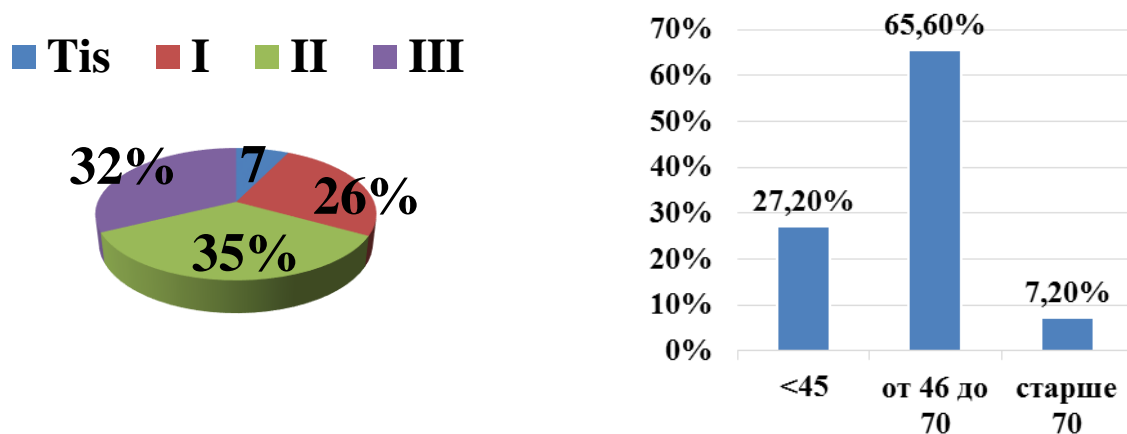


Рис. 1. Распределение пациенток по стадиям болезни и по возрасту.

Клинические характеристики 9 человек с раковыми опухолями одновременно в обеих молочных железах представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Клинические характеристики пациенток с синхронным двусторонним раком молочных желёз (СДСРМЖ).

№ набл. ВОЗРАСТ	СТОРОНА	СТАДИЯ	КОЛИЧЕСТВО ПОРАЖЁННЫХ ЛИМФОУЗЛОВ	ВИД ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ
1 56 лет	правая левая	pT1N1cM0 pT2N2bM0	<3 >4	ОС=ЛЭ+ЛАЭ* ОС=ЛЭ+ЛАЭ
2 61 год	правая левая	pT3N2aM0 pTisN0M0	>4 0	радик. мастэктомия ОС=ЛЭ
3 43 года	правая левая	pT2N1M0 pT1N1M0	<3 <3	радик. мастэктомия радик. мастэктомия
4 68 лет	правая левая	pT1cN0M0 pT1cN0M0	0 0	ОС=ЛЭ+ЛАЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ
5 58 лет	правая левая	pTisN0M0 pT1cN0M0	0 0	ОС=ЛЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ
6 64 года	правая левая	pT2N0M0 pT1cN2aM0	0 <3	ОС=ЛЭ+ЛАЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ
7 61 год	правая левая	pT1cN1aM0 pT1bN0M0	<3 0	ОС=ЛЭ+ЛАЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ
8 58 лет	правая левая	pT1N0M0 pT1N0M0	0 0	ОС=ЛЭ+ЛАЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ
9 73 года	правая левая	pT1cN1aM0 pT1cN0M0	<3 0	радик. мастэктомия радик. мастэктомия

* ОС = органосохраняющая, ЛЭ = лампэктомия, ЛАЭ = лимфаденэктомия

Из таблицы 1 следует, что наблюдавшиеся больные представляли собой разнородную по стадиям болезни с каждой стороны группу, лучевое лечение каждого случая в которой требовало формирования очень сложных двусторонних клинических объёмов мишени.

Предметом исследования была проблема выявления лечебных поглощённых доз ионизирующего излучения в молочной железе с зоной местного и регионарного метастазирования при раке и повреждающих доз в дифференцированных отделах дозолимитирующих здоровых органов (коронарные артерии, миокард, проводящая система сердца, ипсилатеральное и контралатеральное лёгкие, противоположная молочная железа) в условиях проведения современных

высокотехнологичных радиотерапевтических процедур для поиска персонафицированных способов увеличения разницы между ними.

Методология и методы исследований. Для решения поставленных задач и проверки исходных предположений использовалась совокупность методов, отражающих эмпирический и теоретический уровни познания. Теоретические методы: научный анализ специальной литературы, системно-структурная организация исследования, сравнительно-сопоставительный метод, статистическая обработка результатов. Эмпирические методы: метод экспертных оценок, метод динамического измерения, метод описания и перевода полученных результатов в диаграммы и таблицы.

Топометрия выполнялась на спиральном компьютерном томографе «Philips Brilliance Big Bore» без контрастного усиления в положении для облучения. Все пациентки получали лучевое лечение на одном из двух линейных ускорителей фирмы Varian: «TrueBeam» или «Trilogy», обладающих одинаковыми терапевтическими характеристиками. Исследовалось дистанционное облучение методами 3DCRT, IMRT и VMAT. Дозиметрическое планирование и последующее лучевое лечение проводилось методом, выработанным медицинским физиком и радиотерапевтом и утверждённым на врачебной конференции. Для научно-исследовательских задач остальные методы облучения/дозиметрические планы симулировались в планирующей системе. Однообразной основой для сравнения было использование одних и тех же контуров PTV и критических объёмов (PRVs) для всех трёх вариантов плана у одной пациентки.

Трёхмерная конформная лучевая терапия (3DCRT) заключалась в подведении дозы тормозного фотонного излучения от 2 до 5 статическими пучками с энергией 6 МэВ с гомогенным флюенсом, формируемых многолепестковым коллиматором. При этом метод «поле в поле» не использовался.

Облучение с модулированной интенсивностью пучков (IMRT) заключалось в использовании большего, чем при 3DCRT, количества статических пучков и с неоднородным флюенсом, в том числе за счёт использования метода «поле в поле». При необходимости применялись пучки с разной энергией фотонов - 6 и 10 МэВ.

Метод VMAT производился созданием секторов вращения гантри (дуг) со стороны облучаемой железы с динамическим многолепестковым коллиматором (МЛК). Использовались энергии

фотонов 6 и 10 МэВ. Значения углов начала и конца дуги подбирались в диапазоне от 179° до 310° для левостороннего облучения и 181° до 50° для правостороннего.

Целевыми критериями планов для VMAT и IMRT были: 100%-ная доза поглощается в 95% PTV, 95%-ная доза – в 98% PTV. Когда эти значения были не достижимы, критерии принятия плана смягчались: 100%-ная доза - на 90% PTV, 95%-ная доза – на 95% PTV. Критериями принятия плана для 3DCRT были: 95%-ная доза поглощается в 95% PTV, 100%-ная доза - в 90% PTV, D_{max}=107-110%. Если эти требования было невозможно выполнить, использовали другие: 95%-ная доза - в 90% PTV, 90%-ная доза - в 95% PTV, D_{max}=110%. Планы облучения создавались в компьютерной планирующей системе “Eclipse” версии 15.5 производства Varian Medical System. Ограничениями для критических органов были параметры из протокола RTOG 1005.

Клинический объем мишени (CTV) после органосохраняющей операции включал в себя всю видимую на КТ-изображении паренхиму молочной железы. В зависимости от стадии болезни и выполненной операции в CTV могли включаться лимфатические узлы I-IV отделов метастазирования (levels), парастернальные лимфатические узлы и поверхностные ткани грудной стенки до рёбер.

Internal target volume (ITV) для молочной железы, грудной стенки, подмышечной и парастернальной зон вырабатывался добавкой к CTV дыхательных смещений в дорзо-вентральном направлении 6 мм, в кранио-каудальном 5 мм и в поперечном 4 мм. Для надключичной зоны ITV составлял по 2 мм в каждую сторону.

Set-up margin в работе, всегда использовавшей верификацию каждой укладки на лечебном столе с помощью компьютерной томографии в коническом пучке, составлял 2 мм в каждую сторону.

Не видимые на КТ синоаурикулярный и атриовентрикулярный узлы и пучок Гиса оконтуривались как зона их должного расположения согласно описаниям в руководстве по нормальной анатомии В.И. Тонкова (2013) и в анатомическом атласе Р.Д. Синельникова (1973), в специализированных работах по определению компонентов проводящей системы сердца на компьютерных томограммах [Saremi F. et al., (2009), Abbara S., et al., (2013); Malik S., (2015), Stefenson R. et al., (2017, 2018)]. Также была использована консультативная помощь научного сотрудника Научно-исследовательского отдела новых

технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем кандидата медицинских наук Лагкуевой И.Д.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программах “IBM SPSS Statistics” и “Microsoft Excel”. Анализ данных проводился с использованием непараметрического критерия Краскала–Уоллиса для независимых выборок с учётом локализации процесса (правая/левая сторона), конфигурации планируемого объёма мишени и использованных методов облучения. Каждый этап статистического анализа соотнесён с группами данных в таблице 2. При парных сравнениях (3DCRT/IMRT, VMAT/3DCRT, IMRT/VMAT) для формирования выводов использована статистическая значимость различий. Свидетельством статистической значимости результата, достойного содержательной интерпретации, является величина $p \leq 0,05$.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты собственных исследований

По подведению предписанной дозы в PTV методы 3DCRT, IMRT и VMAT в современном техническом и вычислительном исполнении (на линейных ускорителях «TrueBeam» или «Trilogy» по планам, рассчитанным в системе Eclipse v.15.5) могут обеспечить подведение как минимум 95%-ной поглощённой дозы в не менее, чем 95% PTV. При этом наиболее велики различия между методами в распределении поглощённых доз за пределами PTV и в отдельных критических органах. IMRT по дозовой нагрузке на критические органы занимает промежуточное среди методов положение, но является наиболее ресурсоёмким.

Клинико-дозиметрическая характеристика современных методов облучения.

В таблице 2 представлены основные данные из диссертации по распределению средней дозы (D_{mean}) в органах риска при 3DCRT, IMRT и VMAT в зависимости от клинического объёма мишени (CTV) при облучении справа или слева соответственно клиническим ситуациям. Красным цветом в таблице выделены максимальные значения, а зеленым минимальные. Итоги статистической обработки показаны в таблицах 4 и 5.

Таблица 2 показывает следующее. При использовании 3DCRT, по сравнению с IMRT и VMAT при любом объёме облучения как справа, так и слева наблюдается увеличение дозой нагрузки на ипсилатеральное лёгкое в его сегменте, прилежащем к дорзо-медиальной стороне мишени, составляющем 10-15% от объёма лёгкого. Контралатеральные органы и проводящая система сердца при 3DCRT по сравнению с VMAT получают наименьшую дозу.

При левостороннем облучении часть лёгкого вытеснена той частью сердца, где лежит левая передняя нисходящая коронарная артерия (ЛНПКА). VMAT позволяет значительно снизить дозу для ЛНПКА при любом объёме облучения слева.

При облучении только левой молочной железы технологией 3DCRT поглощённая доза в ЛНПКА значительно выше, чем при VMAT.

Когда облучается только правая молочная железа, разница в дозе на прилежащее лёгкое между IMRT и VMAT незначительна. Доза на остальные органы риска при 3DCRT ниже, чем при VMAT.

При облучении грудной стенки справа после мастэктомии со всеми лимфоузлами VMAT позволяет значительно снизить дозу не только на прилежащее лёгкое, но и на миокард и ЛНПКА, однако, за счёт LDB VMAT сопровождается большей дозой на проводящую систему.

При IMRT доза на контралатеральные органы оказывается ниже, чем при VMAT. Доза на прилежащие органы ниже, чем при 3DCRT, но выше, чем можно сделать при VMAT.

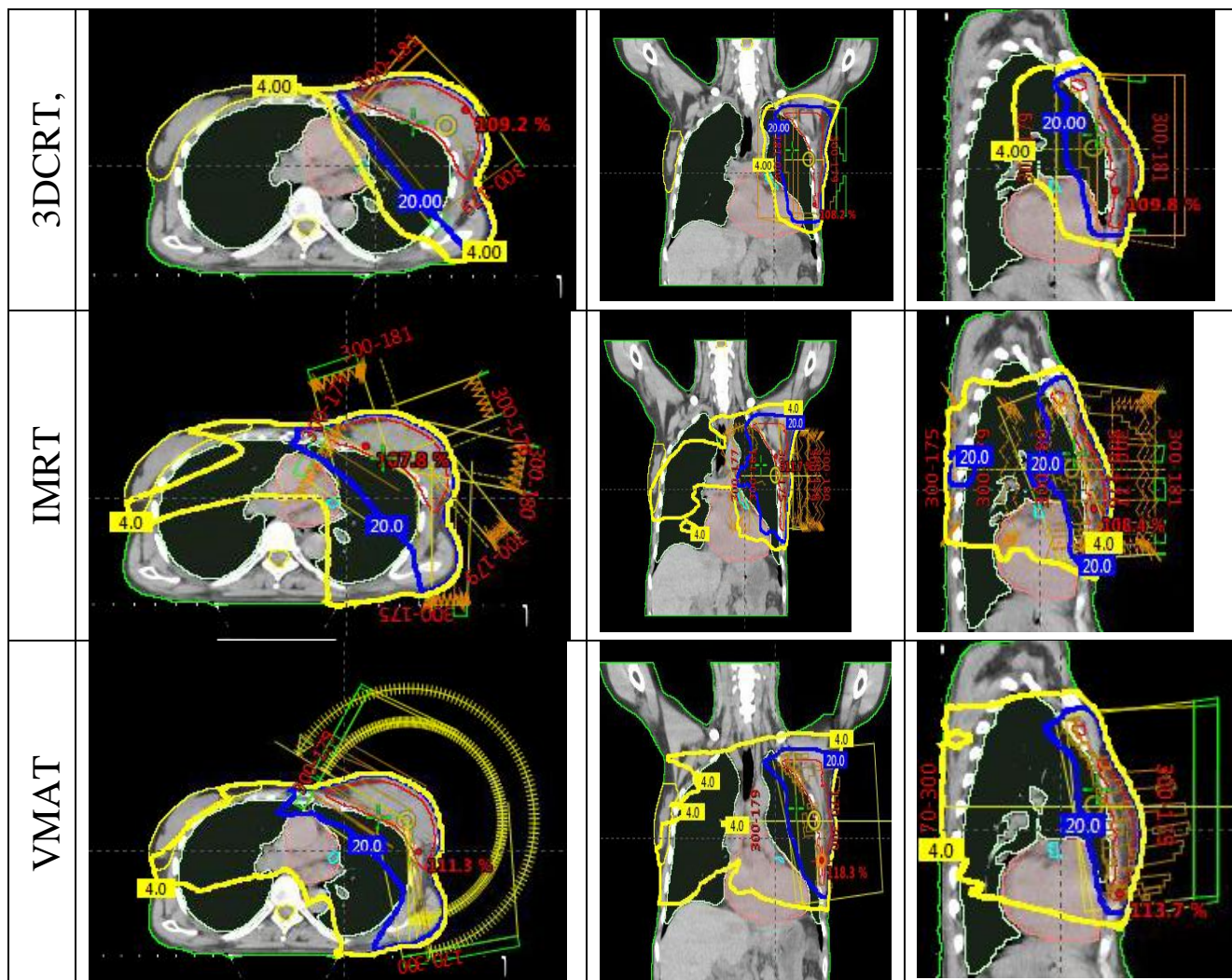
Не зависимо от стороны и объёма облучения самые низкие средние дозы на проводящую систему сердца получились при использовании метода 3DCRT. Несколько хуже себя здесь показали более современные IMRT и VMAT в основном за счёт эффекта low dose bath (согласно данным статистической обработки, представленным в табл. 4 и 5).

Таблица 2
Средние дозы (Dmean, Гр) в критических органах при лечении методами 3DCRT, IMRT и VMAT при облучении RTV до СОД 50 Гр. В скобках процентное отношение дозы в критических органах к дозе 50 Гр в RTV.

ХАРАКТЕРИСТИКА СТУ	МЕТОД ОБЛУЧЕНИЯ	ИПСИЛАТЕРАЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ	КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ	ЛПНКА	ПКА	КОНТРАЛАТ. МОЛ. ЖЕЛ	СИНОУАРИ КУЛЯРНЫЙ УЗЕЛ	АТРИОВЕНТРИКУЛ. УЗЕЛ	ПУЧОК ГИСА
ПРАВЯЯ МОЛ. ЖЕЛ. + ВСЕ ЗОНЫ РЕГ. МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (ВКЛЮЧАЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНУЮ)	3DCRT	21,3 (42,6%)	0,3 (0,6%)	0,5 (1%)	5,7 (11,4%)	0,95 (1,9%)	4,4 (8,8%)	1,1 (2,2%)	0,9 (1,8%)
	IMRT	15,3 (30,6%)	3,2 (6,4%)	6,2 (12,4%)	14 (28%)	3,04 (6,08%)	16,8(33,6%)	4,5 (9%)	11,2 (22,4%)
	VMAT	10,9 (21,8%)	4,1 (8,2%)	7,8 (15,6%)	13,9 (27,8%)	3,4 (6,8%)	7,9 (15,8%)	6,0 (12%)	6,3 (12,6%)
ЛЕВАЯ МОЛ. ЖЕЛ. + ВСЕ ЗОНЫ РЕГ. МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (ВКЛЮЧАЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНУЮ)	3DCRT	21,7 (43,4%)	0,5 (1%)	25,6 (51,2%)	4,4 (8,8%)	0,9 (1,8%)	1,3 (2,6%)	2,3 (4,6%)	3,4 (6,8%)
	IMRT	14,9 (29,8%)	3,15 (6,3%)	15,3 (30,6%)	8,8 (17,6%)	2,9 (5,8%)	5,9 (11,8%)	6,0 (12%)	8,8 (17,6%)
	VMAT	12,8 (25,6%)	4,5 (9%)	14,9 (29,8%)	13,6 (27,2%)	4,5 (9%)	3,3 (6,6%)	4,4 (8,8%)	5,6 (11,2%)
ПРАВЯЯ МЖ + ЛУЗЛЫ I-IV ОТДЕЛОВ	3DCRT	17,9 (35,8%)	0,4 (0,8%)	2,8 (5,6%)	3,9 (7,8%)	1,6 (3,2%)	3,4 (6,8%)	0,7 (1,4%)	0,8 (1,6%)
	IMRT	12,5 (25%)	2,04 (4,08%)	3,1 (6,2%)	7,2 (14,4%)	2,5 (5%)	8,8 (17,6%)	1,4 (2,8%)	1,1 (2,2%)
	VMAT	10,8 (21,6%)	3,5 (7%)	4,9 (9,8%)	7,9 (15,8%)	3,7 (7,4%)	8,0 (16%)	2,8 (5,6%)	2,9 (5,8%)
ЛЕВАЯ МЖ + ЛУЗЛЫ I-IV ОТДЕЛОВ	3DCRT	19,7 (39,4%)	0,5 (1%)	20 (40%)	3,4 (6,8%)	0,6 (1,2%)	1,8 (3,6%)	2,1 (4,2%)	2,9 (5,8%)
	IMRT	14,4 (28,8%)	3,1 (6,2%)	14 (28%)	9,6 (19,2%)	2,2 (4,4%)	6,5 (13%)	5,1 (10,2%)	7,5 (15%)
	VMAT	11,2 (22,4%)	3,8 (7,6%)	10,1 (20,2%)	8,1 (16,2%)	3,7 (7,4%)	3,9 (7,8%)	4,4 (8,8%)	5,3 (10,6%)
ГРУДНАЯ СТЕНКА СПРАВА + ВСЕ ЛУ (ВКЛЮЧАЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНЫЕ)	3DCRT	16,2 (32,4%)	0,3 (0,6%)	0,5 (1%)	6,3 (12,6%)	1,4 (2,8%)	3,0 (6%)	0,9 (1,8%)	0,7 (1,4%)
	IMRT	14,1 (28,2%)	2,2 (4,4%)	5,2 (10,4%)	8,9 (17,8%)	1,9 (3,8%)	14,6 (29,2%)	6,3 (12,6%)	7,2 (14,4%)
	VMAT	13,4 (26,8%)	3,7 (7,4%)	6,3 (12,6%)	11,6 (23,2%)	3,2 (6,4%)	8,1 (16,2%)	6,4 (12,8%)	6,0 (12%)
ГРУДНАЯ СТЕНКА СЛЕВА +ВСЕ ЛУ (ВКЛЮЧАЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНЫЕ)	3DCRT	22,5 (45%)	0,5 (1%)	32,9 (65,8%)	3,9 (7,8%)	0,9 (1,8%)	0,8 (1,6%)	2,1 (4,2%)	2,7 (5,4%)
	IMRT	13,7 (27,4%)	3,1 (6,2%)	16,1(32,2%)	7,6 (15,2%)	3,2 (6,4%)	3,4 (6,8%)	4,8 (9,6%)	4,9 (9,8%)
	VMAT	12,9 (25,8%)	5,2 (10,4%)	14,3 (28,6%)	15,2 (30,4%)	4,1 (8,2%)	10,6 (21,2%)	5,7 (11,4%)	6,6 (13,2%)

На рисунке 2 показаны типичные примеры распределения low-dose bath (LDB) в интервале 4-20% от предписанной дозы при лечении методами 3DCRT, IMRT и VMAT. В рисунках для LDB изодоза 4% жирная жёлтая линия, 20% - жирная синяя.

Рис. 2. Сравнительная группировка LDB для исследуемых методов.



Лучевое лечение синхронного двустороннего рака молочных желёз

Синхронный двусторонний рак молочных желёз (СДСРМЖ) составляет 1-3,5% от всех выявленных случаев этой болезни [Fiorentino A. et al., 2017]. Им принято называть два или более злокачественных новообразования в обеих молочных железах, выявленных с интервалом максимум 6 месяцев [Radmanaphan N. et al., 2015]. Стадирование при таком заболевании делается для каждой стороны отдельно. Лечение СДСРМЖ состоит из тех же этапов, что и

лечение одностороннего рака молочной железы соответственно стадии для каждой стороны одновременно. При СДСРМЖ планирование лучевой терапии особенно сложный и длительный процесс. Во время работы над диссертацией изучено 9 человек с раковыми опухолями одновременно в обеих молочных железах. Их клинические характеристики были представлены в таблице 1, а клинико-дозиметрические особенности методов облучения в даны таблице 3.

Таблица 3.

Средние дозы (D_{mean}) в Гр, поглощаемые органами риска, при облучении до СОД 50 Гр при билатеральном РТВ.

Паци- ентка №	ОБЪЁМ ОБЛУЧЕНИЯ	ОРГАНЫ РИСКА	дозиметри- ческие параметры	значение параметра при		
				ЗDCRT	IMRT	VMAT
1	Грудная стенка справа с лимфоузла- ми I-IV отделов, включая парастер- нальные, и грудная стенка слева с лимфоузлами I-IV отделов, включая парастернальные.	ЛЕВОЕ ЛЁГКОЕ	D_{mean} (Гр) $V_{4Гр}$ (%)	18,77 69,20	15,28 84,70	10,42 74,40
		ПРАВОЕ ЛЁГКОЕ	D_{mean} (Гр) $V_{4Гр}$ (%)	18,83 65,20	15,32 88,40	10,24 67,60
		МИОКАРД	D_{mean} (Гр) $V_{10Гр}$ (%)	6,86 13,80	8,38 24,80	5,07 7,80
		ЛПНКА	D_{mean} (Гр) $V_{40Гр}$ (%)	13,77 8,80	18,21 0,00	10,22 0,00
		ПКА	D_{mean} (Гр) $V_{40Гр}$ (%)	3,91 0,00	7,34 0,00	5,30 0,00
2	Молочная железа с лимфатическими узлами I-II отделов справа и молочная железа с лимфатическими узла-ми I-II отделов слева	ЛЕВОЕ ЛЁГКОЕ	D_{mean} (Гр) $V_{4Гр}$ (%)	10,86 38,30	9,25 69,60	6,71 56,30
		ПРАВОЕ ЛЁГКОЕ	D_{mean} (Гр) $V_{4Гр}$ (%)	9,93 37,00	9,64 66,70	7,36 53,80
		МИОКАРД	D_{mean} (Гр) $V_{10Гр}$ (%)	4,59 8,20	5,90 8,40	3,80 0,70
		ЛПНКА	D_{mean} (Гр) $V_{40Гр}$ (%)	13,91 0,00	9,64 0,00	9,45 0,00
		ПКА	D_{mean} (Гр) $V_{40Гр}$ (%)	3,29 0,00	5,39 0,00	5,04 0,00
3 и 5	Молочная железа с лимфатическими узлами I-III отделов справа и молочная железа с лимфатическими узлами I-III отделов слева	ЛЕВОЕ ЛЁГКОЕ	D_{mean} (Гр) $V_{4Гр}$ (%)	16,94 57,65	16,00 94,90	7,28 54,90
		ПРАВОЕ ЛЁГКОЕ	D_{mean} (Гр) $V_{4Гр}$ (%)	19,37 59,80	15,56 83,60	8,29 61,65
		МИОКАРД	D_{mean} (Гр) $V_{10Гр}$ (%)	10,86 25,80	8,54 20,10	4,04 2,45
		ЛПНКА	D_{mean} (Гр)	27,32	12,55	5,88
			$V_{40Гр}$ (%)	37,90	0,00	0,00
ПКА	D_{mean} (Гр) $V_{40Гр}$ (%)	2,92 0,00	10,57 0,00	4,59 0,00		

4 и 6	Молочная железа справа и молочная железа слева	ЛЕВОЕ ЛЕГКОЕ	Dmean (Гр) V4Гр (%)	11,68 41,75	9,13 67,40	6,33 61,30
		ПРАВОЕ ЛЕГКОЕ	Dmean (Гр) V4Гр (%)	9,68 40,20	8,64 63,10	7,46 60,75
		МИОКАРД	Dmean (Гр) V10Гр (%)	6,92 14,75	7,45 19,30	4,82 3,15
		ЛПНКА	Dmean (Гр) V40Гр (%)	9,21 5,10	7,36 0,00	5,52 0,00
		ПКА	Dmean (Гр) V40Гр (%)	2,29 0,00	7,86 0,00	6,10 0,00
7	Молочная железа с лимфоузлами I-III отделов, включая парастернальные, справа и молочная железа с лимфоузлами I-III отделов, включая парастернальные, слева	ЛЕВОЕ ЛЕГКОЕ	Dmean (Гр) V4Гр (%)	21,49 76,60	14,20 91,80	11,40 83,10
		ПРАВОЕ ЛЕГКОЕ	Dmean (Гр) V4Гр (%)	20,88 77,30	15,64 96,50	12,17 90,40
		МИОКАРД	Dmean (Гр) V10Гр (%)	7,89 19,00	8,08 15,50	7,96 22,00
		ЛПНКА	Dmean (Гр) V40Гр (%)	24,65 35,38	10,76 0,00	8,57 0,00
		ПКА	Dmean (Гр) V40Гр (%)	3,23 0,00	9,70 0,00	8,68 0,00
8	Молочная железа с лимфатическими узлами I-IV отделов справа и молочная железа с лимфатическими узлами I-III отделов слева	ЛЕВОЕ ЛЕГКОЕ	Dmean (Гр) V4Гр (%)	18,22 56,20	12,76 89,40	8,43 47,50
		ПРАВОЕ ЛЕГКОЕ	Dmean (Гр) V4Гр (%)	16,75 64,40	14,61 95,70	8,13 48,60
		МИОКАРД	Dmean (Гр) V10Гр (%)	8,77 18,80	8,81 30,80	3,61 5,40
		ЛПНКА	Dmean (Гр) V40Гр (%)	11,13 5,00	10,89 0,00	4,49 0,00
		ПКА	Dmean (Гр) V40Гр (%)	3,21 0,00	10,35 0,00	3,61 0,00
9	Грудная стенка с лимфатическими узлами I-IV отделов, включая парастернальные, справа и молочная железа слева	ЛЕВОЕ ЛЕГКОЕ	Dmean (Гр) V4Гр (%)	12,16 48,90	9,06 75,30	7,14 70,00
		ПРАВОЕ ЛЕГКОЕ	Dmean (Гр) V4Гр (%)	17,85 62,10	13,77 87,80	11,06 58,20
		МИОКАРД	Dmean (Гр) V10Гр (%)	3,61 4,00	7,15 18,90	4,41 4,60
		ЛПНКА	Dmean (Гр) V40Гр (%)	6,70 0,00	9,60 0,00	6,18 0,00
		ПКА	Dmean (Гр) V40Гр (%)	3,58 0,00	10,27 0,00	4,27 0,00

Таблица 3 позволяет сделать вывод, что при выборе облучения у пациенток с СДСРМЖ необходимо отдать предпочтение методу VMAT в основном за счёт снижения средних доз на оба лёгких и

ЛПНКА. В отдельных случаях разница в D_{mean} на ЛПНКА отличается в 2-3 раза.

Статистическая обработка данных

Таблица 4.

Величины критерия « p » при парном сравнении средних поглощённых доз (D_{mean}) ионизирующего излучения, полученных нормальными органами при разных методах облучения с правой стороны*.

Орган	Объём облучения	VMAT-IMRT	VMAT-3DCRT	IMRT-3DCRT
ИПСИЛАТЕРАЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ	PTV1	0,005	0,000	0,006
	PTV2	0,54	0,000	0,012
	PTV3	0,578	0,000	0,001
	PTV4	0,058	0,000	0,027
КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ	PTV1	0,118	0,000	0,000
	PTV2	0,514	0,000	0,000
	PTV3	0,023	0,000	0,001
	PTV4	0,016	0,000	0,000
МИОКАРД	PTV1	0,832	0,013	0,019
	PTV4	0,696	0,000	0,000
ПРАВАЯ КОРОНАРНАЯ АРТЕРИЯ	PTV1	0,426	0,000	0,000
	PTV2	0,514	0,000	0,000
	PTV3	0,798	0,000	0,000
	PTV4	0,017	0,000	0,000
КОНТРАЛАТЕРАЛЬНАЯ МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА	PTV1	0,000	0,000	0,592
	PTV2	0,056	0,000	0,115
	PTV3	0,036	0,003	0,417
СИНОАУРИКУЛЯРНЫЙ УЗЕЛ	PTV3	0,539	0,022	0,539
АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЙ УЗЕЛ	PTV1	0,506	0,018	0,506
	PTV2	0,528	0,020	0,528
	PTV3	0,528	0,020	0,528
	PTV4	0,240	0,055	0,542
ПУЧОК ГИСА	PTV1	0,444	0,023	0,669
	PTV2	0,534	0,021	0,534
	PTV3	0,286	0,046	0,448

*в этой и следующей таблице соответственно сторонам облучения:

PTV1 - молочная железа и все группы лимфатических узлов (включая парастернальные).

PTV2 - молочная железа с включением лимфатических узлов 1-4 отделов.

PTV3 - молочная железа.

PTV4 - грудная стенка с включением всех зон лимфатических узлов (включая парастернальные).

Если какой-либо PTV не указан, это значит, что статистически значимой разницы нет.

Анализ данных таблиц 4 и 5 закладывает методическую основу для сравнения изученных методов и для формулирования выводов и практических рекомендаций.

Таблица 5.

Величины критерия «*p*» при парном сравнении средних поглощённых доз (D_{mean}) излучения, полученных нормальными органами при разных методах облучения с левой стороны*.

	Объём облучения	VMAT-IMRT	VMAT-3DCRT	IMRT-3DCRT
ИПСИЛАТЕРАЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ	PTV1	0,225	0,036	0,419
	PTV3	0,960	0,000	0,080
КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ	PTV1	0,829	0,000	0,000
	PTV2	0,084	0,000	0,064
	PTV3	0,606	0,000	0,000
	PTV4	0,146	0,000	0,000
МИОКАРД	PTV3	0,826	0,092	0,123
	PTV4	0,721	0,026	0,455
ПРАВАЯ КОРОНАРНАЯ АРТЕРИЯ	PTV1	0,683	0,001	0,003
	PTV2	0,972	0,003	0,004
	PTV3	0,151	0,001	0,004
КОНТРАЛАТЕРАЛЬНАЯ МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА	PTV2	0,037	0,002	0,589
	PTV3	0,592	0,021	0,022
	PTV4	0,038	0,002	0,344
СИНОАУРКУЛЯРНЫЙ УЗЕЛ	PTV1	0,539	0,022	0,539
	PTV2	0,534	0,021	0,534
	PTV4	0,543	0,021	0,534

*см. сноску в таблице 2.

В таблицах 4 и 5 не указана ЛПНКА и в таблице 5 не указаны атриовентрикулярный узел и пучок Гиса так как статистической разницы в D_{mean} при любом методе облучения слева не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого диссертационного исследования поставленная цель достигнута, задачи решены. Выполнен анализ поглощённых доз ионизирующего излучения в клинической мишени и в окружающих нормальных дозолимитирующих органах при лучевом лечении больных раком молочной железы. Получены результаты, позволяющие индивидуально подходить к каждому случаю заболевания. Как знак сегодняшнего дня в радиотерапии продемонстрирована возможность и необходимость персонифицированного лечения.

Доказано, что метод VMAT не универсален, у него самая большая низкодозная ванна и за счёт этого он даёт самую большую дозную нагрузку на проводящую систему сердца и на противоположное лёгкое.

Кроме изучения поглощённых доз в дифференцированных отделах сердца, изучены особенности распространения в теле пациентки низких доз ионизирующего излучения в отдалении от мишени в масштабе, до этого никем не охватывавшемся. В диссертации впервые поставлена задача исследовать дозовые нагрузки на проводящую систему сердца и работа подводит к её решению.

Созданы научно обоснованные практические рекомендации по лучевому лечению больных раком молочной железы на современной аппаратной и вычислительной базе.

Выводы

1. Установлено, что по подведению предписанной дозы в планируемый объём мишени (PTV) методы 3DCRT, IMRT и VMAT в современном исполнении (на линейных ускорителях «TrueBeam» или «Trilogy» по планам, рассчитанным в системе Eclipse v.15.5) могут обеспечить подведение как минимум 95%-ной поглощённой дозы в не менее, чем 95% PTV. Наиболее велики различия между методами в распределении поглощённых доз за пределами PTV и в отдельных критических органах. IMRT по дозовой нагрузке на критические органы занимает промежуточное по сравнению с другими методами положение, но является наиболее ресурсоёмким и в условиях большой нагрузки на отделение при необходимости отойти от 3DCRT следует сразу переходить на VMAT.

2. Установлено, левая передняя нисходящая коронарная артерия при левостороннем облучении по сравнению с правосторонним получает наибольшую дозу при любом методе облучения. Разница в дозовых нагрузках на неё по D_{mean} в разы зависит от величины CTV и между методами располагается следующим образом: при левостороннем облучении 3DCRT – VMAT от 2,3 до 1,72 раз (32,9 Гр - 14,3 Гр и 25,6 Гр - 14,9 Гр) соответственно; при правостороннем облучении 3DCRT – VMAT от 1,75 до 15,6 раз (2,8 Гр - 4,9 Гр и 0,5 Гр – 7,8 Гр) соответственно. При попарном сравнении статистически значимой разницы по D_{mean} в ЛПНКА между методами нет ($p > 0,05$). В то же время low dose bath в интервале 4-20%-ных доз при VMAT самая большая, более всего захватывает противоположное лёгкое и вносит основной вклад в нагрузку на проводящую систему сердца. Наименьшая дозовая нагрузка на контралатеральное лёгкое получается при 3DCRT ($p = 0,012$).

3. Определено, правая коронарная артерия при использовании совершенных методов облучения получает дозу в большинстве случаев из low dose bath и её уровень наиболее высок при использовании VMAT (по D_{mean} в 2-4 раза по сравнению с 3DCRT), независимо от стороны облучения. IMRT в данном случае даёт уменьшение нагрузки на ПКА по сравнению с VMAT на 23-50%. При всех объемах облучения справа получена достоверная разница в D_{mean} в ПКА ($p = 0,017$), а слева достоверная разница не выявлена только при облучении грудной стенки со всеми зонами лимфоотока.

4. Показано, когда облучается только правая молочная железа до 50 Гр, D_{mean} на прилежащее лёгкое при 3DCRT 13,0 Гр, при IMRT 9,9 Гр, а при VMAT 9,4 Гр; доза на остальные органы риска при 3DCRT в 5-14 раз ниже, чем при IMRT-VMAT. Так как при 3DCRT в этом случае в прилежащем лёгком 90%-ной дозой облучается объём порядка 10-15%, при раке правой молочной железы без необходимости облучать зоны регионарного лимфогенного метастазирования надо отдать предпочтение методу 3DCRT.

5. Доказано, что побочное действие ионизирующего излучения при лучевом лечении рака молочной железы на основные элементы проводящей системы сердца тем больше, чем больше объём CTV . Синоаурикулярный узел получает наибольшие дозы при правостороннем облучении (по D_{mean} до 33,6% от предписанной дозы при облучении правой молочной железы и всех зон регионарного

метастазирования), атриовентрикулярный узел и особенно пучок Гиса получают от 12% до 22,4% от предписанной дозы, при аналогичном левостороннем облучении от 12% до 17,6%. Однако, эти данные подвержены большим индивидуальным колебаниям и на практике требуют отдельного контроля при дозиметрическом планировании индивидуально у каждой пациентки с учётом эффекта low dose bath.

Практические рекомендации

1. Для снижения кардио- и пневмотоксичности при лечении рака левой молочной железы при включении в РТВ молочной железы с лимфатическими узлами I-IV отделов или без них, если условия не позволяют сделать три плана разными методами и выбрать лучший, следует выбрать метод VMAT, однако, особое внимание надо уделять расчёту поглощённых доз в проводящей системе сердца.

2. У пациенток моложе 40 лет при лечении рака правой молочной железы в первую очередь планировать облучение методом 3DCRT.

3. В современной радиотерапии рака молочной железы следует оценивать поглощённую дозу в проводящей системе сердца, особенно в синоатриальном узле при правостороннем облучении и в атриовентрикулярном узле и в пучке Гиса при левостороннем.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Салим Н. Лучевые реакции, возникающие при использовании методики лучевой терапии VMAT при лечении рака молочной железы / Салим Н., Шонус Д.Х., Столбовой А.В. // В книге: Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017". ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России. 2017. - С. 233-234.

2. Салим Н. Развитие лучевой терапии рака молочной железы / Салим Н., Шонус Д.Х., Столбовой А.В. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена (ИФ - 0,194). - 2017.-Т. 6, № 4. - С. 59-65. - 6/2 с. doi: 10.17116/onkolog20176459-65.

3. Салим Н. Анализ дозовых нагрузок на сердце и лёгкие при разных методах лучевого лечения рака молочной железы / Салим Н., Столбовой А.В., Шонус Д.Х., Громова Н.В., Поподько А.И., Прокофьев И.И., Миронова О.А., Мармазеев И.В. // Злокачест-

венные опухоли (ИФ - 0,654). - 2017. - Т. 7. № 3-S1. - С. 109-110. - 1/0,125 с.

4. Салим Н. Значение анализа дозного распределения при различных методиках лучевого лечения рака молочной железы / Салим Н., Поподько А.И., Миронова О.А., Прокофьев И.И., Мармазеев И.В., Громова Н.В., Шонус Д.Х., Столбовой А.В. // В книге: Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2018". Тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». - 2018. - С. 47.

5. Салим Н. Применение различных методик лучевой терапии при синхронном двустороннем раке молочной железы / Салим Н., Шонус Д.Х., Столбовой А.В. // Вестник РНЦРР (ИФ нет). - 2019.- № 4. - С. 144-156. -12/4 с.

http://vestnik.mncrr.ru/vestnik/v19/docs/salim_t_4.pdf.

6. Салим Н. Использование методики VMAT при облучении синхронного билатерального рака молочной железы / Салим Н., Шонус Д.Х., Прокофьев И.И., Поподько И.А., Бровчук С.М.// В книге: «Белые ночи 2019». Материалы V Петербургского международного онкологического форума: Тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». Санкт-Петербург - 2019. - С. 240-241.

https://forum-onco.ru/upload/Docs/WNOF_PUBLICATIONS_2019.pdf.

7. Салим Н. Лучевое лечение рака молочной железы. / Столбовой А.В., Шонус Д.Х., Салим Н. // Методическое пособие для радиотерапевтов.- М.: ООО «Клуб печати».-2019. - 105 с.

8. Salim N. Expect the unexpected: peritoneal spread - late relapse presentation of breast cancer / Katz D., Peretz T., Maly B., Ospovat I., Salim N., Ramu N., Novav N., Uziely B. // Isr. Med. Assoc. J. - 2008. - Vol. 10, № 4. - P. 310-311.

9. Салим (Ислим) Н. Проводящая система сердца как новый критический орган в радиотерапии рака молочной железы / Шонус Д.Х., Лагкуева И.Д., Салим (Ислим) Н., Столбовой А.В., Котляров П.М. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России (ИФ нет).-2020. - Том 20, № 2.- сформирован 30.06.2020. - С.162-178. – 17/3,4 с.

http://vestnik.mncrr.ru/vestnik/v20/docs/shonus_t2.pdf.

10. Салим (Ислим) Н. Оконтуривание проводящей системы сердца в радиотерапии. / Лагкуева И.Д., Шонус Д.Х., Салим (Ислим) Н., Столбовой А.В., Котляров П.М. // В книге: «Белые ночи 2020». Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. - 2020. - С. 378.- https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf.

11. Салим (Ислим) Н. Дозная нагрузка на проводящую систему сердца при лучевом лечении рака молочной железы. / Шонус Д.Х., Салим (Ислим) Н., Лагкуева И.Д., Столбовой А.В. // В книге: «Белые ночи 2020». Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. - 2020. - С. 380.
https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf.

Список сокращений

ЛПНКА - левая передняя нисходящая коронарная артерия.

ПКА - правая коронарная артерия.

IMRT - intensity modulated radiation therapy. Облучение с модуляцией интенсивности пучков. Многопольное статическое облучение, при котором в каждом отдельном пучке компьютерными расчётами (оптимизацией) определяется энергия, геометрия, вход, вклад.

ITV - internal target volume. Объём, определяющийся собственными физиологическими свойствами облучаемого органа изменять свои размеры и положение интра- и интерфракционно.

LDB - low-dose bath, в исследовании интервал от 2 Гр до 10 Гр.

OAR - organ at risk. Критический орган.

PTV - planning target volume. Планируемый объём мишени.

PRV - planning at-risk volume. Контуры критических органов в планах облучения, отрисованные с учётом возможных физиологических смещений и неточностей в укладках.

VMAT - volumetric-modulated arc therapy. Методика конформного ротационного облучения с постоянной работой МЛК и с изменяющейся мощностью дозы.