

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Салим (Ислим) Нидаль

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

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
д.м.н. Столбовой А.В.

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	13
3. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	73
4.1. Общая характеристика больных	73
4.2. Методика предлучевой подготовки	80
4.3. Методы лучевой терапии и их сравнительное изучение	89
4.4. Выработка дозиметрического плана облучения	93
5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	100
5.1. Клинико-дозиметрическая характеристика современных методов облучения	101
5.2. Лучевое лечение синхронного двустороннего рака	117
5.2.1 Характеристика больных	118
5.2.2. Анализ современных методов облучения	119
5.3. Статистическая обработка данных	129
6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	174
7. ВЫВОДЫ	190
8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	192
9. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	195
10. БЛАГОДАРНОСТИ	198
11. ЛИТЕРАТУРА	199
12. ПРИЛОЖЕНИЕ	219
12.1. Список иллюстративного материала	219
12.2. Список таблиц	222
12.3. Список больных	224

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации рак молочной железы стоит на первом месте и составляет примерно 18% от всех новообразований среди лиц обоих полов и около 21% только у женщин. По данным Всемирной Организации Здравоохранения эта болезнь в Европе также занимает первое место среди злокачественных опухолей у женщин, и Россия по числу больных и смертности от неё уступает только Германии. Поэтому дальше нет необходимости дополнительно доказывать цифрами медицинскую и социальную значимость рака молочной железы. Естественно, борьба с ним чрезвычайно актуальна, особенно в нашей стране.

Рак молочной железы был первым злокачественным заболеванием, при котором в 1896 г. было продемонстрировано терапевтическое действие рентгеновских лучей. После этого история предоставила множество доказательств излечения женщин от рассматриваемой болезни только облучением. Более, чем вековой опыт радиотерапии, еще больший хирургический опыт и опыт лекарственного лечения доказали стабильную неотъемлемость облучения при лечении рака молочной железы. Роль ионизирующего излучения в этой борьбе оказалась столь высока, что без него не обходится практически ни одна больная женщина и ни один больной мужчина. Но у радиотерапии, как и у двух других ее лечебных спутников, есть прямое и побочное действие. Последнее может проявляться нарушением целостности кожи, фиброзом облучённых тканей, повреждением нервов плечевого сплетения, эзофагитом. Но больше всего врачей беспокоят сердечные осложнения и радиационно-индуцированные вторые злокачественные заболевания, которые могут свести на нет успех в победе над первичным раком молочной железы.

Современная радиационная онкология уже хорошо знает сферу своей деятельности при раке молочной железы и имеет совершенные методы облучения.

Нам удаётся сводить к минимуму почти все вышеперечисленные осложнения, однако даже имеющийся минимум сердечных осложнений и вторых опухолей из-за их значимости и сегодня диктует необходимость совершенствования метода радиотерапии и искоренения побочного действия излучения на сердце и другие здоровые органы.

Побочное действие ионизирующего излучения на сердце в наиболее тяжёлых проявлениях двойко. Первое: при левосторонней локализации опухоли и при необходимости уничтожения метастазов в парастернальных лимфатических узлах на протяжении 20 лет после излечения от рака у 5-8% больных (а при недостатке в технике облучения значительно больше) возникает ишемическая болезнь сердца, от которой половина из них умрёт [35]. Аналогичное произойдёт при правостороннем раке, но тогда к неблагоприятным отдалённым ишемическим осложнениям добавятся нарушениями ритма сердца [167].

И теперь, не только в тексте диссертации, но и на современном этапе развития лучевой терапии, наступило время сказать: сердце всегда было дозолимитирующим органом, но на него нельзя больше смотреть как на «сердце». Оно в радиотерапии представляет собой сложный орган с физиологически и жизненно не равнозначными анатомическими отделами, лучевое повреждение которых может быть разным в зависимости от метода лучевого лечения рака молочной железы и соответственно этому будут разные отдалённые последствия для жизни больной. На сегодняшний день нам удалось обнаружить в литературе всего несколько работ, рассматривающих побочное действие ионизирующего излучения дифференцировано на отдельные сердечные анатомические образования. Наша работа содержит такие сведения и этот абзац мог бы стоять в тексте диссертации в рубриках состояние проблемы и научная новизна.

Вторая группа неприятностей обусловлена вторичными радиационно-индуцированными злокачественными опухолями. Средние цифры здесь говорят о том, что при медиане наблюдения около 12 лет вторые злокачественные опухоли возникают более, чем у 6% вылеченных от рака молочной железы, а с увеличением времени наблюдения (выживания) их количество нарастает.

Состояние проблемы. Степень побочного лучевого воздействия на сердце при прочих равных условиях зависит от топографоанатомических взаимоотношений между мишенью (формой клинического объёма мишени, подлежащего облучению) и комплексом конституциональных характеристик больных, (размерами и взаимным расположением молочной железы, грудной клетки с зонами регионарного метастазирования и сердца с легкими). Радиотерапевты знают, что от правильного учета этих взаимоотношений и выбора соответствующего им метода облучения зависит как эффективность специфического противоракового воздействия, так и выраженность его побочного влияния, в том числе и на выживаемость вылеченных от рака больных как в контексте лечения первичного основного заболевания, так и в контексте осложнений агрессивного лечения. Другими словами, от адекватности метода лучевой терапии зависит соотношение излечение/осложнение. Короче и проще ещё можно сказать, что от качества облучения зависит соотношение жизнь/смерть.

Влияние качества лечения на результат известно онкологу любой специальности, но, если раньше ориентировались на результат в основном по показателям излеченности от рака, то сегодня, при успехах ранней диагностики и способов лечения, когда рак молочной железы в подавляющем большинстве случаев стал излечим, при анализе соотношения жизнь/смерть мы обязаны оценивать долговременный исход с учётом осложнений агрессивного противоракового лечения, мы должны учитывать качество жизни после излечения от рака.

В наши дни, несмотря на богатый исторический опыт лучевого лечения рака молочной железы, у радиотерапевтов остаются причины для неудовлетворённости и необходимость совершенствования своего метода. Например, на сегодня нет точных дозиметрических характеристик побочного действия ионизирующего излучения в зависимости от стадии болезни, от характера выполненной хирургической операции и от индивидуальных анатомических особенностей больных, следовательно, нет методических указаний к выбору метода и техники облучения для каждой конкретной больной. Вместо этого широко распространён

«универсальный всеподходящий» метод, хотя и отличающийся от больницы к больнице.

Данная работа посвящена поиску клинико-дозиметрических обоснований для выработки методических рекомендаций по лучевому лечению рака молочной железы отдельных клинических групп больных с целью последующего сведения к минимуму побочного действия излучения и спасения жизней, до сих пор теряющихся на фоне излечения от первичной смертельной болезни. Большая часть диссертации содержит редкие на сегодня сведения по лучевой нагрузке на отдельные сердечные структуры.

В целом в мире эффективность лечения злокачественных болезней растёт, не исключение и рак молочной железы в России. Сегодня этот диагноз при адекватном подходе к лечению чаще всего уже не приговор. Излечение стало доступно теперь очень многим, но и не излеченные больные стали жить в 3-4 раза больше (иногда десятилетиями). На этом фоне в радиотерапии возникла новая проблема. Те осложнения, о которых говорилось выше, являются функцией как сравнительно больших поглощённых доз ионизирующего излучения, анатомически сконцентрированных в прилежащих к мишени (к зоне опухольсодержащих тканей) жизненно важных критических органов, так и функцией малых доз излучения, неизбежно распространяющегося далеко за её пределы – так называемой низкодозной ванны (low-dose bath, LDB, в нашем исследовании интервал от 1 Гр до 10 Гр). Эти малые дозы неизбежно накапливаются в процессе лучевого лечения в отдалении от мишени при подведении к ней наружных пучков излучения, на выходе пучков и в результате рассеяния в теле больного. При возможности теперь длительного наблюдения за больными оказалось, что они причина возникновения вторичных злокачественных заболеваний у вылеченных.

В международном масштабе метод лучевого лечения определяют доклады Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям. Ее 83-й доклад огласил новое требование к анализу плана облучения – учет поглощенных доз в remaining at risk volume (RVR) – принятого перевода на русский язык нет – и изучение влияния этих доз на отдаленные последствия лучевого лечения. Это

совершенно новые и не разработанные направления в лучевой терапии, нацеленные в будущее. Настоящая работа, кроме основной цели, посвящена накоплению фактов для изучения этого нового перспективного направления: изучению зависимости [доза - облучаемый объём – клинический эффект] в remaining at risk volume. Речь идёт о так называемых стохастических эффектах облучения. Они не имеют порога возникновения и носят вероятностный характер. Их клиническое выражение вторые злокачественные опухоли. И хоть дозового порога у них нет, вероятность их тем больше, чем шире распространённость той полученной в отдалении от мишени малой дозы ионизирующего излучения, а лечить второй рак у одного и того же больного труднее и результат бывает хуже.

В литературе можно найти результаты исследований по поставленным проблемам, за исключением данных по дозовой нагрузке на проводящую систему сердца. Они чрезвычайно важны, но на фоне настоящей революции в радиотерапии носят уже исторический характер. Сегодня нам нужны новые данные, полученные в современных условиях проведения высокотехнологичных радиотерапевтических процедур. Они проводятся значительно точнее, но и значительно бóльшими дозами и на фоне более агрессивных современных цитостатиков и органосохраняющих хирургических операций. Для новых условий надо вносить исправления в старые рекомендации.

Изучение дозовой нагрузки на критические органы извлекается из дозиметрического плана лучевого лечения, в котором радиотерапевтом на серии КТ-срезов создаются объёмы мишени и органов. Это всё построено на анализе скиалогической картины среза, в которой нет тени от проводящей системы сердца. Отсюда нет никаких данных о дозовой нагрузке на эти образования. Мы нашли подход к решению этой задачи.

На фоне сегодняшних технологических и интеллектуальных успехов в лучевой терапии можно считать неприемлемым облучение парастернальных зон метастазирования рака молочной железы широкими прямыми фотонными пучками (повреждают миокард и коронарные артерии), бесконтрольное попутное облучение лёгких и другое, на что раньше при короткой жизни онкологических больных не

обращали внимания. Отсюда произошёл почти повсеместный 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). Но при выраженном разнообразии облучаемых объёмов при раке молочной железы в зависимости от стадии болезни и от хирургической операции нет ответа на вопрос: когда какой метод должен применяться преимущественно? Или: когда от какого из них лучше воздержаться? 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. Установлены клинические и дозиметрические параметры современного облучения при раке молочной железы, которые позволят 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 больных раком молочной железы на основании итогов работы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработана научная концепция дозиметрического планирования современного облучения, имеющая значение не только в узкой рассматриваемой области, но и в лучевой терапии в целом. Впервые получены характеристики low dose bath (LDB или низкодозная ванна, область низких поглощённых доз ионизирующего излучения за пределами планируемого объёма мишени), чем созданы предпосылки для продолжения более глубоких исследований соотношения доза-объём-эффект в объёме тела пациента вне мишени, получающем в процессе лечения низкие дозы, и для оценки самых поздних осложнений.

Издано методическое пособие по лучевому лечению рака молочной железы для радиотерапевтов, смежных специалистов и студентов (<https://www.emc-school.ru/paycontent/articles>), которое внедрено в практическую деятельность радиологической клиники РМАНПО и радиологического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, отделения радиотерапии АО «Европейский медицинский центр», а также в процесс преподавания кафедры радиотерапии и радиологии РМАНПО и кафедры радиотерапии Медицинской школы Европейского медицинского центра.

Показано как изменилось современное лучевое лечение рака молочной железы, каким оно стало сложным и ресурсоёмким. почему действующие на сегодня нагрузки на радиотерапевта, регламентированные койко-дни, оснащение и коечная ёмкость радиотерапевтических отделений и требования фонда обязательного медицинского страхования должны быть пересмотрены.

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 схемы и диаграммы.

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, вырабатывал 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.

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 персонифицированному выбору метода лучевого лечения больных раком молочной железы в зависимости от стороны заболевания и клинического объёма мишени.

Степень достоверности, обоснованность результатов и апробация результатов исследования. Исследования выполнены в оснащённом на современном уровне учреждении лучевой терапии в Москве, укомплектованном кадрами высокой квалификации. Руководство диссертацией осуществляла кафедра радиотерапии и радиологии РМАНПО, обладающая всеми необходимыми для этого методологическими и клиническими возможностями. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований РМАНПО, протокол №1 от 21 января 2020 года.

О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов свидетельствует достаточное количество изученных больных (134 человека), проведение всех исследований на сертифицированном медицинском оборудовании последнего поколения, гипотеза работы построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными данными (в том числе в смежных областях), проведён адекватный статистический анализ численных данных. Имеется акт проверки первичной документации диссертационной работы. Материал достаточен по объёму, однороден для решения поставленных целей и задач, статистическое обеспечение адекватное, результаты представлены наглядно, подробно и точно.

Диссертация прошла апробацию 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 Городской клинической больницы им. С.П. Боткина,

ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" МЗ РФ и Московского международного онкологического центра 02 июля 2020 г.

Материалы диссертации доложены на XXI Российском онкологического конгрессе с международным участием 14-16 ноября 2017 в Москве, на VI Петербургском Международного онкологического форуме «Белые ночи 2018», на Научно-практическом форуме «XVII Ассамблея «Здоровье Москвы» в 2018 г., на V Петербургском Международном онкологическом форуме «Белые ночи 2019», на VI Петербургском Международном онкологическом форуме «Белые ночи 2020». По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

По материалам диссертации издано методическое пособие «Лучевое лечение рака молочной железы» - М.: ООО «Клуб печати».-2019.-105 с., <https://www.emc-school.ru/paycontent/articles>, которое внедрено в практическую деятельность радиологической клиники РМАНПО и радиологического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, отделения радиотерапии Европейского медицинского центра, а также в процесс преподавания кафедры радиотерапии и радиологии РМАНПО и кафедры радиотерапии Медицинской школы Европейского медицинского центра.

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».

2. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СОКРАЩЕНИЕ ИЛИ АББРЕВИАТУРА	РАСШИФРОВКА
ЛПНКА	Левая передняя нисходящая коронарная артерия
МКРЕ	Международная комиссия по радиологическим единицам и измерениям (International Commission on Radiation Units and Measurements - ICRU).
МЛК	Многолепестковый коллиматор. Сложная электронно-механическая диафрагма облучателя, позволяющая создавать фигурные поля облучения сложной формы, в том числе во время вращения гантри.
РОД	Разовая очаговая доз. Поглощённая планируемым объёмом мишени (PTV) доза ионизирующего излучения, подведённая за один сеанс облучения.
СОД	Суммарная очаговая доза. Поглощённая планируемым объёмом мишени (PTV) доза ионизирующего излучения, подведённая за всё время лучевого лечения.
AJCC	The American Joint Committee on Cancer – Американский объединённый комитет по злокачественным заболеваниям. Разрабатывает руководство по стадированию злокачественных заболеваний в основном по системе TNM.
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology

- CTV** Clinical target volume. Объем тканей, который содержит демонстрируемый (визуализируемый) объем опухолей (GTV) и/или субклиническую микроскопическую злокачественную болезнь, которая тоже должна быть уничтожена, то есть адекватно облучена. Это отдельные злокачественные клетки в окружении опухоли, маленькие их скопления и микроинвазии, то есть объем, который должен быть подвергнут воздействию излучением для достижения цели лечения. «И/или» надо рассматривать как возможность существования CTV без GTV. Понятие может относиться к первичному очагу заболевания (CTV-T), к регионарным (CTV-N) и отдалённым метастазам (CTV-M).
- GTV** Gross tumour volume - пальпируемое, видимое или демонстрируемое визуализирующими методами диагностики расположение и распространение злокачественного роста в первичном очаге (GTV-T) и в виде метастазов в лимфатической системе (GTV-N) и в отдалённых органах (GTV-M).
- ESTRO** European Society for Radiotherapy & Oncology
- IGRT** Image-guided radiation therapy. Множество разных методов облучения, при которых используется визуальный контроль за положением мишени на этапах топометрии, имитации облучения, при укладке больного в положение для облучения и/или в процессе облучения. Можно также контролировать положение всего больного, критических органов и других нормальных тканей (управление облучением на основе визуализации). Кожные ориентиры (метки) не обязательны.
- IV** Irradiated volume. Объем тела за пределами treated volume, неизбежно облучаемый при подведении дозы в PTV.

- IMAT Intensity-modulated arc therapy. Дальнейшее развитие метода IMRT (см. ниже), ротационное дистанционное облучение, при котором МЛК динамически изменяет форму поля во время вращения гантри.
- IMRT Intensity modulated radiation therapy. Облучение с модуляцией интенсивности пучков. Многопольное статическое облучение, при котором в каждом отдельном пучке автоматизированными компьютерными расчётами (оптимизацией) определяется энергия, геометрия, вход, вклад. По-другому это оптимизированное 3DCRT.
- ITV Internal target volume. Объём, определяющийся собственными внутренне присущими физиологическими свойствами облучаемого органа изменять свои размеры и положение интра- и интерфракционно.
- NCCN National Comprehensive Cancer Network. Альянс 27-ми противораковых центров США, большинство из которых определено их Национальным институтом по изучению злокачественных заболеваний (National Cancer Institute).
- OAR Organ at risk. Критический орган, орган в опасности, определяется как нормальная ткань, радиочувствительность которой значительно влияет на план лечения и/или предписанную дозу. Это орган, который если получит чрезмерную дозу, может подорвать успех лучевого лечения. То есть это орган, чувствительность которого такова, что доза, получаемая им из лечебного плана, сравнима с его толерантностью и требует изменения или настройки пучков или дозы.

PTV	Planning target volume. Представляет собой ту добавку к ITV, которая объединяет с физиологическими смещениями все другие возможные неточности: ошибки в установках аппарата и движениях машин, неполную воспроизводимость укладок (личную систематическую ошибку радиотерапевта и/или РТТ).
PRV	Planning at-risk volume. Правило преобразования CTV в PTV распространяется на OAR. Контуры критических органов в планах облучения, также как CTV, должны обрисовываться шире с учётом возможных физиологических смещений и неточностей в укладках, преобразуясь в планируемый опасный объём - PRV.
RapidArc	Конформное облучение с вращением головки облучателя, возможно на 360 и более градусов вокруг больного с разной скоростью и с постоянной работой МЛК. Название употребляется при лечении на аппаратах типа «TrueBeam», «Trilogy» и др. Практически то же, что VMAT, но название, запатентованное фирмой Varian. Изначальное название IMAT - Intensity Modulated Arc Therapy.
RTOG/EORTC	Аббревиатура двух организаций, работающих объединёнными усилиями: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), и разработавших шкалу для измерения осложнений агрессивного противоракового лечения, в т. ч. лучевого.
РТТ	Сокращение от radiation therapist или от radiotherapist , средний медицинский персонал, работающий на медицинских облучателях. В отечественной радиотерапии их называют медицинскими сёстрами блока лучевой терапии, техниками аппаратов и т.п.

RUSSCO	Russian society of clinical oncology. Российское общество клинической онкологии.
RVR	Remaining volume at risk. Понятие, введённое Докладом МКРЕ №83 (2010). Это отображённый в планирующей системе объём в больном без отрисованных критических органов (OARs) и объёмов клинических мишеней (CTVs).
VMAT	Volumetric-modulated arc therapy. Дальнейшее развитие метода IMAT (см. выше). Метод конформного ротационного облучения не только с постоянной работой МЛК, но и с изменяющейся мощностью дозы. Модуляция интенсивности осуществляется ещё и наложением нескольких дуг при вращении гантри.
2D	Two-dimensional – двумерный. Исторически первый метод дозиметрического планирования облучения. Им можно считать расчёт поглощённой дозы в одной плоскости по двум пространственным координатам: ширине (X) и глубине (Y). Подробнее в соответствующем разделе.
3D	Three-dimensional – трёхмерный. Имеется в виду дозиметрическое планирование облучения RTV по множеству рентгеновских компьютерных томограмм и трёхмерных реконструкций по ним, дающих объёмное представление о форме, размерах и положению мишени в пространстве.
3DCRT	3-dimensional conformal radiation therapy. Трёхмерная конформная лучевая терапия. Процесс выработки и применения наружных пучков ионизирующего излучения избирательно и исключительно на содержащие опухолевые клетки места с максимальным исключением из зоны облучения здоровых тканей.

3. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Тема лучевого лечения рака молочной железы не перестаёт покидать трибуны научных съездов и страницы онкологических журналов. Это понятно, ведь облучение как хирургическая операция – высокоэффективная, излечивающая и поэтому неотъемлемая часть противоракового лечения. Ионизирующее излучение используется при этой болезни во всём диапазоне её развития - от нулевой (Tis N0 M0) до IV стадии. Наличие показаний к облучению при всех стадиях рака молочной железы говорит также о том, что оно показано почти всем больным. Наша задача искать способы его безопасного проведения без снижения эффективности.

В онкологии существуют установки на схемы лечения, позволяющие достигать наилучших результатов при определённых злокачественных заболеваниях. К таковым относятся рекомендации RUSSCO и ESTRO, клинические алгоритмы NCCN и другие. Они составлены на основе опыта работы крупных, передовых и высоко специализированных учреждений, результаты которых обобщаются на доказательной основе. Опираясь на часть из них, Delaney G. с соавторами (2005) показали, что оптимальная нуждаемость в лучевом лечении первичных больных при раке молочной железы составляет 83%. По данным Европейского общества медицинской (химиотерапевтической) онкологии (ESMO) [8] заболеваемость раком молочной железы ежегодно увеличивается на 1,5% и примерно у 30% больных с N0 и у 70% с N+ после лечения возникает рецидив болезни. Интервал N0-N+ это все анатомические стадии /прогностические группы (I-IV), следовательно, можно предположить, что в облучении реально нуждаются не 83% больных, а численно больше 100% потому, что многие и многие из тех 83-х процентов первичных будут нуждаться в разных видах повторного облучения. Известно, что повторное облучение сопровождается более частыми и более выраженными осложнениями.

В 2015 году в России было зарегистрировано 66621 новых случаев рака молочной железы [6]. Перенося это число на приведённые рассуждения, можно думать, что облучения потребуют около 70 тысяч человек, из них у нескольких тысяч оно будет сопровождаться осложнениями повышенной тяжести. [6].

Занимая первое место в структуре онкологической заболеваемости в России, рак молочной железы из года в год стоит у женщин на первом месте и в структуре смертности, составляя там 17,1% [6, 15, 16, 17]. Получается, что, несмотря на серьёзный прогресс в области лечения данного заболевания, оно остается одной из основных причин смерти у женщин, а чтобы вылечиться, почти все больные должны пройти через лучевую терапию. Поэтому необходимость в дальнейшей разработке новых подходов, в частности радиотерапевтических, к лечению пациентов с данным заболеванием остается, несомненно, актуальной и мы в неё включились.

С лечения рака молочной железы (РМЖ) началось использование ионизирующего излучения в лечебных целях. Первый сеанс радиотерапии при нём провёл Эмиль Груббей (Emil Grubbe) в 1896 году в Чикаго, о чем он написал в журнале «Radiology» в 1933 г. [70]. Таким образом, лучевое лечение рака молочной железы имеет более, чем вековую историю, но до сих пор мы обсуждаем какова должна быть мишень у тех или иных больных, какой метод облучения для них более всего подходит и какой режим фракционирования наиболее успешен. Эти направления по-прежнему поддерживаются сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости и смертности от рака молочной железы и высокой социальной значимостью болезни. Настоящая работа поддерживает усилия онкологов всех направлений в стремлении к улучшению результатов лечения больных раком молочной железы. Мы будем исследовать способы уменьшения побочного действия излучения при сохранении его высокой эффективности.

До середины прошлого века основным методом лечения рака молочной железы была радикальная мастэктомия, внедренная в 1889 году Вильямом Холстедом [73]. Но в 1943 году Haagensen С. и Stout А. [72] выделили ряд

факторов, которые ухудшали прогноз при только хирургическом лечении (изъязвление кожи, отек, фиксированность опухоли и т.д.). На основании этих данных лучевую терапию, уже доказавшую в те годы своё противораковое действие, включили в комплекс методов, направленных на борьбу с факторами неблагоприятного прогноза при раке молочной железы, что значительно улучшило показатели регионарного контроля над злокачественным процессом. Вместе с этим облучение по причине несовершенства технической базы мало влияло на выживаемость и нередко приводило к развитию тяжелых осложнений [4]. Тем не менее, выработалось представление, что лучевая терапия – это канцерцидный метод локорегионарного воздействия и адъювантное (следующее за радикальной хирургической операцией) облучение значительно уменьшает число локальных рецидивов опухоли и сохраняет или продлевает жизнь.

В те годы расчёт поглощённых доз ионизирующего излучения в больном делался по одному так называемому центральному (по отношению ко всему объёму мишени) ручному поперечному срезу тела. В основе визуализации мишени и последующих дозиметрических расчётов лежали два ортогональных рентгеновских снимка – прямой и латерограмма. Это так называемое двумерное (2D – two dimensional) планирование не позволяло в полной мере оценить охват высокой дозой излучения всего объёма содержащих опухолевые клетки тканей (мишени) и степень побочного облучения окружающих нормальных органов. Для производства вычислений «вручную» тогда использовались карты изодоз (изодозные линейки).

Рисунок 1 демонстрирует не совершенное для сегодняшней практики отображение топографо-анатомических взаимоотношений между органами и не позволяет оценить дозное распределение по всей кранио-каудальной длине обрабатываемого излучением объёма. Технический прогресс позволил существенно снизить вышеуказанные недостатки.

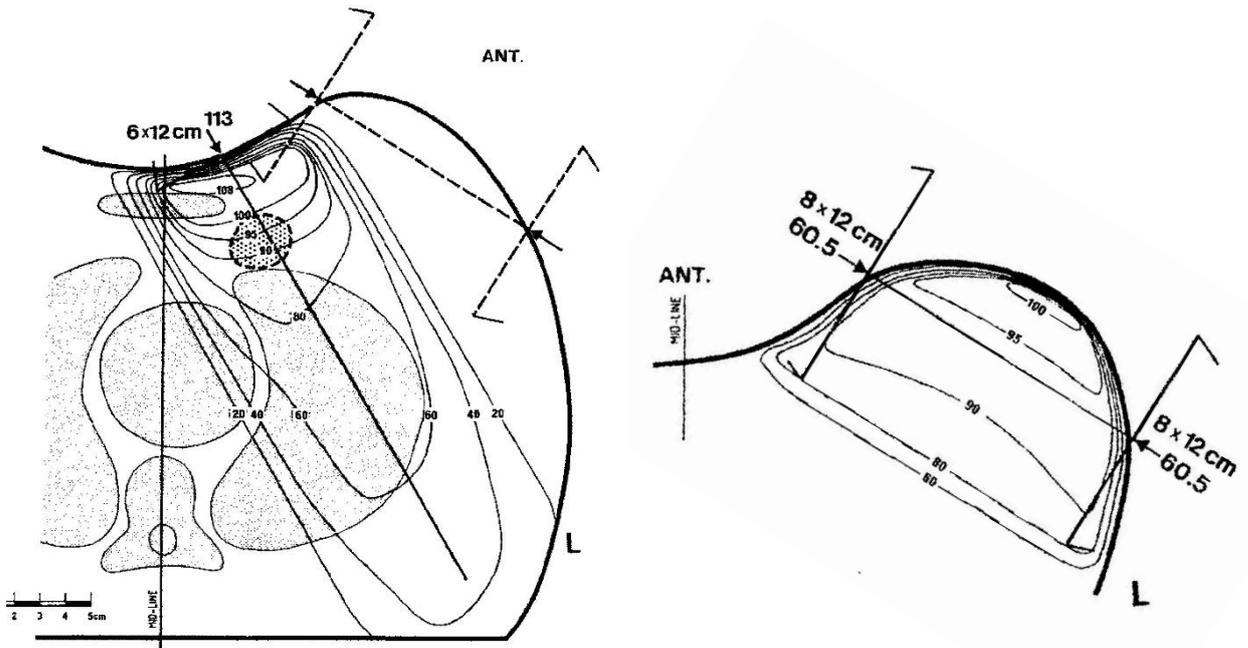


Рис. 1. Двумерное (2D) планирование облучения [150]. Слева облучаются молочная железа (два противоположащих тангенциальных поля) и парастернальные лимфатические узлы (одно поле под углом). Справа двумерный дозиметрический расчёт для облучения молочной железы с двух противоположащих тангенциальных полей.

Внедрение в 1980-90-х годах рентгеновской компьютерной томографии позволило прецизионно снимать наружный контур тела больного и обводить (оконтуривать) мишень и критические органы и соответственно за счет этого увеличить точность облучения [68], что приводило к большей излечиваемости и к меньшим осложнениям. Начался переход от двумерного планирования облучения к трёхмерному (3D). То есть от расчётов по одному вручную сделанному срезу тела перешли к расчётам доз во всём объёме мишени по множеству поперечных срезов и точно снятому наружному контуру тела (Рис. 2) [19].

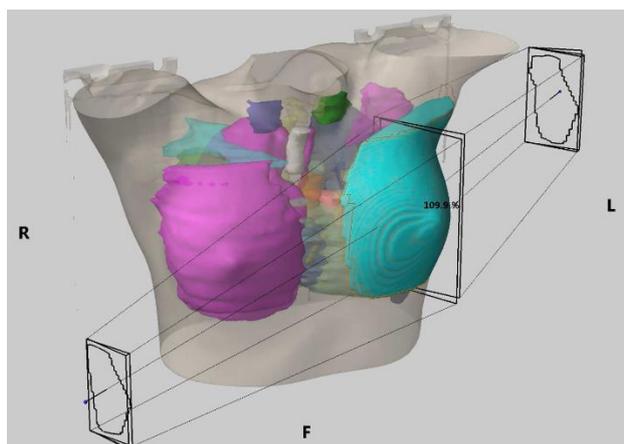


Рис. 2. Схематическое представление простого варианта трёхмерного (3D) дозиметрического планирования облучения при левостороннем раке молочной железы. Использовано два тангенциальных пучка излучения под небольшим углом друг к другу.

Теперь вернёмся к рисункам о 2D планировании (Рис. 1). Разница в представлениях о синтопии органов и о дифференцированном дозном распределении в мишени и в нормальных органах по сравнению с рис. 2 очевидна. При трёхмерном представлении о мишени началось использование компьютерных систем дозиметрического планирования облучения, что позволило улучшить однородность (гомогенность) распределения дозы в облучаемом объеме и улучшить конфигурацию полей облучения с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациенток и пространственной распространённости злокачественного поражения [158]. То есть вместе с гомогенностью удалось достигнуть более полного соответствия поглощённой дозы форме мишени, облучение стало и гомогенным, и конформным. Радиокурибельность рака молочной железы повысилась, а число и выраженность побочных эффектов снизилось. Использование компьютеров в дозиметрическом планировании облучения назвали оптимизацией, а облучение на основе оптимизированного трёхмерного планирования множеством статических пучков, когда в каждом из них определяли энергию, геометрию, вход и вклад назвали облучением с модулированной интенсивностью пучков – intensity modulated radiation therapy, IMRT [136].

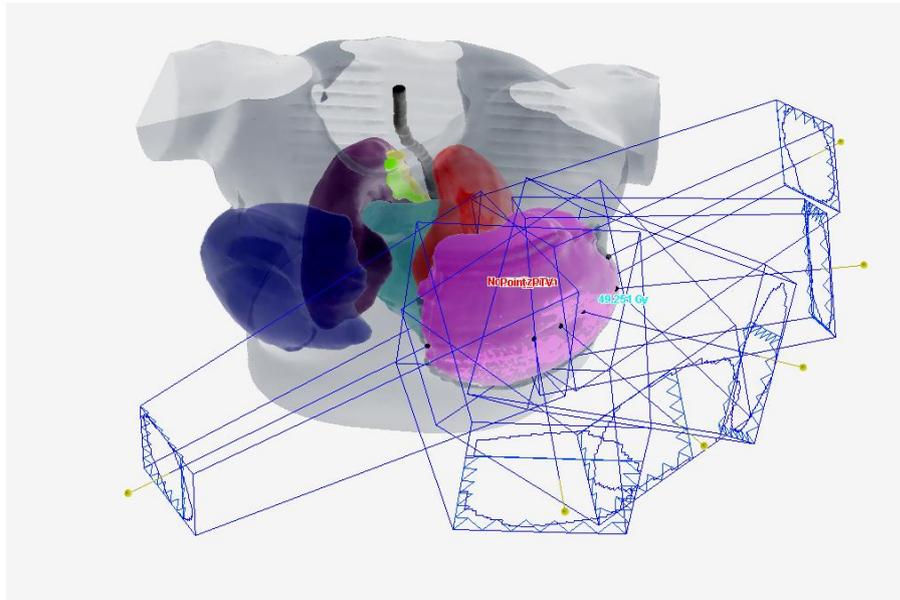


Рис. 3. Пример IMRT [19]. Облучение левой молочной железы шестью фигурными пучками, сформированными многолепестковым коллиматором. С несколько бóльшими погрешностями и обычно с использованием меньшего количества пучков это может быть воспроизведено и свинцовыми блоками.

Подробную историческую справку мы приводим для более убедительной и наглядной демонстрации того, как тесно переплетаются задачи подведения высокой дозы к опухоли и низкой к лежащим рядом критическим органам. Возвращаясь к IMRT следует сказать, что существенным для открытия таких возможностей в радиотерапии стало и совершенствование облучателей, в которых появились встроенные и управляемые компьютером формирующие пучок устройства – диафрагма, образованная множествомдвигающихся тонких блоков (лепестков) и динамические клиновидные фильтры, модифицирующие распределение поглощённой дозы ионизирующего излучения в открытой части поля. Эти устройства заменили устанавливаемые вручную свинцовые блоки и физические клинья. Рак молочной железы стал лечиться ещё лучше, количество непосредственных осложнений снизилось.

Дальнейший прогресс в дистанционной лучевой терапии был связан с созданием облучателей, позволяющих подводить излучение к мишени более гибко, и с совершенствованием вычислительной базы дозиметрии. Появилась возможность воспроизводить метод IMRT не с 5-7-12 и т.д. полей, а практически с

бесчисленного множества. Это делают теперь при одновременной ротации источника ионизирующего излучения, работе многолепесткового коллиматора и возможно даже при изменении интенсивности (энергии) пучка излучения. Шведская Electa дала название этому методу volumetric modulated arc therapy – VMAT, а американская Varian Medical Systems назвала его RapidArc.

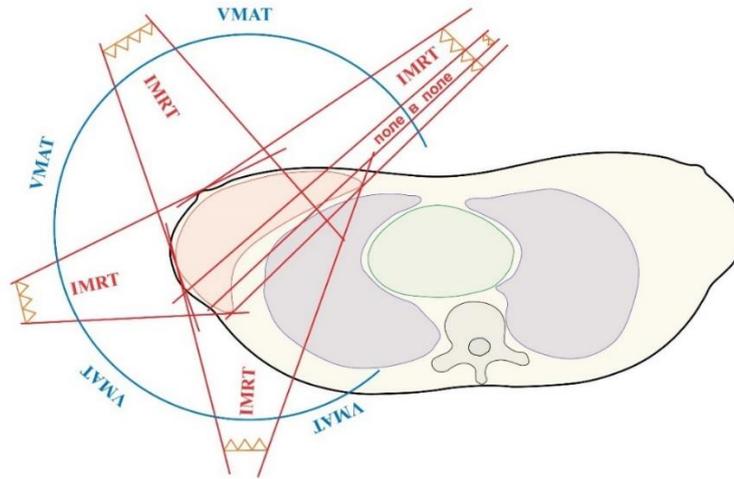


Рис. 4. Схематическое представление о VMAT или RapidArc, как преобразование статического IMRT в ротационный вид облучения на современной методической базе с компьютерным управлением многолепестковым коллиматором во время вращения гантри [19].

Математически выработка современного плана для облучения молочной железы представляет собой мультиориентированную оптимизационную проблему, балансирование между конформным подведением необходимой гомогенной дозы излучения к планируемому объёму мишени и сохранением анатомической и функциональной целостности окружающих органов. Особое значение среди них имеют так называемые критические органы, каковыми считаются обычно окружающие мишень органы и ткани с высокой ценностью для организма с точки зрения жизнедеятельности, но устойчивость к излучению которых сравнима с дозой, которую они получают при облучении мишени. У этих органов есть реальная возможность получить из плана такую дозу, которая подорвёт успех самого лучевого лечения, что не допустимо.

Балансирование при оптимизации плана лучевого лечения (облучения) пациенто-специфично. Принципиально, теоретически, план может быть принят,

когда он оптимален по Парето [122]. Выражение «оптимальность плана по Парето» означает состояние в настройке пучков и в дозном распределении, при котором изменение одного параметра не может быть улучшено без ухудшения других. Или, другими словами, когда невозможно сделать другой план с улучшенными дозиметрическими показателями хотя бы для одного объекта во всём облучаемом объёме без неприемлемой порчи других.

При пациенто-специфичном планировании до оптимальности по Парето медицинский физик и на определённом этапе радиотерапевт работают среди врачебного дозового предписания по мишени и дозовых ограничений по критическим органам путём подытоживания результатов изменения изоцентров пучков, углов их входа, вкладов, формы, положения формирующих устройств, формы и положения сегментов (включений меньших пучков в бóльшие, field-in-field и др.). Но на самом деле, как справедливо пишут Penninkhof J., и соавторы [122], на сегодняшний день методически невозможно сделать такой план облучения, в котором все желаемые дозовые параметры были бы соблюдены. План, в конце концов признанный оптимальным и принятый, находится на уровне псевдо-Парето.

Не так давно, примерно один-полтора десятка лет назад в радиотерапии закончилось время, когда главным, если не единственным критическим органом при лучевом лечении рака молочной железы считали сердце как целый орган. И на этом строилась философия выработки метода облучения, настроенная на минимизацию лучевых осложнений.

Pili G. et al., [130] для прогнозирования опасности облучения по вероятности сердечных осложнений и для того, чтобы сделать его безопаснее, использовали несколько индивидуальных для пациентки геометрических показателей. Они показаны на следующих ниже рисунках из их статьи. У своих больных они определяли в центральном срезе угол α – угловую распространённость PTV, ширину и толщину грудной клетки – величины X и Y, расстояние от сердца до

гипотенузы треугольника с катетами X и Y – l_{\max} . Последний параметр (l_{\max}) в зависимости от того, пересекает контур сердца гипотенузу или нет, может быть отрицательным или положительным. X и Y измерялись для последующего вычисления их соотношения.

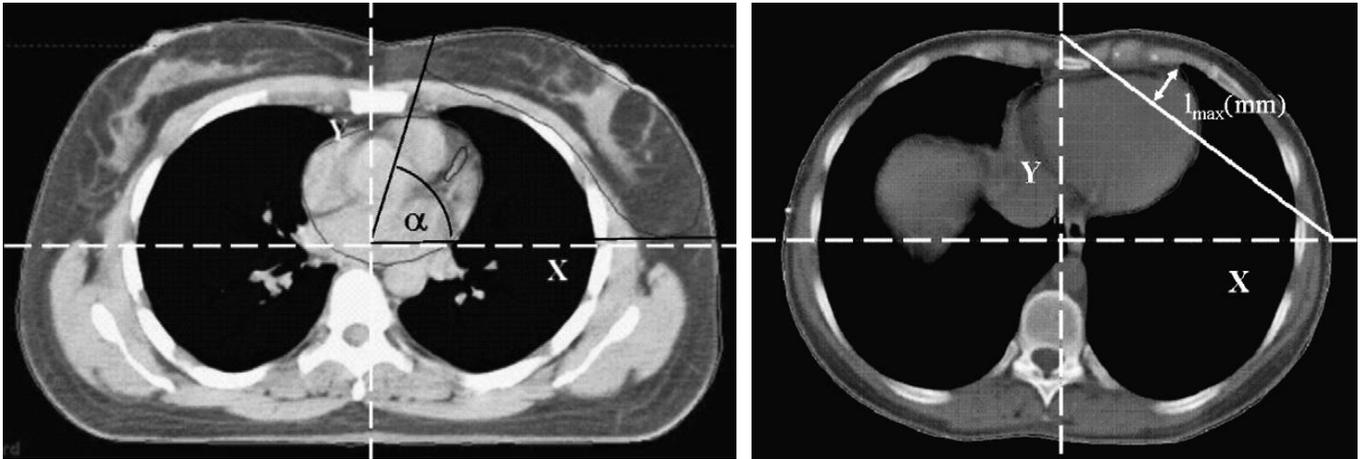


Рис. 5. Из статьи Pili G. et al., [130], объяснения в тексте выше.

Pili G. и соавторами были изучены дозо-объёмные соотношения в мишени и в критических органах при облучении двумя способами: обычными тангенциальными полями с клиновидными фильтрами под небольшим углом друг к другу и метод «поле в поле». Авторы выявили существенную разницу в опасном дозном распределении: почти в три раза по средней дозе на сердце.

Преимущество было за методом «поле в поле», при нём и вероятность сердечных осложнений оказалась почти в 3 раза меньшей. Если l_{\max} было отрицательным, когда сердце не пересекало гипотенузу, вероятность сердечной смерти равнялась нулю. Если сердце пересекало гипотенузу, то есть l_{\max} было положительным, вероятность постлучевой сердечной смерти колебалась между 1% и 7%. Более, чем у 87% больных с риском умереть от сердечного осложнения облучения, превышающим 1%, соотношение X/Y было меньше 1,6 и более, чем у 78% угол α был больше 70° .

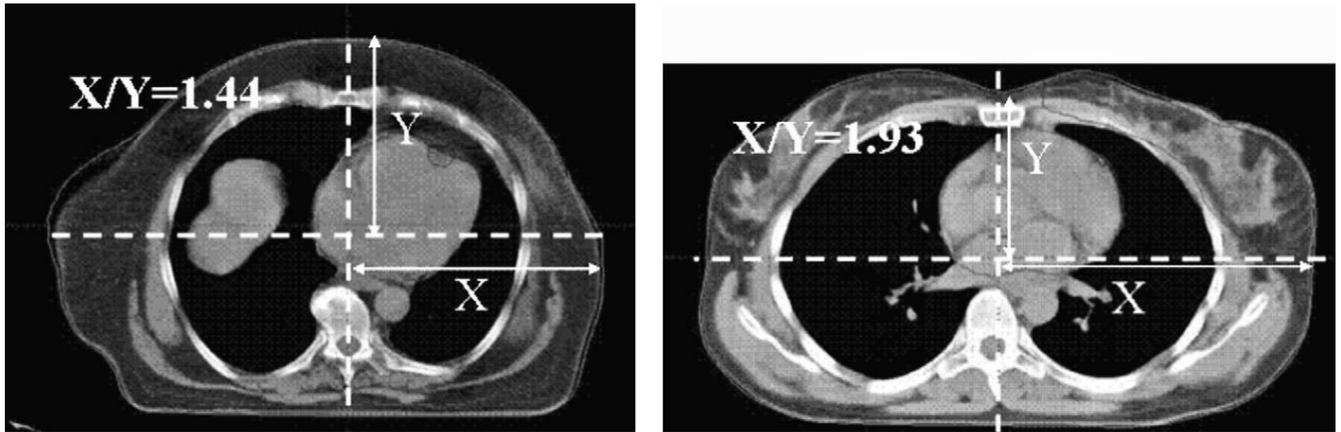


Рис. 6. Из статьи Pili G. et al. [130]. Объяснения в тексте.

Глубина залегания парастеральной зоны регионарного метастазирования колеблется от 1 до 6 см, а расстояние их от середины грудины колеблется от 1,7 до 3,7 см. Также не постоянно положение железистой ткани молочной железы. Это заставляет менять положение краёв предполагаемых пучков излучения у 65% больных, то есть тангенциальные поля, основанные на впечатлениях от поверхностной анатомии, могут быть далеко не идеальны [30]. Во времена двумерного планирования (иногда оно встречается и сегодня) эти индивидуальные анатомические особенности нельзя было учесть, но лучевые терапевты знали, что они есть, и чтобы не упустить мишень применяли не всегда обоснованные по величине поля, что закладывало основу для избытка необоснованных осложнений, хотя их тогда видели не часто, до них больные стали доживать позже.

Параллельно с техническим прогрессом расширялись и клинические знания, что позволило не применять некоторые поля облучения или не облучать лимфатические узлы у некоторых пациенток, за счет чего удалось уменьшить токсичность лечения. В двух датских исследованиях, проведенных в 1980-90х годах, облучение лимфатических узлов проводилось всем пациенткам, в том числе и тем, у которых лимфатические узлы не были клинически поражены [116, 117]. Выявилась группа пациенток с низким риском метастазирования, у которых можно исключить из облучения парастеральные и надключичные лимфатические узлы [88, 137]. Это было важно, так как именно парастеральные поля облучения,

особенно слева, лежали в основе увеличения дозовой нагрузки на сердце [125, 126] с вытекающими отсюда неприемлемыми побочными эффектами. Цитированные здесь и далее работы объясняют выработанное нами направление исследований и методологический подход к нему.

Исследуя эволюцию техники облучения при раке молочной железы от 3DCRT к IMRT, Arsene-Henry A., et al. [27] предложили использовать наиболее совершенный вариант IMRT - helical tomotherapy (IMRT-НТ). Русскоязычным названием этого метода можно считать спиральную томотерапию. Этот вариант метода подвижного IMRT авторы начали использовать в 2009 году у очень ограниченного контингента больных по каким-то особым показаниям (0,8% от всех облученных по поводу рака молочной железы). Изучение дозного распределения при спиральной томотерапии позволило авторам выявить ее преимущества перед обычным IMRT и установить особые показания к использованию: двусторонний рак молочных желез с регионарными метастазами, необходимость облучать регионарные метастазы после реконструкции молочной железы с использованием имплантатов, невозможность достижения требуемого дозного распределения техникой «поле в поле», глубокое расположение парастернальных лимфатических узлов. То есть был провозглашен отход от универсального всеподходящего метода облучения. Выявление преимущества IMRT-НТ привели к увеличению частоты употребления этого метода к 2016 году в 12 раз и были установлены дополнительные показания к ней: воронкообразная грудная клетка или другие индивидуальные особенности/аномалии; глубокие опухолевые очаги, требующие бустерного облучения, необходимость облучения парастернальных лимфатических узлов. Спиральная томотерапия позволяла в особенно трудных случаях одновременно снизить лучевую нагрузку на критические органы и увеличить гомогенность дозы в мишени.

Технологическая и интеллектуальная революция в радиотерапии не устранили извечного противостояния между излечением и осложнениями. В некоторых весьма авторитетных центрах стремясь к разрешению проблемы, не

оставили простых, но исторически оправдавших себя подходов к облучению при раке молочной железы. Ещё в 1950-х годах F. Baclesse [29] в парижском Институте Кюри было разработано облучение молочной железы с двух боковых противоположащих полей в положении больной на боку. В усовершенствованном к 1990-м годам виде метод вновь был опубликован Fourquet A. с соавторами [57]. Такой вариант облучения молочной железы после органосохраняющей операции при раке применяется там до сих пор, причем не только в воспроизведенном на современном технологическом уровне виде, но и практически в исходном.

Фиброзы и сморщивания железы не смертельны, но сегодня у части женщин и у врачей к ним радикально изменилось отношение. Речь идёт об облучении когда в программе лечения планируется реконструкция молочной железы или когда органосохраняющая операция сделана на уже реконструированной до заболевания молочной железе. Здесь фиброз и сморщивание могут свести на нет качество жизни, экономические и психологические затраты больных. Об этом ещё будет сказано на стр. 38-40.

В 2005 году авторский коллектив того же парижского Института Кюри [32] частично в том же составе вновь публикует статью, посвящённую облучению молочной железы в положении больной на боку с двух противоположащих полей. При этом говорится, что современный метод облучения с двух тангенциальных полей в положении на спине при большой отвислой молочной железе уступает описываемому ими методу по лучевой нагрузке на сердце и лёгкие, репродуцируемости укладок и величине поздних фиброзов и сморщивания.

В 2005 г. вышеназванная группа авторов [32] представила свой метод на новом этапе усовершенствования как ILD – isocentric lateral decubitus. Тогда авторы стали использовать трехмерное планирование. При этом уже не производилось переворота больной для облучения с латеральной и медиальной стороны молочной железы. И если раннее описание метода основывали на 29-м Докладе МКРЕ 1978 года, то теперь на 50-м и 62-м 1993 и 1999 годов. Авторам удалось в несколько раз

снизить дозу на контралатеральную молочную железу и лёгкое по сравнению с прежним опытом.

При облучении 5 МэВ-ми фотонами до 52 Гр контралатеральная молочная железа получала 1,8 Гр, а неомогенность дозы в мишени удавалось укладывать в рекомендуемый докладами МКРЕ интервал 95-107%. Проведя литературное исследование, Самрана F. с соавторами [32] указывают на работы, в которых существенная выгода в дозном распределении при облучении больших отвислых молочных желез после органосохраняющих операций достигалась облучением больных в положении на животе. Однако, положение для облучения на животе, как и метод ILD, показаны только для облучения самой молочной железы. Лимфатические узлы так облучить было нельзя, это было разработано только к 2017 году [42]. Тем не менее, облучение в положении на боку имеет дополнительные достоинства. За счет большей защиты сердца и легкого этот метод имеет бóльшие показания у заядлых курильщиц, у лиц с отягощенным сердечным и легочным анамнезом и с индивидуальными анатомическими особенностями строения тела, при которых лёгкое выдаётся в обучаемый объём.

Шли годы, шёл XXI век, лучевая терапия претерпела грандиозное интеллектуальное и материальное развитие, но два обстоятельства в ней продолжали существовать: это облучение молочной железы с двух противоположных полей и осложнения. И это понятно любому современному радиотерапевту. Институт Кюри, несмотря на прогресс, продолжал использование ILD метода, усовершенствуя его и анализируя осложнения. Теперь, в статье уже 2013 года те же авторы [33] объединились с итальянскими радиотерапевтическими учреждениями и опять опубликовали усовершенствованную ILD метод и обзор по лучевым осложнениям при лечении рака молочной железы. В обзоре литературы и дозиметрических планов лучевого лечения показано, что при облучении левой молочной железы на 1999-2000 годы было 2% фатальных проявлений сердечной токсичности облучения и около 9% больных страдали от радиационно-индуцированных легочных осложнений. Опять отмечалось, что ранние и поздние

осложнения находятся в прямой зависимости от анатомии пациенток (кроме всего остального) [33].

Детально описывая метод ILD, Carezzali G. и соавторы [33] свою последнюю работу посвятили исследованиям дозных нагрузок на сердце и легкие. У них получилось, что при облучении всей молочной железы до 50 Гр с последующим бустом в 16 Гр сердце накапливало в среднем 1,71 Гр ($1,28 \div 2,69$), а легкое в среднем 0,97 Гр ($0,57 \div 1,61$). Как мы видим, эти дозы вполне приемлемы для рассматриваемых критических органов. Вместе с этим очевидно, что метод ILD проста, достаточно хорошо репродуцируема и дает удовлетворительное по гомогенности дозное распределение в мишени. Вот поэтому она уже полвека жива в условиях радиотерапевтического прогресса. Более того, авторы указывают на возможность дальнейшего совершенствования ILD включением в нее контроля за дыханием. Это, как минимум, выведет из облучения дополнительную часть миокарда. Облучение молочной железы в положении на боку двумя тангенциальными пучками стало визитной карточкой парижского Института Кюри. Тот же в своей основе авторский коллектив в 2014 г. опубликовал новую статью, в которой еще более усовершенствован метод ILD, вновь подтверждены его дозо-объемные преимущества на фоне хорошей воспроизводимости и дополнительного снижения острой токсичности. Заметим здесь, борьба за качество идёт при самой простой радиотерапевтической ситуации – облучении молочной железы без зон регионарного метастазирования.

Отдельное направление в исследовании дозного распределения при лучевом лечении рака молочной железы составляет оценка его различий при облучении больной в положении на спине и на животе. Одним из наиболее детальных таких исследований можно признать статью Lumberis S, и соавторов [102]. По их данным положение на животе уменьшает и объём вовлеченных в облучение сердца и лёгких, и дозу поглощенную ими, как при облучении левой, так и правой молочной железы. Выгода была тем больше, чем больше был объём молочной железы. Далее Lumberis S. с коллегами сослались на работу Morrow N. et al., [106] где тоже

исследовалась разница в дозо-объемных соотношениях в зависимости от укладки (спина/живот) и где в дополнение к их собственным выводам добавляется как достижение положения на животе малые интрафракционные дыхательные смещения в мишени.

Лучевая терапия проводится не по представлениям нормальной анатомии, а по индивидуальным топографо-анатомическим отношениям, выявленным у больного в положении для облучения. Более углубленные знания и современные технологии позволили улучшить понимание анатомии подлежащих облучению структур и позволили лучше понять последствия проведенного лучевого лечения, особенно его кардиотоксичность [137]. Анализ литературы в радиационной онкологии демонстрирует сегодня существование множества методов облучения молочной железы и зон регионарного метастазирования, изменения взглядов на выработку объёма клинической мишени, обсуждение показаний к облучению и способов минимизации осложнений, заново анализируются итоги новых и старых методов лучевого лечения, методы облучения пациенток индивидуализируются. А может ли быть выработана единая универсальная рекомендация? Мы будем искать ответ на этот вопрос в литературе и в собственных исследованиях.

Проделанный нами анализ мировой литературы показал, сегодня из наиболее современных чаще всего применяются следующие методы облучения: два тангенциальных поля, два тангенциальных поля с клиньями, два тангенциальных «half beam block»-поля с клиньями, 3DCRT, IMRT, VMAT. Внутри этих принципиальных методов есть множество разновидностей. Например, два простых тангенциальных поля могут быть реализованы в положении больной на спине, на животе и на боку. Более того, существуют промежуточные или переходные методы между облучением двумя обычными противоположными или под углом тангенциальными полями, двумя тангенциальными полями с клиньями, двумя тангенциальными half beam block-полями с клиньями или без [19]. Трёхмерное конформное облучение (3DCRT) может отличаться от первого метода только использованием компьютерного томографа для топометрии и компьютерного

приложения для дозиметрического планирования, а может быть значительно более сложным с применением многолепесткового коллиматора и техник «поле в поле» (field-in-field или ручное IMRT), множественных статических полей (multistatic fields (MSF) и других, приближающих такое 3DCRT к IMRT. Известны также многие разновидности VMAT/RapidArc. Если не брать во внимание аппаратную, кадровую и интеллектуальную базу отдельных учреждений, то источник такого многообразия один – стремление привести в оптимальное соответствие в лучевом лечении индивидуальную анатомию больной, особенности патологического процесса и необходимость максимального использования лечебных и снижения побочных свойств ионизирующего излучения. Мы в своём исследовании возьмём те совершенные методы, которые ближе всего к России.

Радиотерапевтический компонент по-прежнему остаётся неотъемлемым локорегионарным воздействием на злокачественный процесс, то есть уничтожает злокачественные клетки в первичном очаге и в местах их лимфогенного метастазирования. Однако, реальный результат в конкретных обстоятельствах зависит от качества радиотерапевтического метода. И, как следует из вышесказанного, поиск этого метода многогранный и не законченный процесс.

В 2006 г. в журнале американского National Cancer Institute было опубликовано исследование Gebiski V. и соавт., [65], представляющее собой метаанализ результатов 36 исследований влияния качества адъювантной лучевой терапии на общую выживаемость. Все данные были разделены по трём категориям. Первая категория состояла из случаев, в которых биологически адекватная доза (от 40 до 60 Гр) была подведена к приемлемому объёму мишени. Ко второй категории отнесены больные, у которых доза была расценена как неадекватная (меньше 40 или больше 60 Гр), а в третью категорию вошли исследования, в которых выработанный объём облучённой мишени был признан неприемлемым. Анализ в первой категории показал абсолютное статистически достоверное увеличение показателей 5-летней выживаемости на 2,9%, 10-летней выживаемости на 6,4%, снижение риска локального рецидива на 80% (для категории 2 риск оказался ниже

на 70%, для категории 3 на 64%), а также снижение показателей смертности во всех категориях на 13%. В то же время во второй и третьей категориях не было изменений в выживаемости, а выбор неадекватной мишени для лучевой терапии приводил к повышению показателей смертности на 26%. Приведённые данные свидетельствуют о том, что для достижения максимального лечебного эффекта и минимизации осложнений, требуется чёткое определение как объекта для облучения, так и дизайна самой лучевой терапии [4]. Говоря о дизайне лучевой терапии, будем исходить из того, что её метод заключается в подведении точно измеренной дозы ионизирующего излучения к чётко обозначенному объёму опухолисодержащей ткани (GTV+CTV). При этом распределение дозы в мишени должно быть по возможности гомогенным (согласно МКРЕ разброс не более, чем от -5% до +7%) и она должна быть подведена без нарушения радиобиологических основ фракционирования. Только это позволяет добиваться максимальных результатов лечения в приемлемых границах осложнений.

При облучении грудной стенки и зон регионарного метастазирования после мастэктомии могут развиваться осложнения в коже и подкожной клетчатке, в ткани железы, в лёгких, в сердце, в плечевом нервном сплетении и в других органах. Самую серьёзную опасность представляют лучевые повреждения миокарда и коронарных сосудов, а также возникновение у больных вторичных злокачественных опухолей, чаще всего в пищеводе и в контралатеральной молочной железе [4, 47, 48], о значении лучевого повреждения проводящей системы сердца до сегодняшнего дня не говорили. Согласно обзору EBCTCG 2000 г. [47], смертность среди облученных пациенток от вторичных новообразований, выше, нежели от первичного рака молочной железы. Пятнадцатилетний коэффициент накопления вторичных злокачественных опухолей составляет 16-19% у пациенток, подвергшихся лучевой терапии.

Снижению канцерогенного эффекта облучения может служить максимальное снижение дозы излучения вне мишени как за счёт применения более совершенных технологий лучевой терапии, так и за счёт выработки рекомендаций по

применению тех или иных методов в зависимости от индивидуальных особенностей больной (распространённости процесса), это показано на рисунках 7 и 8 из [19]. Местные и регионарные рецидивы обычно не считаются осложнениями хирургического или лучевого лечения, хотя на самом деле не являются ничем другим.

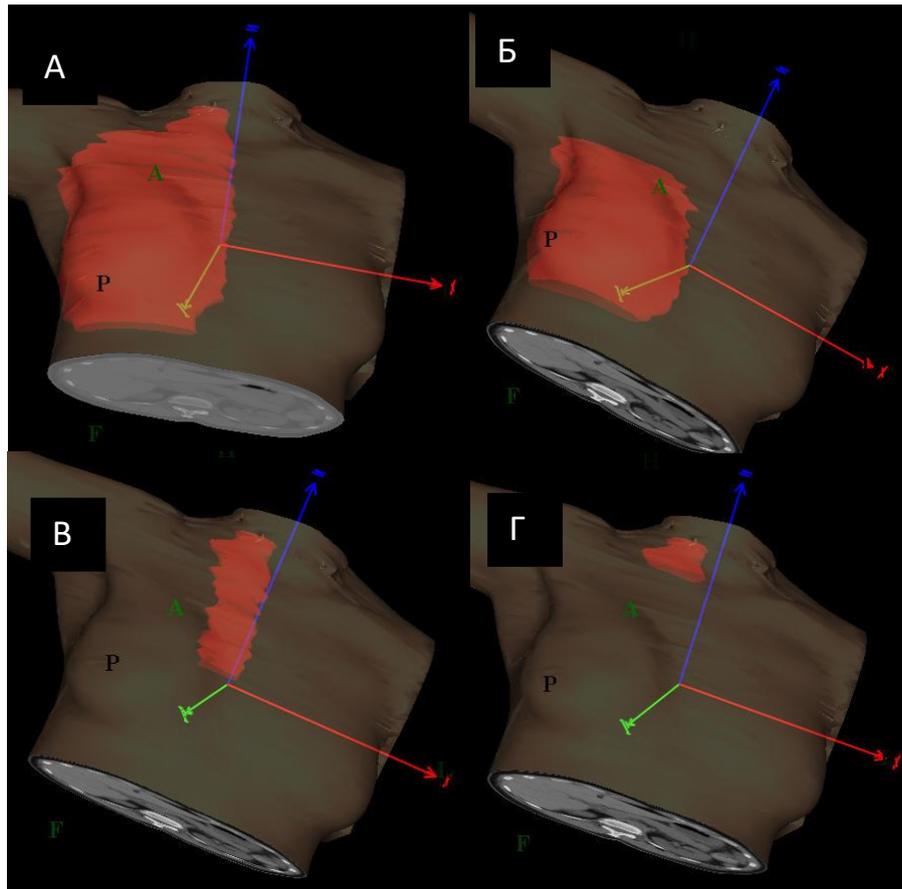


Рис. 7. Различия в объёмах и положении мишени (PTV, красное) в зависимости от необходимости облучения разных зон регионарного метастазирования.

А. При облучении молочной железы, грудной стенки и всех зон лимфооттока.

Б. При облучении только молочной железы.

В. При облучении парастернальной и надключичной зон.

Г. При облучении только надключичной зоны.

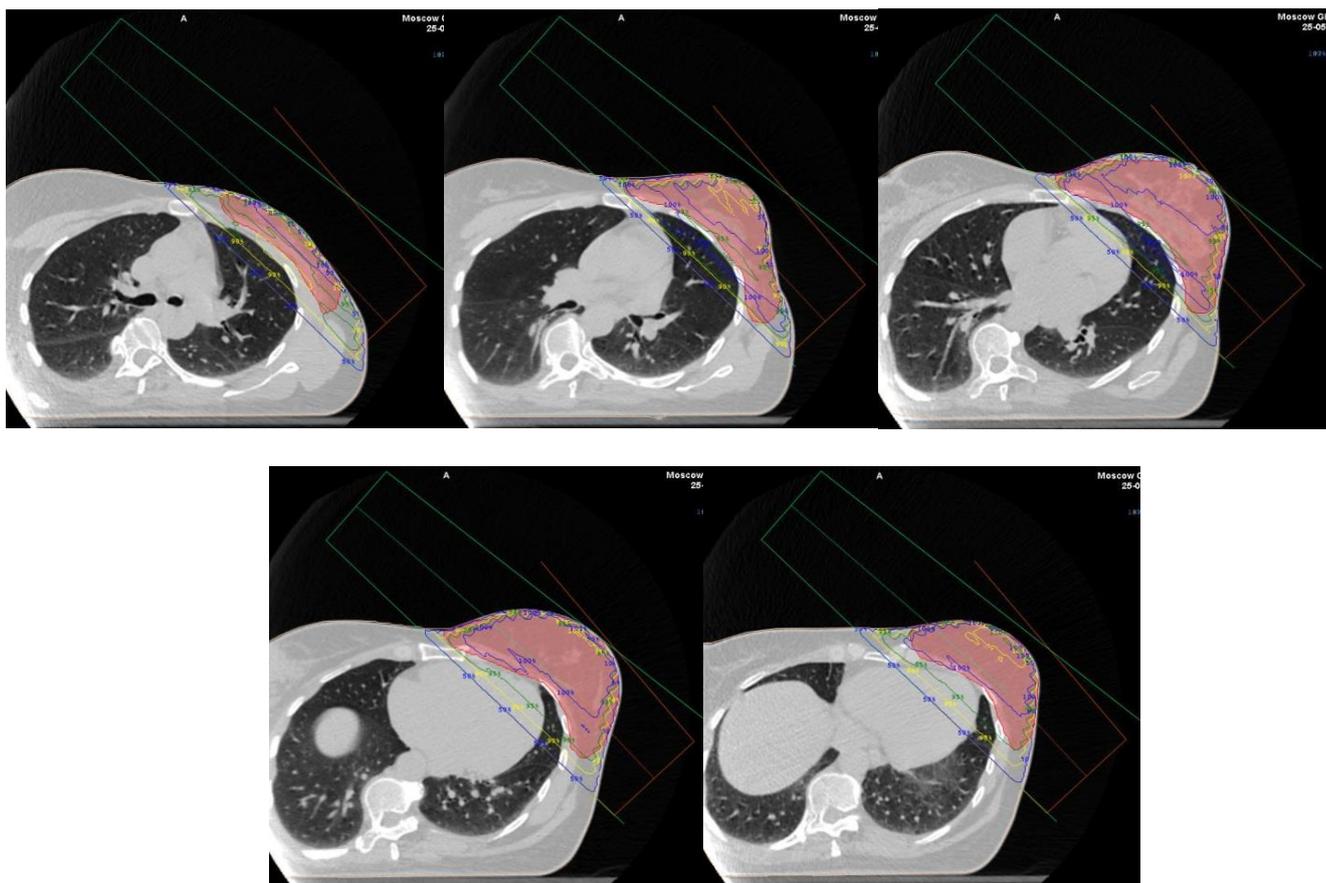


Рис. 8. Изменения поперечного сечения РТВ (розовая заливка), грудной клетки и внутренних органов при облучении молочной железы последовательно (слева направо) в краниальной части, между краниальной частью и центром, в центре, между центром и каудальным краем РТВ и в каудальном отделе. Видны изменения в объёмах и их соотношениях: мишени, тела, сердца, лёгкого.

В наши дни широкое распространение при раке молочной железы получили органосохраняющие операции, особенно так называемая радикальная резекция или лампэктомия с лимфаденэктомией. Это понятно, ведь молочная железа представляет собой орган, потеря которого сопряжена с массивным ущербом во многих сферах человеческого существования. Конечно, при сильно возросших возможностях современной онкологии стараются сохранять этот орган, когда он поражён раком, но уничтожив в нём рак. К сожалению, рак растёт из нормальных тканей и во многом сохраняет их свойства, поэтому любое противоопухолевое лечение (операция, облучение, цитостатики) агрессивно и к нормальным тканям. За

операцией на молочной железе обязательно следует облучение, которое может закончиться выше названными осложнениями в коже, в подкожной клетчатке и в ткани железы, которые не будут смертельными, но невероятное снижение качества жизни от них теперь очевидно. Излечивая рак, мы должны беречь всё то, что связано с побочными эффектами облучения в молочной железе. Их примеры показаны на рисунках 9 ,10 и 11.

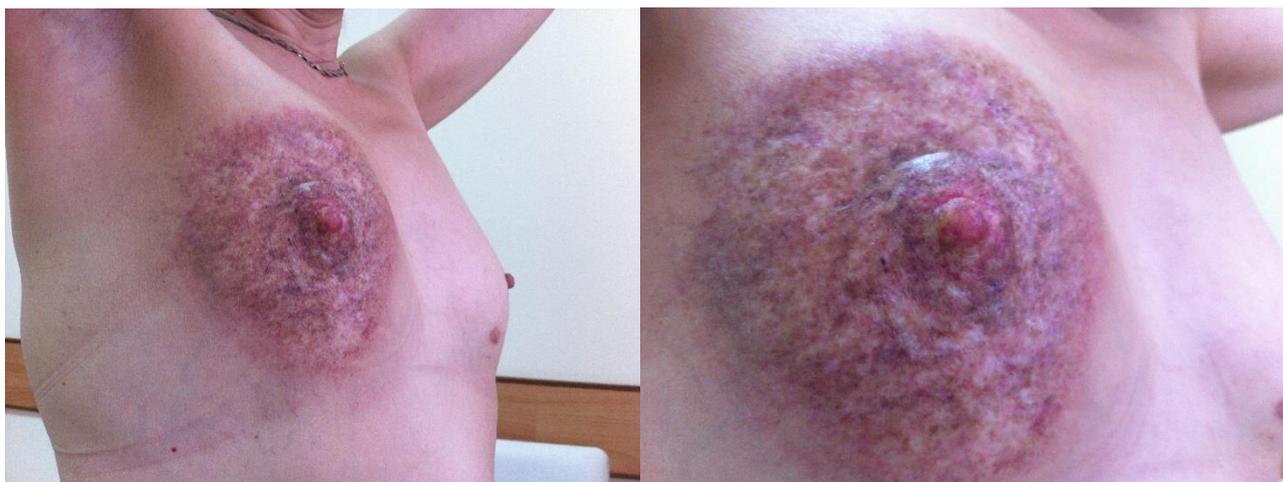


Рис. 9. Сморщивание железы, телеангиэктазии, твёрдый фиброз дермы, атрофия сальных желёз, потеря кожных фолликулов и выпадение волос, атрофия кожи, сухость, развившиеся после облучения.



Рис. 10. Ранний радиоэпидермит в надключичной, стеральной и инфрамаммарной областях, в соске и гиперпигментация кожи со сморщиванием железы.



Рис. 11. Выраженный радиодерматит на молочной железе, в надключичной и подмышечной областях, в надплечье и над лопаткой. Фотография демонстрирует также неадекватное облучение мишени: большой промежуток между полями на молочную железу и на надключичные лимфатические узлы. Итог стечения множества неблагоприятных факторов в лечении, доказывающий необходимость совершенствования и внедрения практических рекомендаций.

Исследование Perez C. et al., [123] основанное на анализе причин смерти почти двухсот тысяч онкологических больных, умерших в США в течение одного года, наглядно показывает значение локального контроля над опухолью. Согласно данным этого исследования большое число пациенток погибло по причине недостаточно эффективного лечения первичного очага от локальных рецидивов или продолженного роста опухоли – см. таблицу 1.

Таблица 1. Причины смертности от рака молочной железы в США по Perez C., et al., (1977) [123] сокращённо.

ПРИЧИНА СМЕРТИ	ЧИСЛО УМЕРШИХ %%
Рецидив или продолженный рост	10-50
Диссеминация	15-65
Рецидив + диссеминация	25-65

Из таблицы 1 следует, что от местного рецидива или от продолженного роста опухоли за один год умерло 50000 человек. От диссеминации рака умерло 80000 человек. Ещё у 60000 причиной смерти был рецидив и диссеминация. Если сложить первую и третью группы, то получается, что от недостаточной эффективности местного лечения (операция/облучение) за 1 год умерло 110000 человек.

Позднее в крупнейшем мета-анализе Early Breast Cancer Trialists Radiotherapy Group 2005 г. [35] тоже был подтвержден факт негативного влияния местных рецидивов рака молочной железы на выживаемость. Исходя из данных этого исследования, добавление послеоперационной лучевой терапии в план лечения привело к снижению риска локального рецидива на 19% за 5 лет, а риск смертности за 15 лет снизился на 5% [4, 12, 18, 35, 101, 118, 132]. Это значимые цифры в онкологии, подтверждающие важность облучения, которое усиливает хирургическую операцию, тоже являющуюся методом локо-регионарного воздействия на злокачественный процесс. Облучение призвано уничтожить то, что не видимо или недосыгаемо для хирурга.

Таблица 2. Эффективность дополнительной лучевой терапии при органосохраняющем хирургическом лечении раннего рака молочной железы по результатам крупных многоцентровых исследований [23].

Исследование	Годы	Количество больных	Медиана наблюдения годы	число локальных рецидивов в %	
				без лучевой терапии	с лучевой терапией
Milan III	1987-1989	579	9,1	23,5	5,8
NSABP B-21	1989-1998	673	7,2	13,5	2,7
SweBCG	1991-1997	1187	7	18,1	7,5
Toronto	1992-2000	769	3,4	5,7	0,5

Из таблицы 2 видна большая роль послеоперационного облучения: без него частота локальных рецидивов опухоли по первым трём строкам примерно в 2,5-5 раз больше. Последняя строка таблицы представляет более поздние, более близкие

к современным данным и в ней самые маленькие цифры, но разница в частоте местных рецидивов между облучёнными и не облучёнными уже в 11 раз, что является безусловным доказательством необходимости изучения современного состояния проблемы.

В работах Gentilini O. et al., (2017) и Morgan D. (2017) показана роль облучения молочной железы после её резекции. Оно снижает возможность рецидива рака в подмышечных лимфатических узлах и увеличивает долговременную выживаемость больных. В последней статье делается акцент на особую необходимость адъювантного облучения при трижды негативном раке молочной железы [66, 104].

Группа экспертов нескольких крупнейших американских онкологических научных центров (ACR - Appropriateness Criteria on Postmastectomy Radiotherapy, 2009) [160] совместно с критериями EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) [97] представила ряд критериев отбора больных для лучевой терапии после радикальной мастэктомии. По результатам, полученным в этих исследованиях, большие размеры первичной опухоли вне зависимости от поражения лимфоузлов, а также обнаружение метастазов в более, чем трёх лимфатических узлах являются показаниями к послеоперационной лучевой терапии [44, 97, 132, 138, 160]. В случае, когда опухоль имеет малые размеры, а количество поражённых лимфоузлов менее трех, рекомендуется индивидуальный подход с тщательным взвешиванием возможного риска возникновения рецидива заболевания при отказе от лучевой терапии и риска постлучевых осложнений при её проведении [93]. Дополнительно подтверждено: большие размеры первичной опухоли (больше 5-ти см или T3), вне зависимости от поражения лимфоузлов, а также обнаружение метастазов в более чем трёх подмышечных лимфатических узлах, являются безоговорочными показаниями к послеоперационной лучевой терапии [44, 132, 138, 160]. Мы считаем, что для российских условий немаловажно учесть возможность длительного динамического онкологического наблюдения за больной и её отношение к лечению.

Лучевые осложнения нельзя рассматривать отдельно от противоракового лечения. Это как бы война на два фронта и теоретически можно «лечить» совсем без осложнений, но излечение может быть не достигнуто. Поэтому нам приходится описывать состояние на обоих фронтах.

В «ASCO 1999» [116, 117] и в исследовании, проведенном Whelan T. et al. [165], выявлено, что после мастэктомии грудная стенка является местом наивысшего риска локорегионального рецидива. Recht A. et al., [139] в своём анализе результатов лечения 2016 пациенток после мастэктомии с метастатически поражёнными лимфоузлами показали, что без применения лучевой терапии рецидивы в грудной стенке по-прежнему представляют собой проблему, несмотря на успехи химиотерапии цитостатиками и эндокринную терапию тамоксифеном. Они встречаются чаще, чем метастазы в над-подключичных и в подмышечных лимфоузлах. Эти американские и европейские эксперты оказались единодушны во мнении: при наличии явных показаний к лучевой терапии грудная стенка должна быть включена в объём мишени. Предпочтительная доза при этом - 50 Гр классическим фракционированием: 2 Гр за фракцию 5 дней в неделю. При наличии особых показаний возможно дополнительное облучение послеоперационного рубца. Здесь уместно заметить, что мы, обладая возможностью наблюдения за радиотерапевтическими процедурами во многих учреждениях, видим, что радиотерапевты по-разному понимают послеоперационный рубец, как объём облучения. Это должно быть предметом дальнейших исследований с целью выработки правильного и обще приемлемого определения. Значительный шаг в этом направлении мы сделали в ходе работы над диссертацией. Материалы опубликованы в методическом пособии для радиотерапевтов «Лучевое лечение рака молочной железы».

Существенную основу для выбора дизайна облучения составляют стадия процесса, морфологические особенности опухоли, наличие факторов риска (размер первичной опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии, возраст больной и т.д.). Дизайн облучения, в том числе и тот, который мы будем изучать в своей работе,

определяется также характером выполненного оперативного вмешательства (лампэктомия, мастэктомия, наличие или отсутствие остаточной опухоли, чистота хирургических краёв) [9, 23, 146, 153]. От выбора оптимальных условий радиотерапевтической процедуры (укладки больной, выбора излучения и метода облучения) в немалой степени будет зависеть итоговое соотношение между излечением и осложнением.

Следует признать, что прогресс в лечении рака молочной железы в последние десятилетия во многом связан с совершенствованием методов системной противоопухолевой терапии (цитостатики и антигормональные препараты). Тем не менее, крупные современные аналитические исследования неизменно подтверждают, что и на их фоне послеоперационная лучевая терапия сохраняет важнейшее значение, обеспечивая повышение частоты полного излечения. Так, по опубликованному в 2014 году данным последнего метаанализа EBCTCG, включившего 8135 женщин из 22 рандомизированных исследований, установлено, что вне зависимости от использования полихимиотерапии, постмастэктомическая лучевая терапия достоверно повышает не только частоту локального контроля и опухольспецифическую выживаемость, но и 20-летнюю общую выживаемость на 8% [48]. Работа Overgaard M. et al., тоже показала, что послеоперационная лучевая терапия с захватом зон регионарного лимфооттока значительно улучшает общую выживаемость и локальный контроль над опухолью у всех пациенток с пораженными лимфоузлами [118].

В исследовании Grills I. et al. [69], охватывающем 1500 пациенток с I-II стадиями рака молочной железы после органосохраняющих операций с подмышечной лимфаденэктомией I-II уровней, больные были распределены на две группы: одним проведено облучение только молочной железы, другим дополнительно подмышечной и над- и подключичной областей. Средний период наблюдения за пациентками составил 8 лет. Было продемонстрировано, что при обнаружении в послеоперационном препарате четырех и более лимфоузлов с метастазами дополнительное облучение зон регионарного метастазирования приводило к уменьшению рецидивов в подмышечной области с 5% до нуля, а в

надключичной ямке с 11% до 2%. При менее массивном поражении подмышечных лимфоузлов (от 1 до 3) различия в двух группах были незначительны. Значимым фактором, предопределяющим развитие рецидива в региональных зонах, был размер метастаза в лимфоузле (больше 2 см).

Poortmans P. [133] в обзоре по доказательной радиационной онкологии в 2007 году систематизировал показания к облучению грудной стенки и зон регионарного лимфооттока в зависимости от степени риска возникновения локального рецидива. В данной работе к группе высокого риска относились пациентки со стадиями заболевания T3-T4, у которых было поражено более 3 лимфатических узлов. В группу промежуточного риска вошли пациентки со стадиями T1-2 с 3 степенью дифференцировки опухоли, с инвазией в сосуды и с числом пораженных лимфоузлов от 1 до 3. К низкой категории риска отнесены пациентки со стадиями заболевания T1-2, без поражения лимфатических узлов и инвазии в сосуды и со степенью дифференцировки опухоли 1-2. При низком риске метастазирования сомнительна необходимость облучения грудной стенки и надключичной ямки и полностью отсутствуют показания для облучения парастернальной и подмышечной областей. Надо ожидать, что риск переоблучения хотя бы коронарных артерий в последней группе будет наименьшим, но как на него повлияет метод облучения?

До сегодняшнего дня существует множество вопросов о необходимости облучения парастернальной зоны, то есть зоны регионарного метастазирования вдоль *arteria mammaria interna*. В зависимости от размера и расположения первичной опухоли в молочной железе поражение этих внутренних грудных лимфоузлов колеблется в пределах от 3 до 65% [3]. По данным Freedman G. риск метастазирования в парастернальные лимфоузлы коррелирует со статусом других регионарных лимфоузлов и размером первичной опухоли. В его исследовании показано, что при стадиях T3-4 и количестве поражённых подмышечных лимфоузлов больше четырёх треть больных имеет внутренние парастернальные метастазы [60, 61].

Почему вопрос об облучении парастернальной зоны так настойчиво обсуждается? Потому, что это самое опасное облучение при раке молочной железы

и необоснованных осложнений не должно быть. Облучение парастеральной зоны повышает риск развития поздней кардиоваскулярной смертности и пневмонитов. Европейские и американские стандарты по вопросу облучения парастеральной зоны дают право выбора онкологам, однако, некоторые выводы в отношении лучевой терапии на эту зону не обсуждаются как принятые. Так принято, что облучение парастеральных лимфоузлов показано пациентам с медиальной и внутренней локализацией опухоли или при подтверждении наличия метастазов в них после биопсии. В русских рекомендациях по лучевой терапии РМЖ указано, что парастеральные лимфоузлы должны входить в область облучения даже при поражении 1 лимфатического узла [10]. Как и в какой клинической ситуации делать выбор метода между 3DCRT, IMRT и VMAT?

Ради справедливости надо отметить, что по данным некоторых работ есть определённая подгруппа пациенток, которым, возможно, не потребуется облучение даже после органосохраняющих операций. Два крупных исследования, опубликованных в 2013 году, способны убедить нас в этом. В ретроспективном исследовании Hughes K. et al. [79] изучено 636 пациенток в возрасте старше 70 лет с гормонопозитивным раком молочной железы I стадии после лампэктомии. Они получали либо только тамоксифен, либо лучевое лечение с последующей эндокринной терапией. По истечении 10-летнего наблюдения никаких статистически значимых отличий в результатах ни в отношении времени до развития отдалённых метастазов, ни в показателях раково-специфической и общей выживаемости отмечено не было. Локальный контроль составил 98% в группе с лучевой терапией и 90% – в группе только адъювантного антигормонального лечения. Дополнительные данные, подтверждающие результаты Hughes K. et al., [79] были представлены в рамках международного рандомизированного исследования III фазы PRIME II на симпозиуме по раку молочной железы в Сан Антонио [96].

Демонстрация стратегии лучевого, комбинированного или комплексного лечения рака молочной железы не является целью данного обзора. В предыдущей его части мы лишь привели доказательства необходимости облучения и

скрупuléзного выбора метода. Основная наша задача – методическое совершенствование этой необходимости для достижения лучшего соотношения излечение/осложнение.

Классический режим фракционирования заключается в подведении разовой очаговой дозы 1,8-2,0 Гр пять раз в неделю. M.D. Anderson Cancer Center (США) использует более компактный режим: 2,5 Гр за фракцию до суммарной дозы 50 Гр за 4 недели [55]. Koukourakis M. et al. (2009) в целях сокращения очереди в отделении лучевой терапии провели 92 больным укороченные курсы облучения: 10 фракций по 3,5 Гр на молочную железу и/или подмышечную и над-подключичную области с последующим бустом (2 фракции по 4 Гр) на ложе опухоли на фоне радиозащиты нормальных тканей амифостином [95]. Минимальный период наблюдения составил 2,5 года, он показал хорошую переносимость данного режима, хотя, без сомнения, для оценки частоты возникновения поздних осложнений требуется на много более длительный срок.

Нетрадиционные методы облучения (так называемое альтернативное фракционирование) на страницах журналов демонстрируют непосредственные успехи. По-видимому, это нуждается в более тщательном исследовании по отдалённым результатам, так как они не всегда согласуются с положениями классической радиобиологии. Прослеживается, что новые схемы облучения часто оправдываются «не худшей», чем обычно, переносимостью, меньшей стоимостью лечения и бытовыми удобствами для больных, но не отдалённым клиническим результатом. Мы не включали оба вышеописанных способа облучения в нашу работу.

В 2010 году совет экспертов ASTRO проанализировал результаты четырех крупнейших за последние 5 лет на тот период исследований по использованию режима гипофракционирования. В них обнаружилось схожие показатели локального контроля и поздних повреждений. Эксперты провели тщательный анализ историй болезней, схем дозного распределения, дали оценки результатам лечения и выработали рекомендации. Согласно последним гипофракционированный курс лучевой терапии при облучении молочной железы

после органосохраняющих операций (42,5 Гр за 16 фракций – РОД 2,6 Гр) - можно применять у больных при выполнении определенных условий:

- 1) возраст пациентки старше 50 лет;
- 2) стадия pT₁₋₂ N₀;
- 3) отсутствие проведения химиотерапии;
- 4) при планировании облучения разброс поглощённой мишенью дозы в пределах молочной железы должен составлять $\pm 7\%$;
- 5) сердце должно быть полностью исключено из зоны облучения [80].

Обратим особое внимание на пункт 5. Нам он не встретился в тех рекомендациях, где РОД были классическими. Во-вторых, «полностью исключено» реально практически невозможно, если не ограничиваться учётом только больших доз, а согласно требованиям МКРЕ-83 теперь должен быть учтён и remaining at risk volume, то есть окружающая мишень low-dose bath.

В радиобиологии хорошо известно, что так называемое окно благоприятствования, то есть диапазон разовых доз, при которых поражающее действие ионизирующего излучения на клетки опухоли больше, чем на нормальные окружающие ткани, располагается в области двух грей. Увеличение размера фракции быстро приводит к превалированию радиопоражаемости нормальных клеток над опухолью, а за четырьмя-пятью греями однократно это превышение может осложнениями скомпрометировать суть лучевого лечения [115]. Withers H., Taylor J. and Maciejewski, (1988), изучая разные режимы фракционирования у больных раками слизистой оболочки рта и ротоглотки установили, что изменения РОД от 1,8 до 2,5 Гр слабо влияют на общую биологическую дозу в опухоли. Фракция в 3,0 Гр превысит биологическую эффективность РОД в 2,0 Гр для рака меньше, чем на 4% [166]. А если посмотреть по фактору ВДФ, то для нормальных тканей биологическая эффективность (радиопоражаемость) увеличится примерно в 1,8-1,9 раз (180-190%) [22].

Kim J., et al., (1975) изучили различные режимы фракционирования при облучении парастеральной и надключичной зон после мастэктомий. Они не обнаружили существенного влияния разных величин фракций на злокачественный

процесс и на ранние лучевые осложнения в поверхностных тканях, но поздние осложнения при увеличении разовых очаговых доз увеличивались не на проценты, а в разы [90]. Аналогичные данные получены Morgan S., et al., при изменении величины фракции всего от 2 Гр до 3 Гр [105].

Так называемый тройной негативный тип рака молочной железы по причине отсутствия мишеней для таргетного лекарственного воздействия представляет собой наиболее сложный для лечения рак молочной железы. У его клеток отсутствуют терапевтические мишени – рецепторы эстрогенов (ER), прогестерона (PgR) и HER2/neu [141]. Поэтому против него невозможна антигормональная терапия и лечение герцептином, следовательно, лучевая терапия должна быть особенно показана и должна выполняться более настойчиво, тем более, что он отличается агрессивным течением.

В ретроспективном исследовании Abdulkarim B. et al., [25] поставили задачу оценить влияние лучевой терапии на риск развития локорегионарных рецидивов у 768 пациенток тройным негативным раком молочной железы. Всем женщинам проводилась либо органосохраняющая операция, дополненная лучевой терапией, либо мастэктомия без облучения в случае малых размеров первичной опухоли и при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоузлов. При большей распространённости местного процесса больным делалась радикальная мастэктомия с последующей стандартной химиотерапией и лучевой терапией. Основная идея, выведенная из работы, выглядела следующим образом: у больных ранним тройным негативным раком молочной железы независимо от объёма оперативного вмешательства послеоперационная лучевая терапия позволяет улучшить результаты лечения, в частности, безрецидивную выживаемость. Следовательно, необходимо расширить показания к послеоперационному облучению при раннем тройном негативном раке даже после выполнения радикальной мастэктомии. Какое значение это имеет для изучения лучевых осложнений – прогностически менее благоприятные варианты болезней требуют более агрессивного лечения, у этих больных будет больше показаний к

расширению объёма облучения и к увеличению доз излучения, соответственно, у них можно ожидать бóльших осложнений. Здесь будут особенно важны дозиметрические характеристики современных методов лучевой терапии рака молочной железы.

Wang J. et al. [164] в своей работе оценили результаты лечения 681 пациентки с тройным негативным раком молочной железы I-II стадии после радикальной мастэктомии и адъювантной химиотерапии в зависимости от добавления послеоперационной лучевой терапии либо без нее. Основными показателям, которым было уделено особое внимание, были 5-летняя безрецидивная и 5-летняя общая выживаемость. Средний период наблюдения составил 86,5 месяцев (более 7 лет). Выяснилось, что адъювантная лучевая терапия позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости до 88,3% (против 74,6% без неё) и общей выживаемости до 90,4% (против 78,7%) без значительного увеличения токсичности лечения. Таким образом, был сделан вывод: включение лучевой терапии в адъювантное лечение более эффективно у больных с ранним трижды негативным раком молочной железы по сравнению с послеоперационной химиотерапией без включения облучения и не зависит от объёма оперативного вмешательства. Из работы Jones et al. [84] видно, что именно молодые пациентки с опухолями высокой степени злокачественности и наличием ряда факторов риска более всего выигрывают от дополнительного облучения, а ведь именно они настаивают на органосохраняющем лечении. Чаще всего подобные клинические характеристики наблюдаются именно среди больных с тройным негативным типом рака молочной железы [151]. Для таких больных больше всего подойдёт тот метод облучения, при которой будет наименьшая дозная нагрузка на критические структуры сердца и наиболее ограниченная low dose bath.

Мы рассмотрели вопросы принципиальной необходимости облучения в комплексе лечебных мер при раке молочной железы, выбора объёма клинической мишени, режима фракционирования. Описав высокую в целом эффективность послеоперационной лучевой терапии, вернёмся к реально существующему риску

постлучевых осложнений со стороны легких и сердца. Он заметно возрастает у больных с сопутствующими болезнями сердца, в особенности при левосторонней локализации опухоли и при необходимости использования противоопухолевых препаратов, отличающихся кардиотоксичностью (в первую очередь антрациклинов и трастузумаба). Следующее направление работ по улучшению исходов посвящено уменьшению осложнений. Известно, что стандартное облучение может сопровождаться снижением кардиального кровотока у 60% пациенток с левосторонним поражением, а у 5% излеченных от рака молочной железы женщин являться причиной "дополнительной" кардиальной смертности. Снижению риска негативных последствий могут способствовать современные технологии лучевой терапии [2, 23, 35, 53], однако, эти выводы получены при сравнении новых технологий со старым двумерным планированием облучения. Современные методы облучения снижают лучевую нагрузку на сердце и ипсилатеральное лёгкое, создавая адекватное дозное распределение в объёме мишени [2, 50, 110, 143, 159, 171]. Несмотря на это, уровень доз на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию при проведении облучения в положении на спине остается высоким [75], а дозовую нагрузку на проводящую систему никто не изучал.

В результате повышения эффективности лечения увеличилась продолжительность жизни пациенток с раком молочной железы. Соответственно, повышается вероятность развития поздних осложнений, поэтому снижение лучевой нагрузки на органы риска имеет всё возрастающее значение. При современных способах облучения мы стараемся увеличивать дозу на опухоль, а это параллельно повышает и побочную дозу на коронарные сосуды, миокард и проводящую систему. Из стремления ликвидировать этот диссонанс появились методы облучения с задержкой дыхания, когда пучок излучения включается только при самых благоприятных топографоанатомических соотношениях между мишенью и дозолимитирующими органами. Метод получил наименование 4D-радиотерапия. Развивающиеся технологии ведут нас дальше. Теперь мы знаем не только 4D, но и 4π-радиотерапию [154, 162], хотя применения последней при раке молочной

железы и данных о её влиянии на изучаемое нами соотношение излечение/осложнение мы не нашли.

Кардиотоксичность ионизирующего излучения имеет, как минимум, тройкий генез: повреждает коронарные артерии, проводящую систему и миокард. Послеоперационная лучевая терапия при раке молочной железы может привести к очень серьезным осложнениям, которые могут существенно снизить выживаемость пациентов, особенно при облучении левой половины грудной клетки. В основе механизма миокардиальной токсичности лежит главным образом повреждение сосудов микроциркуляторного русла ионизирующим излучением, интерфазная гибель кардиомиоцитов и возникновение патологической интерстициальной активности. В стволах коронарных артерий постлучевые изменения происходят по типу атеросклеротических. Проводящая система не исследовалась.

Лучевые повреждения крупных сосудов сердца ускоряют возрастной атеросклероз и ведут к заболеванию коронарных артерий и к вытекающим из этого последствиям. Это случается через годы или десятилетия после лучевого лечения. В территориях миокарда уменьшается и капиллярный кровоток. Лучевые повреждения микрососудов ведут к уменьшению плотности капиллярной сети. Это происходит в течение месяцев после лучевого лечения. Оба механизма, складываясь, приводят к ишемии миокарда [39, 40].

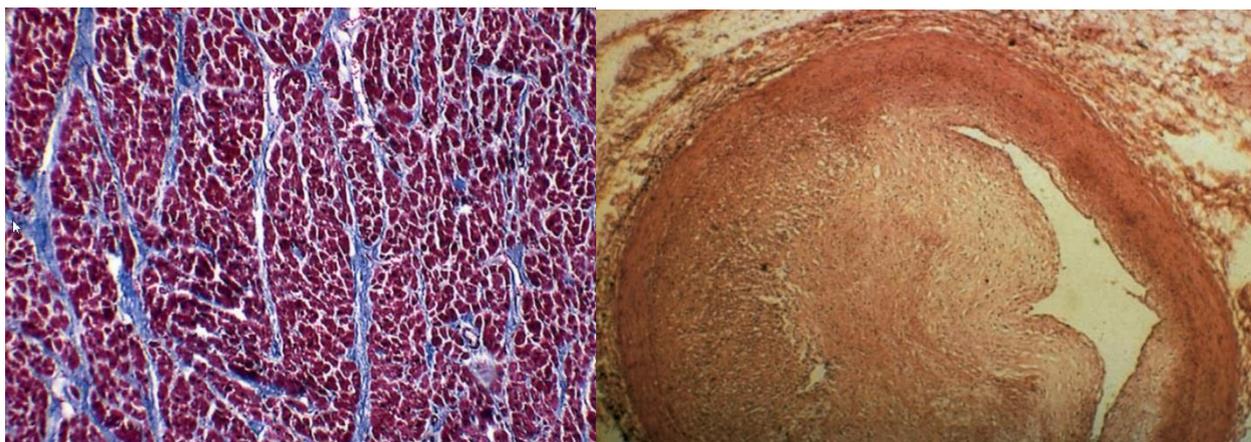


Рис. 12. Слева смертельный диффузный миокардиофиброз через несколько лет после лучевого лечения ходжкинской лимфомы. В норме здесь бы было мало коллагена среди тёмно-красных миоцитов. Эта мышца сердца перечёркнута множеством пучков коллагена синего цвета. Окраска Gomori trichrome [38]. Справа левая коронарная артерия пятнадцатилетнего мальчика, умершего от обширного инфаркта миокарда через 16 месяцев после мантиевидного облучения по поводу лимфомы Ходжкина. [49].

Крупный анализ отдалённых результатов лечения пациенток с раком молочной железы согласно статистике SEER Cancer Registries, США [40], показал, что риск смертности от сердечно-сосудистых нарушений невелик в первые 10 лет после облучения, но увеличивается с дальнейшим временем.

В 2013 году группа авторов во главе с S. Darby опубликовала в «New England Journal of Medicine» большую работу, посвященную изучению последствий лучевого лечения рака молочной железы в виде инфаркта миокарда, ишемии с необходимостью реваскуляризации миокарда или смерти от ишемии миокарда у 2168 женщин Швеции и Дании в период с 1958 по 2001 г. Из них у 963 в последствии обнаружилось сердечно-сосудистые заболевания [39]. Средняя доза на всё сердце составила 6,6 Гр при левостороннем раке и 2,9 Гр при правостороннем и выяснилось, что превышение её на каждый грей у тех и у других линейно увеличивает частоту вышеуказанных сердечных осложнений на 7,4% без видимого порога. Один грей от стандартно показанных пятидесяти – это 2%, две сотых от СОД. Вот очередная демонстрация необходимости учёта малых доз, эффекта low dose bath, борьбы за безопасные методы облучения. Если у больной

расстояние между сердцем и грудной стенкой маленькое или у неё облучаются парастернальные лимфатические узлы, то средняя доза на сердце может возрастать приблизительно до 10 Гр. Хотя среднее значение получилось 4,9 Гр, абсолютный размах разброса дозы на всё сердце при указанных средних величинах оказался от 0,03 до 27,72 Гр (!), это ли не значение индивидуального подхода к планированию облучения и не доказательство актуальности сравнительного дозиметрического анализа современных методов облучения? Увеличение частоты кардиальных событий начинается в первые пять лет после лечения и продолжается в третью декаду лет, при этом факторы, исходно повышающие риск ишемических сердечных заболеваний, не имели значения для соотношения осложнение/грей, хотя абсолютное количество осложнений у имеющих исходную предрасположенность к ним было больше. Пятьдесят четыре процента больных с постлучевым коронарным событием умерли от него. Интересно, что с частотой событий лучше коррелировала не доза, приходящая на левую нисходящую коронарную артерию, а доза на всё сердце. Это позволяет думать и о том, что в патогенезе наиболее тяжёлых исходов участвуют лучевые повреждения магистральных артерий и миокардиальных структур: кардиомиоцитов и микроциркуляторного бассейна. Следовательно, в нашем исследовании рационально будет изучить дифференцированную лучевую нагрузку на разные сердечные отделы: коронары, разные части миокарда, проводящую систему.

Лет 20-30 назад диагноз рака молочной железы означал скорый конец жизни. В наши дни выживаемость при нём увеличилась не на проценты, а в разы. Теперь, пролечив больную от РМЖ в возрасте 40-50 лет, мы можем проследить её судьбу до 80 лет и дольше. Мы постараемся создать некоторые предпосылки для оценки результатов через много лет.

Осложнения зависят от дозы излучения, подведённой к критическому органу. Есть взаимное влияние на эту дозу методики дозиметрического планирования облучения молочной железы и зон регионарного метастазирования, от разновидности анатомической формы молочной железы и конституции больной. У

гиперстеничек с большой железой в положении для облучения на спине возникает избыточное латеральное смещение железы, требующее заглубления пучков излучения в грудную клетку, чаще всего используемых тангенциальных пучков, что неминуемо увеличивает побочную сердечную дозу [59]. Выход из этого положения – облучение на животе с использованием специального ложемент типа *Prone breast board*, но тогда возникает большая техническая проблема с облучением лимфоузлов в верхушке подмышечной впадины, над ключицей и парастернальных. К тому же неожиданно оказалось, что у части больных облучение в положении на животе не уменьшает, а увеличивает побочное облучение сердца или, как минимум, не даёт ни каких выгод [92]. Аналогично в статье Formenti S. et al., (2012) установлено, что в положении для облучения на животе уменьшается объём сердца, попадающего в пучок у 85% больных, но у 15% лучшим оказывается положение на спине [56].

Получается, что практикующему радиотерапевту теперь требуется иметь дополнительное оснащение при лечении рака молочной железы. Часть такого оснащения выпускается промышленностью, часть приходится делать своими руками. Но там, где оно есть или там, где оборудование хотят приобрести встаёт проблема накопления опыта, позволяющего а priori выбрать правильную укладку для больной на этапе её предтопометрического изучения. К сожалению, приходится признать, что пока не выработаны подходы к наилучшему положению для облучения молочной железы и зон регионарного метастазирования при имеющихся всякий раз индивидуальных взаимоотношениях между мишенью и анатомическими особенностями больной. Вместо этого применяется так называемая «всеподходящая» методика укладки. Из области техники давно известно, что худший инструмент универсальный. Нам надо постараться в итоге своей диссертации хотя бы найти пути отхода от этой универсальности и повысить качество лечения рака молочной железы.

Проблему увеличения разницы в поглощённых дозах в зависимости от топографоанатомических взаимоотношений между мишенью и комплексом конституциональных характеристик больных и индивидуальных особенностей

развития молочных желёз исследовали Jin G-Н. с соавторами из Гуаньчжоу [82]. Они представили дозиметрические характеристики пяти методов левостороннего облучения и отметили у себя в качестве лучшего с точки зрения щажения сердца и ипсилатерального лёгкого и гомогенности облучения мишени метод тангенциальных пучков излучения с модулированной интенсивностью и с использованием обратного дозиметрического планирования. Было отмечено, что при топографоанатомических конституциональных особенностях некитайской популяции людей лучшими могут оказаться другие методы облучения [82]. Ссылаясь на работы Huang X. et al., (2008) и Popescu C., et al., (2010), в цитируемой статье [82] было сказано, что максимальный и средний объёмы молочной железы у китайцев 589,77 см³ и 427,2 см³, а у кавказцев 2100 см³ и 994 см³ соответственно.

Исследование Korreman S. et al. (2006) показало, что проведение лучевого лечения с управляемой задержкой дыхания на вдохе приводит к снижению лучевой нагрузки на сердце и легкие, так как на вдохе происходит пространственное разобщение сердца и облучаемого объема и снижение плотности легочной ткани [94]. А в исследованиях Kirby A. et al. [92] и Lymberis S. et al. [102] для этого использовано изменение укладки больной. Показано, что проведение радиотерапии в положении на животе тоже снижает лучевую нагрузку на сердце и лёгкое [92, 102]. Обратим снова внимание на то, что сердце рассматривается в целом без выделения в нём отдельных структурно-функциональные единиц.

При проведении лечения в положении пациентки на животе на специальном ложементе (Prone breast board) происходит уменьшение облучаемого объема легочной ткани и уменьшение облучаемого объема сердца у всех пациенток, но преимущественно у больных с объемом молочных желез ≥ 1000 см³ [31, 92, 102].

В Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ, Санкт-Петербург) сравнили дозовое распределение при проведении лучевой терапии в положении пациентки на спине на свободном дыхании и в позиции на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха, когда в зону облучения дополнительно включались над- и подключичные лимфатические узлы.

Преимуществом метода активного управления дыханием при проведении облучения в положении на спине стало снижение дозы на сердце и его левую нисходящую артерию, а недостатком метода - необходимость предварительного обучения пациентов. Использование управляемого по дыханию облучения удлиняет время радиотерапевтической процедуры из-за сокращения рабочего цикла облучения и необходимости многократного его повторения с перерывами [2]. При сравнении этих методов для принятия решения следует учитывать не только дозы на органы риска, но и техническую воспроизводимость.

Осуществляя своё исследование, мы насчитали не менее 15 распространённых методов облучения. Дозиметрические их характеристики изучены не достаточно. Ретроспективный анализ старых методов сегодня нельзя признать точным так как раньше не было требований МКРЕ по методам облучения и не были детально разработаны проблемы выработки мишени (оконтуривание PTV, levels и OARs). А по новым методам пока не накоплено достаточного количества работ.

В современной радиотерапевтической литературе немалое внимание уделяется сравнительной оценке методов IMRT и VMAT/RapidArc по критерию эффективности облучения мишени и щажения критических органов. Показано, что облучение методом IMRT позволяет повысить гомогенность дозы в зоне мишени и заметно (на 20-25%) сократить лучевую нагрузку на лёгочную ткань и сердце [67, 89, 93, 135] по сравнению с 3DCRT и тем более с 2D. В отдельных исследованиях удалось продемонстрировать преимущества лучевой терапии с модулируемой интенсивностью пучков (IMRT) по критерию выраженности отечных реакций, ранней и поздней кожной токсичности [43, 60, 128]. В то же время не отмечено заметного влияния этих технологий на окончательный косметический эффект, как не зарегистрировано пока разницы в их положительном влиянии на риск локо-регионарного прогрессирования [119]. По данным Muralidhar K. et al., (2014) при использовании планов IMRT с 4-5 тангенциальными полями дозное распределение в PTV будет сопоставимо с методом VMAT, но дозная нагрузка на окружающие ткани, спинной мозг и легкие будет несколько меньше [109].

В исследовании Popescu C. et al. был сделан вывод, что использование метода VMAT имеет примерно одинаковое с IMRT распределение дозы в мишени и органах риска, но при этом процедура разового облучения занимает меньше времени [134]. Согласно данным Johansen S. et al., (2009) при использовании VMAT достигается лучшая гомогенность и конформность в PTV, чем при использовании IMRT [83]. Также в исследованиях Nicolini G. et al. и Teoh M. et al. [112, 161] отмечено, что применение VMAT, дает меньшую дозную нагрузку на сердце: $6,0 \pm 2,7$ Гр против $7,4 \pm 2,5$ Гр при применении IMRT. Правда относительно средней дозы излучения на легкие (22 Гр при VMAT и 17,5 Гр при IMRT), а также на все тело IMRT дает меньшую лучевую нагрузку [112, 161]. Особо следует отметить изучение авторами лучевой нагрузки на всё тело. Это основная причина вторых опухолей и новое направление исследований согласно 83-му Докладу МКРЕ [85].

Осложнения лучевого лечения в нормальных тканях делятся на ранние и поздние. Ранние возникают на протяжении 100 дней от начала лучевого лечения, поздние – после этого срока. При лечении рака молочной железы ранними осложнениями бывают эпидермиты (от сухого до сливного влажного), язвообразование, лучевые эзофагиты и острые пульмониты. Среди поздних лучевых осложнений известны поздние пульмониты, пневмофиброзы, пойкилодерма, плечевые плекситы, лимфедема, но особенно тяжелы и опасны ишемия миокарда и вторые опухоли. Здесь же фиброз молочной железы, о тяжёлых, хотя и не смертельных последствиях которого говорилось выше.

Среди факторов, влияющих на частоту обнаружения поздних изменений на электрокардиограмме, достоверное значение имеют: левосторонняя локализация опухоли, возраст 45-55 лет, использование полихимиотерапии, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, проведение лучевой терапии методом 2D с СОД на грудную стенку более 40 Гр [23].

Техника облучения молочной железы имеет значение для формирования ранних лучевых осложнений. Pignol J-P. et al., цитируя Fisher J., et al., (2000), отметили, что при неудачном дозном распределении в молочной железе, особенно

при двумерном планировании облучения и при большом размере органа, влажный эпидермит, боль и снижение качества жизни могут наблюдаться у трети больных. Самая частая локализация этих осложнений по их данным инфрамаммарная складка. Применение IMRT, основанной на технике «поле в поле», по сравнению с обычными двумя тангенциальными полями с клиновидными фильтрами, углы которых подобраны индивидуально, снижало частоту влажного эпидермита на 17%. Гомогенность дозного распределения, определяемая по методу авторов, улучшалась в 10 раз [129].

Позже Pignol J-P., et al., [129] опубликовали продолжение своих исследований. Они изучили формирование у больных уже поздних осложнений: косметических дефектов, телеангиэктазий, фиброза и болевого синдрома, снижающего качество жизни, через 10 лет после облучения. В этом исследовании не установлено разницы в формировании поздних осложнений при облучении двумя тангенциальными полями с клиновидными фильтрами и методом IMRT. Авторы, однако, уловили связь между выраженностью ранних осложнений, выявленных в предыдущей публикации, и возникновением поздних. В радиобиологии же известно, что ранние лучевые повреждения сами по себе не переходят в поздние. Как бы превращение ранних в поздние может быть лишь внешним проявлением скрытых причин, ведущих к этому. Тем не менее, в статье рекомендуется облучать всю молочную железу методом IMRT тем больным, у которых высок риск ранней лучевой токсичности. В связи с этим интересна работа Mukesh M. et al., [108], также сравнивающая возникновение отдалённых осложнений в виде телеангиэктазий, фиброзов и косметических дефектов после облучения теми же способами, что и у Pignol J-P. с соавторами. У Mukesh M. с коллегами разница в гомогенности дозного распределения между методами с двумя тангенциальными полями с клиновидными фильтрами и IMRT была небольшой. В первом случае превышение средней дозы в молочной железе более 107% составило 2,9%, а при IMRT 0,6%. Авторы отметили влияние на этом фоне на формирование осложнений таких не радиологических факторов, как большой размер молочной железы, молодой возраст пациенток и косметичность хирургического результата

[108]. Работы Fisher J., Pignol J-P., Mukesh M. с коллегами и другие им подобные полезны и интересны. К сожалению, в них применён старый подход к толерантности нормальных тканей – морфологический. К осложнениям следует подходить не только с морфологических (смертельность и инвалидизация), но и с функциональных позиций (качество жизни). Порог функциональной толерантности на много ниже, а последствия тоже могут быть тяжёлыми. Если бы в цитированных работах это можно было учесть, мы бы с интересом узнали новое о последствиях лучевого лечения рака молочной железы как минимум в щитовидной железе.

Как уже отмечалось, частота наиболее опасных постлучевых повреждений - кардиальных повреждений и пульмонитов - достигает при лучевой терапии рака молочной железы 10-15%. Однако, для будущего пациентов и для нашей специальности страшен не сам факт возникновения осложнений, а их не всегда осознаваемые последствия. Именно поэтому совершенствование лучевой терапии рака молочной железы идет по пути развития органосберегающих технологий - в направлении максимальной конформности. Этот путь предусматривает использование при планировании облучения самого современного диагностического комплекса (КТ-МРТ-УЗИ-ПЭТ) и применения систем стереотаксической центрации пучков излучения. Заметного выигрыша от стереотаксических способов дистанционного облучения можно добиться путем совершенствования унифицированных или изготавливаемых индивидуально иммобилизирующих устройств и разработкой новых способов маркировки мишеней. Чрезвычайно важно появление у нас в арсенале возможности визуализации мишени и критических органов во время укладки на радиотерапевтическом столе на экране томографа с коническим пучком. И то, и другое позволяет реализовать надежные способы центрации пучков ионизирующего излучения в реальном времени. Наконец, безопасности лучевого лечения рака молочной железы способствует создание максимального градиента дозы на границе опухоль/здоровая ткань, в условиях максимальной гомогенности дозного поля в зоне опухолевого роста.

Анатомические особенности пациенток имеют отношение не только к формированию лучевых осложнений, но и к возникновению местных рецидивов рака. Отмечено Chang J., et al., [34], что чаще всего они возникают у больных с N3 в глубоких слоях тонких грудных клеток (корейская популяция).

Для достижения максимально возможных успехов в отношении увеличения выживаемости при раке молочной железы необходимо стремиться к максимальному контролю над опухолью и над осложнениями агрессивного лечения в онкологии. Адьювантная лучевая терапия у больных раком молочной железы, перенесших и радикальную мастэктомию, и органосохраняющую резекцию, способствует достижению этих целей, но, как показывает наш обзор литературы, актуально её методическое совершенствование. Анализ литературы также показал, что на сегодня наиболее часто применяются следующие методы облучения: два тангенциальных поля, два тангенциальных поля с клиньями, два тангенциальных «half beam block» поля с клиньями, 3DCRT, IMRT, VMAT. При этом наиболее известны дозиметрические характеристики PTV и PRV при облучении левой молочной железы. Недостаточно для оптимальной практики изучены дозиметрические характеристики PTV и PRV при облучении правой молочной железы, особенно в свете рекомендаций 83-го Доклада МКРЕ по изучению RVR, нет практических рекомендаций по выбору метода облучения в зависимости от сочетания топометрических факторов: конституции больной, формы молочной железы, стороны облучения, у женщин и у мужчин. Это актуальные на сегодня направления научной работы в радиотерапии рака молочной железы, хотя избыточные для рамок одного исследования.

Почти все исследования поздних эффектов адьювантной лучевой терапии рака молочной железы относятся к больным, лечившимся в 1970-е – 1990-е годы. Итоги того лечения были опубликованы через 10 и 20 лет. С тех пор в комбинированном лечении рака молочной железы произошли колоссальные перемены. Хирургический компонент стал более органосохраняющим (более онкологически рискованным), облучение стало более точным по подведению дозы к мишени и дозолимитирующим структурам и возник постоянный фон, на

котором осуществляются оба названных противораковых воздействия – применение канцерцидных лекарств с кардиотоксическим побочным действием, отягчающим облучение. Это изменило частоту и нозологическую структуру лучевых осложнений, более того, это заставляет посмотреть на них под другим углом зрения. Показано [167], что в современных условиях комбинированного лечения ишемические атаки в сердце, о которых так много уже сказано, в немалом количестве случаев уступили место аритмиям и нарушениям внутрисердечной проводимости импульса. Современные постлучевые аритмии оказались также опасны для жизни, как и постлучевой инфаркт миокарда в прошлом. А ишемическая болезнь сердца вышла на первый план у больных с раком молочной железы в основном после мастэктомий, даже не получавших в послеоперационном периоде облучения, а только антрациклин-содержащие схемы адъювантной противораковой химиотерапии.

Дойдя до этого места в изложении литературных данных по проблеме, нам казалось, что она уже рассмотрена достаточно полно и в историческом аспекте. Казалось, что принципиально ясно уже какие трудности стоят перед радиотерапевтом при лечении рассматриваемой нами болезни, где белые пятна и в каком направлении продвигать дальнейшие научные исследования. Но вот в 2017 году в знаменитом «красном журнале» выходит статья 16-ти авторов из Соединённых Штатов Америки, в которой написано: «Существует ограниченное количество данных, относящихся к размаху доз на сердце в повседневной практике лучевого лечения рака молочной железы в США и о возможном влиянии сердечных доз на практическую работу». Для ответа на этот вопрос, как там написано, изучено 4688 пациенток из регистра, лечившихся в период с 2012 по 2015 годы в 20 учреждениях государственного масштаба [127]. Работа оказалась очень многоплановой. Исследовано лучевое лечение когда опухоль была справа и слева, при облучении с лимфоузлами и без них, на спине и на животе, разными методами и разными режимами фракционирования. Отмечаются перемены, выражающиеся в целом в снижении лучевой нагрузки с

годами, но с новым не объяснённым увеличением её в самые последние годы. Если при лучевом лечении левостороннего рака в 2012 году средняя доза на сердце составляла 2,19 Гр, то к 2015 году она сначала последовательно снизилась по годам до 1,99 Гр в 2013 году, до 1,60 в 2014-м, но увеличилась до 1,65 Гр в 2015-м. При лечении рака правой молочной железы сердечные дозовые нагрузки были меньше и по годам соответственно тоже сначала снижались с 0,89 Гр через 0,76, 0,67, с последующим увеличением до 0,74 Гр. Важна причина снижения лучевых нагрузок на сердце – привлечение внимания врачей к этой проблеме практически на государственном уровне. Нам тоже хочется привлечь своей диссертацией внимание врачей к этой проблеме, причём не только радиотерапевтов, но и врачей администраторов. Ещё свой положительный вклад внесло убеждение врачей в США всегда использовать в повседневной работе анализ гистограммы доза-объём. Почти все больные у них лечились в положении на спине и только 4,3% на животе. Последнее положение для облучения выбиралось почти исключительно при левосторонних опухолях. Оно позволяло снизить дозу на сердце и наблюдалась тенденция к более частому его применению с годами. Метод IMRT давала наиболее хорошее дозное распределение в мишени, но сопровождалась значительно большей «низкодозной ванной» для окружающих органов. Это свойство расчётного алгоритма для IMRT и получилось, что IMRT безопаснее при раке справа.

Все увлеклись левосторонними дозиметрическими исследованиями и последствиями облучения при левостороннем раке, но ничего почти не известно о последствиях облучения синоатриального или атриовентрикулярного узла, или пучка Гиса при опухоли в правой железе с необходимостью облучения парастернальных лимфатических узлов.

О том, что лучевое лечение левостороннего рака молочной железы связано с более высоким риском сердечных осложнений, чем лечение правосторонних опухолей, пишет подавляющее большинство учёных. Также всё чаще стали писать о том, что антрациклины увеличивают количество таких осложнений. Но вот

Rehammar J. et al., в статье 2017 года сказали, что эти положения особенно справедливы, если ориентироваться на ишемические осложнения или на все сердечные осложнения, однако, эта разница почти выравнивается, если отдельно выделить аритмии и нарушения проводимости. В таком случае отношение между левым и правым по локализации раком будет 32:26, по ишемии же оно останется на уровне, широко описываемом в литературе – 32:19 [140]. К сожалению, у Rehammar J. et al., не было возможности посмотреть дозовые характеристики планов облучения. Это был статистический анализ датского ракового регистра.

Из общей картины описания соотношения излечение/осложнение выбивается публикация Wu P. et al. [168]. Интересно, что на фоне прикованности взглядов к лучевым осложнениям при левостороннем раке молочной железы Wu P. с соавторами (2017) не нашли разницы в частоте происхождения сердечных лучевых осложнений в современной радиационной онкологии в зависимости от стороны заболевания. Более того, даже облучение парастернальных лимфатических узлов слева не сопровождалось поздними инфарктами миокарда. Но авторы в качестве пробела в своих исследованиях отметили невозможность анализа дозовых характеристик облучения при ретроспективном анализе больничной документации (как у цитированных выше Rehammar J. et al., 2017). Этот пробел свойственен всем работам рассматриваемого характера и доказывает оправданность, актуальность и необходимость нашей диссертации, метод которой лишён указанных недостатков. Она приобретает ещё большее научное значение, если учесть требование одного из последних международных наставлений по радиотерапии – Доклада №83 Международной комиссии по радиологическим измерениям и единицам (МКРЕ) (2010) [85] по изучению дозовых характеристик в remaining volume at risk (RVR), поскольку не известно, какое значение там будут иметь полученные нами результаты по дозо-объёмным исследованиям.

Анализируя многочисленную литературу, Скрынник Е.Б. [14] пришла к заключению, что в истории онкологии нет примеров по напряжённости поиска оптимальных путей решения проблемы и драматизму процесса, больше, чем при

поиске способов лечения рака молочной железы, и что при лечении других опухолей не возникает столь высоких требований к косметике и качеству жизни пациентки.

О пристальном внимании в последние годы к подведению дозы ионизирующего излучения у пациенток с левосторонним раком молочной железы говорится в одной из отечественных работ последних лет. «Это связано с неизбежным (в силу анатомических особенностей расположения сердца) попаданием в поля облучения значительной части миокарда левого желудочка и левой передней нисходящей коронарной артерии (питающей левый желудочек сердца и межжелудочковую перегородку), что влечет за собой развитие фатальных лучевых повреждений» - Бондаренко А.В., [1]. Она сделала сравнительную оценку дозиметрических показателей дозо-объемного распределения в сердце, в левой передней нисходящей коронарной артерии и в левом легком при трёх способах конформного облучения пациенток с левосторонним раком молочной железы после органосохраняющих операций в положении пациентки на спине в условиях свободного дыхания и в условиях активного управления дыханием, а также в положении для облучения на животе в условиях свободного дыхания при включении в объём облучения железы и подмышечных лимфатических узлов. Автору удалось выработать значимые практические рекомендации: для снижения кардиотоксичности с левосторонней локализацией опухоли после органосохраняющих операций необходимо проводить лечение в положении на спине в условиях активного управления дыханием; для снижения пневмотоксичности рекомендуется облучать в положении на животе в условиях свободного дыхания. Получается, что решение зависит от ответа на вопрос: последствия такого переоблучения более важны для нас в сердце или в лёгком?

Оценка дозо-объемных соотношений при лучевом лечении рака молочной железы сложная и многосторонняя проблема. Результаты и выводы в частности зависят от того, что из себя представляет планируемый объём мишени, как его для себя определяет та или иная школа, то или иное отделение. По данным

Трофимовой О.П. и соавт., [21] частота рентгенологически выявляемых повреждений легочной ткани достоверно увеличивается с 20–24% при лучевом воздействии только на молочную железу до 37–41% при добавлении в зону облучения шейно-надподключичной области. В другой работе Трофимова О.П. и соавт., (2013) говорят о необходимости изучения частоты локальных рецидивов и поздних осложнений на фоне усовершенствования технологии облучения молочной железы [178].

Сердечная смерть в отдалённом периоде после лучевого лечения рака молочной железы наиболее контрастное событие среди вылеченных. Причём некоторые авторы публикуют просто невероятные данные. При использовании клинико-статистических прогностических методик Gagliardi G. с соавт., [64] установили, что риск умереть от сердечных осложнений при послеоперационном облучении при РМЖ I стадии, если критическим органом на этапе планирования облучения считать всё сердце, составляет 1,8 %, а если только миокард – 2,1 %. Авторы предположили, что в сердце могут быть выделены и другие структуры, облучение которых может сопровождаться другим риском смерти. Они отмечали существование группы больных с неудобной анатомией, у которых прогнозируемая величина риска смерти от постлучевых сердечных осложнений может достигать почти до 12 %. Для этих случаев рекомендовано разрабатывать индивидуальные методы облучения. Повторяя положения своей более ранней работы [63], исследователи пишут, что на фоне всё более ранней диагностики рака молочной железы сегодня роль послеоперационного облучения после органосохраняющих операций при I стадии будет возрастать и надо усилить внимание к методологии и дозиметрии при облучении этих больных. Надо также научиться определять больных с неудобной для облучения анатомией чтобы заранее выбирать для них наиболее подходящие методы лучевого лечения.

Статистические ориентиры по рассматриваемой проблеме основываются на результатах облучения больных на разных этапах развития лучевой терапии. Сегодняшний этап характеризуется, кроме всего прочего, тем, что лучевое лечение рака молочной железы фактически стало химио-лучевым. Медикаментозный

компонент стали составлять такие лекарства, которые сами по себе без облучения обладают значительным кардиотоксическим и лёгочнотоксическим действием. Без облучения они вызывают известное повреждение сердца и лёгких, порой недопустимой тяжести. Harris E. с соавт. [74] в связи с этим справедливо предполагают, что взаимное влияние облучения и системной химиотерапии изучено недостаточно из-за более короткой истории химио-лучевого лечения. Действительно, по результатам исследования Сергомановой Н.Н. [11] цитостатическая добавка к лечению рака молочной железы с любой стороны в 1,5 раза увеличивает частоту и выраженность ранних сердечно-сосудистых изменений, которые выявляются в процессе комбинированного или комплексного лечения у 50% больных раком молочной железы. Часто они сначала протекают бессимптомно и регистрируются только на электрокардиограмме.

Лёгочные повреждения ионизирующим излучением, о которых говорится в цитированной выше статье Трофимовой О.П. и соавт., [21], тоже часто бессимптомны. Их численную основу составляют поздние локальные пневмофиброзы, выявляемые только рентгенологически. Поэтому лучевые повреждения лёгкого стоят как бы в тени более грозных и ярких сердечных осложнений, но в 2006 году Levi F. et al., [100] опубликовали результаты исследования причин смерти более, чем полутора тысяч женщин, лечившихся с облучением от рака молочной железы. У 11 из них рак лёгкого был или причиной смерти, или был обнаружен на вскрытии. Риск его развития у женщин, получавших лучевую терапию, был в 1,84 раза выше.

В тени ишемических сердечных осложнений стоит не только рак лёгкого, но и другие лучевые повреждения сердца. Жданова И.В. и соавт., [5] не единственные, кто это описывает. Они приводят наблюдение формирования порока аортального клапана с преобладанием стеноза у женщины через 7 лет после химио-лучевого лечения рака левой молочной железы в 40-летнем возрасте.

В диссертационной работе А.В. Бондаренко [1], посвящённой сравнению лучевой нагрузки на критические органы при лучевом лечении левостороннего

рака молочной железы, укладка пациенток проводилась при свободном дыхании и при управляемом по дыханию облучении на спине и на животе при свободном дыхании. Один из выводов гласит: «Для оптимального выбора метода лучевой терапии у пациенток с высоким риском развития кардиологических осложнений с целью нахождения возможного компромисса между покрытием мишени, гомогенностью дозного распределения в облучаемом объёме, с одной стороны, и снижением лучевой нагрузки на сердце с другой, необходимо выполнение предлучевой подготовки с использованием всех трёх описанных методов». К аналогичному выводу о необходимости топографии в нескольких лечебных положениях пришли Dumane V. et al., [46]. В их выводах говорится: в сложном случае выбор укладки можно правильно сделать после сравнения дозовых нагрузок на критические органы и мишень, оцененных в разных положениях.

Двадцать пятого – двадцать шестого января 2018 года в Москве прошла международная «Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы». Было вновь подтверждено: облучение при раке молочной железы неотъемлемая часть лечения и проблема снижения его побочных эффектов остаётся актуальной. Соответственно были продемонстрированы разные аспекты этого направления работы. Анализ состояния и соотношений современной диагностики рака молочной железы, эффективности современного лечения, длительности и качества жизни больных привели к высказыванию мысли, что у части больных при лучевом лечении лучше не облучать часть мишени (то есть ткани, которые могут содержать злокачественные клетки), чем облучить при этом сердце. Это логичное, хотя, возможно, на первый взгляд парадоксальное высказывание может привести на другую мысль: лучевой компонент при лечении рака молочной железы настолько сопровождается осложнениями, что сегодня пора задуматься о пересмотре при нём соотношений польза-вред, делать – не делать. Это, конечно не так. Побочное действие есть у любого метода лечения. Хирургические операции и лечение цитостатиками тоже не лишены этого и не в меньшей степени. Просто следует

иметь ввиду, что эта работа глубоко рассматривает вопрос в рамках своей специальности, стремясь к доведению её до совершенства.

Если изучать кардиальную токсичность облучения при раке молочной железы, то анализ старых данных Suzick J., et al., [36] говорит о том, что она проявляется в наибольшей степени во втором и третьем десятилетии после лечения. Авторы изучили общую выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от того, получали они или нет лучевую терапию. Оказалось, что в первые 10-15 лет после лечения общая выживаемость в обеих группах примерно одинакова. Далее начинается расхождение с превалированием выживаемости среди тех, кто не облучался, и к 30-35 годам после лечения разница в выживаемости составляет около 20%. Возможно, наша работа закладывает основу для подведения отдалённых итогов лечения разными сегодняшними методами.

Nilsson G. [113] предлагает диалектически оценивать статистические данные при историческом взгляде на проблему соотношения орган-доза-объём-осложнение. Послеоперационная лучевая терапия рака молочной железы как реально действенный метод лечения проводится с 1940-х годов. Тогда для этого использовалось так называемое ортовольтное фотонное излучение с энергией генерирования примерно до 250 keV, а доза подводилась с переднего прямого поля или парой тангенциальных полей. В 1970-1980-х годах на этот режим стало наслаиваться, постепенно его вытесняя, облучение гамма-излучением кобальта-60 (1,25 MeV). В 1970-х годах появились электронные пучки. В 1990-х годах в радиотерапию пришли компьютерные томографы и по-новому стало проводиться дозиметрическое планирование облучения. И, наконец, ещё позже появились высокотехнологичные линейные ускорители с управляемыми компьютерами многолепестковыми коллиматорами и мощные компьютеры, позволяющие на совершенно новом высоком уровне производить дозиметрическое планирование облучения. К этому добавилась методическая разработка по планированию облучения от Международной комиссии по радиологическим единицам и

измерениям. И вот сегодняшнюю лучевую терапию уже не сравнить с той, что была не только 30, но и 10 лет назад. Так же, видимо, надо осторожно делать выводы по изучению поздних осложнений у больных, леченных в разные исторические периоды. Наша работа посвящена изучению состояния проблемы на сегодняшний день.

Работы в этом направлении сегодня отличаются иногда удивительной глубиной и детализацией исследований. Вот Nilsson G. [113] из Университета в шведском Уппсала в своей докторской диссертации изучил дозное распределение в отдельных сегментах коронарных артерий при лучевом лечении рака правой и левой молочной железы.

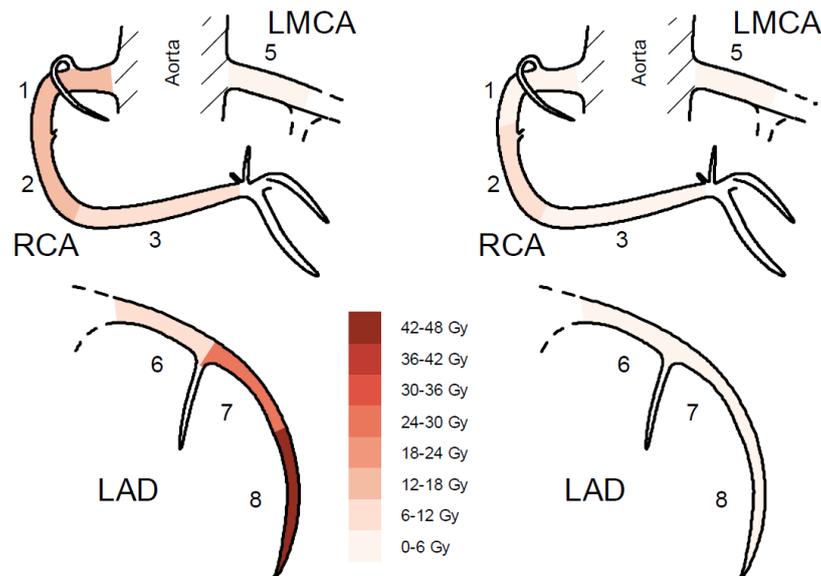


Рис. 13. Объяснения в тексте ниже. RCA - right coronary artery; LMCA - left main coronary artery; LAD - left anterior descending artery; Gy - грей.

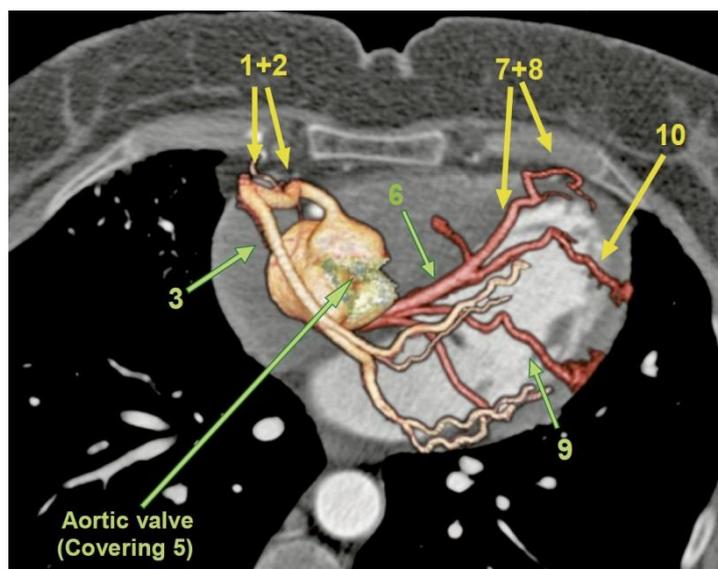


Рис. 14. Объяснения в тексте ниже.

Над текстом рисунки 13-14 из диссертации Грегора Нилссона. На рис. 13 распределение поглощённых доз ионизирующего излучения по сегментам коронарных артерий. Слева – при лечении рака левой молочной железы, справа – при лечении правой. На рис. 14 коронарограмма, наложенная на компьютерную томограмму сердца. Показана важная для современного радиотерапевта анатомия коронарных артерий и их ветвей. Правая коронарная оранжевая, левая огибающая и левая передняя нисходящая красные. Цифрами обозначены сегменты артерий.

Трёхмерное дозиметрическое планирование облучения при раке молочной железы сегодня достигло высокого совершенства. В этом легко убедиться, открыв хотя бы «A cardiac contouring atlas for radiotherapy» Duane F., et al., [45].

В одной из недавних работ было проанализировано 7 дозиметрических планов лучевого лечения для пятнадцати больных, у которых облучалась только молочная железа [71]. Это были различные варианты фотонного облучения (3DCRT и IMRT) без или с фотонным или электронным бустом на постлампаэктомическую зону («ложе удалённой опухоли»). Оказалось, что все они могут удовлетворять требованиям международного консенсуса по гомогенности и конформности в мишени и по дозовым ограничениям на критические органы. Однако, IMRT при облучении всей молочной железы (без регионарных зон) давало более хорошую гомогенность поглощённой дозы, чем 3DCRT, но без существенной

разницы в конформности. Отмечено, что анатомия пациентки всегда имела важное значение, но особенно сильно этот фактор влияет на конформность при облучении тангенциальными полями. При облучении ложа опухоли гомогенность не зависела ни от анатомии, ни от типа плана. Конформность в последнем случае зависит от индивидуальной анатомии, но тип плана в исследуемой группе больных на это не влиял. Исследование было ретроспективным и симуляционным, планы генерировались по компьютерным томограммам ранее лечившихся больных. Сегодня так делают многие ученые и мы в их числе.

В литературе представлен некоторый сравнительный анализ дозного распределения между 3DCRT и IMRT, с VMAT реже. А что, если сравнить между собой все три метода в одном учреждении? Таких данных практически нет и мы сделали это. Плюс мы в своей диссертации провели дозиметрическое исследование по облучению при синхронном двустороннем раке молочной железы. Мы учли и использовали в своей работе коллективный опыт большой группы экспертов из западной Европы по определению объёма мишени в лучевой терапии рака молочной железы, опубликованный на страницах «зелёного журнала» [114]. Мы также пользовались разработкой Lee J. et al., [81] по оконтуриванию левой нисходящей коронарной артерии и атласом по оконтуриванию сердечных структур в радиотерапии Duane F. и соавторов [45, 50].

Journey N et al., в 2019 году [86] обобщили мировую статистику по вторичным радиационно-индуцированным ракам после лучевого лечения первых злокачественных болезней. Оказалось, вторые раки на протяжении 10-40 и более лет наблюдения развиваются у 3-40% выживших. Проведя аналогичное исследование, Zhang W. et al., [173] обобщили большую статистику и выявили, что после лучевого лечения рака молочной железы в отдалённом периоде у больных могут развиваться лейкемии, рак лёгкого, колоректальный рак, рак тела и рак шейки матки и многие другие вторичные злокачественные заболевания.

По данным Huang Y-J., et al., [78] рак лёгкого после лучевого лечения рака молочной железы развивается в 10 раз чаще, чем при лечении этой болезни без облучения: в 2,25% против 0,23% соответственно.

Xie L. et al., [169] утверждают: вторые раки становятся лидирующей причиной смерти у молодых и длительно живущих после лечения рака молочной железы. При медиане наблюдения 11,8 лет над 22628 женщинами у 6,6% развились вторые злокачественные опухоли: 3,7% в противоположной молочной железе, 2,9% вне молочных желёз, но в зоне накопления высоких доз только 0,7%. На протяжении 5, 10, 15 и 20 лет свободная от вторичных злокачественных опухолей выживаемость у облучённых и у не облучённых составила 89,5% против 85,4%, 80,1% против 75,0%, 72,9% против 67,9%, 65,6% против 61,8% соответственно. В зоне высокого риска надо считать органы, получающие за время лечения более 1 Гр (СОД 50 Гр). Также и de Gonzalez B. [41] считал органы, получающие из плана суммарно более 1 Гр, находящимися в состоянии высокого риска.

Итак, ионизирующее излучение сегодня неотъемлемая высоко эффективная часть лечения рака молочной железы. Оно проводится почти всем больным и может быть признано одним из наиболее частых противораковых воздействий. Несмотря на это, а возможно и поэтому, данная тема широко дискутируется в наши дни в онкологической среде. Если раньше дискуссии велись чаще всего по технике облучения как таковой и по результатам противоопухолевого воздействия, то сегодня центр их тяжести сместился в сферу осложнений с позиции доза-объём-эффект. Объёмы сегодня рассматриваются очень дифференцированно, а эффекты имеются в виду обычно поздние и жизненно важные. Они не всегда оцениваются морфологически, а всё чаще функционально в контексте качества жизни. Технические вопросы не потеряли своего значения, но претерпевают изменения именно с указанных позиций.

В своём литературном обзоре мы показали не только многогранность и нерешенность темы, но и глубинные истоки противоречий. Мы также показали необходимость дополнения и изменения ранее сделанных выводов новыми

данными, полученными на основе технической, методической и интеллектуальной базы радиотерапии сегодняшнего дня.

Высокая эффективность сегодняшнего противоракового лечения поставила перед нами вопросы, не встававшие перед радиотерапевтами прошлых лет. Эффективное лечение рака молочной железы заставляет по-новому взяться за профилактику лучевых осложнений, за сбережение качества и самой жизни у вылеченных от смертельной болезни. И мы своей диссертацией постараемся внести в это дело посильный вклад.

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Общая характеристика больных.

Диссертационное исследование основано на изучении материалов лучевого лечения 125 больных женщин с односторонним раком молочной железы, получавших адъювантное лучевое лечение в отделении лучевой терапии Европейского медицинского центра в Москве с 2015 по 2020 год. Отдельную группу пациенток составили ещё 9 человек с синхронным двусторонним раком обеих молочных желёз, которым посвящён специальный раздел.

Поскольку все больные поступали для лучевой терапии после хирургической операции, стадирование проводилось с учётом результатов гистологического исследования послеоперационных препаратов. Стадия заболевания определялась по международной системе TNM седьмого пересмотра 2010 года. Резидуальных опухолей после операции у поступивших больных мы не наблюдали, следовательно по pTNMR критерий R всегда был 0 и облучению подвергался CTV без GTV. Показания к лучевому лечению и его объём определялись согласно клиническим рекомендациям RUSSCO и алгоритмам NCCN Breast Cancer версий от 2015 до 2019 годов соответственно времени лечения больных, методы облучения основывались на докладах МКРЕ №№50, 62 и 83 [98, 99, 85]. У 66 пациенток основной группы (53%) был выявлен рак левой молочной железы, у 59 (47%) лечение проведено по поводу рака правой молочной железы. Возраст всех больных колебался от 32 лет до 81 года (табл. 3). Их группировка по возрасту в таблице 3 объясняется тем, что женщины до 45 лет требуют наиболее тщательного выбора щадящих методов лечения в аспекте профилактики поздних осложнений; больные пожилого и старого возраста обычно лечатся по сдержанным схемам, а в возрасте от 46 до 70 лет получают самые интенсивные программы. Как видно из табл. 3 и из рис.15 наибольшая часть пациенток находилась в возрасте от 46 до 70 лет. Медиана возраста составила 53 года.

Таблица 3. Общая характеристика больных основной группы
(с односторонним раком).

ХАРАКТЕРИСТИКА	КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОК
Возраст (лет): <45 46-70 >70 медиана 53,6	34 (27,2%) 82 (65,6%) 9 (7,2%)
Сторона процесса: правая левая	59 (47,2%) 66 (52,8%)
Объем хирургического лечения: мастэктомия органосохраняющая операция	38 (30,4%) 87 (69,6%)
Стадия первичного очага: pTis pT1 pT2 pT3 pT4	10 (8%) 61 (48,8%) 35 (28%) 12 (9,6%) 7 (5,6%)
Количество поражённых лимфатических узлов (л.у.): 0 1-3 >4	56 (44,8%) 38 (30,4%) 31 (24,8%)
Объем облучения: только молочная железа молочная железа + л.у. без парастернальных* молочная железа + л.у. включая парастеранальные грудная стенка + все зоны лимфоотока*	46 (36,8%) 22 (17,6%) 19 (15,2%) 38 (30,4%)

*здесь и далее имеем ввиду международную онкологическую номенклатуру регионарных зон лимфогенного метастазирования при раке молочной железы: levels I, II, III, IV и парастернальные (internal mammaria).

Критерий М у всех наших больных был 0, а от критерия Т зависела необходимость облучения молочной железы и/или грудной стенки. В то же время от количества поражённых лимфатических узлов зависел объём регионарного облучения.

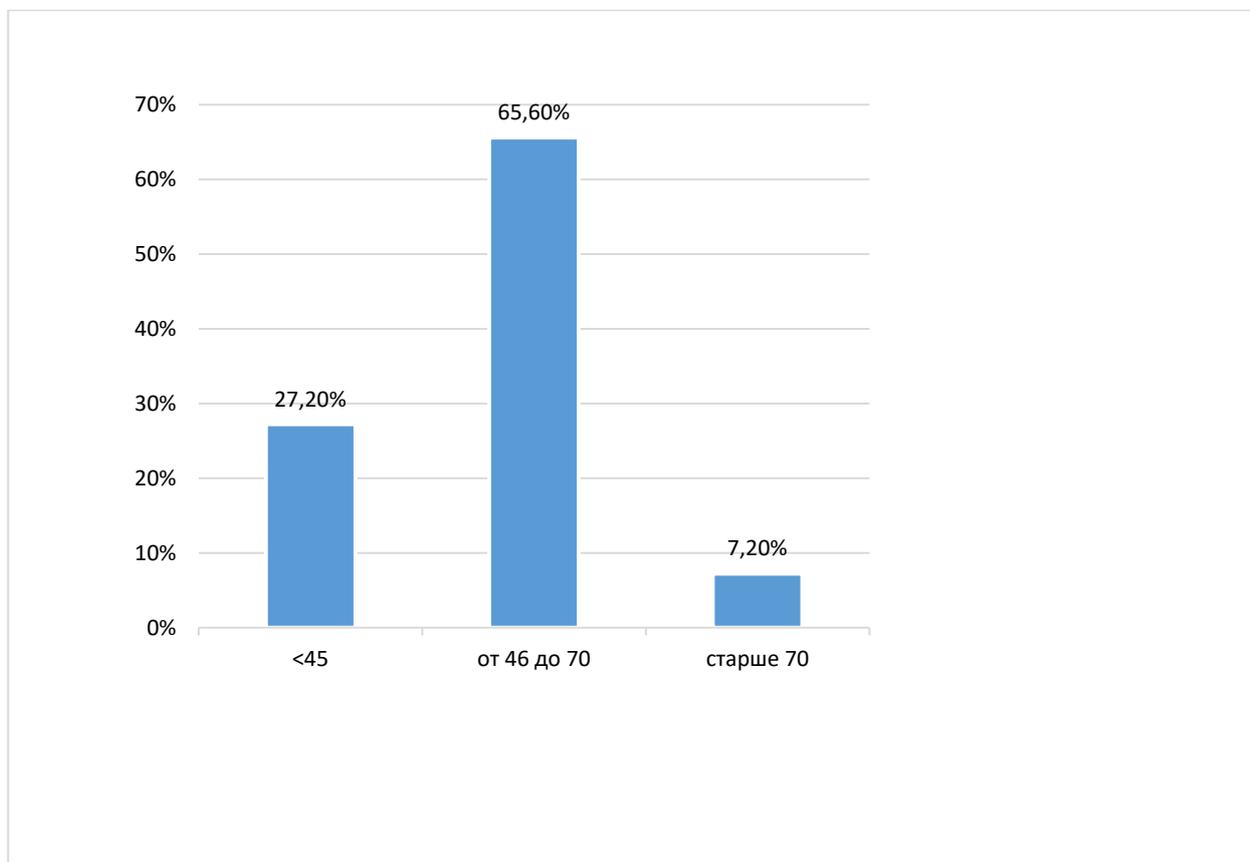


Рис. 15. Распределение пациенток по возрасту.

По клинико-анатомическим группам пациентки распределились следующим образом: 0 стадия – 9 пациенток (7%), I стадия - 32 пациентки (26%), II стадия - 43 пациентки (34%), III стадия – 41 пациентка (33%), – рис. 15. Таким образом, больше всего больных оказалось с I-III стадиями, между которыми была не большая количественная разница. В сумме они составили 93% исследованного контингента.

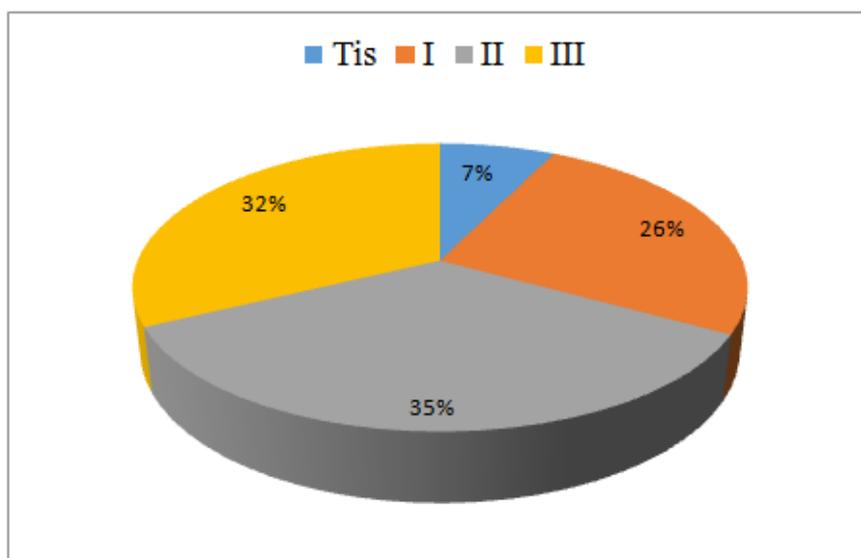


Рис. 16. Распределение пациенток по клинико-анатомическим группам/стадиям заболевания.

Таблица 4. Распределение больных с односторонним раком молочной железы по стадиям заболевания.

Клинико-анатомическая группа	стадия	Число пациенток	
		В группе	По стадиям
0	pTisN0M0	9	9
IA	pT1N0M0	29	29
IB	pT0N1miM0	3	0
	pT1N1miM0		3
IIA	pT0N1M0	31	0
	pT1N1M0		16
	pT2N0M0		15

IIВ	pT2N1M0	12	11
	pT3N0M0		1
IIIА	pT0N2M0	21	1
	pT1N2M0		8
	pT2N2M0		4
	pT3N1M0		5
	pT3N2M0		3
IIВ	pT4N0M0	4	2
	pT4N1M0		1
	pT4N2M0		1
IIIС	pT1-4N3M0	16	16
		Итого 125	

Далее на рисунках 17 и 18 дано графическое представление о распределении больных по стороне заболевания и распространённости злокачественного процесса.



Рис. 17. Распределение пациенток по стороне заболевания.

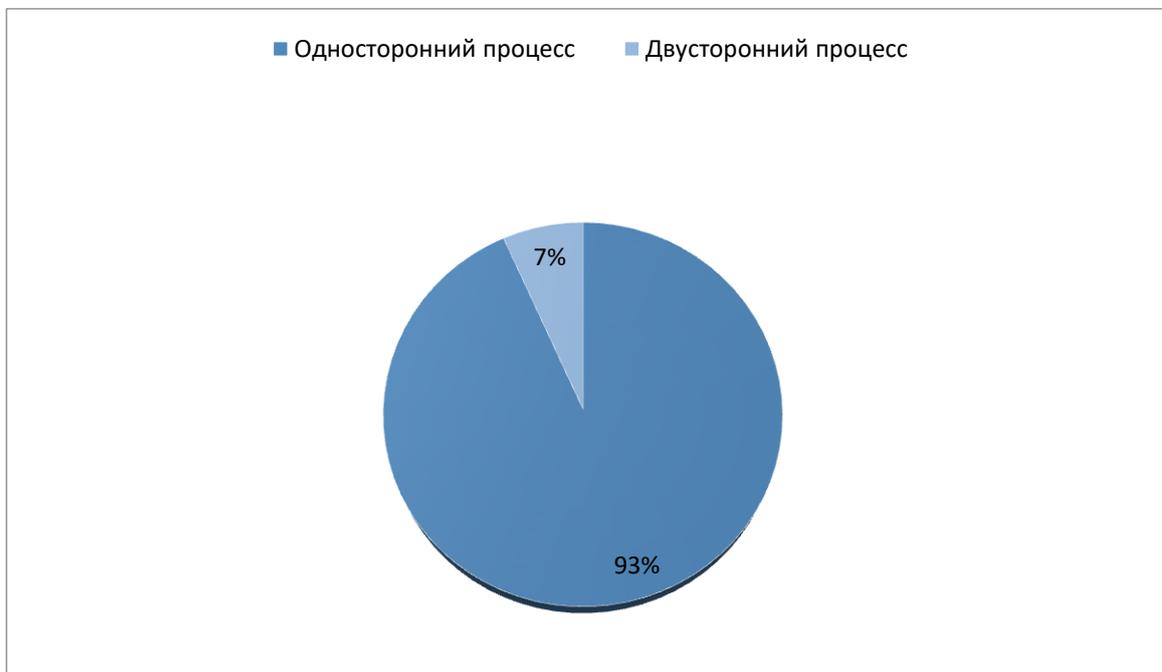


Рис. 18. Распределение пациенток в зависимости от распространённости процесса.

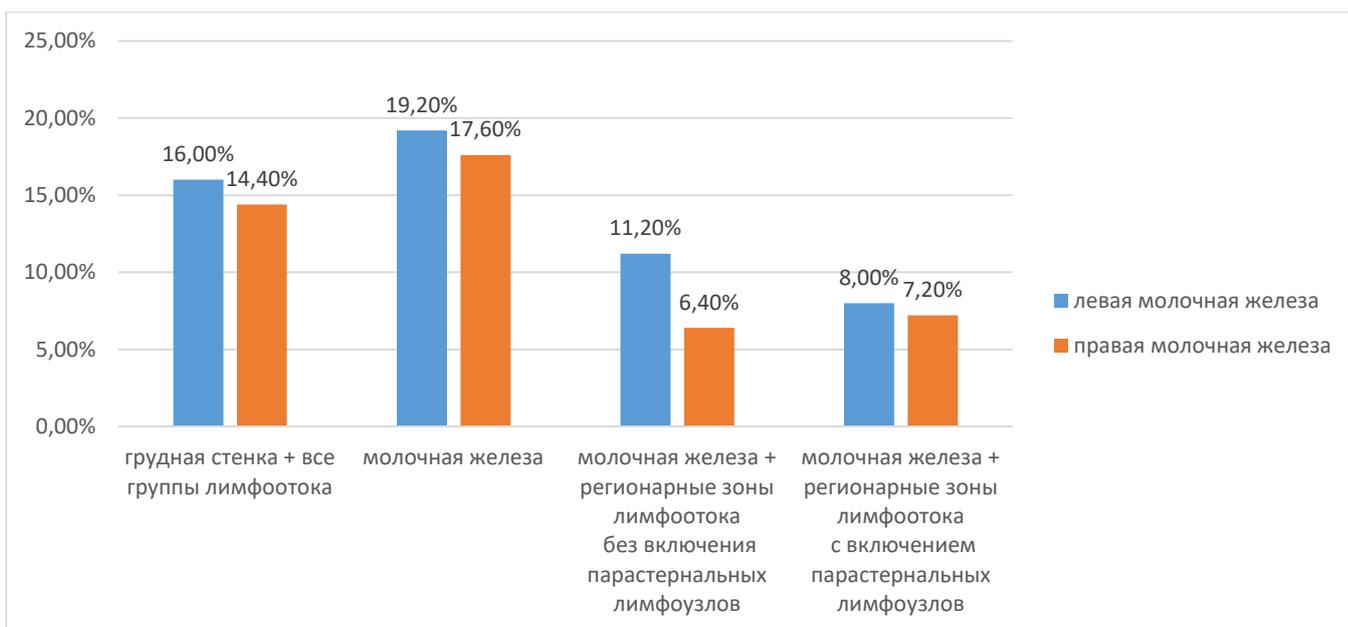


Рис. 19. Распределение пациенток по объёму облучения.

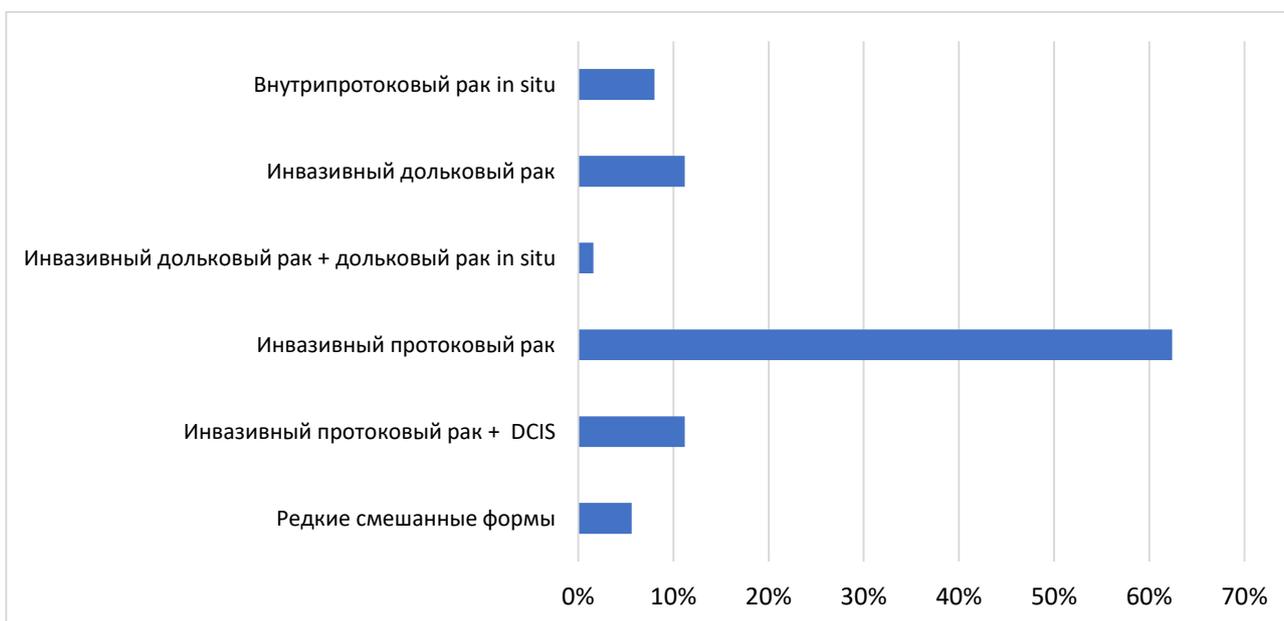


Рис. 20. Распределение пациенток по патоморфологическому диагнозу. Морфологическую основу наблюдений составил инвазивный протоковый рак.

Особую главу в нашей диссертации составит изучение дозо-объёмных характеристик облучения при синхронном двустороннем раке молочной железы. В литературе есть только единичные публикации на эту тему, рассматривающие применение обычно одного метода облучения – VMAT. Самое интересное наблюдение было у Kim S. et al. [91], на десяти больных изучивших применение трёх методов облучения – VMAT, IMRT и 3DCRT. Статья Valli M. et al. [163] за 8 лет собрала 25 таких больных и посвящалась развитию лёгочного фиброза. У Seppälä J. et al. [147] и у Subramanian S. et al. [152] описано по 2 случая двустороннего синхронного рака и у Fiorentino A. et al. [51] 16 больных за 5 лет. Нам удалось наблюдать в одних руках число больных, сопоставимое с мировой статистикой и изучить дозиметрические результаты применения трёх методов облучения.

4.2. Методика предлучевой подготовки.

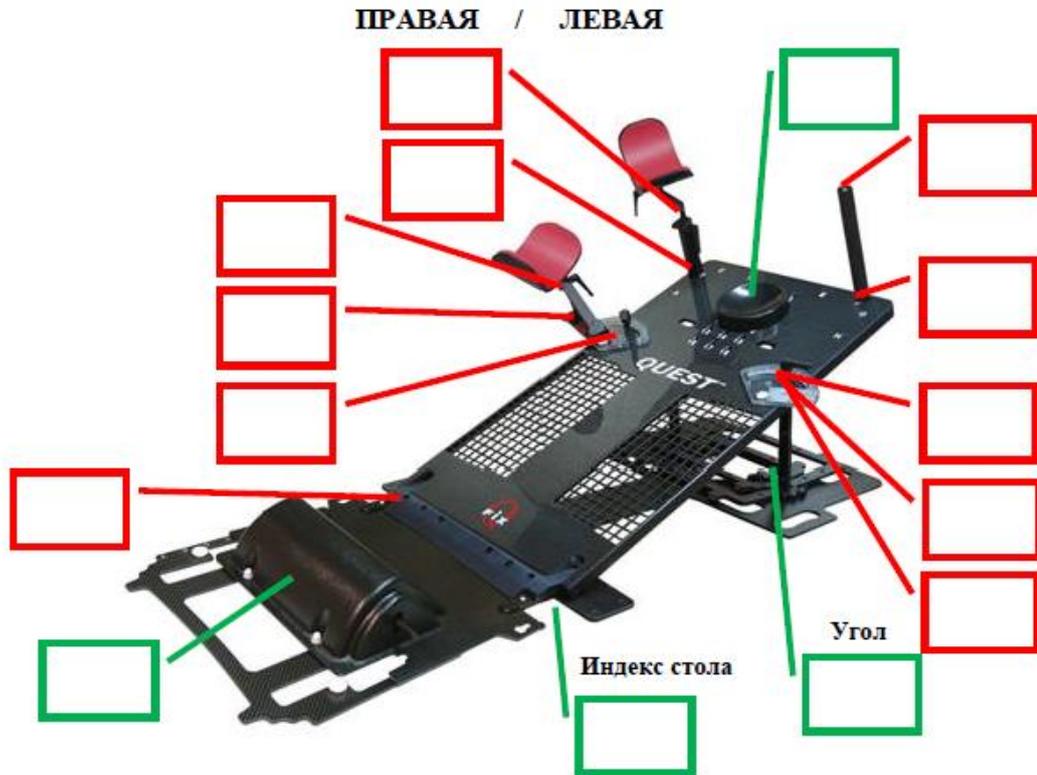
Предлучевая подготовка больной, радиотерапевта и укладочных приспособлений заключалась в изучении индивидуальных анатомических и патологических особенностей больных, выработки рациональной лечебной укладки, обучения больной, подготовки фиксирующих устройств, укладки на них больной и окончательной подгонки. Предтопометрическая подготовка завершалась заполнением технологических карт, в которых вместе с двумя идентифицирующими пациентку признаками отмечались все особенности конструкции и применения фиксирующих устройств и положения тела. Описание дополнялось фотографиями. Два образца таких карт приведены ниже на рисунках 21 и 22. Кроме того, для краткой фиксации клинических данных и учёта дальнейших радиотерапевтических процедур и поглощённых доз излучения велась процедурная карта, основные части которой представлены после технологических карт (рис. 26 и 27).

Предтопометрическая подготовка являлась по сути первым этапом топометрии, осуществлявшемся в целях наилучшего практического воплощения метода радиотерапии: конформного и гомогенного подведения точно измеренной дозы ионизирующего излучения к чётко обозначенному объёму содержащих злокачественные клетки тканей. Во время предтопометрической подготовки радиотерапевт выработывал положение больной для облучения, положение контрольных точек, ориентиров для позиционирования тела, устанавливал начало координат; возможна предварительная разметка «полей» и точек входа пучков на коже, контрастирование послеоперационных рубцов, конгломератов лимфатических узлов с метастазами, очагов для бустерного облучения. Перед топометрией выяснялись особенности больных, которые могли сделать невыгодной или даже невозможной изначально предполагавшуюся укладку. Тогда же определялись необходимые для укладки приспособления: тип и конфигурация фиксирующих устройств, при необходимости изготавливались термопластические корсеты (маски), болюсы и другое. Важно и то, что во время предтопометрической подготовки проводилось обучение больных предстоящему лечению. Им объясняли суть радиотерапевтической процедуры, необходимость соблюдения постоянства позы, сбережения меток, помощи врачу и другое.

BREAST BOARD

ФИО _____ ID _____

Локализация _____



Дополнительные приспособления _____

Примечания _____

Рентгенлаборант

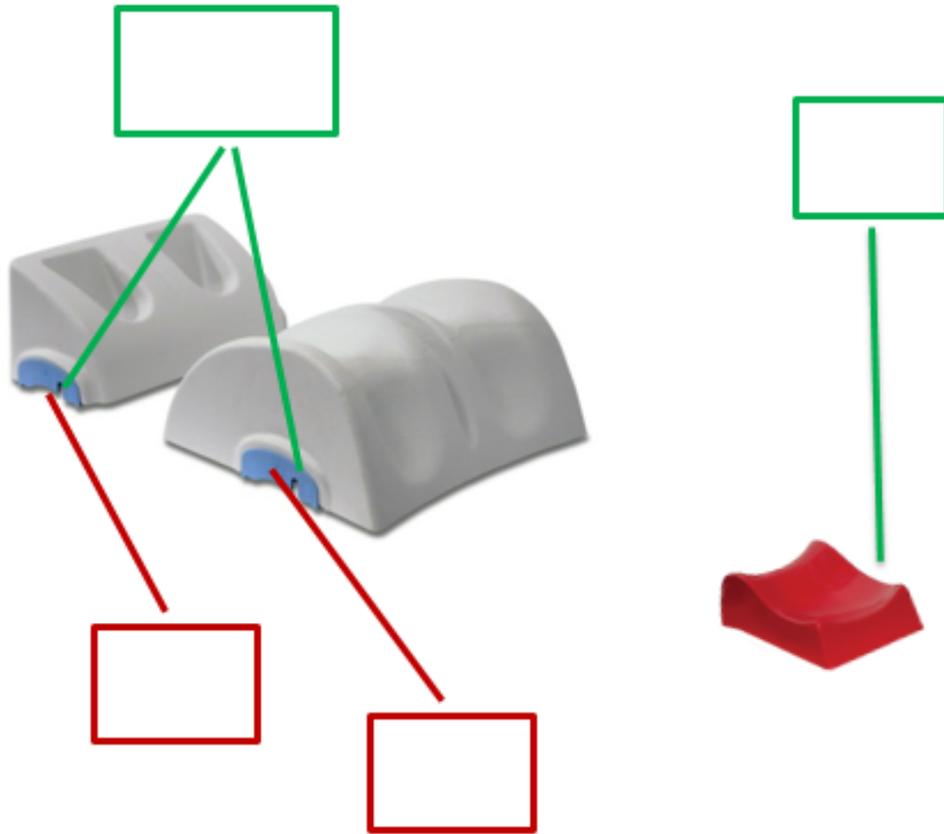
Дата

Рис. 21. Технологическая карта для укладки на BreastBoard.

SoftTouch

ФИО _____ ID _____

Локализация _____



Дополнительные приспособления _____

Примечания _____

Рентгенлаборант

Дата

Рис. 22. Технологическая карта для SoftTouch.

Для анализа анатомических параметров каждой пациентки, выработки объёма возможного субклинического распространения у неё злокачественного процесса и для дозиметрических расчётов облучения выполнялась топометрия на спиральном компьютерном томографе без контрастного усиления в положении для облучения на спине с использованием фиксирующего устройства QUEST™ Breastboard RT-4543 фирмы Q fix. Руки были подняты над головой под углом примерно 120° к срединной оси тела (рис. 23).



Рис. 23. Breast Board и пациентка на нём перед КТ-топометрией. В данной ситуации Breast Board сконструирован так, чтобы больная лежала на нём в приподнятом положении. Чтобы она не сползала с устройства применён дополнительный ягодичный упор - [белая *] на левой части рисунка.

Для наибольшей воспроизводимости укладок большое внимание уделялось однообразному положению нижней части тела. Для этого бёдра и голени всегда укладывались на SofTouch™ Knee Wedge, а стопы на Foot Block (рис. 22, 24).



Рис. 24. Подставки под колени (SofTouch™ Knee Wedge) и стопы (Foot Block). Пятки не лежат свободно на твёрдом столе, остистые отростки крестца не упираются в стол с болью. Сохранение положения не требует от больной усилий.

Часть больных облучалась на вакуумных матрасах с приданием телу и рук примерно тех же установок (рис. 25).



Рис. 25. Вакуумный матрас и пациентка на нём во время сеанса облучения.

Топометрию проводили на компьютерном томографе (КТ) фирмы Philips модель Brilliance Big Bore. КТ-сканирование выполнялось на свободном дыхании с включением тела от нижней челюсти до диафрагмы с толщиной срезов 1 мм. Полученные томограммы для настройки пучков излучения и проведения

дозиметрических расчётов по замкнутому контуру вводились систему планирования “Eclipse” Varian Medical System (Palo Alto, USA).

Перед топометрией ставились следующие задачи: определение положения, формы и размеров клинического объёма мишени (CTV) и дозолимитирующих органов относительно трёх пространственных координат, относительно внешних контуров больного и относительно друг друга в положении для облучения, назначение и контрастирование начала координат – точки на больном, от которой будут производиться все сдвиги тела (стола) и повороты гантри с коллиматором для установки пучков излучения, обеспечение практического воплощения метода лучевой терапии – подведения точно измеренной дозы ионизирующего излучения в чётко обозначенный объём опухольсодержащих тканей при максимальном щажении нормальных тканей.

Фотография
больного

ПРОЦЕДУРНАЯ КАРТА
ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

История болезни № _____ Ф.И.О. _____

дополнительный идентифицирующий больного признак _____

Диагноз _____

ПРЕДПИСАНИЯ

МИШЕНЬ (PTV)				
разовая очаговая доза _____ Гр	кол-во фракций в день __ в неделю __ всего __	Буст _____ Гр Интегрир./последоват.	примечание	
примечание				
КРИТИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ				
	доза за фракцию	объём органа	maxСОД в объёме	примечания
Плечевое сплетение				
пищевод				
миокард				
Левая коронарная артерия				
Левая нисходящая корон. артер.				
Левая огибающая корон. артер.				
Правая коронарная артерия				
Синоаурикулярный узел				
Атриовентрикулярный узел				
Правое лёгкое				
Левое лёгкое				
Спинной мозг				
Противоположная мол. железа				

Рис. 26. Фрагмент №1 процедурной карты.

ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

Радикальное (комбинированное, сочетанное), палиативное, симптоматическое

Установка _____ Энергия _____ МэВ

Статическое с _____ полей _____ Подвижное _____

Планируемая суммарная очаговая доза (Гр): на первичную опухоль/мол. железу _____

на зоны метастазирования ОТДЕЛ 1 (ESTRO CTVn_L1) _____ ОТДЕЛ 2 (ESTRO CTVn_L2) _____

ОТДЕЛ 3 (ESTRO CTVn_L3) _____ ОТДЕЛ 4 (ESTRO CTVn_L4) _____

ВНУТРИГРУДНЫЕ (ESTRO CTVn_IMN) _____ ИНТЕРПЕКТОРАЛЬНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ _____

ОСТАТОЧНАЯ ТКАНЬ ЖЕЛЕЗЫ (ESTRO CTVp_breast) _____

ГРУДНАЯ СТЕНКА (ESTRO CTVp_thoracicwall) _____

Дата начала лечения _____ Врач _____

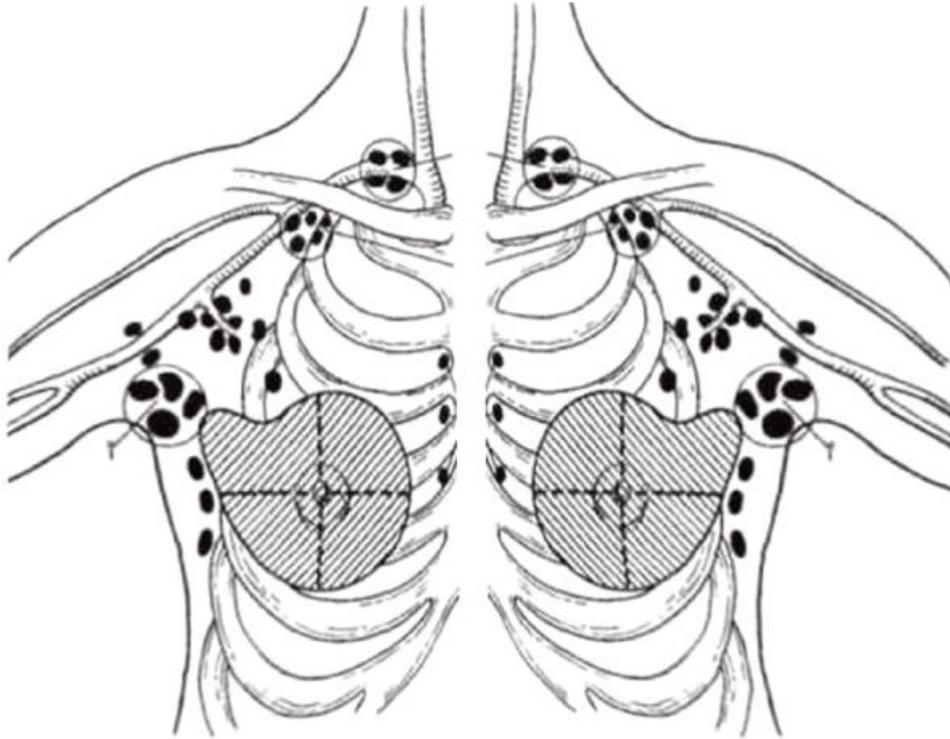


Рис. 27. Фрагмент №2 процедурной карты.

После окончания облучения всей молочной железы части больных по показаниям выполнялась повторная КТ-топометрия для составления плана локального облучения ложа опухоли и метастазов.

4.3. Методы лучевой терапии и их сравнительное изучение.

Все больные получали лучевое лечение на одном из двух линейных ускорителей фирмы Varian: «TrueBeam» или «Trilogy». Эти облучатели обладают практически одинаковыми терапевтическими характеристиками и поэтому одинаково подходят для получения результатов диссертации. Исследовалось дистанционное облучение тремя методами: 3DCRT, IMRT и VMAT. Первичное дозиметрическое планирование проводилось методом, изначально выбравшимся на основе опыта и интуиции медицинского физика и радиотерапевта и утверждённым на врачебной конференции. Для научно-исследовательских задач два остальных метода облучения/дозиметрические планы симулировались в планирующей системе. Сравнительная оценка планов делалась по гистограммам доза-объём и посрезовым анализом дозного распределения в PTV, OARs и в IV. Однообразной основой для сравнения было использование одних и тех же контуров PTV для всех трёх вариантов плана у одной больной.

В отличие от обычно представленного в литературе ретроспективного анализа дозного распределения при лучевом лечении рака молочной железы методами 3DCRT, IMRT и VMAT, часто не всеми сразу, в разных учреждениях и на разной аппаратуре в нашей работе все три метода изучены одновременно, на одних и тех же больных с одинаковыми контурами мишени и критических органов, в стенах одного учреждения, в одних руках и на аппаратуре последнего поколения. Работа построена на основе новейших методических указаний экспертов России, Европы и Америки по лучевому лечению рака молочной железы.

В идеале трехмерной конформной лучевой терапией (3DCRT) согласно [136] мы считали процесс выработки и применения наружных пучков ионизирующего излучения избирательно и исключительно на содержащие опухоль места. Однако в рассуждениях допускается, что для того, чтобы достигнуть этих мест, пучки должны пройти через здоровые ткани и, второе, что реально значительную дозу получит все-таки некоторый больший, чем собственно опухоль содержащий объём, в силу необходимости соблюдения требований к облучению.

В соответствии с докладами МКРЕ №№50, 62 и 83 [98, 99, 85] в нашем исследовании трехмерная конформная лучевая терапия (3DCRT) заключалась в подведении дозы тормозного фотонного излучения в среднем от 2 до 5 статическими пучками с энергией 6 МэВ с гомогенным флюенсом, формируемых многолепестковым коллиматором. При этом метод «поле в поле» не использовался. При необходимости применялись клиновидные фильтры. Количество полей определялось в основном необходимостью облучения кроме молочной железы зон регионарного метастазирования, при этом старались применять по возможности их меньшее количество, чтобы избежать проблем стыковки.

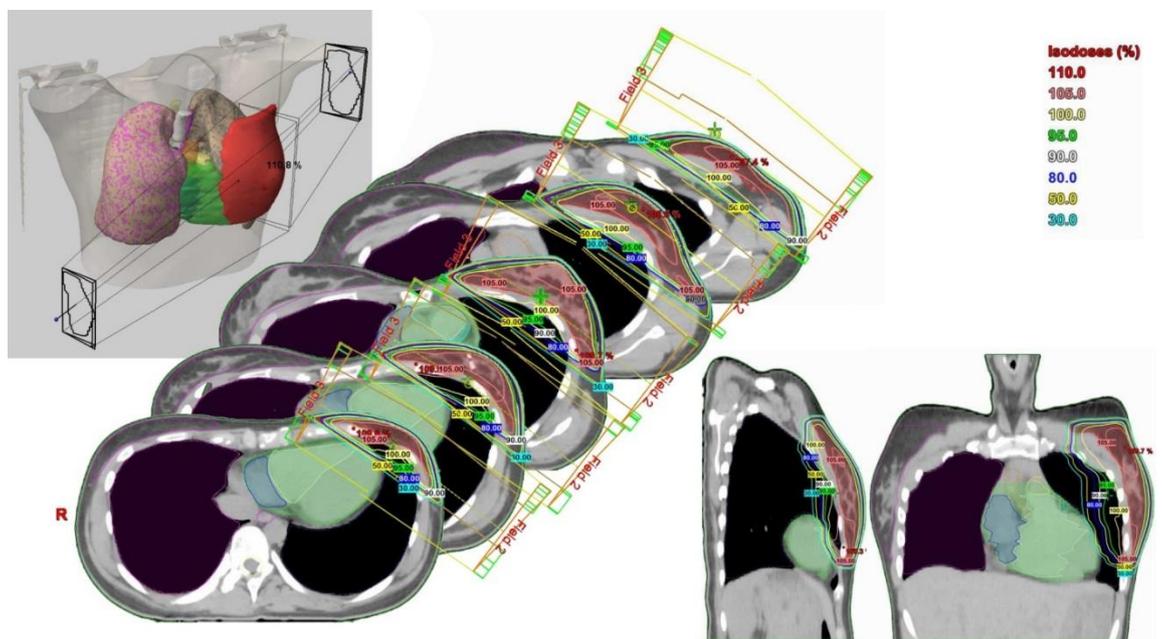


Рис. 28. Схематическое представление о нашем 3DCRT при левостороннем раке молочной железы. Использовано два тангенциальных пучка под небольшим углом друг к другу. Дозное распределение оценивается в каждом срезе. На рисунке представлено пять срезов из нескольких десятков. Здесь только каудальный, краниальный, центральный и по одному срезу между ними. Трёхмерное представление о дозном распределении в облучаемом объёме складывается из всех (нескольких десятков) срезов, сделанных с шагом не более 5 мм.

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.

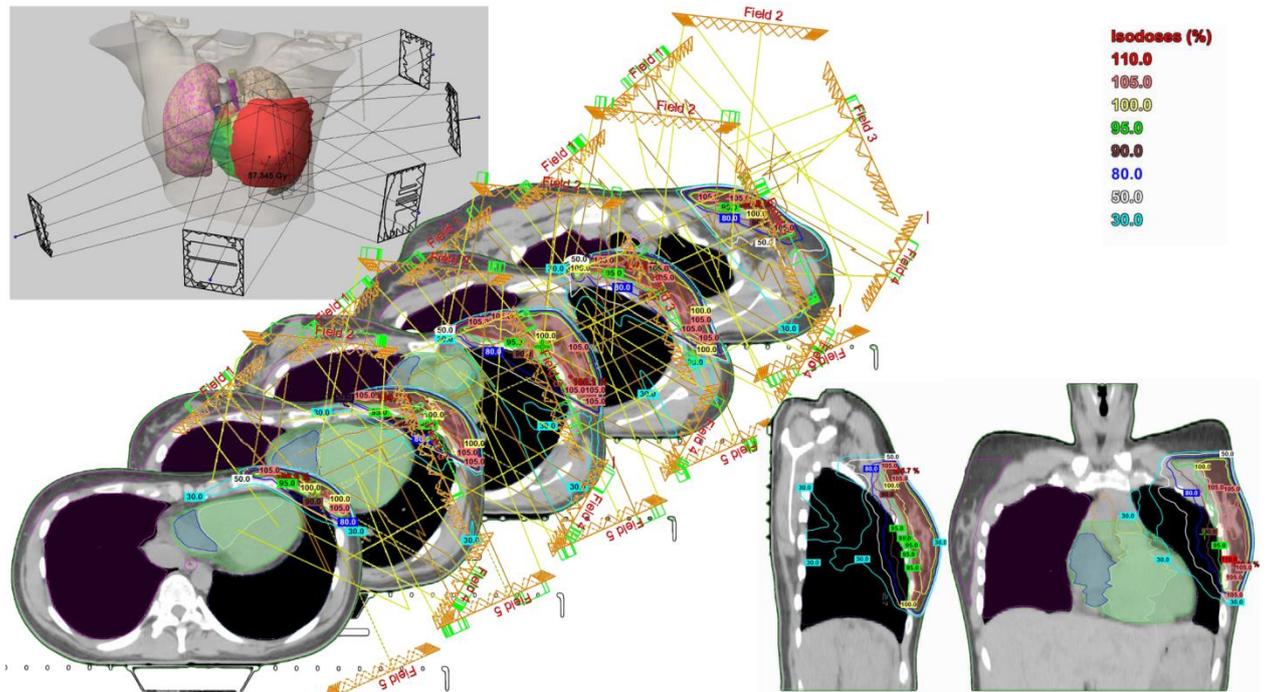


Рис. 29. Облучение левой молочной железы методом IMRT шестью фигурными статическими пучками с энергиями 6 и 10 МэВ, сформированными многолепестковым коллиматором.

Метод VMAT воспроизводился созданием секторов вращения гантри (дуг) со стороны облучаемой железы с динамическим многолепестковым коллиматором (МЛК). Мы максимально избегали подведения излучения к мишени через здоровую сторону и дозолимитирующие органы. В разных случаях в зависимости от конституции (стереометрии) пациентки, использовались энергии фотонов 6 МэВ и 10 МэВ. Модуляция пучков осуществлялась также наложением нескольких дуг; на их количество ещё влияла необходимостью облучения кроме молочной железы зон регионарного метастазирования.

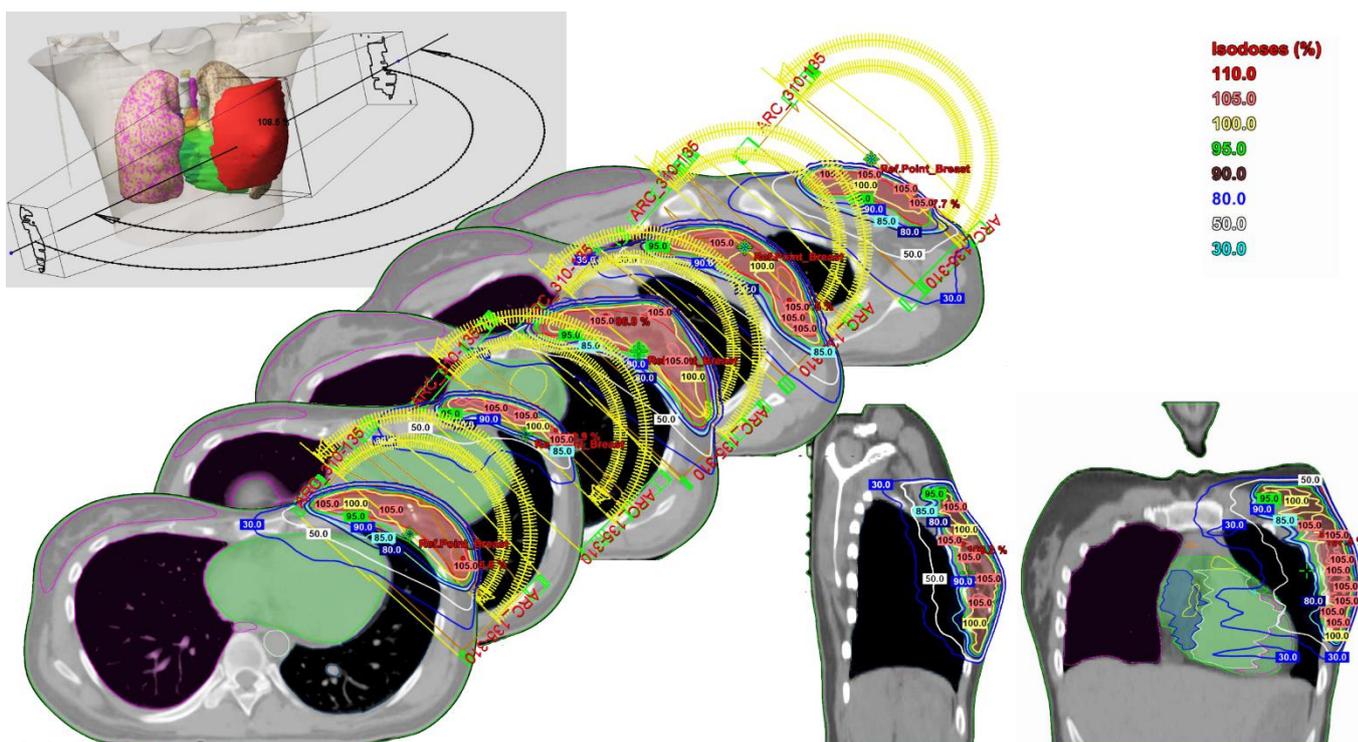


Рис. 30. Лечение рака левой молочной железы методом VMAT двумя дугами. Облучение идёт при постоянной работе МЛК во время вращения гантри.

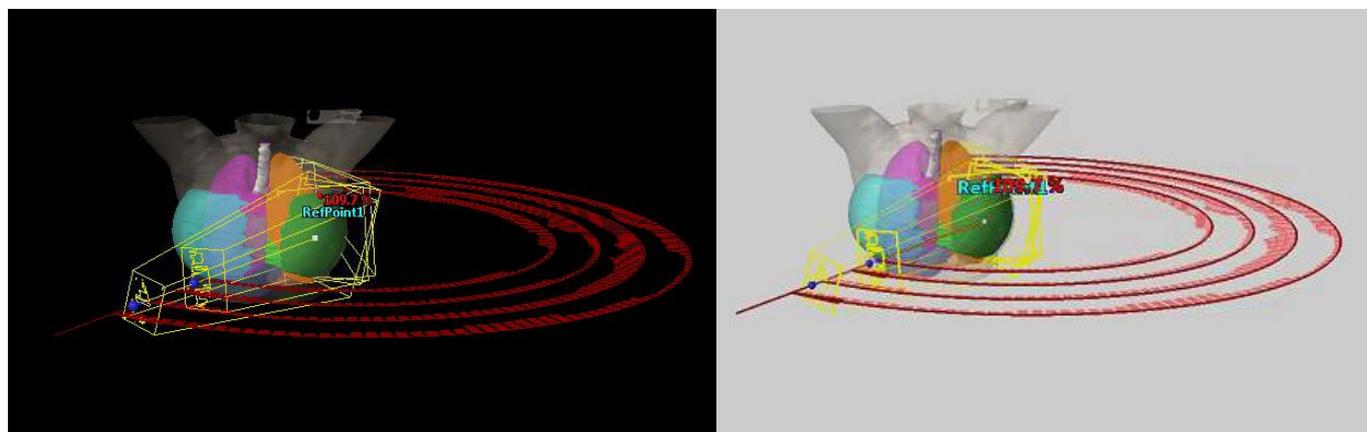


Рис. 31. Облучение левой молочной железы методом VMAT четырьмя дугами. Слева снимок с экрана планирующей системы, справа инвертированное изображение для большей наглядности.

У всех больных лечебная укладка верифицировалась на столе облучателя совмещением полученного здесь изображения в коническом пучке томографа с топометрической КТ.

4.4. Выработка дозиметрического плана облучения.

Планом облучения в нашей дистанционной лучевой терапии мы считали дозиметрически рассчитанную, прошедшую двойной контроль и клинически выполнимую настройку пучков ионизирующего излучения (вид излучения, форма пучка, вход, вклад, флюенс), позволяющую с максимально возможной гомогенностью облучить объём планируемой мишени для достижения цели лечения в приемлемых границах осложнений. План облучения представлял собой однозначное графическое отображение укладки больной и установки пучков излучения вместе с формирующими устройствами и временнЫх параметров облучения, которые соблюдались на протяжении всего времени лучевого лечения или его планового этапа.

Дозиметрическое планирование начиналось с создания клинической концепции радиотерапевтом, включающей сначала выявление GTV, далее выработку CTV, а в конечном итоге PTV, режим фракционирования и дозовые ограничения на PRV. Итог этой работы в замкнутой системе передавался медицинскому физика в виде контуров на КТ-срезах и предписания на планирование облучения. Медицинский физик, выполнив планирование, обсуждал его, как предварительное, с радиотерапевтом. Далее план дорабатывался и ещё раз обсуждался физиком и врачом. В случае принятия плана он проходил независимую проверку у старшего физика или у другого физика и у заведующего радиотерапевтическим отделением. Если план проходил двойной контроль, физики приступали к физическому контролю качества. Для этого планы, выполненные технологиями IMRT и VMAT, рассчитанные на планирующей системе Eclipse версии 15.5 (Varian) были проверены на соответствие расчётов дозному распределению, полученному при контроле на матрице ArcCheck (Sunnuclear). Оценка соответствия доз и их распределения проводилось с помощью гамма-анализа с параметрами 3% по дозе и 2 мм по расстоянию. Значения параметра гамма для измеренной точки при сравнении с рассчитанной изодозной матрицей должно было быть меньше единицы. План считался пригодным для лечения, если в

результате анализа не менее 95% измеренных точек имели значение гамма меньше единицы. В других случаях план переделывался. Пройдя контроль качества, облучение по этому плану имитировалось и, если план практически проходил, он принимался и радиотерапевт вместе с медицинским физиком проводили первую радиотерапевтическую процедуру.

Критериями принятия плана для VMAT были: 100%-ная доза поглощается в 95% PTV, 95%-ная доза – в 98% PTV, доза >107% приходится не более, чем на 2% PTV. Когда эти требования было невозможно выполнить, критерии принятия плана смягчались: 100%-ная доза - на 90% PTV, 95%-ная доза – на 95% PTV, доза >107% - не более, чем в 2% PTV.

Критериями принятия плана для IMRT были: 100%-ая доза поглощается в 95% PTV, 95%-ая доза – в 98% PTV, доза >110% приходится не более, чем на 2% PTV. Когда эти требования было невозможно выполнить, критерии принятия плана смягчались: 100%-ая доза - на 90% PTV, 95%-ая доза – на 95% PTV, доза >115% - не более, чем в 2% 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 критерии: 95%-ная доза - в 90% PTV, 90%-ная доза - в 95% PTV, $D_{max}=110\%$.

Ограничениями для критических органов были параметры из протокола RTOG 1005 [187], они указаны в таблице 5.

Таблица 5. Критерии одобрения плана согласно протоколу RTOG 1005 [187].

ОБЪЁМ	КРИТЕРИИ ПРИНЯТИЯ ПЛАНА	ДОПУСТИМЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ
RTV	$V(95\% \text{ предписанной дозы}) > 95\%$ $V(108\% \text{ предписанной дозы}) < 50\%$ $D_{\max} < 115\%$	$V(90\% \text{ предписанной дозы}) > 90\%$ от объема $V(112\% \text{ предписанной дозы}) < 50\%$ $D_{\max} < 120\%$
Миокард	$V_{20} \text{ Гр} < 5\%$ при облучении левой молочной железы	$V_{25} \text{ Гр} < 5\%$ (левая молочная железа)
ЛНКА	$V_{20} \text{ Гр} < 0\%$ при облучении правой молочной железы	$V_{25} \text{ Гр} < 0\%$ (правая молочная железа)
ПНКА	$V_{10} \text{ Гр} < 30\%$ при облучении левой молочной железы	$V_{10} \text{ Гр} < 35\%$ (левая молочная железа)
Ипсилатеральное легкое	$V_{20} \text{ Гр} < 15\%$ $V_{10} \text{ Гр} < 35\%$ $V_5 \text{ Гр} < 50\%$	$V_{20} \text{ Гр} < 20\%$ $V_{10} \text{ Гр} < 40\%$ $V_5 \text{ Гр} < 55\%$
Контралатеральное лёгкое	$V_5 \text{ Гр} < 10\%$	$V_5 \text{ Гр} < 15\%$
Контралатеральная молочная железа	$D_{\max} < 3,1 \text{ Гр} / D5\% < 1,86 \text{ Гр}$	$D_{\max} < 4,96 \text{ Гр} / D5\% < 3,1 \text{ Гр}$

При 3DCRT использовались тангенциальные поля, углы которых выбирались таким образом, чтобы минимизировать дозу на прилегающее лёгкое. В тангенциальных полях применялись динамические клинья, если это было необходимо. На над-подключичные лимфоузлы, если они входили в область RTV, применялись дополнительные поля. Все пучки формировались многолепестковым коллиматором. Форма полей учитывала движение молочной железы во время дыхания пациенток, для этого был увеличен отступ границы поля от внешнего края молочной железы (вентральная граница поля выпадала за контур тела). Для нормировки плана использовалась референсная точка, которая ставилась на уровне изоцентра на середине между краем прилежащего легкого и внешней границей

облучаемой молочной железы. Расчет дозы производился алгоритмом AAA версии 15.5.11 (Varian).

IMRT представляло собой набор от пяти до девяти статических полей с использованием динамического многолепесткового коллиматора. Использовались энергии 6 и 10 МэВ. Поля расставлялись со стороны облучаемой молочной железы. Значения углов полей подбирались таким образом, чтобы разница между ними составляла не менее 15 градусов, и среди полей не было бы противоположащих. Размеры полей определялись медицинским физиком перед началом оптимизации, используя режим просмотра «взгляд из пучка» (Beam Eye View (BEV)). Положение изоцентра определялось таким же образом, как при методе 3DCRT: в центре PTV. Процесс оптимизации осуществлялся с использованием алгоритма PO версии 15.5.11 (Varian), а финальный расчет дозного распределения производился с использованием алгоритма AAA версии 15.5.11 (Varian).

Для VMAT применялись дуги со стороны больной молочной железы в диапазоне углов $179^{\circ} \div 310^{\circ}$ для левой стороны и $181^{\circ} \div 50^{\circ}$ для правой стороны с динамическим многолепестковым коллиматором. Энергия пучков была 6 и 10 МэВ. Изоцентр ставили в центр PTV. Оптимизация проводилась в планирующей системе Eclipse v. 15.5 (Varian), с помощью алгоритма PO v.15.5 (Varian), расчёт дозного распределения выполнялся алгоритмом AcurosXB v.15.5 (Varian).

Планы лечения были созданы в компьютерной планирующей системе “Eclipse” версия 15.5 производства Varian Medical System (Palo Alto, USA). Для расчёта дозы использовался алгоритм Anisotropic Analytical Algorithm (Version 11.0.31). При создании планов IMRT использовался алгоритм оптимизации DVO (Dose Volume Optimizer 11.0.31), для создания планов с применением технологии RapidArc (VMAT) использовался алгоритм оптимизации PRO (Progressive Resolution Optimizer 11.0.31).

Радиотерапевт и медицинский физик проводили оценку распределения поглощённой дозы ионизирующего излучения в планируемом объёме мишени и в

окружающих органах, соответствие дозы в PTV предписанию, лучевую нагрузку на критические органы.

Принципиально, теоретически, считалось, что план может быть принят, когда он оптимален по Парето [122]. «Оптимальность плана по Парето» означает состояние в настройке пучков и в дозном распределении, при котором изменение одного параметра не может быть улучшено без ухудшения других. Или, другими словами, когда невозможно сделать другой план с улучшенными дозиметрическими показателями хотя бы для одного объекта во всём облучаемом объёме без неприемлемой порчи других.

Но на самом деле, как справедливо пишут Penninkhof J., и соавторы [122], на сегодняшний день методически невозможно сделать такой план облучения, в котором все желаемые дозовые параметры были бы соблюдены. План, в конце концов признанный оптимальным и принятый, находился на уровне псевдо-Парето, с максимальной возможностью достижения теоретического идеала.

При анализе дозного распределения в плане учитывались индексы гомогенности и конформности. Гомогенность характеризует одинаковость распределения поглощённой дозы внутри объёма мишени. Конформность показывает на сколько объём, в котором поглотилась предписанная доза, соответствует PTV. Например, индекс гомогенности (HI) может рассчитываться по формуле:

$$HI = D_{2\%} - D_{98\%} / D_p$$

где $D_{2\%}$ - почти максимальная доза, поглощённая всего двумя процентами объёма PTV и $D_{98\%}$ - почти или около-минимальными доза, распространяющаяся на 98% PTV, D_p – предписанная доза [94, 167, 172]. Эта формула по результатам исследования Helal A., [76] признана наиболее точной. Идеальное значение индекса здесь 0, индекс увеличивается с уменьшением гомогенности.

Значение индекса конформности (CI) равно отношению объёма тканей, получающих предписанную изодозу (PIV), к объёму опухоли (TV):

$$CI = PIV / TV$$

Было бы идеально, если бы CI был равен 1. Если это отношение больше 1, то предписанная изодоза включает больше здоровых тканей, чем объём самой опухоли. Если же меньше 1, то это свидетельствует о недостаточном облучении TV. При 3DCRT можно считать приемлемым, когда CI составляет 0,90-1,2-1,3, при VMAT 0,95-1,1. CI при IMRT занимает промежуточное значение, но несколько ближе к VMAT.

Во всех случаях оконтуривание мишени производилось одним лучевым терапевтом, с соблюдением рекомендаций RTOG 1005 [187] по оконтуриванию при раке молочной железы, а также согласно 83-му Докладу МКРЕ [85].

Клинический объём мишени (CTV) включал в себя всю видимую на КТ-изображении паренхиму молочной железы. В зависимости от гистологической характеристики опухоли, стадии болезни, выполненной операции, индивидуальных особенностей больной в CTV могли включаться подмышечные лимфатические узлы I-III отделов метастазирования (levels), надключичные (L-IV), парастернальные лимфатические узлы и грудная стенка.

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

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

PTV классически был равен $GTV+CTV+ITV+SM$, но в нашем исследовании, когда лучевая терапия была послеоперационной, CTV был без GTV, а SM поглощался ITV.

Критическими органами были сердце, левая и правая нисходящие коронарные артерии (ЛПНКА и ПКА), контралатеральное и ипсилатеральное лёгкие, противоположная молочная железа, синоатриальный и синоаурикулярный узлы и пучок Гиса. Сердце, ЛПНКА и ПКА оконтуривались в соответствии с

University of Michigan cardiac atlas, как описано в [50]. При этом сердце в соответствии с современной радиотерапевтической практикой и целью исследования оконтуривалось дифференцированно. Отдельно выделялись объёмы миокарда, коронарных артерий, синоатриального узла, атриовентрикулярного узла и пучка Гиса. В соответствии с требованиями Доклада МКРЕ №83 [85] они преобразовывались из OAR в PRV.

Не видимые на КТ синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и пучок Гиса оконтуривались, как зона их должного расположения согласно описаниям в руководстве по нормальной анатомии В.И. Тонкова [20] и в анатомическом атласе Р.Д. Синельникова [13]. Предварительно были изучены специализированные работы по определению компонентов проводящей системы сердца на компьютерных томограммах Saremi F. et al., (2009), Malik S., (2015), Stefenson R. et al., (2017); Stefenson R. et al., (2018); далее мы провели тренировку по определению визуализируемых сердечных структур, имеющих отношение к проводящей системе, на кардио-коронарограммах и, наконец, получили консультативную помощь у научного сотрудника Научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России к.м.н. 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 6. 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 $p \leq 0,05$.

5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведённая научно-исследовательская работа позволила нам получить несколько видов данных. Во-первых, мы доказали высокое качество облучения PTV по гомогенности распределения и конформности доставки дозы ионизирующего излучения в условиях совершенной на сегодня аппаратной и программной обеспеченности. Все современные методы лучевого лечения рака молочной железы на аппаратах “Trilogy” и “TrueBeam” с системой планирования лучевого лечения “Eclipse” позволяют достигать в мишени предписанной дозы с достаточно гомогенным распределением.

Мы установили, что в силу особенностей каждой пациентки выбор лучшего метода зависит от конкретного случая. Для того, чтобы этот выбор был сделан правильно, идеально делать для каждой больной несколько дозиметрических планов (3DCRT, IMRT и VMAT), которые затем подвергать сравнительной оценке. К сожалению, на практике для этого нужны увеличенные штаты лучевых терапевтов и медицинских физиков. Мы выработали рекомендации для практического звена радиотерапии: в существующих условиях можно ориентироваться на наши выводы.

Вторую группу полученных нами данных составили характеристики поглощённых доз в критических органах при лечении рака молочной железы на современном техническом и методическом уровне методами 3DCRT, IMRT и VMAT. Они собраны в таблице 6. Эти данные призваны способствовать профилактике поздних неблагоприятных осложнений в жизненно важных органах и быть ориентиром в выборе метода облучения.

Третью группу результатов представляют итоги изучения распределения в теле больных низких доз ионизирующего излучения за пределами treated volume. Мы исследовали наиболее канцерогенный их интервал – от 2,0 до 10,0 Гр (4% - 20%) от предписанной у наших больных СОД. Указанный диапазон доз был выбран нами на основании изучения работ, посвящённых радиационно-индуцированным вторичным злокачественным заболеваниям, возникающим после

лечения первичной опухоли [41, 78, 86, 169, 173, 183-186]. Эти данные предполагается использовать в будущем для анализа второй группы поздних неблагоприятных осложнений – вторичных радиационно-индуцированных злокачественных заболеваний у вылеченных от рака молочной железы.

Четвёртый вид данных представляют собой результаты клинико-дозиметрических исследований лучевого лечения синхронного двустороннего рака молочных желёз, которым посвящен раздел 5.2.

Работа над диссертацией дополнительно вылилась в издание методического пособия для радиотерапевтов «Лучевое лечение рака молочной железы». Оно получило высокую оценку у авторитетных рецензентов, было встречено с чувством большого удовлетворения нашими коллегами и внедрено в практическую деятельность нескольких учреждений. Это как-бы пятая группа полученных нами результатов. С пособием можно ознакомиться по адресу <https://www.emc-school.ru/paycontent/articles>.

5.1. Клинико-дозиметрическая характеристика современных методов облучения

Высокое совершенство современной аппаратной базы и программно-вычислительного обеспечения принципиально позволяет получать высокое качество облучения PTV по гомогенности и конформности при любом исследованном нами методе: 3DCRT, IMRT и VMAT. На рисунке 32 показаны гистограммы доза/объём для всех этих методов.

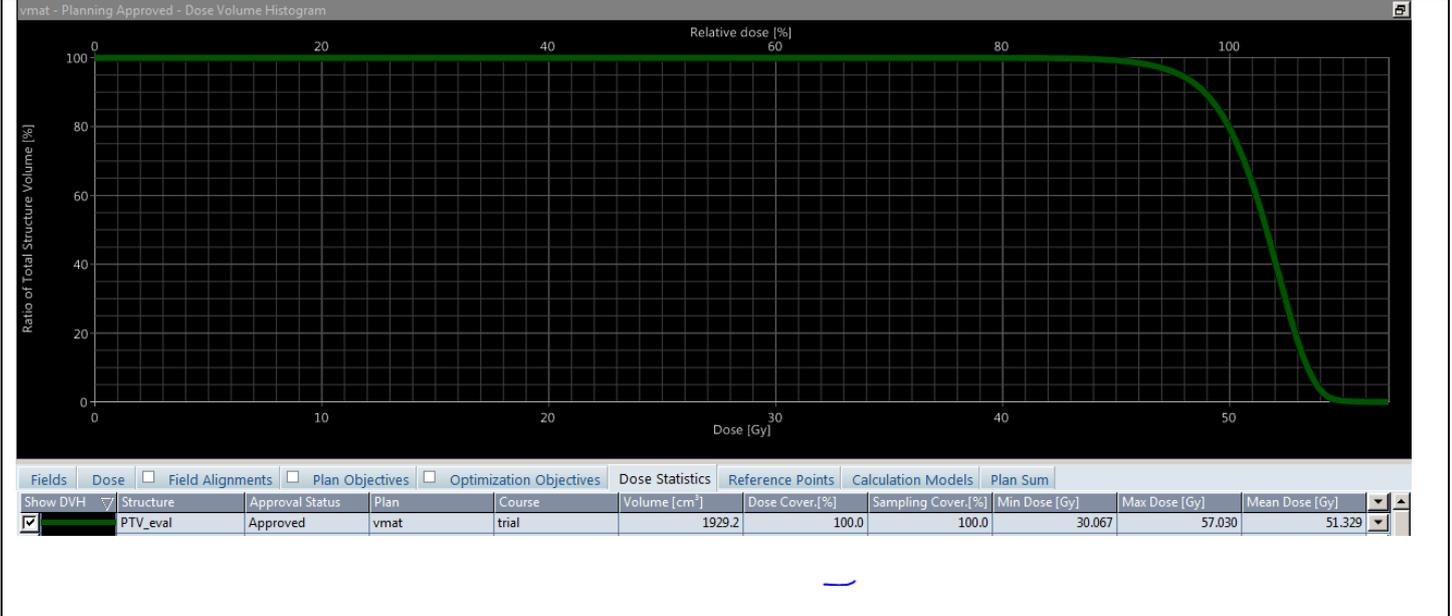
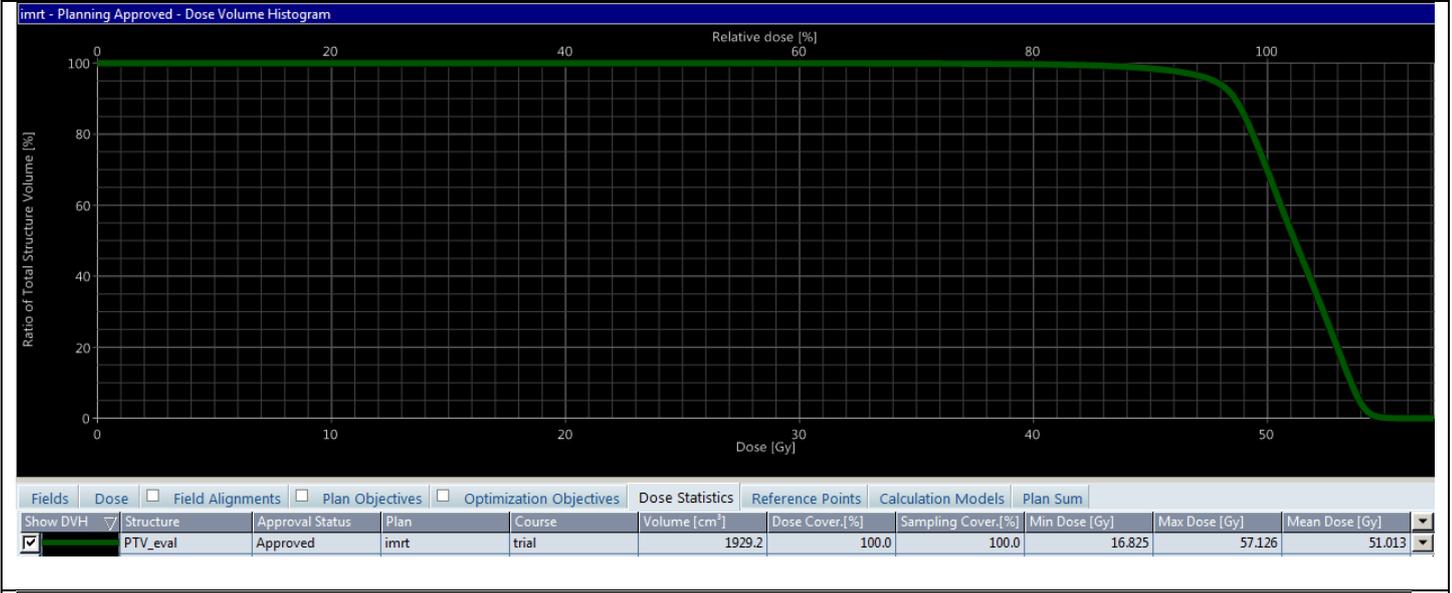
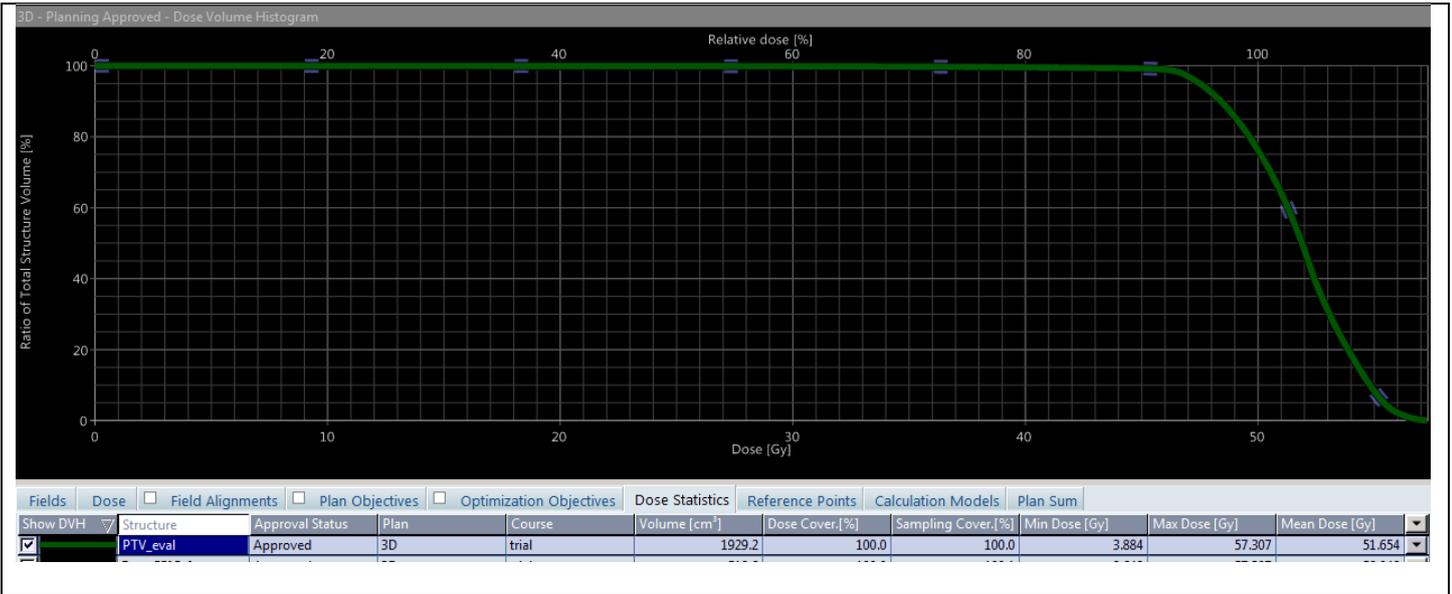
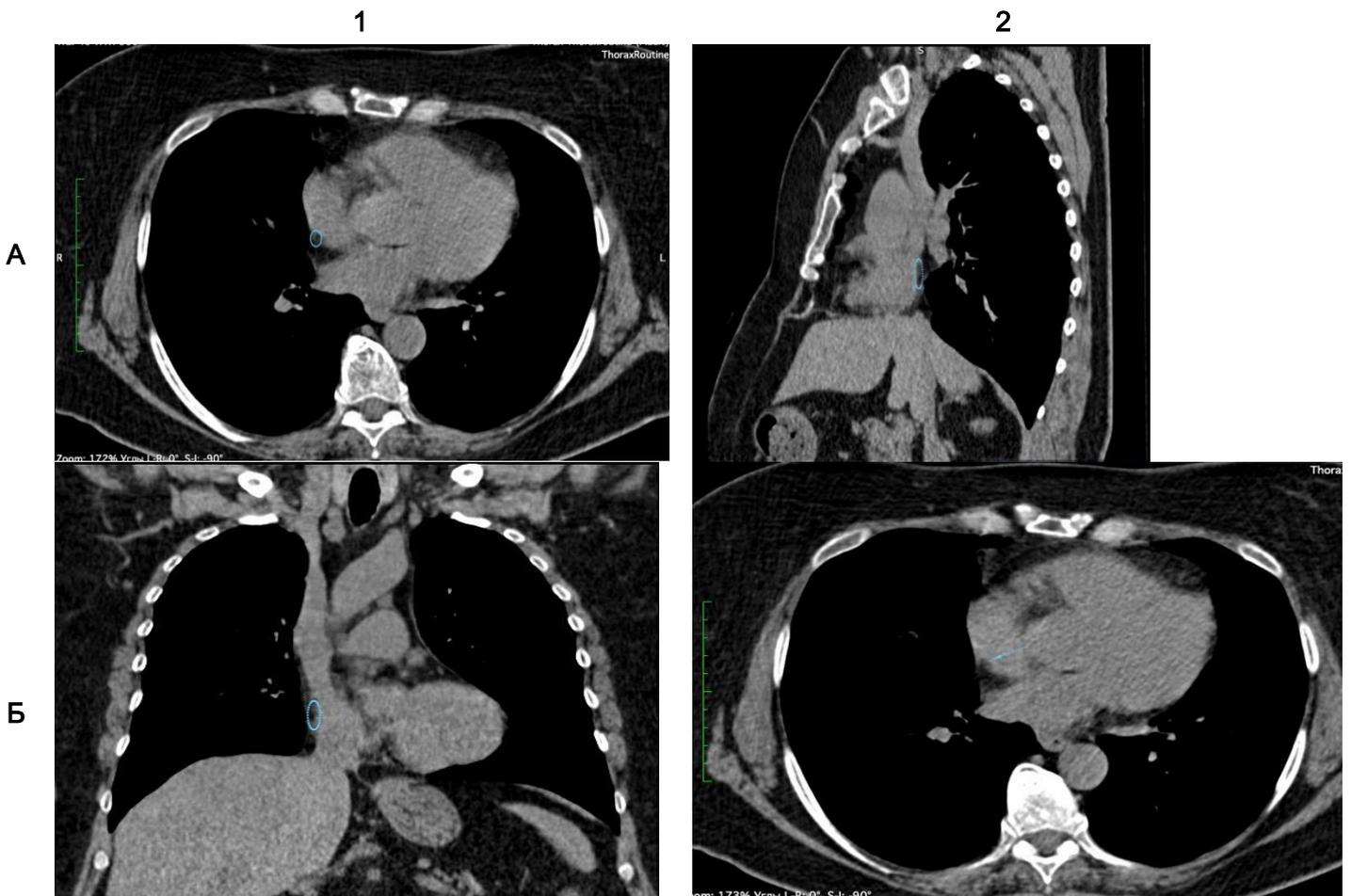
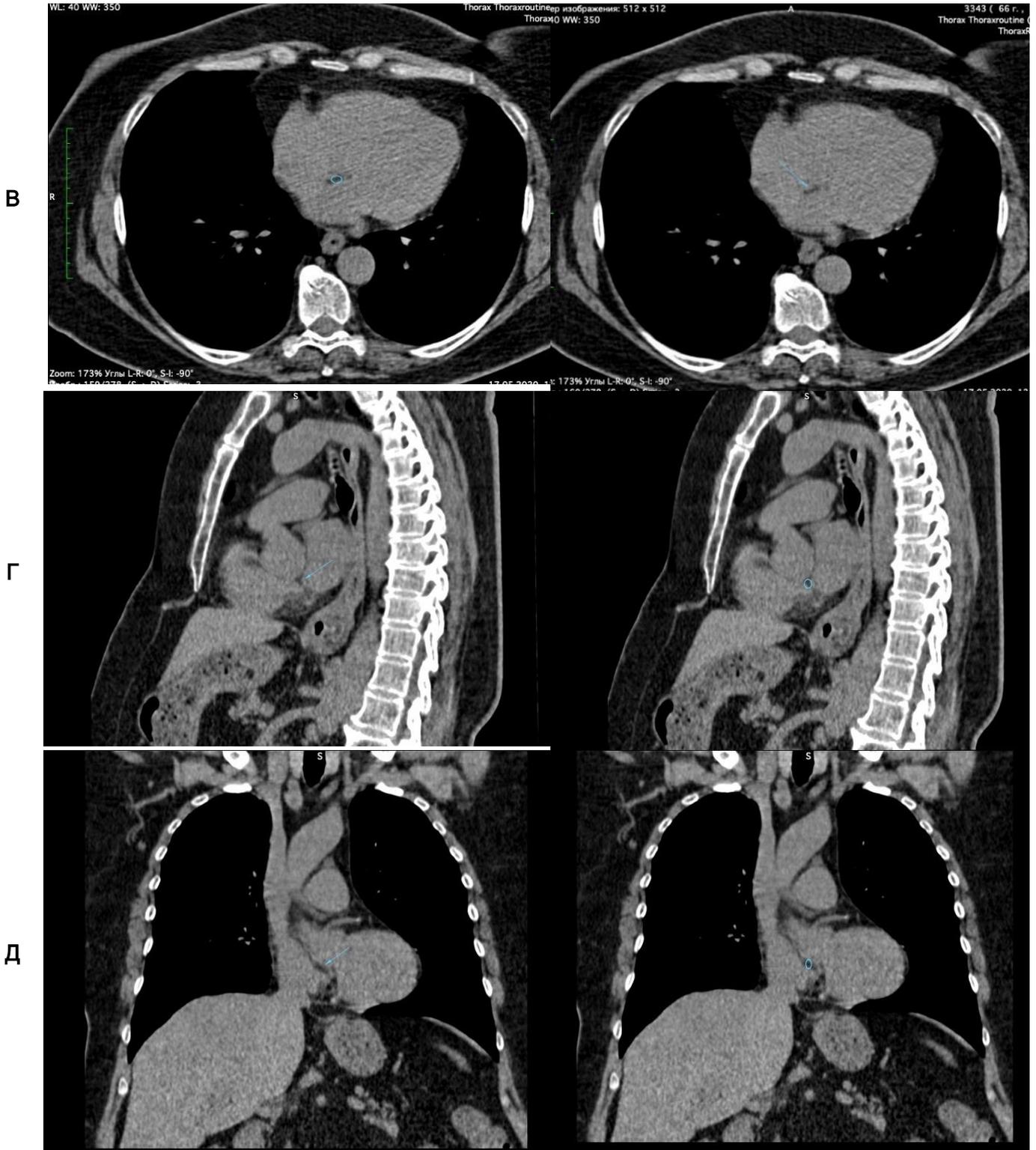




Рис. 32. Примеры распределения предписанной дозы. Гистограммы доза-объём (ГДО). Сверху вниз: 3DCRT, IMRT, VMAT и кумулятивная ГДО из первых трёх.

Далее представлен рис. 33, на котором изображено расположение главных частей проводящей системы сердца на компьютерной томографии. Детальное описание под рисунком.





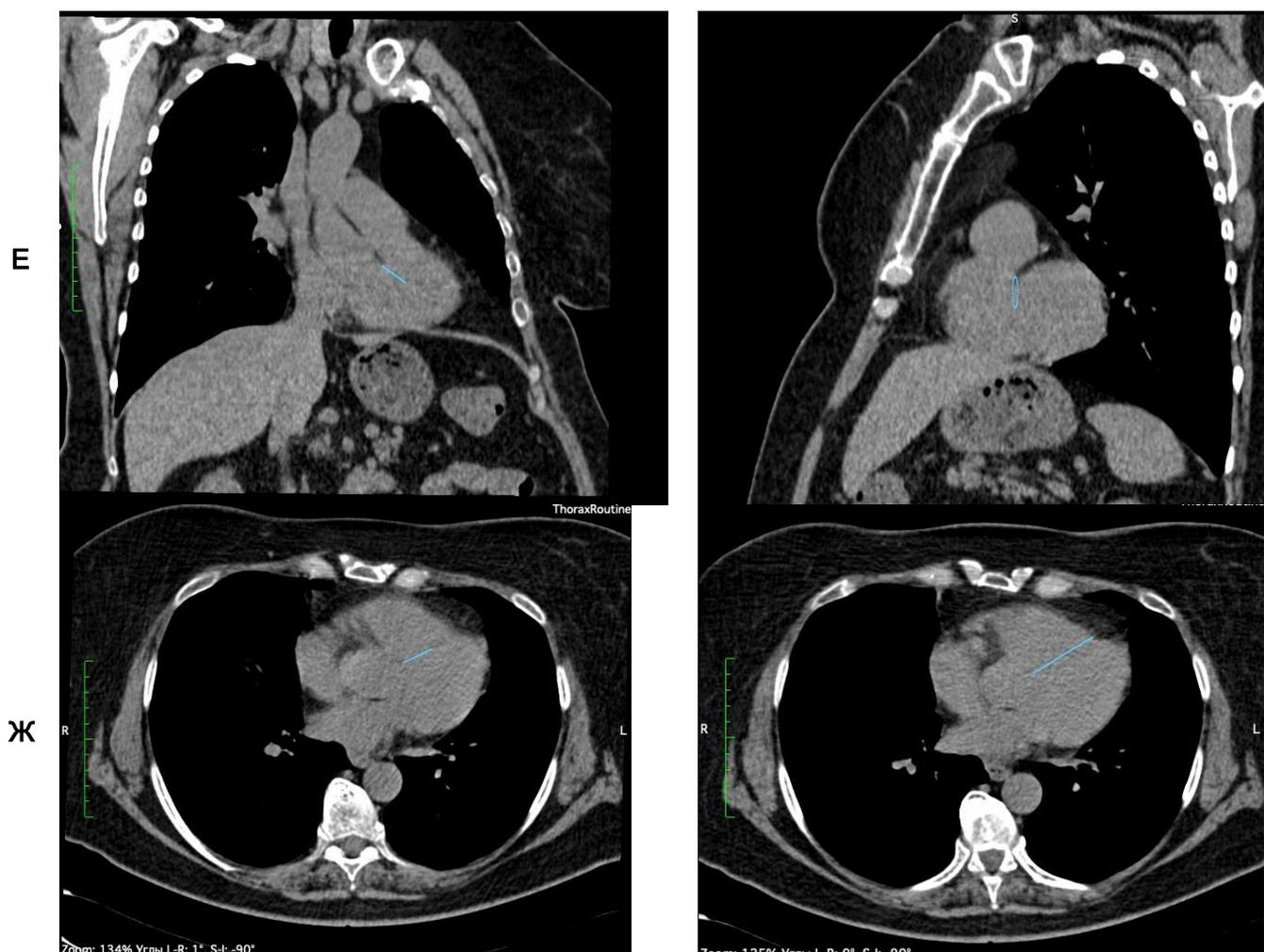


Рис. 33. Расположение главных частей проводящей системы сердца на компьютерной томографии. Мягкотканное окно. Нативная фаза. Зоны интереса (синоатриальный, атриовентрикулярный узлы или пучок Гиса) обозначены голубыми линиями.

А1. Аксиальная проекция. Место синоатриального узла (САУ) в области «головки» пограничного гребня.

Б1. Фронтальная проекция. САУ в области устья верхней полой вены, вдоль пограничного гребня.

А2. Сагиттальная проекция. САУ в области устьев полых вен.

Б2. Аксиальная проекция. На изображении отчетливо визуализируется гиподенсивная структура пограничного гребня вдающаяся в полость правого предсердия в виде валика (стрелка) – основной анатомический ориентир при поиске САУ.

В1. Аксиальная проекция. На изображении указана проекция атриовентрикулярного (АВ) узла – выше уровне прикрепления септальной створки трикуспидального клапана и кпереди от коронарного синуса. Положение обозначаем словом «проекция» так как на нативном исследовании как самостоятельную структуру мы его не видим.

- В2. Аксиальная проекция. На изображении указана проекция (или должная локализация) АВ узла (стрелка).
- Г1. Сагиттальная проекция. На изображении указана проекция АВ узла (стрелка).
- Г2. Сагиттальная проекция. На изображении указана проекция АВ узла.
- Д1. Фронтальная проекция. На изображении указана проекция АВ узла (стрелка).
- Д2. Фронтальная проекция. На изображении указана проекция АВ узла.
- Е1. Мультипланарная реконструкция. На изображении указана мембранозная часть межжелудочковой перегородки, проекция пучка Гиса.
- Е2. Сагиттальная проекция. На изображении указана мембранозная часть межжелудочковой перегородки - проекция пучка Гиса.
- Ж1. Аксиальная проекция. На изображении указана мембранозная часть межжелудочковой перегородки - проекция пучка Гиса.
- Ж2. Аксиальная проекция. На изображении указана не видимая в условиях нативного исследования мембранозная и мышечная части межжелудочковой перегородки. Определить её позволяет неровность контура верхушки сердца.

По нашим данным получается, что наибольшая доза на проводящие пути сердца приходится при облучении грудной стенки с парастернальными лимфатическими узлами, а также при облучении молочной железы со всеми отделами регионарных лимфатических узлов, включая парастернальные.

В таблице 6 ниже показаны примеры распределения средней дозы (D_{mean} в понятиях МКРЕ) в органах риска при 3DCRT, IMRT и VMAT, полученные в ходе исследования. Исследована зависимость D_{mean} от характеристики CTV: облучение справа или слева, различные сочетания анатомических областей соответственно клиническим ситуациям. Дозиметрические расчёты проведены медицинскими физиками к.ф.-м.н. Прокофьевым И.И., Поподько А.И., Мироновой О.А., и Мармазеевым И.В. под руководством старшего медицинского физика Громовой Н.В. Красным цветом в таблице выделены максимальные значения, а зеленым минимальные.

Таблица 6. Средние дозы (Гр) в критических органах при использовании методов 3DCRT, IMRT и VMAT при облучении РТВ до СОД 50 Гр. В скобках показано процентное отношение дозы в критических органах к дозе 50 Гр в РТВ.

ХАРАКТЕРИСТИКА СТУ	МЕТОД ОБЛУЧЕНИЯ 1	ИСПИТА- ТЕЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ 2	КОНТРАЛ- ТЕРАЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ 3	МИОКАРД 4	ЛПНКА 5	ПКА 6	КОНТРАЛАТ. МОЛ. ЖЕЛ 7	СИНОУАР ИКУЛЯРН ЫЙ УЗЕЛ 8	АТРИОВЕ НТРИКУЛ. УЗЕЛ 9	ПУЧОК ГИСА 10
ПРАВЯЯ МОЛ. ЖЕЛ. + ВСЕ ЗОНЫ РЕГ. МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (ВКЛЮЧАЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНУЮ) I	3DCRT	21,3 (42,6%)	0,3 (0,6%)	1,4 (2,8%)	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%)	6,8 (13,6%)	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%)	6,5 (13%)	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) II	3DCRT	21,7 (43,4%)	0,5 (1%)	8 (4%)	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%)	10,2 (20,4%)	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%)	9,1 (18,2%)	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 + Л/УЗЛЫ I-IV ОТДЕЛОВ III	3DCRT	17,9 (35,8%)	0,4 (0,8%)	2,7 (5,4%)	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%)	4,6 (9,2%)	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%)	5,2 (10,4%)	4,9 (9,8%)	7,9 (15,8%)	3,7 (7,4%)	8,0 (16%)	2,8 (5,6%)	2,9 (5,8%)

Таблица 6, продолжение. Средние дозы (Гр) в критических органах при использовании методов 3DCRT, IMRT и VMAT при облучении РТВ до СОД 50 Гр. В скобках показано процентное отношение дозы в критических органах к дозе 50 Гр в РТВ.

ХАРАКТЕРИСТИКА СТV	МЕТОД ОБЛУЧЕНИЯ 1	ИПСИЛАТЕ- РАЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ 2	КОНТРАЛА- ТЕРАЛЬНОЕ ЛЁГКОЕ 3	МИОКАРД 4	ЛПНКА 5	ПКА 6	КОНТРАЛАТ МОЛ. ЖЕЛ 7	СИНОУАР ИКУЛЯРН ЫЙ УЗЕЛ 8	АТРИОВЕ НТРИКУЛ. УЗЕЛ 9	ПУЧОК ГИСА 10
ЛЕВАЯ МЖ + ЛУЗЛЫ I-IV ОТДЕЛОВ IV	3DCRT	19,7 (39,4%)	0,5 (1%)	7,8 (15,6%)	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%)	8,3 (16,6%)	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%)	6,9 (13,8%)	10,1 (20,2%)	8,1 (16,2%)	3,7 (7,4%)	3,9 (7,8%)	4,4 (8,8%)	5,3 (10,6%)
ПРАВАЯ МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА V	3DCRT	13 (26%)	0,2 (0,4%)	0,8 (1,6%)	0,4 (0,8%)	1,9 (3,8%)	0,3 (0,6%)	3,3 (6,6%)	0,8 (1,6%)	0,5 (1%)
	IMRT	9,9 (19,8%)	1,6 (3,2%)	3,3 (6,6%)	2,5 (5%)	5,7 (11,4%)	1,6 (3,2%)	8,6 (17,2%)	1,4 (2,8%)	1,3 (2,6%)
	VMAT	9,4 (18,8%)	2,8 (5,6%)	4,8 (9,6%)	4,8 (9,6%)	8,3 (16,6%)	3,1 (6,2%)	5,2 (10,4%)	2,4 (4,8%)	2,5 (5%)
ЛЕВАЯ МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА VI	3DCRT	13,7 (27,4%)	0,3 (0,6%)	6,2 (12,4%)	13,8 (27,6%)	2,3 (4,6%)	0,6 (1,2%)	0,4 (0,8%)	1,0 (2%)	1,3 (2,6%)
	IMRT	11,2 (22,4%)	1,9 (3,8%)	6,7 (13,4%)	9,9 (19,8%)	5,1 (10,2%)	1,9 (3,8%)	2,4 (4,8%)	3,9 (7,8%)	4,5 (9%)
	VMAT	9,3 (18,6%)	2,9 (5,8%)	5,8 (11,6%)	7,5 (15%)	6,8 (13,6%)	3,2 (6,4%)	4,4 (8,8%)	7,1 (14,2%)	7,8 (15,6%)
ГРУДНАЯ СТЕНКА СПРАВА + ВСЕ ЛУ (ВКЛЮЧАЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНЫЕ) VII	3DCRT	16,2 (32,4%)	0,3 (0,6%)	1,4 (2,8%)	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%)	4,6 (9,2)	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%)	7,1 (14,2%)	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) VIII	3DCRT	22,5 (45%)	0,5 (1%)	12,1 (24,2%)	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%)	10 (20%)	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%)	10,7 (21,4%)	14,3 (28,6%)	15,2 (30,4%)	4,1 (8,2%)	10,6 (21,2%)	5,7 (11,4%)	6,6 (13,2%)

Сводные данные по величине критерия p при парном сравнении средних поглощённых доз (D_{mean}) ионизирующего излучения, полученных нормальными органами при разных методах облучения представлены в таблицах 123 и 124.

Анализируя таблицу 6 можно сделать несколько выводов. 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 сегменте лёгкого, прилежащем к дорзо-медиальной стороне мишени). Однако, этот избыток при сохранении правильной технологии облучения будет за пределами наиболее канцерогенного диапазона доз и может привести в основном к пневмосклерозу, объём которого будет сравнительно мал и который поэтому не будет иметь клинического значения и не ухудшит качество жизни пациентки. Контралатеральные органы при 3DCRT по сравнению с VMAT получают наименьшую дозу. При левостороннем облучении часть лёгкого вытеснена сердцем, причём той его частью, где лежит ЛПНКА. VMAT за счёт многочисленных модуляций позволяет значительно снизить дозу для ЛПНКА при любом объёме облучения слева. В то же время уменьшение облучаемого объёма левого лёгкого даёт как бы лучшую гистограмму, но ориентироваться на это не надо, так как основное внимание здесь должно уделяться ЛПНКА.

Когда облучается только правая молочная железа, разница в дозе на прилежащее лёгкое между 3DCRT и VMAT незначительна. Доза на остальные органы риска при 3DCRT ниже, чем при VMAT. Поэтому в данном случае следует отдать предпочтение 3DCRT.

При облучении только левой молочной железы технологией 3DCRT поглощённая доза в ЛПНКА значительно выше, чем при VMAT. Эту разницу можно уменьшить только, если лечить пациентов с задержкой дыхания на глубоком вдохе. Но такая технология значительно увеличивает время облучения и требует наличия системы для синхронизации по дыханию. Мы это делали у части больных, но работа была вне рамок исследования.

В большинстве случаев IMRT является промежуточным вариантом между методами 3DCRT и VMAT. При IMRT доза на контралатеральные органы также, как и при 3DCRT, оказывается ниже, чем при VMAT. Доза на прилежащие органы ниже, чем при 3DCRT, но выше, чем можно сделать при VMAT, однако, это не всегда является единственным основанием для выбора между ними.

Если оснащение в клинике позволяет планировать всеми тремя технологиями, то надо знать основные их отличия, которые могут повлиять на выбор. Мы установили, что при IMRT облучение неизбежно связано с увеличением количества мониторинжных единиц (ME) и соответственно времени облучения по сравнению с 3DCRT. Также при IMRT количество ME как правило выше, чем и при VMAT. Этот параметр зависит от количества полей или дуг, оптимизационных параметров, системы планирования, а также от физика, который планирует, от его опыта и квалификации (Rana S., 2013). В некоторых случаях разница по времени облучения между технологиями может быть минимальна из-за простоты и небольшого объема облучаемой области, например в случае облучения только молочной железы. При сложных формах PTV и близком расположении критических органов количество модуляций сильно возрастает, в результате чего при IMRT количество ME сильно увеличивается и соответственно растёт время облучения. VMAT позволяет избежать этого, т.к. многочисленные модуляции пучка происходят с каждого угла при движении гантри по дуге, что минимизирует время облучения и даёт более конформное распределение дозы.

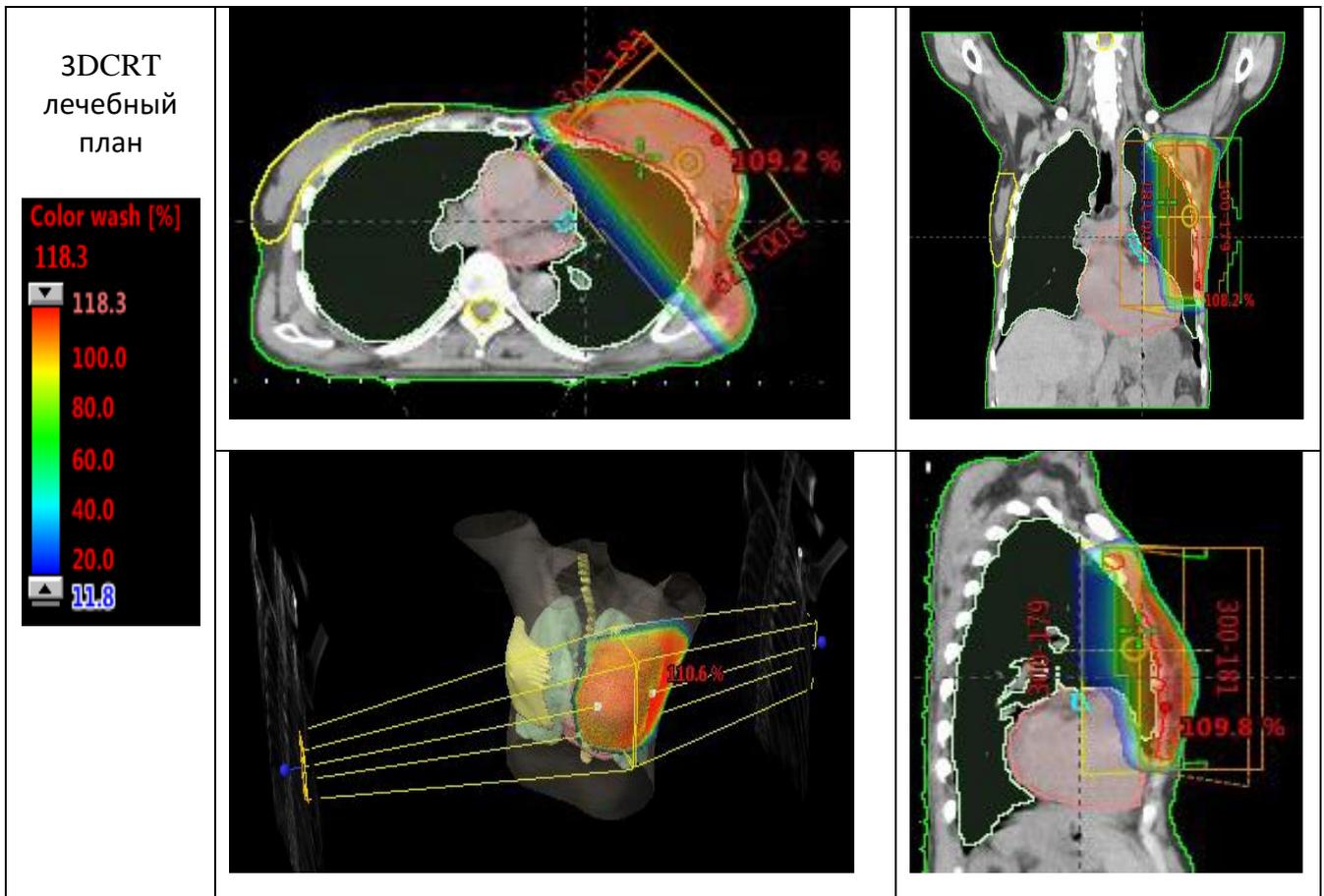
В данном исследовании планирование проходило в системе «Eclipse», и было отмечено, что в ней план VMAT получается лучше, чем план IMRT. Так же и верификация плана VMAT показывает более хорошие результаты. Необходимо еще отметить, что планирование, такими более сложными технологиями, как IMRT и VMAT может занять больше времени, чем при 3DCRT, что также надо учесть в практической работе.

На основе всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что при высокой нагрузке на отделение в случаях, когда не получается добиться наилучшего

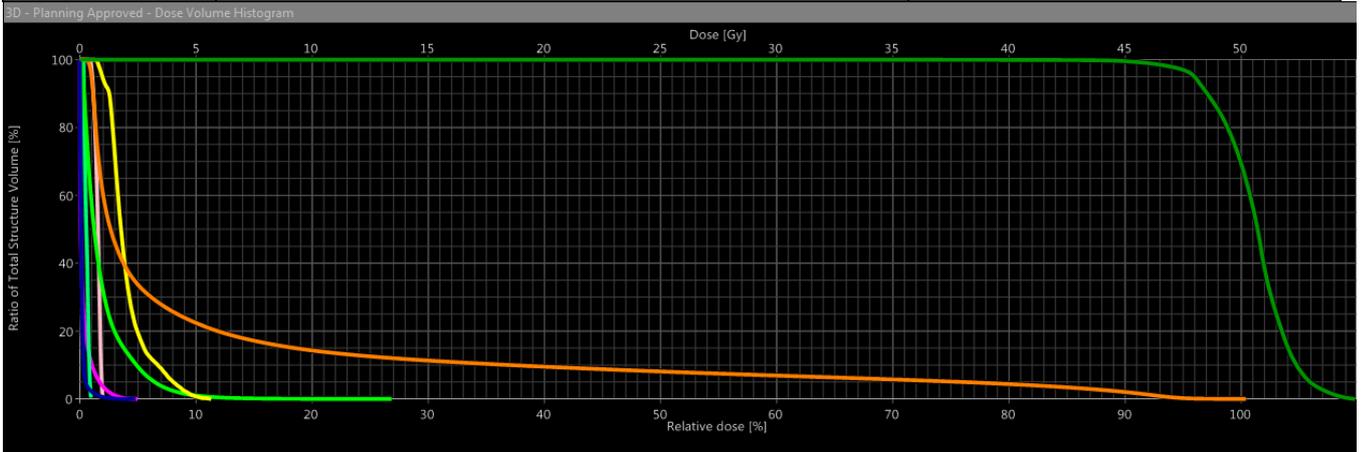
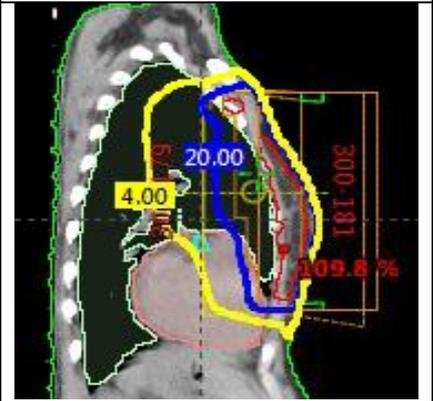
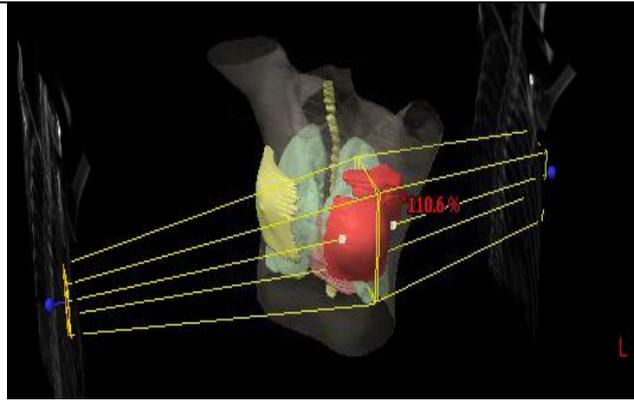
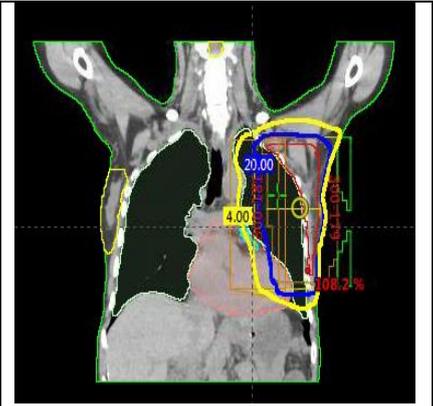
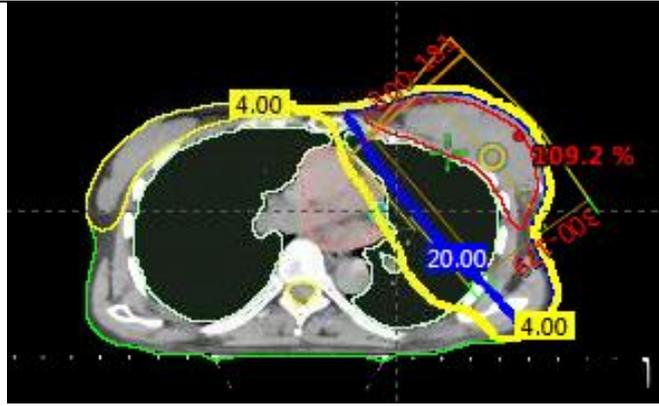
распределения дозы при методе 3DCRT, следует сделать выбор сразу в пользу VMAT, а не IMRT и не тратить ресурсы.

На рисунках 34-36 показаны типичные примеры распределения предписанной дозы и так называемой низкодозной ванны (low-dose bath, LDB) в интервале 4-20% от предписанной дозы при лечении методами 3DCRT, IMRT и VMAT. В рисунках для LDB изодоза 4% жёлтая жирная линия, 20% - жирная синяя, в других рисунках согласно прилагаемой шкале цветовой заливки. Для возможности сравнительной оценки все демонстрационные срезы одинаково взяты: поперечный на уровне 8 грудного позвонка (уровень начала левой коронарной артерии), фронтальный на середине передне-заднего размера тела, сагиттальный на уровне среднеключичной линии на стороне заболевания.

Рис. 34. Типичные примеры распределения предписанной дозы и низкодозной ванны (low-dose bath) при 3DCRT.

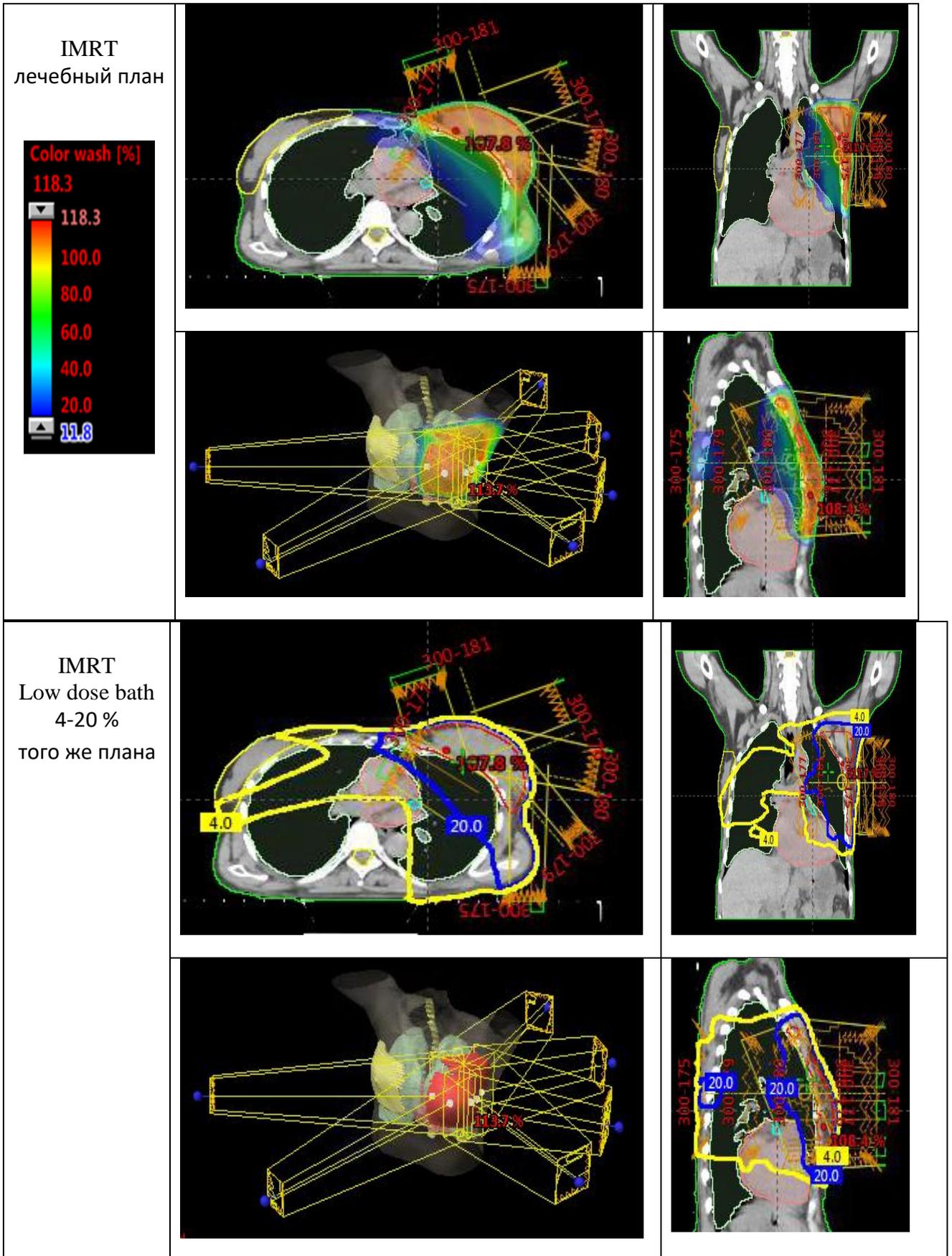


3DCRT
 Low dose
 bath
 4-20 %
 того же
 плана



Fields	Dose	Field Alignments	Plan Objectives	Optimization Objectives	Dose Statistics	Reference Points	Calculation Models	Plan Sum		
Show DVH	Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume [cm ³]	Dose Cover. [%]	Sampling Cover. [%]	Min Dose [%]	Max Dose [%]	Mean Dose [%]
<input checked="" type="checkbox"/>	Breast Central R	Approved	3D	TRIAL	389.5	100.0	100.0	0.0	5.0	0.3
<input checked="" type="checkbox"/>	Esopagus	Approved	3D	TRIAL	12.4	100.0	100.0	0.3	1.0	0.6
<input checked="" type="checkbox"/>	Heart	Approved	3D	TRIAL	515.8	100.0	100.0	0.1	27.0	2.0
<input checked="" type="checkbox"/>	LADCA	Approved	3D	TRIAL	0.7	100.0	100.5	1.4	11.3	4.0
<input checked="" type="checkbox"/>	Lung Left	Approved	3D	TRIAL	1251.1	100.0	100.0	0.4	100.5	11.6
<input checked="" type="checkbox"/>	Lung Right	Approved	3D	TRIAL	1518.1	100.0	100.0	0.0	4.8	0.2
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV Planning	Approved	3D	TRIAL	431.0	100.0	100.0	47.8	109.9	101.1
<input checked="" type="checkbox"/>	right coronary a	Approved	3D	TRIAL	1.0	100.0	100.0	0.8	2.0	1.5

Рис. 35. Типичные примеры распределения предписанной дозы и низкодозной ванны (low-dose bath) при IMRT.



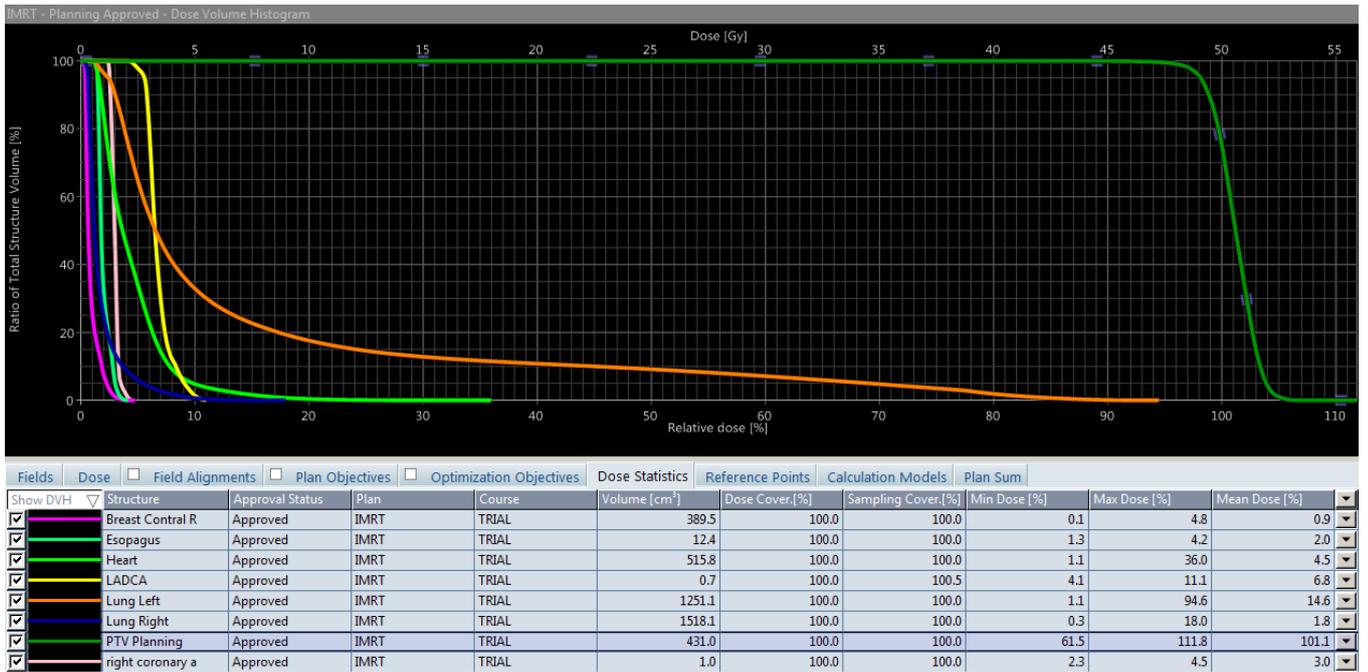
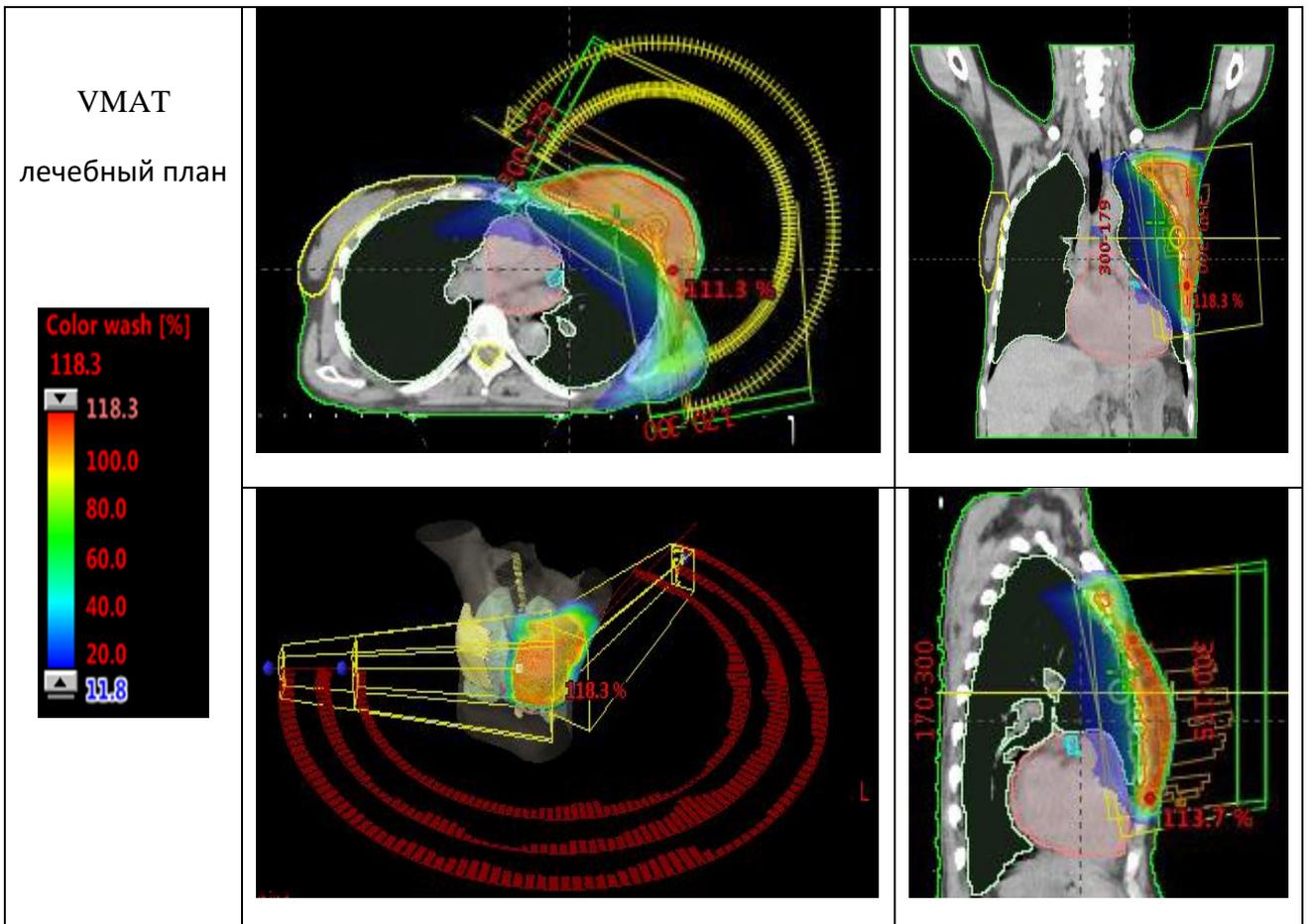
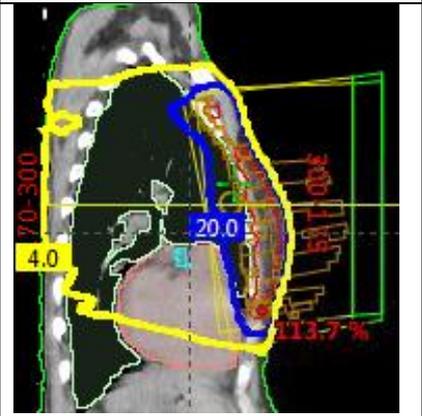
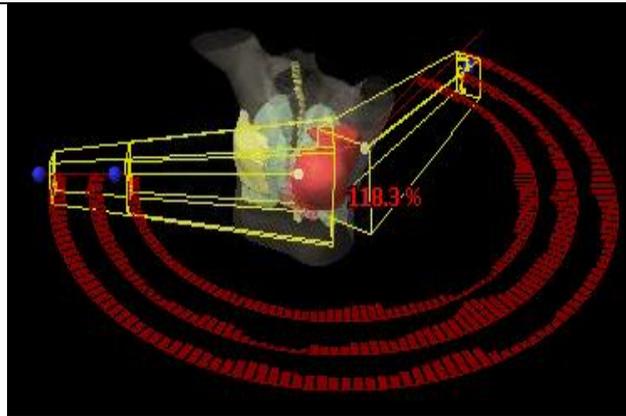
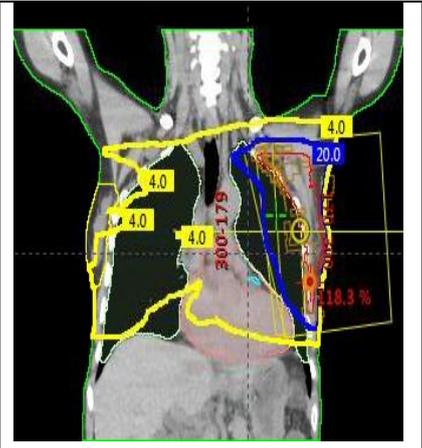
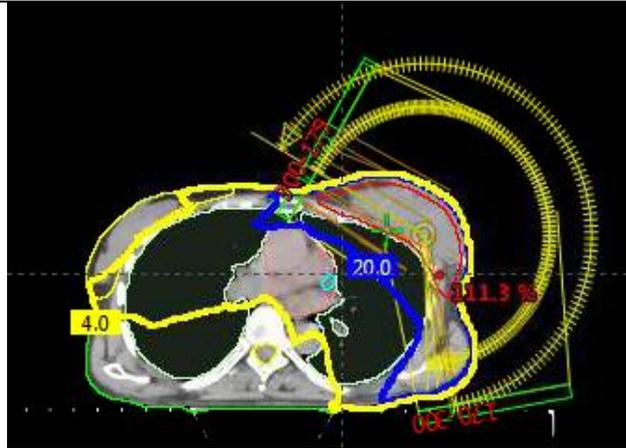


Рис. 36. Ниже и на следующих двух страницах типичные примеры распределения предписанной дозы и низкодозной ванны (low-dose bath) при VMAT.

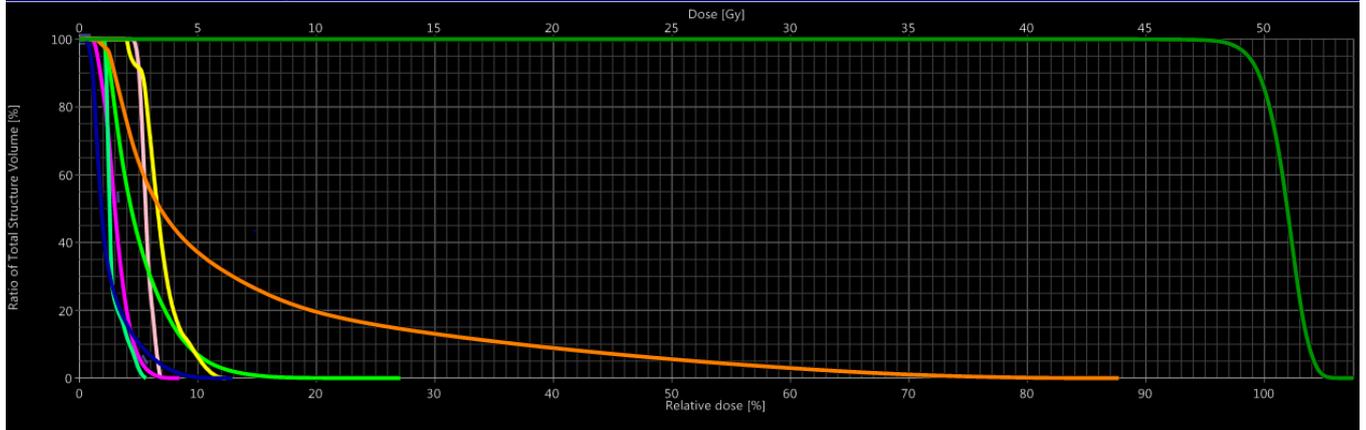


VMAT

Low dose bath
4-20 %
того же
плана

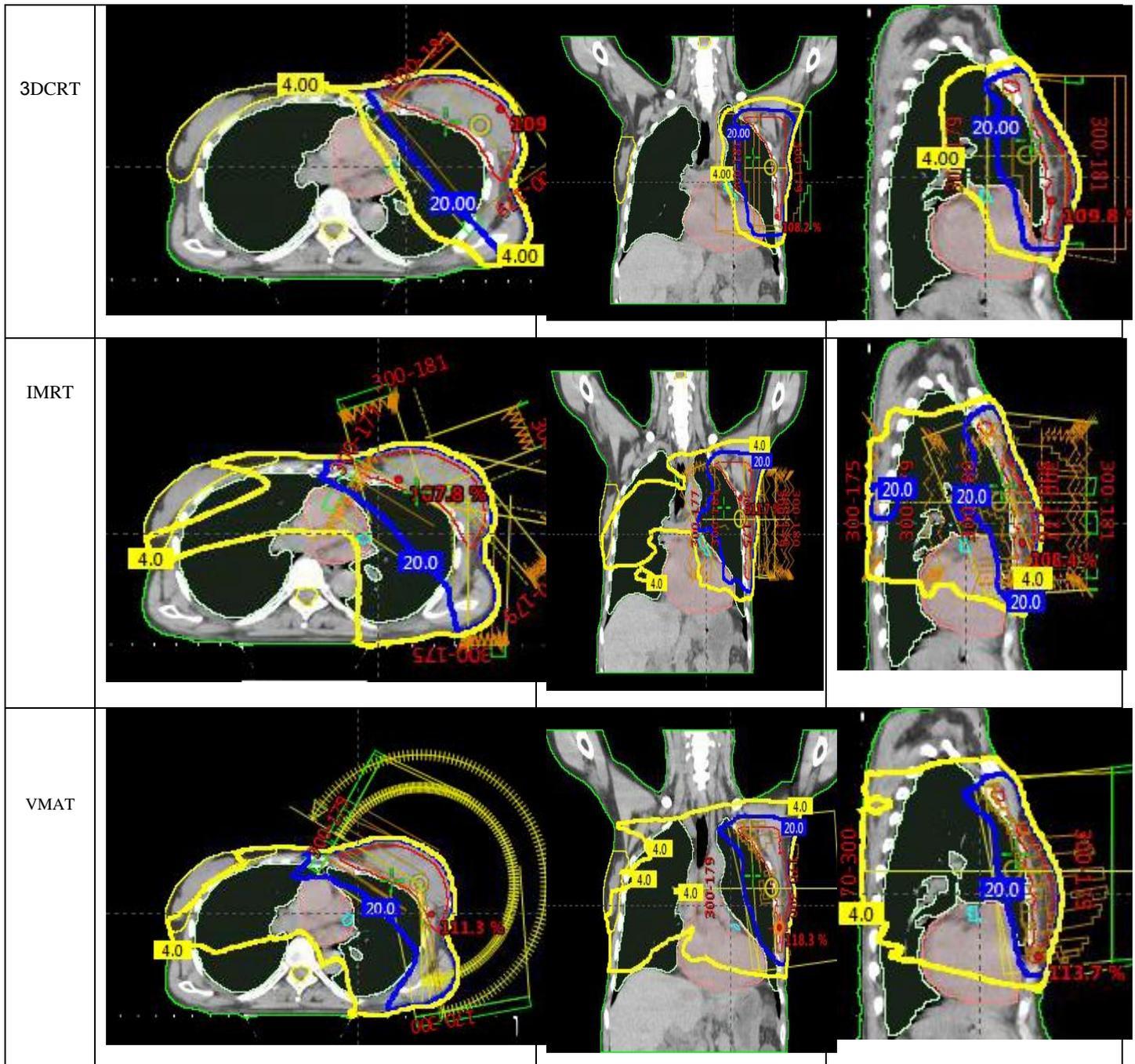


VMAT - Planning Approved - Dose Volume Histogram



Fields	Dose	Field Alignments	Plan Objectives	Optimization Objectives	Dose Statistics	Reference Points	Calculation Models	Plan Sum		
Show DVH	Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume [cm ³]	Dose Cover.[%]	Sampling Cover.[%]	Min Dose [%]	Max Dose [%]	Mean Dose [%]
<input checked="" type="checkbox"/>	Breast Contral R	Approved	VMAT	TRIAL	389.5	100.0	100.0	0.6	8.5	3.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Esopagus	Approved	VMAT	TRIAL	12.4	100.0	100.2	2.0	5.7	2.8
<input checked="" type="checkbox"/>	Heart	Approved	VMAT	TRIAL	515.8	100.0	100.0	1.5	27.1	5.2
<input checked="" type="checkbox"/>	LADCA	Approved	VMAT	TRIAL	0.7	100.0	99.3	3.9	12.4	6.9
<input checked="" type="checkbox"/>	Lung Left	Approved	VMAT	TRIAL	1251.1	100.0	100.0	1.3	87.8	13.6
<input checked="" type="checkbox"/>	Lung Right	Approved	VMAT	TRIAL	1518.1	100.0	100.0	0.5	12.9	2.5
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV Planning	Approved	VMAT	TRIAL	431.0	100.0	100.0	73.2	107.5	101.7
<input checked="" type="checkbox"/>	right coronary a	Approved	VMAT	TRIAL	1.0	100.0	100.4	4.4	7.0	5.7

Рис. 37. Сравнительная группировка LDB для исследуемых методов облучения.



5.2. Лучевое лечение синхронного двустороннего рака.

Синхронный двусторонний рак обеих молочных желёз (СДСРМЖ) составляет 1-3,5% от всех выявленных случаев этой болезни [51]. Им принято называть два или более злокачественных новообразования в обеих молочных железах, выявленных с интервалом максимум в 6 месяцев [121]. В нашей работе исследовано лечение пациенток с синхронным билатеральным раком молочной железы, когда на начало лечения у них одновременно было две опухоли: справа и слева. 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: органосохраняющей хирургической операции или мастэктомии (с лимфаденэктомией), неоадьюватной или адьюватной химиотерапии и лучевой терапии. Лучевая терапия после органосохраняющего хирургического лечения СДСРМЖ снижает риск локального рецидива на 4-5% [26, 37]. Облучение проводится в объёме обеих молочных желёз или грудной стенки с обеих сторон с включением при необходимости в объём мишени лимфатических узлов. Необходимая СОД 45-50 Гр, бустерное облучение ложа опухоли колеблется от 10 до 16 Гр в зависимости от показаний [62, 77, 170].

При двустороннем РМЖ планирование лучевой терапии особенно сложный и длительный процесс. Использование тангенциальных полей [28, 54, 108, 132] часто ассоциируется с неомогенностью распределения дозы в РТВ или недостаточным охватом его предписанной дозой и с формированием горячих точек. Последнее приводит к таким осложнениям как радиоэпидермит, мягкотканый фиброз, десквамация кожи, телеангиэктазии, снижение качества жизни. Также при этом у некоторых больных отмечены особенно большие дозные нагрузки на сердце и лёгкие [50]. В настоящее время наиболее распространенным методом лечения при данной особенности болезни остается 3DCRT. Относительно всё более активно используемого в настоящее время метода VMAT при двустороннем облучении есть только немногочисленные публикации.

5.2.1. Характеристика больных. Во время работы над диссертацией к нам обратилось 9 человек с раковыми опухолями одновременно в обеих молочных железах, их клинические характеристики представлены в табл. 7.

Таблица 7. Клинические характеристики изученных нами больных с синхронным двусторонним раком молочной железы.

№ набл. ВОЗРАСТ	СТОРОНА	СТАДИЯ	КОЛИЧЕСТВО ПОРАЖЁННЫХ ЛИМФОУЗЛОВ	ВИД ХИР. ОПЕРАЦИИ	ОБЪЁМ ОБЛУЧЕНИЯ
1 56 лет	правая левая	pT1N1cM0 pT2N2bM0	<3 >4	ОС=ЛЭ+ЛАЭ* ОС=ЛЭ+ЛАЭ	обе молочные железы + все группы л/у включая парастеральные
2 61 год	правая левая	pT3N2aM0 pTisN0M0	>4 0	радикальная мастэктомия ОС=ЛЭ	грудная стенка+ все группы л/у, включая парастеральные только молочная железа
3 43 года	правая левая	pT2N1M0 pT1N1M0	<3 <3	рад. мастэктомия рад. мастэктомия	грудная стенка справа и слева + л/у 1-3 уровня слева и 1-4 уровня справа
4 68 лет	правая левая	pT1cN0M0 pT1cN0M0	0 0	ОС=ЛЭ+ЛАЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ	обе молочные железы + л/узлы 1-3 уровня
5 58 лет	правая левая	pTisN0M0 pT1cN0M0	0 0	ОС=ЛЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ	обе молочные железы
6 64 года	правая левая	pT2N0M0 pT1cN2aM0	0 <3	ОС=ЛЭ+ЛАЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ	обе молочные железы + л/у 1-2 уровня с обеих сторон
7 61 год	правая левая	pT1cN1aM0 pT1bN0M0	<3 0	ОС=ЛЭ+ЛАЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ	обе молочные железы + л/у 1-2 уровня с обеих сторон
8 58 лет	правая левая	pT1N0M0 pT1N0M0	0 0	ОС=ЛЭ+ЛАЭ ОС=ЛЭ+ЛАЭ	обе молочные железы
9 73 года	правая левая	pT1cN1aM0 pT1cN0M0	<3 0	рад. мастэктомия рад. мастэктомия	грудная стенка справа и слева+ все группы л/у, включая парастеральные с обеих сторон

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

5.2.2. Анализ современных методов облучения. В литературе, посвящённой облучению при двустороннем раке, дозы вне PTV обычно рассматривают отдельно только в правом и левом лёгком (Kim S. et al., 2017). Мы изучили этот вопрос более детально и представляем D_{mean} (в понятиях МКРЕ) и объём лёгких, который получил как сравнительно большую дозу 40 Гр, так и объём, который попал в область LDB – между 20 Гр и 4 Гр.

Таблица 8. Сравнение дозы, поглощаемой органами риска, при облучении методами 3DCRT, IMRT и VMAT до СОД 50 Гр при билатеральном PTV по всем пациенткам. D_{mean} – стандартное понятие 83-го Доклада МКРЕ для PRV: сумма доз, полученных каждым его вокселем, делённая на количество вокселей.

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

4 и 6	Молочная железа справа и молочная железа слева	ЛЕВОЕ	Dmean (Гр)	11,68	9,13	6,33
		ЛЕГКОЕ	V4Гр (%)	41,75	67,40	61,30
		ПРАВОЕ	Dmean (Гр)	9,68	8,64	7,46
		ЛЁГКОЕ	V4Гр (%)	40,20	63,10	60,75
		МИОКАРД	Dmean (Гр) V10Гр (%)	6,92 14,75	7,45 19,30	4,82 3,15
7	Молочная железа с лимфатическими узлами I-III подмышечных отделов, включая парастернальные, справа и молочная железа с лимфатическими узлами I-III подмышечных отделов, включая парастернальные, слева	ЛЕВОЕ	Dmean (Гр)	21,49	14,20	11,40
		ЛЕГКОЕ	V4Гр (%)	76,60	91,80	83,10
		ПРАВОЕ	Dmean (Гр)	20,88	15,64	12,17
		ЛЕГКОЕ	V4Гр (%)	77,30	96,50	90,40
		МИОКАРД	Dmean (Гр) V10Гр (%)	7,89 19,00	8,08 15,50	7,96 22,00
8	Молочная железа с лимфатическими узлами I-IV подмышечных отделов справа и молочная железа с лимфатическими узлами I-III подмышечных отделов слева	ЛЕВОЕ	Dmean (Гр)	18,22	12,76	8,43
		ЛЕГКОЕ	V4Гр (%)	56,20	89,40	47,50
		ПРАВОЕ	Dmean (Гр)	16,75	14,61	8,13
		ЛЕГКОЕ	V4Гр (%)	64,40	95,70	48,60
		МИОКАРД	Dmean (Гр) V10Гр (%)	8,77 18,80	8,81 30,80	3,61 5,40
9	Грудная стенка с лимфатическими узлами I-IV подмышечных отделов, включая парастернальные, справа и молочная железа слева	ЛЕВОЕ	Dmean (Гр)	12,16	9,06	7,14
		ЛЕГКОЕ	V4Гр (%)	48,90	75,30	70,00
		ПРАВОЕ	Dmean (Гр)	17,85	13,77	11,06
		ЛЕГКОЕ	V4Гр (%)	62,10	87,80	58,20
		МИОКАРД	Dmean (Гр) V10Гр (%)	3,61 4,00	7,15 18,90	4,41 4,60
ВСЕ ПАЦИЕНТКИ		ЛЕВОЕ	Dmean (Гр)	15,73	12,24	8,24
		ЛЕГКОЕ	V4Гр (%)	55,51	81,87	63,93
		ПРАВОЕ	Dmean (Гр)	16,19	13,31	9,24
		ЛЕГКОЕ	V4Гр (%)	58,00	83,11	63,00
		МИОКАРД	Dmean (Гр) V10Гр (%)	7,07 14,91	7,76 19,69	4,82 6,59
ПКА	Dmean (Гр)	15,24	11,29	7,19		
	V40Гр (%)	13,17	0,00	0,00		
ПКА	Dmean (Гр)	3,21	8,78	5,37		
	V40Гр (%)	0,00	0,00	0,00		

Выше описанные результаты нашей работы показали, что подходы к выбору метода облучения при синхронном двустороннем раке молочной железы не однозначны и она зависит от многих индивидуальных факторов, но среди самых важных из них всегда находятся наиболее поражённая сторона, величина стадии на этой стороне и объём PTV. Они имеют едва-ли не решающее значение, которым будет определяться выбор между 3DCRT, IMRT и VMAT. Представим теперь разное сочетание этих решающих факторов справа и слева у одной больной. Как определить метод облучения? – совета в мировой литературе нами не найдено. Описаны как бы наиболее подходящие подходы с точки зрения гомогенности и конформности подведения дозы к уникальному двустороннему PTV, но нет никаких сведений о взаимодействии побочных эффектов облучения. Совершенно ничего не написано о low dose bath и на сколько низкодозной она остаётся. И, хотя существует мнение [52, 58, 103, 145, 147] о том, что методы IMRT и VMAT являются предпочтительными для использования при лечении таких сложных случаев, как СДСРМЖ, не известно на сколько их использование позволяет достичь оптимального дозного распределения в PTV и уменьшения дозой нагрузки на органы риска по сравнению с 3DCRT.

Мы изучили дозовые нагрузки на миокард, ЛПНКА, правую коронарную артерию и легкие при использовании методов 3DCRT, IMRT и VMAT при облучении больных с истинно синхронным на начало лечения билатеральным раком молочных желез у 9 пациенток, наблюдавшихся в нашем отделении с 2015 по 2019 г. У 6 из них на первом этапе лечения были сделаны органосохраняющие с обеих сторон хирургические операции, у двух была выполнена двусторонняя мастэктомия. Пациентки после органосохраняющего лечения распределены на 2 равные подгруппы в зависимости от PTV. Первая группа: молочная железа и LI-III зоны лимфооттока (3 пациентки), вторая группа: только молочная железа (3 пациентки).

Предтопометрическая подготовка и дозиметрическое планирование, методика сравнительной оценки проводились способом, описанным выше в главах 4 и 5.

Установлено, что при лечении синхронного билатерального рака молочных желез при любом объеме облучения лучше всего подходит метод VMAT, при которой наблюдается наименьшая дозная нагрузка на лёгкие, на миокард и на ЛПНКА по сравнению с 3DCRT и IMRT. Мы снижаем кардио- и пневмотоксичность, что должно благоприятно сказаться на качестве и продолжительности жизни пациенток.

Выявлено, IMRT в целом занимает промежуточное положение между методами VMAT и 3DCRT в случае облучения молочных желез или молочных желез с зонами лимфоотока, но показывает худший результат в отношении миокарда и ЛПНКА при необходимости облучения после мастэктомии.

Наши исследования показали, что наибольшая дозная нагрузка на миокард и ЛПНКА у пациенток с синхронным билатеральным раком получается при использовании 3DCRT. Данный метод не рекомендуется применять при лечении больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Мы продемонстрировали, что при 3DCRT, чтобы не создать экстремально горячих объемов (с максимальной изодозой до 200% от предписанной) в области грудины, для медиальных тангенциальных полей направленных сверху стоит рассматривать диапазон значений угла гантри от 30-45 градусов для объема правой молочной железы и 330-315 градусов для левой молочной железы. Результатом данного подхода является увеличение объема легких, который будет покрыт 40% изодозой на 10-15% большее по сравнению с объемом прилежащего легкого, покрытого 40% изодозой в случае облучения только одной железы.

При создании планов лечения одновременно двух молочных желез с использованием технологии IMRT применялся такой же принцип расстановки полей, как и при лечении РМЖ с одной стороны. Это обусловлено тем, что в случае СДСРМЖ облучение PTV осуществляется с двух сторон (справа и слева), а конечный размер поля, формируемый шторками коллиматора, вычисляется на основании результата процесса оптимизации плана. Весьма часто при использовании технологии облучения IMRT для РМЖ, мы сталкиваемся с ситуацией, когда поле, расположенное с одной стороны (например, слева), облучает область с противоположной стороны (справа), из-за того, что «с точки зрения алгоритма оптимизации» это наиболее выигрышная ситуация (поперечный пучок справа на рис. 38). По этой причине план IMRT в данном случае на первый взгляд кажется странным, не таким, какой можно было бы ожидать от суммы сложения двух планов, спланированных на левую и правую стороны по отдельности.

На рисунках 38-40 показаны примеры распределения предписанной дозы при лечении методами 3DCRT, IMRT и VMAT. Демонстрационные срезы как и прежде взяты: поперечный на уровне 8 грудного позвонка, фронтальный на середине передне-заднего размера тела, сагиттальный на уровне среднеключичной линии на стороне заболевания.

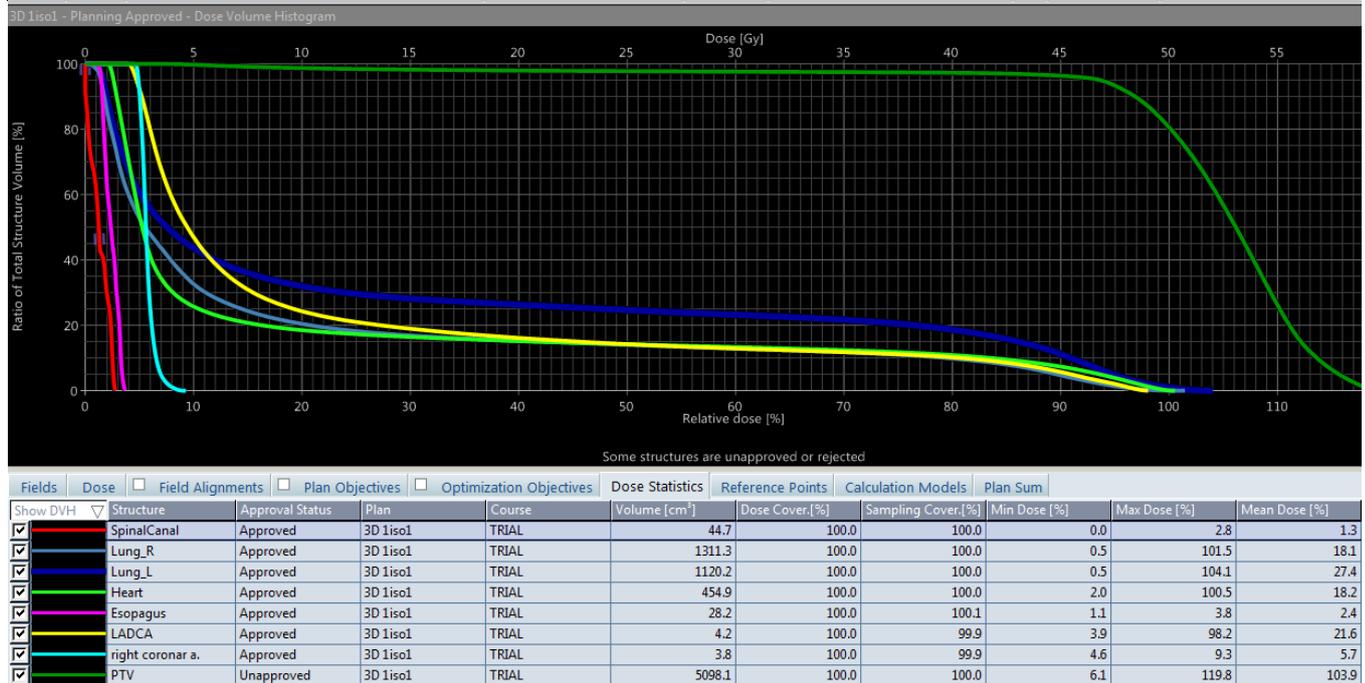
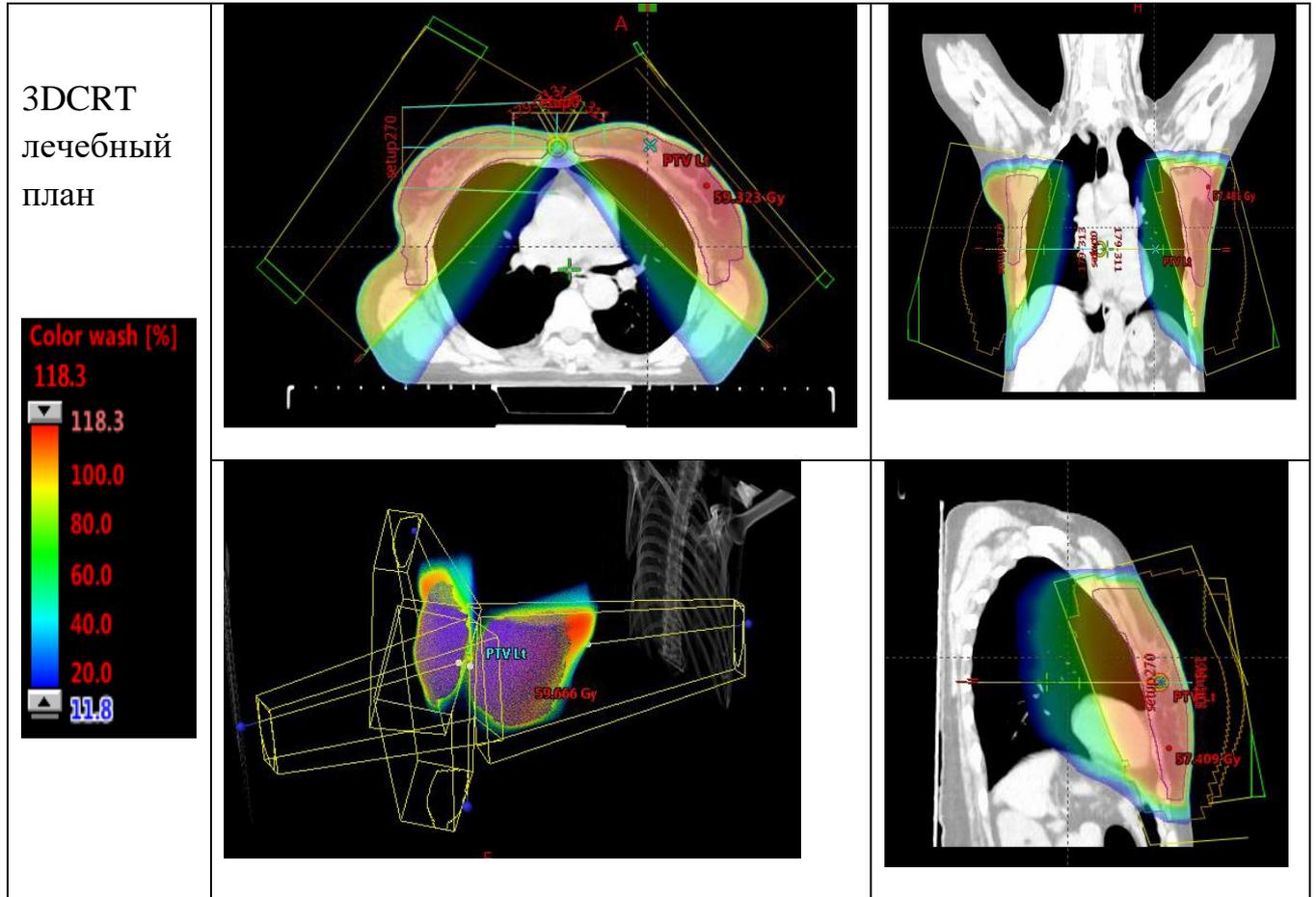


Рис. 38. Примеры распределения предписанной дозы при лечении методом 3DCRT. Лечебный план и ГДО.

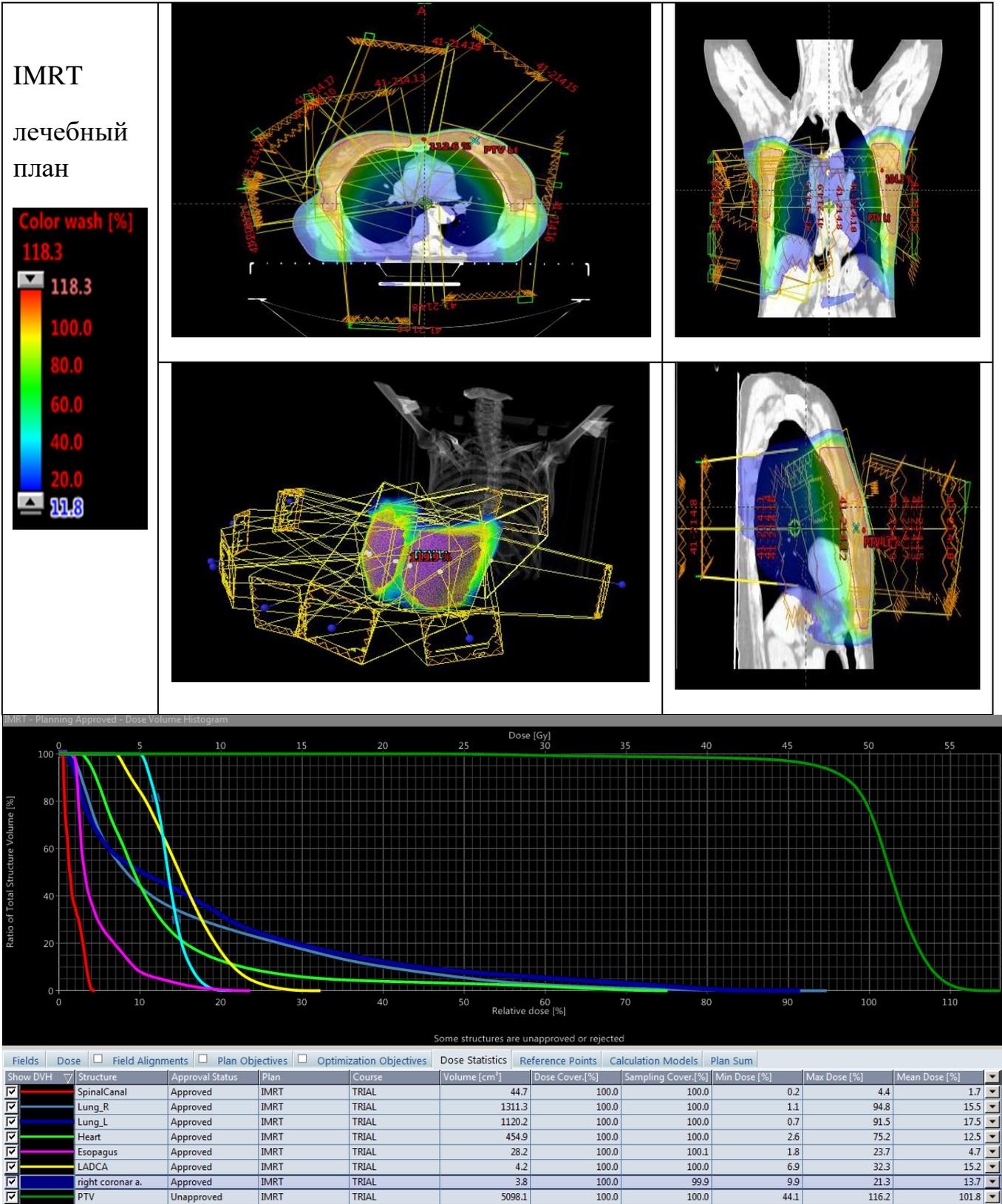
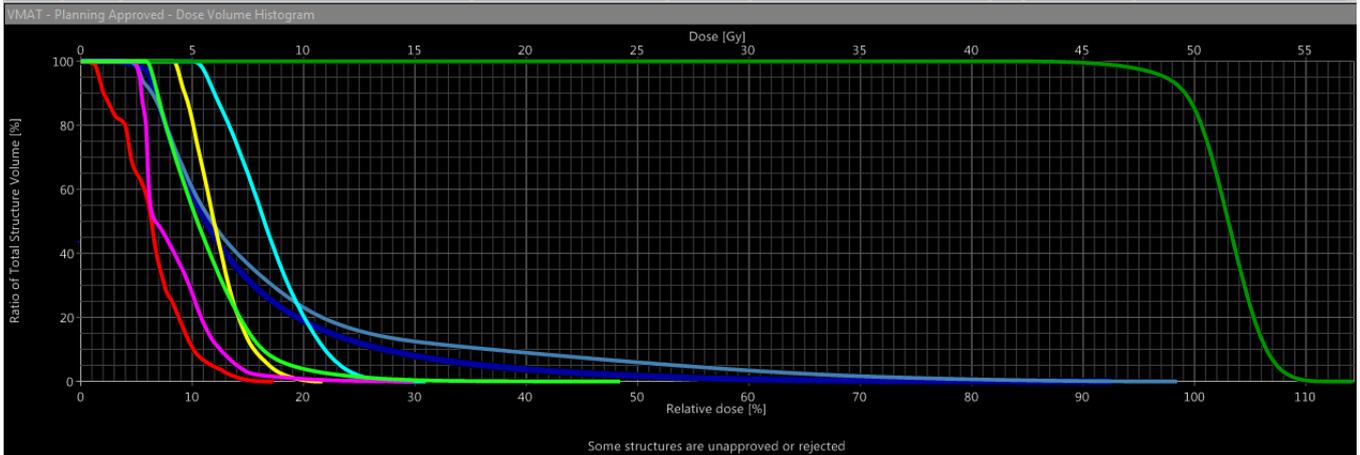
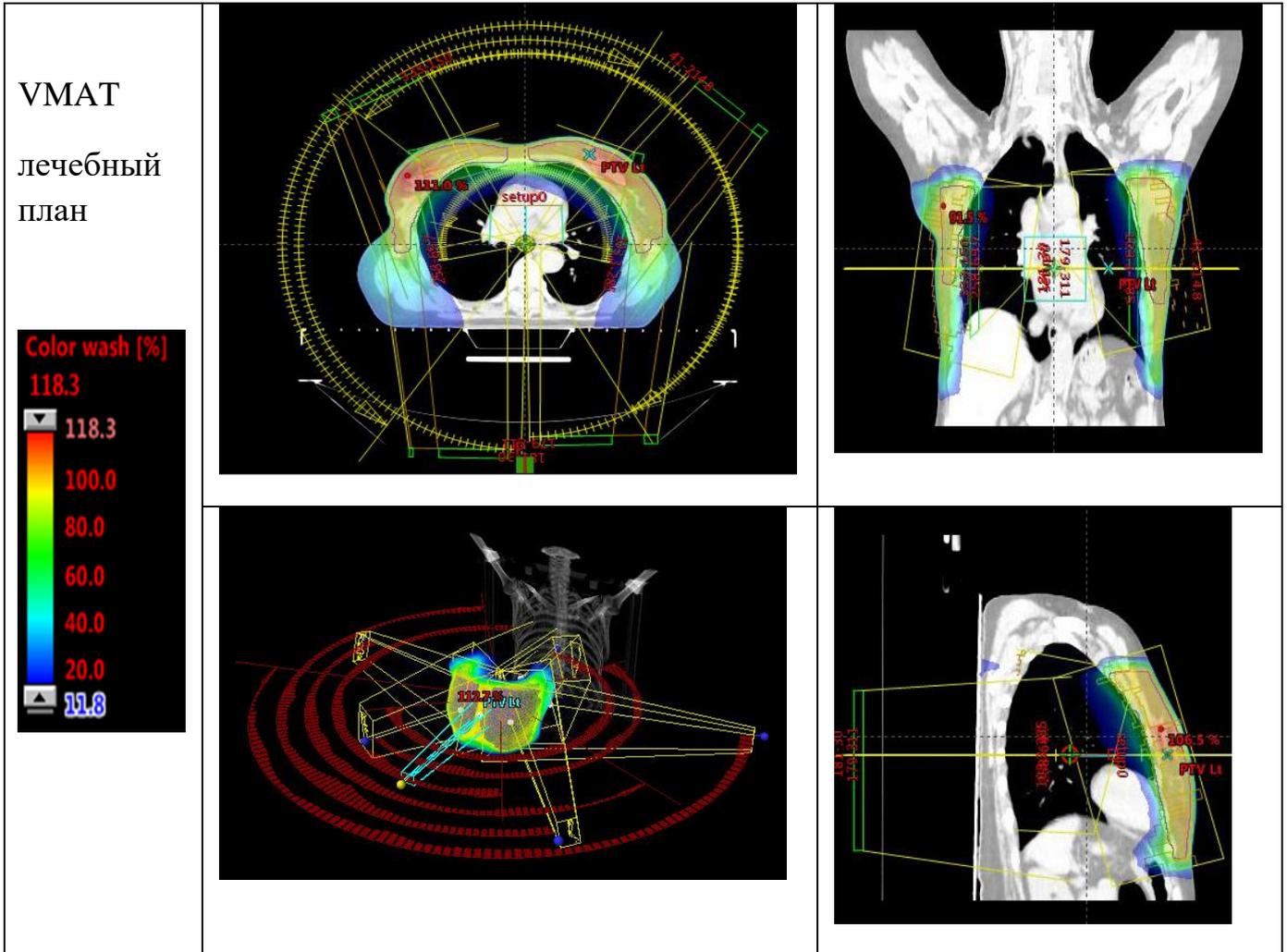


Рис. 39. Примеры распределения предписанной дозы при лечении методом IMRT. Лечебный план и ГДО.



Fields	Dose	Field Alignments	Plan Objectives	Optimization Objectives	Dose Statistics	Reference Points	Calculation Models	Plan Sum		
Show DVH	Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume [cm ³]	Dose Cover. [%]	Sampling Cover. [%]	Min Dose [%]	Max Dose [%]	Mean Dose [%]
<input checked="" type="checkbox"/>	SpinalCanal	Approved	VMAT	TRIAL	44.7	100.0	100.1	0.6	17.3	6.3
<input checked="" type="checkbox"/>	Lung_R	Approved	VMAT	TRIAL	1311.3	100.0	100.0	3.9	98.6	17.2
<input checked="" type="checkbox"/>	Lung_L	Approved	VMAT	TRIAL	1120.2	100.0	100.0	2.9	92.6	14.7
<input checked="" type="checkbox"/>	Heart	Approved	VMAT	TRIAL	454.9	100.0	100.0	5.6	48.4	11.3
<input checked="" type="checkbox"/>	Esopagus	Approved	VMAT	TRIAL	28.2	100.0	100.1	4.6	29.9	8.3
<input checked="" type="checkbox"/>	LADCA	Approved	VMAT	TRIAL	4.2	100.0	100.2	8.3	21.8	12.3
<input checked="" type="checkbox"/>	right coronar a.	Approved	VMAT	TRIAL	3.8	100.0	100.1	9.9	31.0	16.8
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV	Unapproved	VMAT	TRIAL	5098.1	100.0	100.0	80.1	114.3	102.8

Рис. 40. Примеры распределения предписанной дозы при лечении методом VMAT. Лечебный план и ГДО.

На рисунках 41-43 показаны гистограммы доза-объём для РТВ, сердца, ЛПНКА и лёгких при облучении больных с синхронным двусторонним раком молочных желёз.

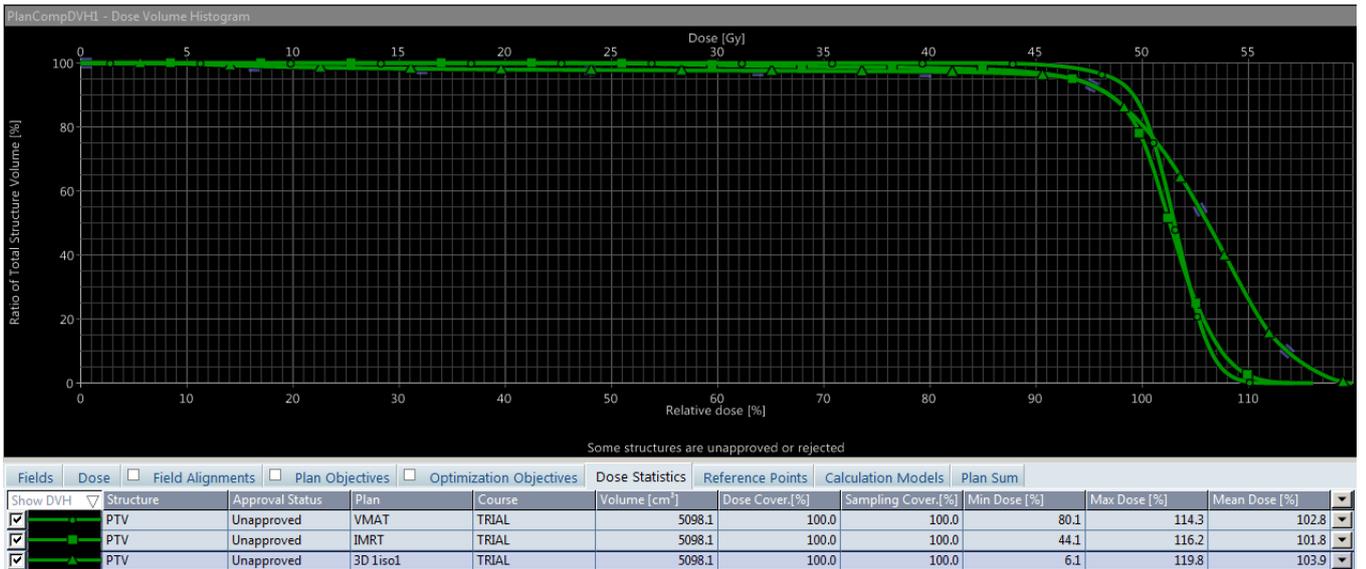


Рис. 41. Сравнительная гистограмма для РТВ при СДСРМЖ.

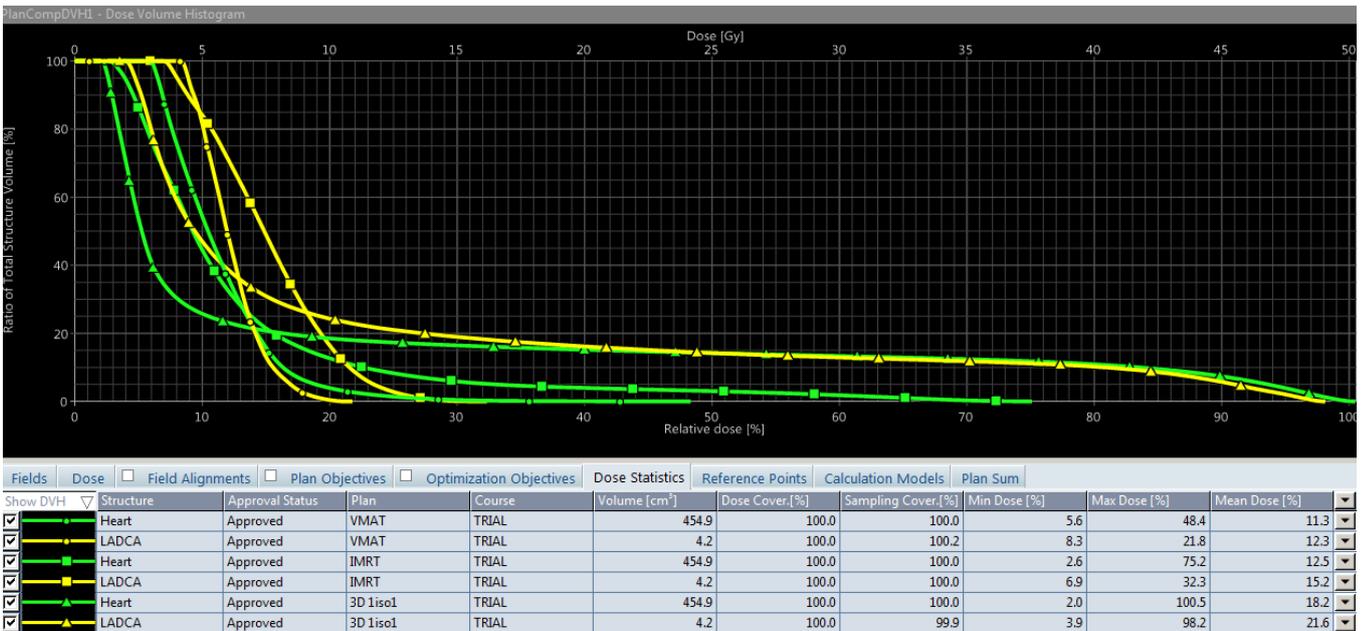


Рис. 42. Сравнительная гистограмма для сердца и ЛПНКА при СДСРМЖ.

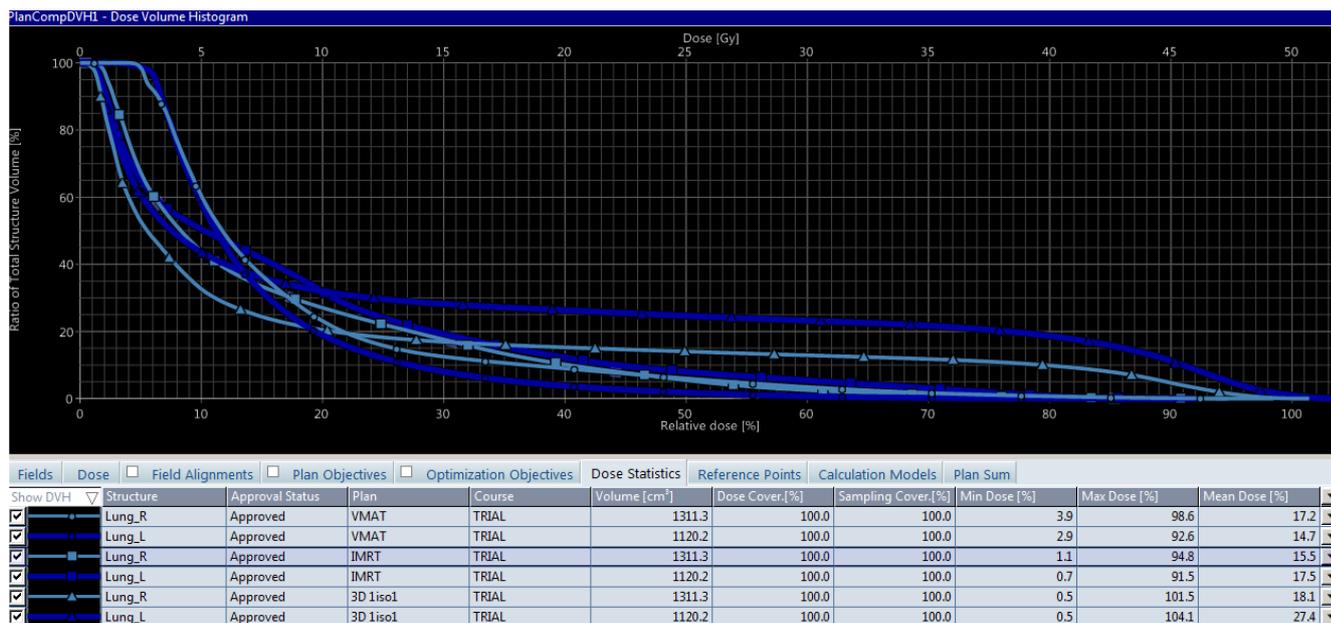


Рис. 43. Сравнительная гистограмма для лёгких при СДСРМЖ.

5.3. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе IBM SPSS Statistics v.20. IBM SPSS Statistics представляет собой мощную универсальную современную компьютерную платформу для статистической обработки данных, один из лидеров рынка в области коммерческих статистических продуктов, предназначенных для проведения прикладных исследований. Анализ данных проводился с использованием непараметрического критерия Краскала–Уоллиса для независимых выборок с учётом локализации процесса (правая/левая сторона), конфигурации РТВ и использованных методов облучения. Критерий Краскала-Уоллиса предназначен для проверки равенства медиан нескольких выборок. Он ранговый, поэтому инвариантен по отношению к любому монотонному изменению шкалы измерения. Результаты статистической обработки представляются в виде скрин-шотов из приложения IBM SPSS Statistics, как единственно возможного способа их отражения в формате диссертации.

Каждый этап статистического анализа соотнесён с группами данных в таблице 6. Они названы блоками и имеют цифровое обозначение соответственно обозначенным группам в характеристике СTV (римские цифры) и изучаемым критическим объёмам (арабские цифры). Блоки идут не по порядку, так как первично анализируется разница в дозном распределении при правостороннем, а затем при левостороннем облучении.

Подсветка жёлтым в таблицах, извлечённых из приложения IBM SPSS Statistics v.20, выделяет статистически значимую разницу.

Статистический анализ при правостороннем облучении.

В таблицах 9-24 дано сравнение методов облучения у пациенток, которым проводилось облучение правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блоки (Бл.) I-2-10 из таблицы 6).

Таблица 9. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ипсилатерального легкого при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов, включая парастернальные. (Бл. I-2).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Ипсилат.Легко является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

* Нулевая гипотеза — принимаемое по умолчанию предположение о том, что не существует связи между двумя наблюдаемыми событиями, феноменами. Нулевая гипотеза – это основное проверяемое предположение, которое обычно формулируется как отсутствие различий, отсутствие влияние фактора, отсутствие эффекта, равенство нулю значений выборочных характеристик и т.п. Если нулевая гипотеза отклоняется (не принимается), это значит, что между параметрами имеется значимое различие.

* Асимптотическая значимость — вероятность случайности связи. Чем меньше эта величина, тем выше статистическая значимость (достоверность) связи. Уровень значимости - величина $p \leq 0,05$ (в таблицах IBM SPSS Statistics v.20 пишется ,05) свидетельствует о статистически значимом результате, который достоин содержательной интерпретации.

Таблица 10. Парные сравнения для ипсилатерального легкого при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-2).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
VMAT-IMRT	16,823	5,353	3,143	,002	,005
VMAT-3DCRT	34,835	6,017	5,790	,000	,000
IMRT-3DCRT	18,012	5,863	3,072	,002	,006

* Здесь и далее «Выборка 1 - Выборка 2» – соответствуют двум сравниваемым между собой методам, указанным в нижележащих строках этого же столбца; статистика критерия означает разницу средних значений между методами облучения.

* «Выборка 1-Выборка 2» – соответствуют двум сравниваемым между собой методам, стоящим в одной строке.

* Статистика критерия - подсчитываемая по имеющимся данным функция, значения которой имеют некое распределение. Функция распределения статистики критерия определяет критическую область критерия для проверки гипотез.

* Стандартная ошибка среднего — статистический параметр, величина, характеризующая выборочное распределение, в частности стандартное отклонение выборочного среднего, рассчитанное по выборке размера из генеральной совокупности. Величина стандартной ошибки зависит от дисперсии генеральной совокупности и объёма выборки.

* Величину (значение) переменной называют статистически значимой, если мала вероятность случайного возникновения этой или ещё более крайних величин. Здесь под крайностью понимается степень отклонения тестовой статистики от нуль-гипотезы.

* Разница называется статистически значимой, если появление имеющихся данных (или ещё более крайних данных) было бы маловероятно, если предположить, что эта разница отсутствует; это выражение не означает, что данная разница должна быть велика, важна или значима в общем смысле этого слова.

Исходя из данных в таблицах 9 и 10 следует сказать, что выявлены достоверные отличия Dmean в ипсилатеральном лёгком при сравнении между всеми тремя методами (p во всех случаях меньше либо равен 0,05).

Таблица 11. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатерального легкого при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-3).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 12. Парные сравнения для контралатерального лёгкого при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-3).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-26,340	5,856	-4,498	,000	,000
3DCRT-VMAT	-37,364	6,010	-6,217	,000	,000
IMRT-VMAT	-11,024	5,347	-2,062	,039	,118

Из таблиц 11 и 12 следует: получена достоверная разница в значениях Dmean в контралатеральном легком между методами облучения 3DCRT-IMRT и VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных значимых отличий в Dmean не получено, значение $p=0,118$.

Таблица 13. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для миокарда при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-4).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Миокард является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,008	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,0

Таблица 14. Парные сравнения для миокарда при облучении правой молочной железой и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-4).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-15,972	5,856	-2,728	,006	,019
3DCRT-VMAT	-17,108	6,009	-2,847	,004	,013
IMRT-VMAT	-1,135	5,347	-,212	,832	1,000

Таким образом, получена достоверная разница в значениях Dmean в миокарде между методами облучения 3DCRT-IMRT и VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных значимых отличий в Dmean не получено, значение $p=1,0$.

Таблица 15. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ЛПНКА при облучении правой молочной железой и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-5).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ЛПНКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,317	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

По данным таблицы 15 достоверно значимой значимости в показателях Dmean в ЛПНКА между различными методами при правостороннем облучении не выявлено ($p=0,317$).

Таблица 16. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ПКА при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-6).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 17. Парные сравнения для ПКА при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-6).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-22,470	5,861	-3,834	,000	,000
3DCRT-VMAT	-26,727	6,015	-4,443	,000	,000
IMRT-VMAT	-4,257	5,352	-,795	,426	1,000

Получена достоверная разница в значениях Dmean в ПКА между методами облучения 3DCRT-IMRT и VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных значимых отличий в Dmean не получено значение $p=1,0$.

Таблица 18. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатеральной молочной железы при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-7).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.МЖ является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 19. Парные сравнения для контралатеральной молочной железы при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-7).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-7,528	5,839	-1,289	,197	,592
3DCRT-VMAT	-27,778	5,993	-4,635	,000	,000
IMRT-VMAT	-20,251	5,332	-3,798	,000	,000

Получена достоверная разница в значениях Dmean в контралатеральной молочной железе между методами облучения IMRT-VMAT и VMAT-3DCRT. Между методами 3DCRT-IMRT достоверных значимых отличий в Dmean не получено, значение $p=0,592$.

Таблица 20. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для СА-узла при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов, включая парастернальные. (Бл. I-8).

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение СА-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,061	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Исходя из данных в таблице 20, мы можем сделать вывод, что достоверной разницы в значениях Dmean в СА-узле не получено, $p>0,05$.

Таблица 21. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для АВ-узла при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов, включая парастернальные. (Бл. I-9).

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение АВ-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,023	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 22. Парные сравнения для АВ-узла при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-9).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-3,000	2,179	-1,376	,169	,506
3DCRT-VMAT	-6,000	2,179	-2,753	,006	,018
IMRT-VMAT	-3,000	2,179	-1,376	,169	,506

Как показано в таблицах 21-22, выявлена достоверная разница в значениях Dmean в АВ-узле между методами облучения 3DCRT-VMAT $p < 0,05$. Между методами 3DCRT-IMRT и IMRT-VMAT достоверной разницы не выявлено $p = 0,506$.

Таблица 23. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для пучка Гиса при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов, включая парастернальные. (Бл. I-10).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПучокГиса является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,028	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05

Таблица 24. Парные сравнения для пучка Гиса при облучении правой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Бл. I-10).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-2,667	2,189	-1,218	,223	,669
3DCRT-VMAT	-5,833	2,189	-2,665	,008	,023
IMRT-VMAT	-3,167	2,189	-1,447	,148	,444

Выявлена достоверная разница в значениях Dmean в пучке Гиса между методами облучения 3DCRT-VMAT $p < 0,05$. Между методами 3DCRT-IMRT и IMRT-VMAT достоверной разницы не выявлено $p > 0,05$.

В таблицах 25-39 сравнение методов в группе пациенток, которым проводилось облучение правой молочной железы с лимфатическими узлами 1-4 отделов.

Таблица 25. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ипсилатерального легкого при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 уровней. (Блок III-2).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Ипсилат. Легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 26. Парные сравнения для ипсилатерального легкого при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-2).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
VMAT-IMRT	9,793	7,171	1,366	,172	,516
VMAT-3DCRT	25,636	6,308	4,064	,000	,000
IMRT-3DCRT	15,844	5,501	2,880	,004	,012

Из таблиц 25 и 26 следует: получена достоверная разница в значениях Dmean в ипсилатеральном легком между методами облучения 3DCRT-IMRT и VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных значимых отличий в Dmean не получено, значение $p = 0,516$. (Блок III-2).

Таблица 27. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатерального легкого при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов (levels). (Блок III-3).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 28. Парные сравнения для контралатерального легкого при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-3).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-29,594	5,498	-5,383	,000	,000
3DCRT-VMAT	-34,273	6,304	-5,437	,000	,000
IMRT-VMAT	-4,679	7,167	-,653	,514	1,000

Как видно из таблиц 27 и 28, получена достоверная разница в значениях Dmean в контралатеральном лёгком между методами облучения 3DCRT-IMRT и VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных значимых отличий в Dmean не получено, значение $p=1,0$.

Таблица 29. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для миокарда при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 уровня. (Блок III-4).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Миокард является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,060	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В данном случае достоверных отличий в Dmean в миокарде не выявлено. Во всех случаях $p=0,6$.

Таблица 30. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ЛПНКА при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 уровня. (Блок III-5).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ЛПНКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,738	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 30 показывает, что отличий Dmean при правостороннем облучении в ЛПНКА по аналогии с Dmean в миокарде, не выявлено. Во всех случаях $p=0,738$.

Таблица 31. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ПКА при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-6).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Конралат.легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 32. Парные сравнения для ПКА при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-6).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-29,594	5,498	-5,383	,000	,000
3DCRT-VMAT	-34,273	6,304	-5,437	,000	,000
IMRT-VMAT	-4,679	7,167	-,653	,514	1,000

Как видно из таблиц 31 и 32, получена достоверная разница в значениях Dmean в ПКА между методами облучения 3DCRT-IMRT и VMAT-3DCRT. Между

методами IMRT-VMAT достоверных значимых отличий в Dmean не получено значение $p=1,0$.

Таблица 33. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатеральной молочной железы при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 уровня. (Блок III-7).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Конралат.МЖ является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Ман-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 34. Парные сравнения для контралатеральной молочной железы при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-7).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-11,382	5,496	-2,071	,038	,115
3DCRT-VMAT	-28,229	6,302	-4,480	,000	,000
IMRT-VMAT	-16,847	7,164	-2,351	,019	,056

Из таблиц 33 и 34 видно - получена достоверная разница в значениях Dmean в контралатеральной молочной железе только между методами облучения VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT и 3DCRT-IMRT достоверных значимых отличий в Dmean не получено, значение p в обоих случаях больше 0,05.

Таблица 35. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для СА-узла при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-8).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение СА-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,059	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

По данным таблицы 35 достоверной разницы между используемыми нами методами облучения в Dmean в СА- узле не выявлено $p > 0,05$.

Таблица 36. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для АВ-узла при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-9).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение АВ-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,026	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 37. Парные сравнения для АВ-узла при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-9).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректр. знч.
3DCRT-IMRT	-3,000	2,217	-1,353	,176	,528
3DCRT-VMAT	-6,000	2,217	-2,706	,007	,020
IMRT-VMAT	-3,000	2,217	-1,353	,176	,528

По данным таблиц 36 и 37 есть достоверная разница между Dmean в АВ-узле при использовании методов 3DCRT-VMAT, $p < 0,05$. Между методами 3DCRT-IMRT и IMRT-VMAT достоверной разницы не выявлено $p > 0,05$.

Таблица 38 Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для пучка Гиса при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-10).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПучокГиса является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,027	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05

Таблица 39. Парные сравнения для пучка Гиса при облучении правой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок III-10).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-3,000	2,227	-1,347	,178	,534
3DCRT-VMAT	-6,000	2,227	-2,695	,007	,021
IMRT-VMAT	-3,000	2,227	-1,347	,178	,534

Из таблиц 38-39 следует вывод о том, что есть достоверная разница между Dmean в пучке Гиса при использовании методов 3DCRT-VMAT, $p < 0,05$. Между методами 3DCRT-IMRT и IMRT-VMAT достоверной разницы не выявлено $p > 0,05$.

В таблицах 40-55 сравнение методов в группе пациенток, которым проводилось облучение только правой молочной железы.

Таблица 40. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ипсилатерального легкого при облучении правой молочной железы. (Блок V-2).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Ипсилат.Легко является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 41. Парные сравнения для ипсилатерального лёгкого при облучении правой молочной железой. (Блок V-2).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. зч.
VMAT-IMRT	7,357	5,649	1,302	,193	,578
VMAT-3DCRT	27,714	5,649	4,906	,000	,000
IMRT-3DCRT	20,357	5,649	3,604	,000	,001

Согласно таблицам 40 и 41 получена разница в значениях Dmean в ипсилатеральном лёгком между методами облучения IMRT-3DCRT и VMAT-3DCRT достоверна. Между методами VMAT-IMRT достоверных значимых отличий в Dmean не получено значение p в данном случае больше 0,05.

Таблица 42. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатерального лёгкого при облучении правой молочной железой. (Блок V-3).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Конралат.легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Красскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 43. Парные сравнения для контралатерального лёгкого при облучении правой молочной железой. (Блок V-3).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. зч.
3DCRT-IMRT	-23,952	5,646	-4,242	,000	,000
3DCRT-VMAT	-39,048	5,646	-6,916	,000	,000
IMRT-VMAT	-15,095	5,646	-2,673	,008	,023

В данном случае из таблиц 42 и 43 мы видим достоверные отличия в Dmean в контралатеральном лёгком между всеми тремя методами облучения ($p < 0.05$ во всех случаях).

Таблица 44. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для миокарда при облучении правой молочной железы. (Блок V-4).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Миокард является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,117	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,0:

Таблица 44 показывает, достоверной разницы в значениях Dmean в миокарде не получено между используемыми нами методами облучения (p больше 0,05 во всех случаях).

Таблица 45. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ЛПНКА при облучении правой молочной железы. (Блок V-5).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ЛПНКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,069	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В данном случае по аналогии с Dmean в миокарде, достоверных отличий в методах не выявлено. Во всех случаях $p > 0,05$.

Таблица 46. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ПКА при облучении правой молочной железы. (Блок V-6).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 47. Парные сравнения для ПКА при облучении правой молочной железы. (Блок V-6).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-23,429	5,649	-4,147	,000	,000
3DCRT-VMAT	-29,714	5,649	-5,260	,000	,000
IMRT-VMAT	-6,286	5,649	-1,113	,266	,798

Расчёты, подытоженные в таблицах 46 и 47, обозначают, что получена достоверная разница в значениях Dmean в ПКА между методами облучения IMRT-3DCRT и VMAT-3DCRT. Между методами VMAT-IMRT достоверных значимых отличий в Dmean не получено, значение $p=0,798$.

Таблица 48. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатеральной молочной железы при облучении правой молочной железы. (Блок V-7).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение контралат. молочной железы является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,002	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 49. Парные сравнения для контралатеральной молочной железы при облучении правой молочной железы. (Блок V-7).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-4,571	5,629	-.812	,417	1,000
3DCRT-VMAT	-18,714	5,629	-3,324	,001	,003
IMRT-VMAT	-14,143	5,629	-2,512	,012	,036

Согласно таблицам 48 и 49 разница в значениях Dmean в контралатеральной молочной железе между методами облучения IMRT-VMAT и VMAT-3DCRT достоверна. Между методами 3DCRT-IMRT достоверных значимых отличий в Dmean не получено значение $p=1,0$.

Таблица 50. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для СА-узла при облучении правой молочной железы. (Блок V-8).

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение СА-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,027	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 51. Парные сравнения для СА-узла при облучении правой молочной железы. (Блок V-8).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-VMAT	-3,000	2,236	-1,342	,180	,539
3DCRT-IMRT	-6,000	2,236	-2,683	,007	,022
VMAT-IMRT	3,000	2,236	1,342	,180	,539

В таблицах 50-51 выявляется достоверная разница между Dmean в СА-узле при использовании методов 3DCRT-IMRT, $p<0,05$. Между методами 3DCRT-VMAT и IMRT-VMAT достоверной разницы не выявлено $p=0,539$.

Таблица 52. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для АВ-узла при облучении правой молочной железы. (Блок V-9).

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение АВ-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,026	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 53. Парные сравнения для АВ-узла при облучении правой молочной железы. (Блок V-9).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-3,000	2,217	-1,353	,176	,528
3DCRT-VMAT	-6,000	2,217	-2,706	,007	,020
IMRT-VMAT	-3,000	2,217	-1,353	,176	,528

По данным таблиц 52-53 прослеживается достоверная разница между Dmean в АВ-узле при использовании методов 3DCRT-VMAT, $p < 0,05$. Между методами 3DCRT-IMRT и IMRT-VMAT достоверной разницы не выявлено $p = 0,528$.

Таблица 54. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для пучка Гиса при облучении правой молочной железы. (Блок V-10).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПучокГиса является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,046	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05

Таблица 55. Парные сравнения для пучка Гиса при облучении правой молочной железы. (Блок V-10).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-1,667	2,198	-,758	,448	1,000
3DCRT-VMAT	-5,333	2,198	-2,426	,015	,046
IMRT-VMAT	-3,667	2,198	-1,668	,095	,286

Таблицы 54-55 указывают на наличие достоверной разницы между Dmean в пучке Гиса при использовании методов 3DCRT-VMAT, $p < 0,05$. Между методами 3DCRT-IMRT и IMRT-VMAT достоверной разницы не выявлено $p > 0,05$.

В таблицах 56-69 представлено сравнение методов в группе пациенток с правосторонним раком после мастэктомии, которым проводилось облучение грудной стенки с включением лимфатических узлов (вместе с парастернальными).

Таблица 56. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ипсилатерального лёгкого при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-2).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Ипсилат.Легкое является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 57. Парные сравнения для ипсилатерального легкого при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (вместе с парастернальными). (Блок VII-2).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
VMAT-IMRT	12,775	5,468	2,336	,019	,058
VMAT-3DCRT	27,050	5,468	4,947	,000	,000
IMRT-3DCRT	14,275	5,468	2,611	,009	,027

Таблицы 56 и 57 доказывают, что между значениями Dmean в ипсилатеральном лёгком при облучении правостороннего процесса после выполнения мастэктомии отмечаются достоверные отличия. Данные отличия достоверны при сравнении значений между методами VMAT и 3DCRT и IMRT и 3DCRT ($p < 0,05$). При сравнении методов VMAT и IMRT значимых отличий в показателях Dmean в ипсилатеральном легком выявлено не было, о чем свидетельствует $p > 0,05$.

Таблица 58. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатерального лёгкого при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-3).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 59. Парные сравнения для контралатерального легкого при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-3).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. критерия	Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-21,800	5,460		-3,992	,000	,000
3DCRT-VMAT	-37,000	5,460		-6,776	,000	,000
IMRT-VMAT	-15,200	5,460		-2,784	,005	,016

По данным, представленным в таблицах 58 и 59, наблюдаются достоверные отличия при облучении после правосторонней мастэктомии в значениях Dmean между всеми тремя методами облучения, мы видим, что во всех случаях значение $p < 0,05$.

Таблица 60. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для миокарда при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-4).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Миокард является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,0

Таблица 61. Парные сравнения для миокарда при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-4).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-21,075	5,460	-3,860	,000	,000
3DCRT-VMAT	-27,600	5,460	-5,054	,000	,000
IMRT-VMAT	-6,525	5,460	-1,195	,232	,696

Исходя из данных в таблицах 60 и 61, отмечается достоверная разница в значениях Dmean в миокарде между методами 3DCRT и VMAT, 3DCRT и IMRT ($p < 0,05$). Значимых отличий в Dmean между IMRT и VMAT не получено ($p = 0,696$).

Таблица 62. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ЛПНКА при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-5).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ЛПНКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,205	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В данном случае мы не получили достоверных отличий в значениях Dmean в ЛПНКА между всеми нами используемыми методами облучения ($p = 0,205$).

Таблица 63. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ПКА при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-6).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 64. Парные сравнения для ПКА при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-6).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-21,375	5,466	-3,911	,000	,000
3DCRT-VMAT	-36,450	5,466	-6,669	,000	,000
IMRT-VMAT	-15,075	5,466	-2,758	,006	,017

В данном случае мы наблюдаем достоверные отличия в Dmean в ПКА между всеми методами лечения, во всех случаях $p < 0,05$.

Таблица 65. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатеральной молочной железы при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-7).

Итоги по проверке гипотезы			
Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1 Распределение контралат. молочной железы является одинаковым для категорий методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,182	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В данном случае, как и при сравнении методов в случае с ЛПНКА, статистически значимой разницы в значениях Dmean в контралатеральной молочной железе не выявлено между всеми используемыми методами ($p=0,182$).

Таблица 66. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для СА-узла при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-8).

Итоги по проверке гипотезы			
Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1 Распределение СА-узла является одинаковым для категорий методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,301	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

По данным таблицы 66 достоверной разницы в значениях Dmean в СА-узле при использовании различных методов не выявлено, $p > 0,05$.

Таблица 67. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для АВ-узла при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-9).

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение АВ-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,050	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 68. Парные сравнения для АВ-узла при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-9).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-1,333	2,189	-,609	,542	1,000
3DCRT-VMAT	-5,167	2,189	-2,360	,018	,055
IMRT-VMAT	-3,833	2,189	-1,751	,080	,240

В таблице 67 нулевая гипотеза отвергается, однако при более детальном анализе парных сравнений между методами достоверной статистической разницы между ними не было найдено (табл. 68), так как p во всех случаях больше 0,05.

Таблица 69. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для пучка Гиса при облучении правой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VII-10).

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Пучок Гиса является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,055	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05

Достоверной разницы в значениях Dmean в пучке Гиса при использовании различных методов по данным таблицы 69 не выявлено, $p > 0,05$.

Статистический анализ при левостороннем облучении.

В таблицах 70-82 сравнение методов в группе пациенток, которым проводилось облучение левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные).

Таблица 70. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ипсилатерального легкого при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок II-2)

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Ипсилат.Легко является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,036	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 71. Парные сравнения для ипсилатерального лёгкого при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок II-2)

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
VMAT-3DCRT	6,361	3,573	1,780	,075	,225
VMAT-IMRT	9,250	3,676	2,516	,012	,036
3DCRT-IMRT	-2,889	3,573	-,809	,419	1,000

Исходя из таблиц 70-71, видим достоверные отличия в Dmean в ипсилатеральном лёгком между методами IMRT-VMAT. Между методами VMAT-3DCRT и IMRT-3DCRT достоверных отличий не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 72. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатерального лёгкого при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок II-3)

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 73. Парные сравнения для контралатерального легкого при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок II-3).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-10,500	3,572	-2,939	,003	,010
3DCRT-VMAT	-14,500	3,572	-4,059	,000	,000
IMRT-VMAT	-4,000	3,676	-1,088	,276	,829

Таблицы 72-73 выявляют достоверные отличия в Dmean в контралатеральном легком между методами VMAT-3DCRT и IMRT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных отличий не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 74. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для миокарда при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок II-4)

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Миокард является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,834	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 74 достоверных отличий в Dmean в миокарде между методами лечения не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 75. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ЛПНКА при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок II-5)

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ЛПНКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,137	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 75 достоверных отличий в Dmean в ЛПНКА между методами лечения не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 76. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ПКА при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок II-6)

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 77. Парные сравнения для ПКА при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок II-6).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-11,750	3,569	-3,292	,001	,003
3DCRT-VMAT	-13,250	3,569	-3,712	,000	,001
IMRT-VMAT	-1,500	3,673	-,408	,683	1,000

Исходя из таблиц 76-77, отмечаем достоверные отличия в Dmean в ПКА между методами VMAT-3DCRT и IMRT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных отличий не найдено ($p>0,05$).

Таблица 78. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатеральной молочной железы при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок II-7)

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.МЖ является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,160	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 78 достоверных отличий в Dmean в контралатеральной молочной железе между методами лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 79. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для СА-узла при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок II-8).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение СА-узел является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,027	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 80. Парные сравнения для СА-узла при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок II-8).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-VMAT	-3,000	2,236	-1,342	,180	,539
3DCRT-IMRT	-6,000	2,236	-2,683	,007	,022
VMAT-IMRT	3,000	2,236	1,342	,180	,539

В таблицах 79-80 прослеживается достоверная разница между Dmean в СА-узле при использовании методов 3DCRT-IMRT, $p < 0,05$. Между методами 3DCRT-VMAT и IMRT-VMAT достоверной разницы не выявлено $p > 0,05$.

Таблица 81. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для АВ-узла при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок II-9).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение АВ-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,064	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 81 видно, что достоверной разницы в значениях Dmean в АВ-узле при использовании различных методов не выявлено, $p > 0,05$.

Таблица 82. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для пучка Гиса при облучении левой молочной железы и всех групп лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок II-10).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Пучок Гиса является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,058	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05

По данным таблицы 82 достоверной разницы в значениях Dmean в пучке Гиса при использовании различных методов не выявлено, $p > 0,05$.

В таблицах 83-95 дано сравнение методов в группе пациенток, которым проводилось облучение левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов.

Таблица 83. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ипсилатерального легкого при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 уровня. (Блок IV-2).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Ипсилат.Легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,100	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 83 достоверных отличий в Dmean в ипсилатеральном легком между методами лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 84. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатерального легкого при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок IV-3).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 85. Парные сравнения для контралатерального легкого при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 уровня. (Блок IV-3).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-8,125	3,529	-2,303	,021	,064
3DCRT-VMAT	-15,875	3,529	-4,499	,000	,000
IMRT-VMAT	-7,750	3,529	-2,196	,028	,084

Из таблиц 84 и 85 видны достоверные отличия в Dmean в контралатеральном легком между методами VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-3DCRT и IMRT-VMAT достоверных отличий не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 86. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для миокарда при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 уровня. . (Блок IV-4).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Миокард является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,943	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05

В таблице 86 достоверных отличий в Dmean в миокарде между методами лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 87. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ЛПНКА при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 уровня. (Блок IV-5).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ЛПНКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,165	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

По таблице 87 достоверных отличий в Dmean в ЛПНКА между методами лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 88. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ПКА при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок IV-6).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,001	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 89. Парные сравнения для ПКА при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок IV-6).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-11,375	3,535	-3,218	,001	,004
3DCRT-VMAT	-11,500	3,535	-3,253	,001	,003
IMRT-VMAT	-,125	3,535	-,035	,972	1,000

Из таблиц 88-89 видны достоверные отличия в Dmean в ПКА между методами VMAT-3DCRT и IMRT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных отличий не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 90. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатеральной молочной железы при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 уровня. . (Блок IV-7).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,003	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 91. Парные сравнения для контралатеральной молочной железы при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок IV-7).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-4,562	3,532	-1,292	,196	,589
3DCRT-VMAT	-11,938	3,532	-3,379	,001	,002
IMRT-VMAT	-7,375	3,532	-2,088	,037	,110

Анализ таблиц 90-91 выявляет достоверность отличий в Dmean в контралатеральной молочной железе между методами VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT и IMRT-3DCRT достоверных отличий не найдено ($p>0,05$).

Таблица 92. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для СА-узла при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок IV-8).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение СА-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,027	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 93. Парные сравнения для СА-узла при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок IV-8).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-VMAT	-3,000	2,227	-1,347	,178	,534
3DCRT-IMRT	-6,000	2,227	-2,695	,007	,021
VMAT-IMRT	3,000	2,227	1,347	,178	,534

В таблицах 92-93 достоверная разница между Dmean в СА-узле при использовании методов 3DCRT-IMRT, $p<0,05$. Между методами 3DCRT-VMAT и IMRT-VMAT достоверной разницы не выявлено $p>0,05$.

Таблица 94. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для АВ-узла при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок IV-9).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение АВ-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,146	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 94 показано, что нам не удалось выявить достоверной разницы в значениях Dmean в АВ-узле при использовании различных методов не выявлено, $p > 0,05$.

Таблица 95. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для пучка Гиса при облучении левой молочной железы с включением лимфатических узлов 1-4 отделов. (Блок IV-10).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Пучок Гиса является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,059	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05

Исходя из данных, представленных в таблице 95, достоверной разницы в значениях Dmean в пучке Гиса при использовании различных методов не выявлено, $p > 0,05$.

В таблицах 96-109 сравнение методов в группе пациенток, которым проводилось облучение только левой молочной железы.

Таблица 96. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ипсилатерального легкого при облучении левой молочной железы. (Блок VI-2).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Ипсилат.Легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 97. Парные сравнения для ипсилатерального лёгкого при облучении левой молочной железы. (Блок VI-2).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
IMRT-VMAT	-,420	8,470	-,050	,960	1,000
IMRT-3DCRT	19,200	4,449	4,316	,000	,000
VMAT-3DCRT	18,780	8,470	2,217	,027	,080

В результате изучения таблиц выше мы видим достоверные отличия в Dmean в ипсилатеральном лёгком между методами IMRT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT и VMAT-3DCRT достоверных отличий не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 98. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатерального легкого при облучении левой молочной железы. (Блок VI-3).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.легкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 99. Парные сравнения для контралатерального легкого при облучении левой молочной железы. (Блок VI-3).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-23,760	4,445	-5,345	,000	,000
3DCRT-VMAT	-34,560	8,463	-4,084	,000	,000
IMRT-VMAT	-10,800	8,463	-1,276	,202	,606

Исходя из таблиц 98 и 99, мы можем видеть достоверные отличия в Dmean в контралатеральном легком между методами IMRT-3DCRT и VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных отличий не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 100. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для миокарда при облучении левой молочной железы. (Блок VI-4).

Итоги по проверке гипотезы			
Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1 Распределение Миокард является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,030	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,0

Таблица 101. Парные сравнения для миокарда при облучении левой молочной железы. (Блок VI-4).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-9,080	4,445	-2,043	,041	,123
3DCRT-VMAT	-18,310	8,463	-2,163	,031	,092
IMRT-VMAT	-9,230	8,463	-1,091	,275	,826

В таблице 100 видно, что первично выявлена достоверная разница в Dmean в миокарде между всеми методами облучения ($p < 0,05$), однако при более детальном статистическом анализе (методика парных сравнений) в таблице 101 становится чётко видно, что статистически значимой разницы между методами не выявлено: все значения $p > 0,05$. Соответственно, в данном случае следует вывод, что нулевая гипотеза принимается и значимой разницы в сравниваемых параметрах не получено.

Таблица 102. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ЛПНКА при облучении левой молочной железы. (Блок VI-5).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ЛПНКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,191	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 102 достоверных отличий в Dmean в ЛПНКА между методами лечения не установлено ($p > 0,05$).

Таблица 103. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ПКА при облучении левой молочной железы. (Блок VI-6).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 104. Парные сравнения для ПКА при облучении левой молочной железы. (Блок VI-6).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-14,360	4,448	-3,228	,001	,004
3DCRT-VMAT	-30,940	8,469	-3,653	,000	,001
IMRT-VMAT	-16,580	8,469	-1,958	,050	,151

Из выше приведённых таблиц вытекают достоверные отличия Dmean в ПКА между методами IMRT-3DCRT и VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных отличий не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 105. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатеральной молочной железы при облучении левой молочной железы. (Блок VI-7).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение является одинаковым для категорий Методики.	Контралат. МЖ Критерий Уоллиса для независимых выборок	,003	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 106. Парные сравнения для контралатеральной молочной железы при облучении левой молочной железы. (Блок VI-7).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-11,940	4,444	-2,687	,007	,022
3DCRT-VMAT	-22,845	8,462	-2,700	,007	,021
IMRT-VMAT	-10,905	8,462	-1,289	,197	,592

Анализ таблиц 105-106 демонстрирует достоверные отличия в Dmean в контралатеральной молочной железе между методами IMRT-3DCRT и VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных отличий не найдено ($p > 0,05$).

Таблица 107. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для СА-узла при облучении левой молочной железы. (Блок VI-8).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение САузел является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,156	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 107 показано, что нам не удалось выявить достоверной разницы в значениях Dmean в СА-узле при использовании различных методов не выявлено, $p > 0,05$.

Таблица 108. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для АВ-узла при облучении левой молочной железы. (Блок VI-9).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение АВузел является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,156	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Из таблицы 108 видно, что нам не удалось выявить достоверной разницы в значениях Dmean в АВ-узле при использовании различных методов не выявлено, $p > 0,05$.

Таблица 109. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для пучка Гиса при облучении левой молочной железы. (Блок VI-10).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПучокГиса является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,102	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05

Из таблицы 109 следует, что между методами облучения нет достоверной разницы в значениях Dmean в пучке Гиса, $p > 0,05$.

В таблицах 110-122 дано сравнение методов в группе пациенток после мастэктомия слева, которым проводилось облучение грудной стенки с включением всех отделов лимфатических узлов, включая парастернальные.

Таблица 110. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ипсилатерального лёгкого при облучении левой грудной стенки с включением всех отделов лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок VIII-2).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Ипсилат.Лёгкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,134	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 110 достоверных отличий в Dmean в ипсилатеральном легком между методами лечения не показывает ($p > 0,05$).

Таблица 111. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатерального легкого при облучении левой грудной стенки с включением всех отделов лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок VIII-3).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.лёгкого является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,048	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 112. Парные сравнения для контралатерального лёгкого при облучении левой грудной стенки с включением всех отделов лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок VIII-3).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-21,768	5,252	-4,145	,000	,000
3DCRT-VMAT	-32,268	5,252	-6,144	,000	,000
IMRT-VMAT	-10,500	5,322	-1,973	,049	,146

Установлена достоверная разница в значениях Dmean в контралатеральном легком между методами облучения 3DCRT-IMRT и VMAT-3DCRT. Между методами IMRT-VMAT достоверных значимых отличий в Dmean не получено, значение $p=0,146$.

Таблица 113. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для миокарда при облучении грудной стенки слева с включением всех отделов лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок VIII-4).

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Миокард является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,033	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,0

Таблица 114. Парные сравнения для миокарда при облучении грудной стенки слева с включением всех отделов лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок VIII-4).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-7,529	5,254	-1,433	,152	,455
3DCRT-VMAT	-13,779	5,254	-2,623	,009	,026
IMRT-VMAT	-6,250	5,324	-1,174	,240	,721

Выявлена достоверная разница в значениях Dmean в миокарде между методами облучения VMAT-3DCRT. Между методами 3DCRT-IMRT и IMRT-VMAT достоверных значимых отличий в Dmean не получено значение $p > 0,05$.

Таблица 115. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ЛПНКА при облучении левой грудной стенки с включением лимфатических узлов всех отделов, включая парастернальные. (Блок VIII-5).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ЛПНКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,059	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 115 достоверных отличий в Dmean в ЛПНКА между методами лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 116. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для ПКА при облучении левой грудной стенки с включением лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок VIII-6).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение ПКА является одинаковым для категорий Методики.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,114	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 116 достоверных отличий в Dmean в ЛПНКА между методами лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 117. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для контралатеральной молочной железы при облучении левой грудной стенки с включением всех отделов лимфатических узлов, включая парастернальные). (Блок VIII-7).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Контралат.МЖ является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,026	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 118. Парные сравнения для контралатеральной молочной железы при облучении левой грудной стенки с включением всех отделов лимфатических узлов, включая парастернальные. (Блок VIII-7).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-4,942	5,222	-,946	,344	1,000
3DCRT-VMAT	-18,136	5,222	-3,473	,001	,002
IMRT-VMAT	-13,194	5,293	-2,493	,013	,038

Получена достоверная разница в значениях Dmean в контралатеральной молочной железе между методами облучения VMAT-3DCRT и IMRT-VMAT. Между методами 3DCRT-IMRT достоверных значимых отличий в Dmean не получено, значение $p > 0,05$.

Таблица 119. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для СА-узла при облучении левой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VIII-8).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение СА-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,027	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 120. Парные сравнения для СА-узла при облучении левой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VIII-8).

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Стд. ошибка	Стд. Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
3DCRT-IMRT	-3,000	2,227	-1,347	,178	,534
3DCRT-VMAT	-6,000	2,227	-2,695	,007	,021
IMRT-VMAT	-3,000	2,227	-1,347	,178	,534

По данным таблиц 119-120 получено, что есть значимая разница в значениях Dmean в СА-узле между методами 3DCRT-VMAT. Между методами 3DCRT-IMRT и IMRT-VMAT значимой разницы не выявлено, $p > 0,05$.

Таблица 121. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для АВ-узла при облучении левой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VIII-9).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение АВ-узла является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,061	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

В таблице 121 показано, что достоверной разницы в значениях Dmean в АВ-узле при использовании различных методов не выявлено, $p > 0,05$.

Таблица 122. Итоги по проверке нулевой гипотезы в отношении Dmean для пучка Гиса при облучении левой грудной стенки с включением лимфатических узлов (включая парастернальные). (Блок VIII-10).

Итоги по проверке гипотезы

	Нулевая гипотеза	Критерий	Значимость	Решение
1	Распределение Пучок Гиса является одинаковым для категорий Методика.	Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок	,161	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Таблица 122 не выявляет достоверной разницы в значениях Dmean в пучке Гиса при использовании различных методов не выявлено, $p > 0,05$.

Таблица 123. Сводные данные по величине 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.

Таблица 124. Сводные данные по величине критерия «р» при парном сравнении средних поглощённых доз (Dmean) 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 123.

В таблицах 123 и 124 не указана ЛПНКА и в таблице 124 не указаны атриовентрикулярный узел и пучок Гиса так как статистической разницы в Dmean при любом методе облучения слева не получено.

6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2015 по 2020 год мы проводили сравнительное клинико-дозиметрическое изучение современных методов облучения при радиотерапии рака молочной железы. В центре исследования были наиболее употребляемые сейчас в передовых учреждениях методы. Практика радиотерапии многообразна. Её различия между отделениями зависят не только от оснащённости, но и от философии в коллективе. Понятно, полученные в наших условиях численные значения дозо-объёмных соотношений в других условиях будут несколько другими, но мы уверены, что тенденция сохранится и показанное может служить достаточно надёжным ориентиром для многих радиотерапевтов. Это подтверждается при анализе данных аналогичных работ, например [175, 177] и других. Нет сомнения, что в разницу в результатах вносят не только местные нюансы методов, но и опыт медицинского физика; а влияние на это индивидуальных особенностей больного снова показано в работе Kundrat P., et al., 2019 [176].

В нашем радиотерапевтическом отделении на трёх ускорителях шестью врачами, не считая заведующего, в день могут облучаться около 90 человек. При этом у нас нет недостатка в медицинских физиках, техниках аппаратов и медицинских сёстрах. В перегруженных же отделениях с ограниченными ресурсами приходится сравнивать весомость выгод от сложных методов с трудовыми затратами и снижением пропускной способности. В частности, это относится к методам 3DCRT с одной стороны и IMRT и VMAT с другой. Например, наше исследование показало, что при правостороннем заболевании и без необходимости облучения парастернальной зоны после органосохраняющей операции 3DCRT вполне подходит, хотя демонстрирует не всегда лучшие, чем остальные два метода цифры, если рассматривать распределение поглощённой дозы в PTV. Трёхмерная конформная лучевая терапия по сравнению с IMRT и VMAT при любом объёме облучения, как справа, так и слева при одностороннем раке молочной железы, сопровождается увеличением дозовой нагрузки на

ограниченную часть ипсилатерального лёгкого (в сегменте, прилежащем к дорзо-медиальной стороне мишени) – 13 Гр, 9-11 Гр и 9,3 Гр соответственно. Это может привести в позднем периоде к пневмосклерозу, который тем не менее не будет иметь клинического значения и не ухудшит качество жизни пациентки. Однако, этот избыток с правой стороны при сохранении правильной технологии облучения находится за пределами наиболее канцерогенного диапазона доз. Вероятность острого лучевого пневмонита в облучённом сегменте при химиолучевом лечении с особо агрессивным медикаментозным компонентом не известна, в нашей практике этого не наблюдалось. Контралатеральные органы при 3DCRT по сравнению с VMAT получают наименьшую дозу 0,3 Гр против 2,9 Гр соответственно, и это статистически достоверно. Слева часть лёгкого, прилегающая к мишени, вытеснена сердцем с ЛПНКА и в них будет большая поглощённая доза (13,8 Гр). Очевидно, что от 3DCRT слева надо воздерживаться, но статистически это не доказывается из-за разброса данных. Это говорит не столько о неточности полученных в этой выборке цифр, сколько о том, что нужен более тщательный индивидуальный подход к дозиметрическому планированию облучения при раке молочной железы, что значительно важнее самих цифр. Когда облучается только правая молочная железа, разница в дозе на прилежащее легкое между 3DCRT и VMAT 13 Гр и 9,4 Гр; доза на остальные органы риска при 3DCRT ниже, чем при VMAT. Поэтому при раке правой молочной железы без необходимости облучать зоны регионарного лимфогенного метастазирования можно отдать предпочтение 3DCRT.

По данным из планирующей системы в исследовании получилось, что при раке левой молочной железы при любом объёме облучения (молочная железа ± зоны LI-IV ± парастернальная) VMAT позволяет значительно снизить дозу в ЛПНКА и в прилегающей части ипсилатерального лёгкого. При облучении только молочной железы слева методом VMAT поглощённая доза в ЛПНКА, ниже, чем 3DCRT примерно в 2 раза, в абсолютных цифрах 7,5 Гр и 13,8 Гр соответственно, для метода IMRT в абсолютных цифрах 9,9 Гр. Но разница в представленных цифрах статистически не значима. Опять же, это говорит не столько о неточности

полученных в этой выборке цифр, сколько о том, что нужен более тщательный индивидуальный подход к дозиметрическому планированию облучения при раке молочной железы, а это значительно важнее самих цифр. В то же время низкодозная ванна (LDB, 4-20%-я доза) при VMAT самая высокая и более всего распространяется на противоположное лёгкое.

После радикальной мастэктомии по поводу рака правой молочной железы при облучении грудной стенки со всеми лимфоузлами дозиметрические параметры примерно такие же, как и при облучении правой молочной железы с лимфоузлами; VMAT при этом позволяет значительно снизить дозу на прилежащее лёгкое (с 16,2 Гр до 13,4 Гр), но доза на миокард получается 7,1 Гр, а на ЛПНКА 6,3 Гр за счет низкодозной ванны, и остается выше значений 3DCRT (1,4 Гр и 0,5 Гр соответственно).

Мы надеемся, что дополнительная практическая польза от наших исследований будет у тех, кто собирается получить новейшие облучатели и планирующие системы. Ориентируясь на наши исследования, им не надо будет тратить лишнее время на отработку выбора решений, не надо будет идти длинным путём проб. Этим нашим коллегам мы можем дать дополнительный совет. Можно определить в отделении фиксированный день (или часы) для проведения топометрии, в которые радиотерапевт и медицинский физик будут вместе изучать индивидуальные особенности болезни и конституции больной, вырабатывать положение для облучения, готовить укладочные устройства. Тогда дозиметрический план облучения будет делаться медицинским физиком не только по контурам в КТ-срезах, но и по натурным представлениям, что очень важно.

Несмотря на наши старания тщательно подойти к репрезентативности выборок, отдельные результаты значительно отличались от средних данных. Это привело к тому, что по D_{mean} в критических органах получены порой явные показательные различия, а статистическая обработка их, однако, не всегда показывала достоверность этих отличий. Причину и значение данного факта мы

уже объяснили и, хотя мы отражаем в диссертации и такие результаты, выводы на них мы не основываем. Мы предполагаем также, что подобное явление есть и у других исследователей.

При лечении синхронного двустороннего рака молочных желез при любом объеме облучения лучше всего подходит метод VMAT, при которой наблюдается наименьшая дозная нагрузка на лёгкие, на миокард и на ЛПНКА по сравнению с 3DCRT и IMRT. IMRT при двустороннем облучении занимает промежуточное положение между методами VMAT и 3DCRT в случае облучения молочных желез как с, так и без зон лимфоотока, но показывает худший результат в отношении миокарда и ЛПНКА, чем VMAT, особенно при необходимости облучения после мастэктомии. Наибольшая дозная нагрузка на миокард и ЛПНКА у пациенток с синхронным билатеральным раком получается при использовании 3DCRT даже после органосохраняющего хирургического лечения, когда не надо облучать грудную стенку. Данный метод не рекомендуется применять при лечении таких больных, особенно с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Не все отделения должны брать больных с СДСРМЖ на лечение.

Исходя из наших и не только наших результатов складывается впечатление, что VMAT самый хороший метод во многих лечебных ситуациях. Но мы должны помнить и о том, он не универсален, и чтобы выбрать оптимальный метод для лечения и получить наилучший результат, каждый случай должен рассматриваться индивидуально. У VMAT самая большая низкодозная ванна. У IMRT она тоже больше, чем при 3DCRT и по литературе это сопровождается почти в два раза большей частотой вторичных радиационно-индуцированных раков у вылеченных больных. Что будет в этом отношении при VMAT мы пока не знаем. Более того, если учесть впервые полученные нами данные по дозовой нагрузке на проводящую систему сердца, нам ещё только предстоит изучение вклада этого самого технологичного, как сегодня принято думать метода, в возникновение постлучевых аритмий. IMRT даёт тем лучшие показатели конформности и гомогенности, чем

больше пучков используется, но это сопровождается выраженным увеличением LDB, которой при 3DCRT почти нет.

IMRT требует повышенной длительности радиотерапевтической процедуры, следовательно возрастают требования к фиксации больной и при определённых параметрах возможно появление радиобиологической проблемы, связанной с мощностью дозы. В большинстве случаев IMRT является промежуточным вариантом облучения по клинико-дозиметрическим характеристикам при любых вариантах болезни: справа, слева или с двух сторон; как при облучении только молочных желёз, так и при облучении молочных желёз с зонами регионарного метастазирования. Доза на прилежащие к мишени органы ниже, чем при 3DCRT, но выше, чем при VMAT. Облучение с модуляцией интенсивности пучков представляет собой наиболее ресурсоёмкую технологию. Если оснащение в клинике позволяет планировать всеми тремя технологиями, то при сложных формах PTV и близком расположении критических органов, когда теоретически метод 3DCRT можно считать предпочтительной, но при реальном планировании не получается добиться оптимального распределения дозы, следует, не теряя времени, переходить на планирование методом VMAT, а не IMRT.

Из всех не подлежавших изучению в рамках этой работы методов, которых теперь для рака молочной железы разработано огромное множество, отдельных комментариев, пожалуй, требуют методы с использованием электронных пучков. Самый частый вариант их применения – сочетанное облучение вместе с фотонами, когда хотят улучшить дозное распределение в тканях грудной стенки после мастэктомии или когда требуется облучение парастеральных лимфатических узлов, особенно слева. Часто и не безосновательно сочетанное облучение считается показателем высокого уровня работы и оснащённости радиотерапевтического отделения и всегда демонстрируется в хороших учебниках. У нас есть и такой опыт, но мы применяли это лишь у единичных больных, у которых явно, как нам казалось, мы видели к этому какие-то показания и когда могли позволить себе выделить на такое лечение время. Мы поделимся своим опытом по сочетанному

облучению при раке молочной железы и ниже будут продемонстрированы варианты такого лечения.

В повседневной практике сочетанное фотонно-электронное облучение рекомендуется при использовании стандартной тангенциальной техники настройки пучков на молочную железу чтобы улучшить дозное распределение в парастернальных лимфатических узлах, когда их облучение требуется, но ограничение поглощённой дозы в сердечных структурах до приемлемого уровня встречает особенные трудности, то есть когда фотонный план не получается. Но это, оказалось, достигается ценой образования в treated volume горячих и холодных зон в местах стыковки электронных и фотонных полей.

Мы сравнили в своём исследовании VMAT и IMRT планы облучения при обычной и сочетанной технике. Фотонные пучки имели мощность 6 МэВ, электронные 9 или 12 МэВ. У нас получилась значительно худшая конформность и гомогенность в облучении PTV когда медиальное электронное поле было добавлено у больных после мастэктомии. Основываясь на полученных данных мы отказались от такого варианта облучения и не включили его в диссертационное исследование. Продемонстрируем сказанное на рисунках ниже.

Рис. 44. Электроны 9 МэВ + VMAT 6 МэВ. Распределение лечебной дозы при одностороннем раке молочной железы.

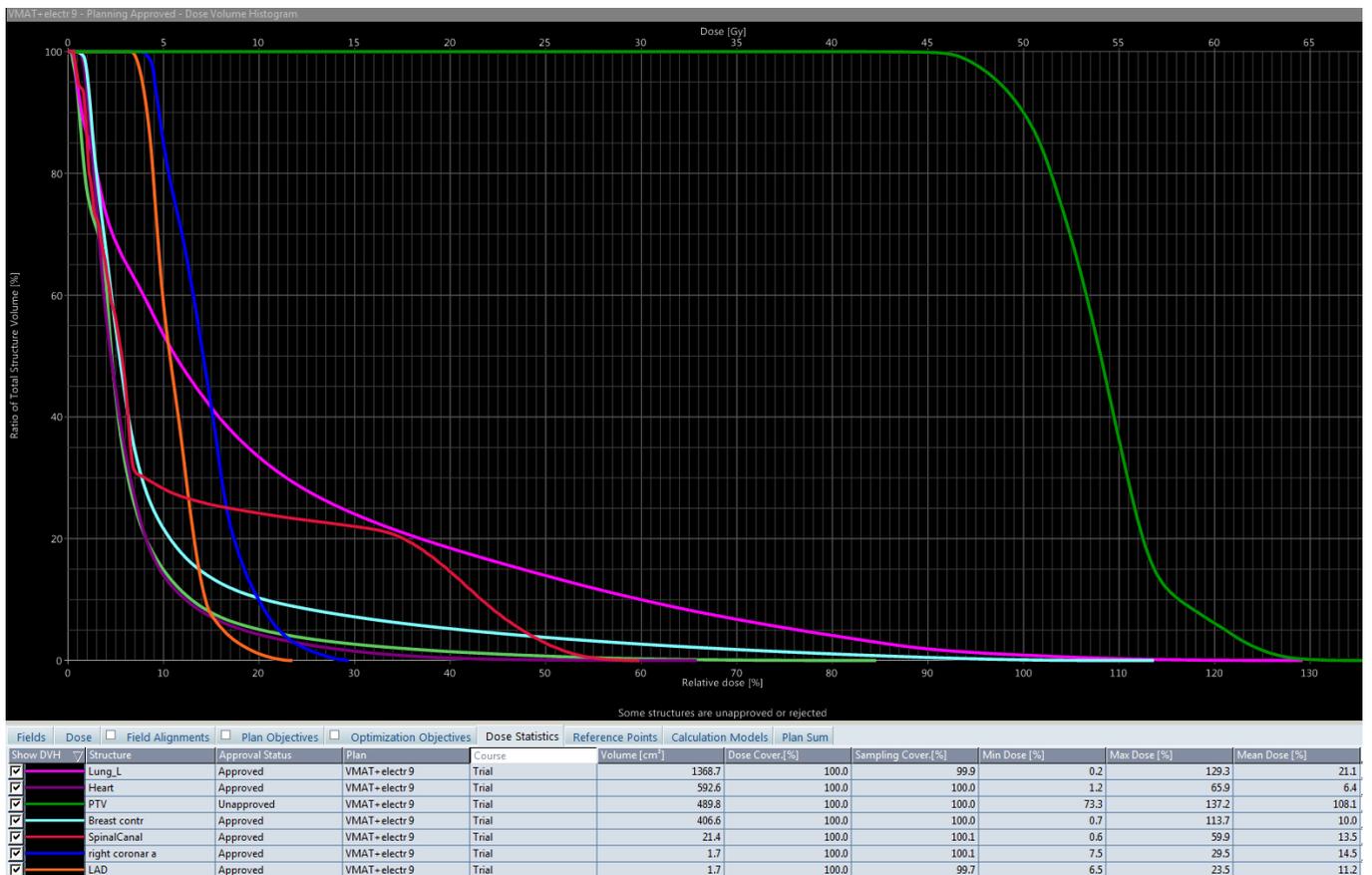
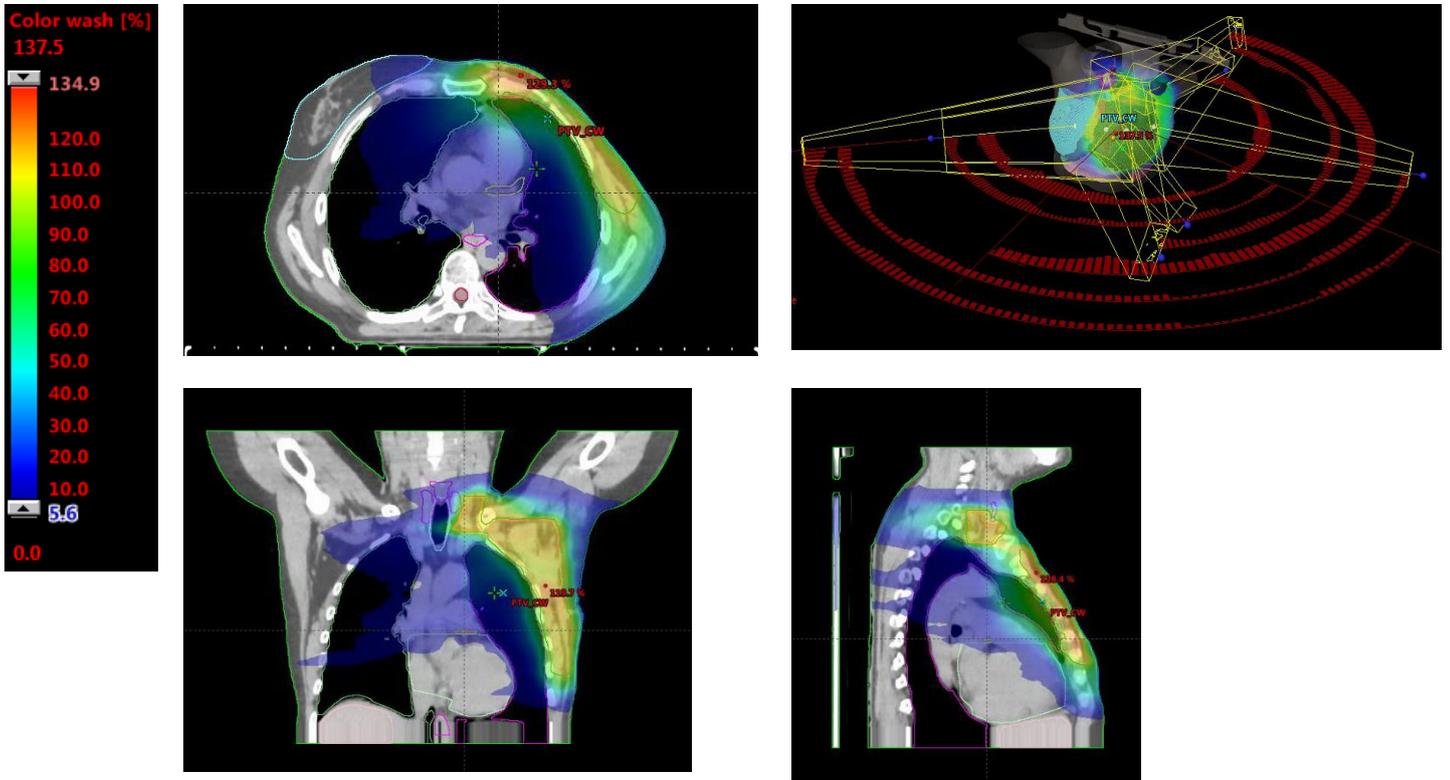


Рис. 45. Электроны 9 МэВ + VMAT 6 МэВ. Распределение LDB при одностороннем раке молочной железы

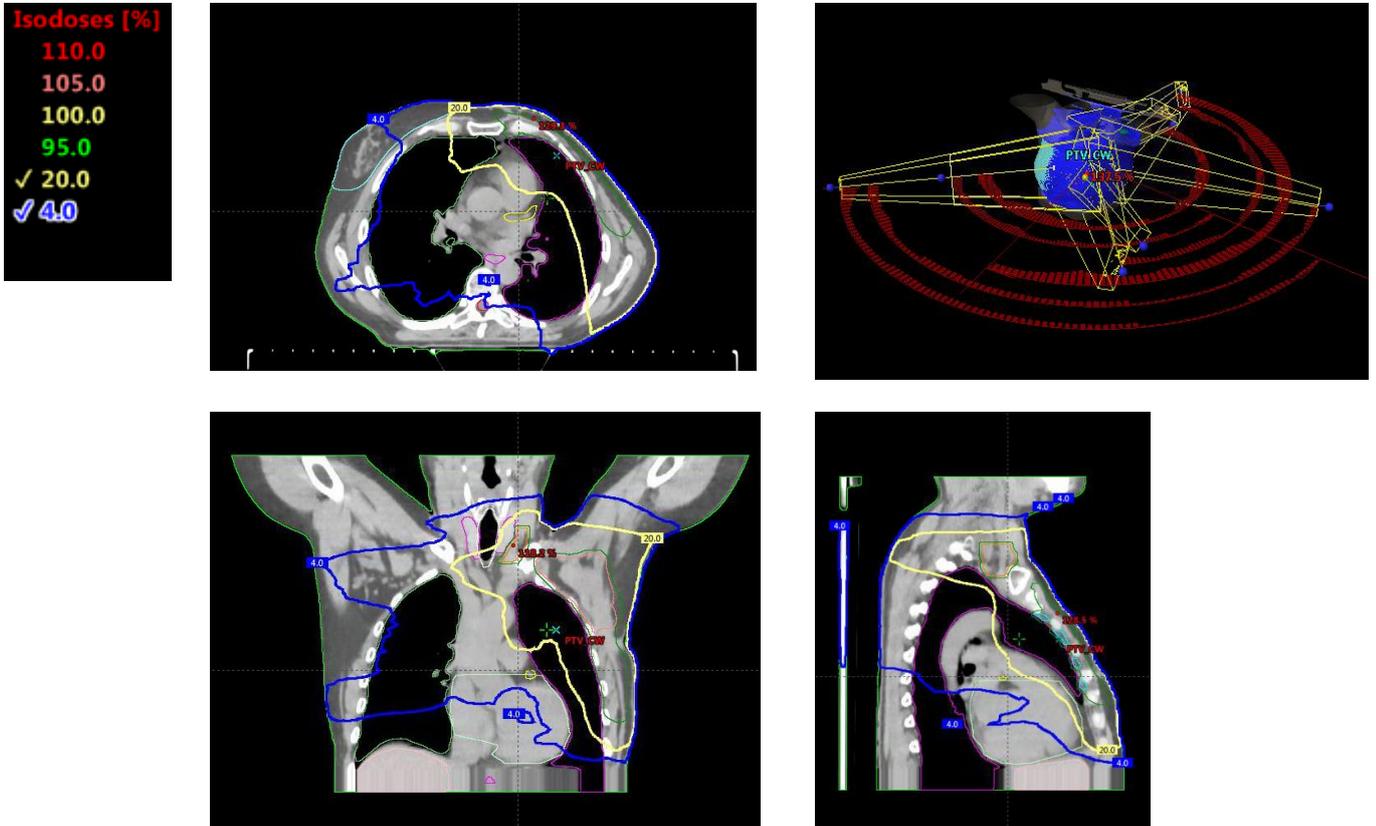


Рис. 46. Электроны 12 МэВ + VMAT 6 МэВ. Распределение лечебной дозы при одностороннем раке молочной железы.

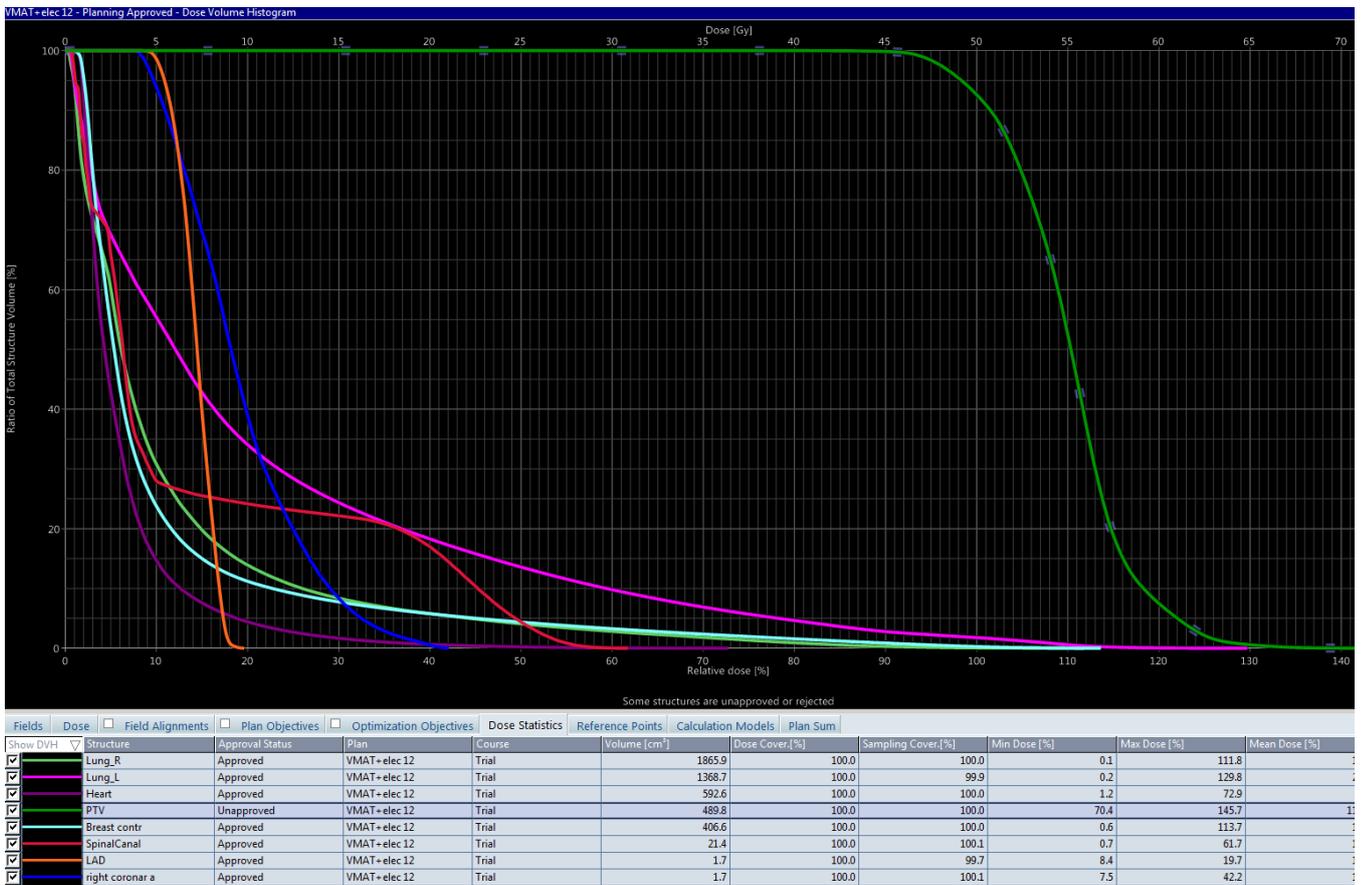
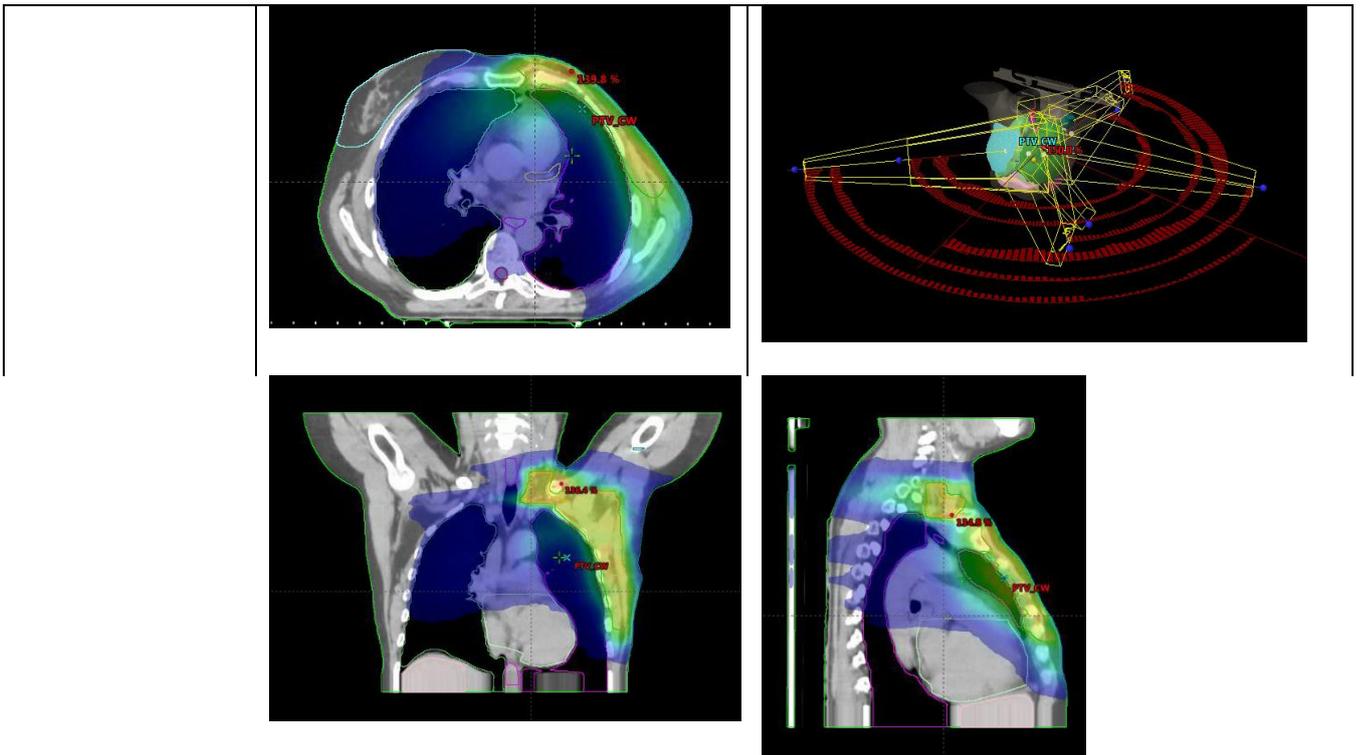
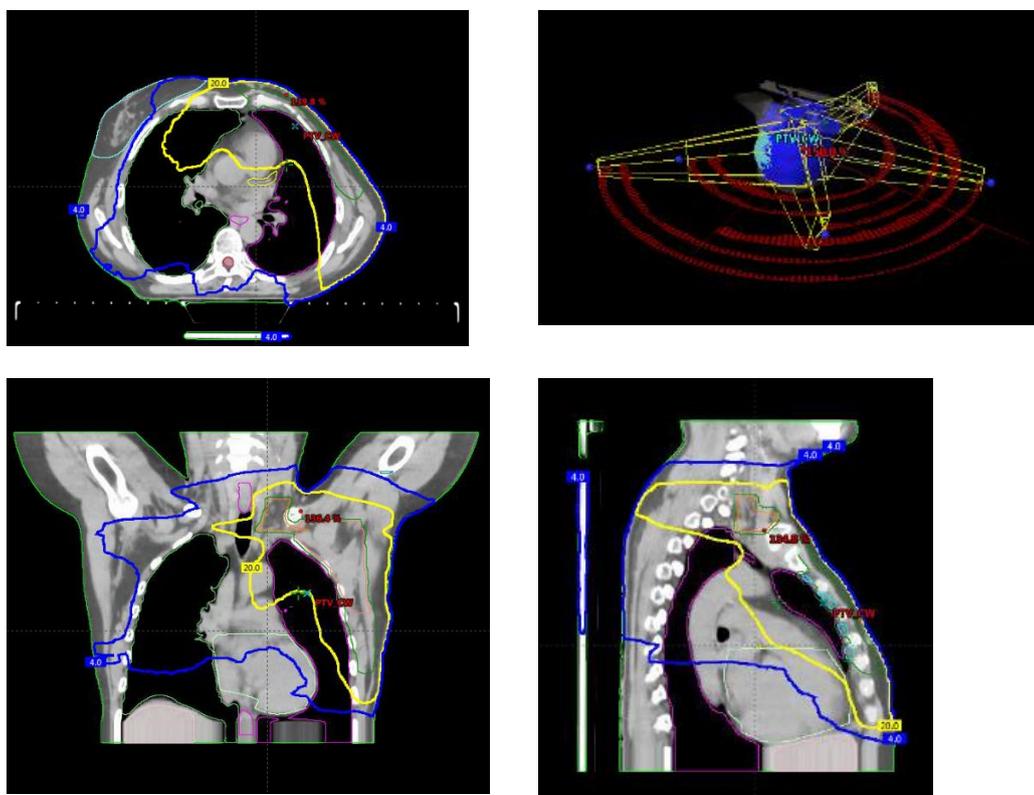


Рис. 47. Электроны 12 МэВ + VMAT 6 МэВ. Распределение LDB при одностороннем раке молочной железы.



Представленная информация показывает следующее. При использовании электронов 12 МэВ + VMAT 6 МэВ наблюдается более выраженный эффект LDB по сравнению с электронами 9 МэВ + VMAT 6 МэВ. Средняя доза (D_{mean}) в легких как при использовании электронов 12 МэВ + VMAT 6 МэВ так и при применении электронов 9 МэВ + VMAT (фотоны) 6 МэВ не зависит от стороны облучения в ипсилатеральном легком в нашем случае она составила 21 Гр. В контралатеральном лёгком картина несколько другая за счет эффекта LDB: при использовании электронов 12 МэВ + VMAT 6 МэВ несколько выше средняя доза по сравнению с применением электронов 9 МэВ. Средняя доза (D_{mean}) в миокарде в обоих случаях составила 6,4 Гр.

Контралатеральная молочная железа получила несколько большую среднюю дозу при использовании электронов 12 МэВ + VMAT 6 МэВ 10,7 Гр против 10 Гр при применении электронов 9 МэВ + VMAT 6 МэВ. Это в основном связано с эффектом LDB.

Как правая коронарная артерия, так и ЛПНКА получили более высокую среднюю дозу при использовании электронов 12 МэВ + VMAT 6 МэВ. Также энергия электронного пучка влияет и на распределение дозы в спинном мозге. На гистограмме видно увеличение средней дозы при использовании электронов с энергией 12 МэВ (до 14,3 Гр против 13,5 Гр при 9 МэВ) – что опять же характеризует более выраженный эффект LDB. Данные, полученные нами при работе с электронными пучками, не случайны, они согласуются с исследованием Koshy M., et al., 2010 [174], Dumane V., et al., 2017 [177] и др.

Как видно из представленных демонстраций, на широком потоке больных, когда а priori невозможно выделить на первичном осмотре больных с особыми показаниями, фотонно-электронное облучение не превосходит параметров VMAT. Это было основной причиной того, что мы не включили его в своё исследование.

Многие исследователи, демонстрируя дозовую нагрузку на левую коронарную артерию, вычисляют её по представлениям, исходящим из статичных изображений топометрических КТ, где эта артерия занимает положение, соответствующее моменту времени, когда произошла КТ. Но коронарные артерии подвижны. Мы специально изучили ITV для них по коронарограммам, любезно представленным нам одним из кардиохирургических учреждений. Оказалось, что разница в положении этих образований в зависимости от фазы сердечного цикла может достигать 1-1,5 см (см. рис 48 и 49). После этого мы посмотрели как может измениться дозовая нагрузка на ЛПНКА, если она сместится в вентро-дорзальном направлении хотя бы на 1 см. Оказалось, что она перейдёт тогда из области 5-10%-ных доз в 10-20%-ные и D_{mean} в ней вместо установленных по статичным КТ-срезам увеличится на 25-30 %. Если это соотнести с полученными нами данными по поглощённым дозам в отдельных объёмах миокарда, то доза в ней вместо указанных в таблице 6 0,5-20 Гр станет 1,6-26 Гр. Конечно, истинная доза будет зависеть от того, сколько времени находится конкретный участок артерии в конкретной изодозной области. Тем не менее, полученные результаты дают возможность представить поглощаемую коронарами дозу излучения более близко к истине.



Рис. 48. Коронарограмма. Справа: катетер стоит в устье ствола левой коронарной артерии, начало заполнения контрастным веществом ствола и передней ветви левой коронарной артерии. Слева: контрастированы ствол левой коронарной артерии и его передняя ветвь (идёт горизонтально), и отходящая от них вниз передняя огибающая артерия. Снимки сделаны в разные фазы сердечного цикла. Разница в положении артерий в систолу и диастолу в кранио-каудальном направлении составляет примерно 1,5 см.

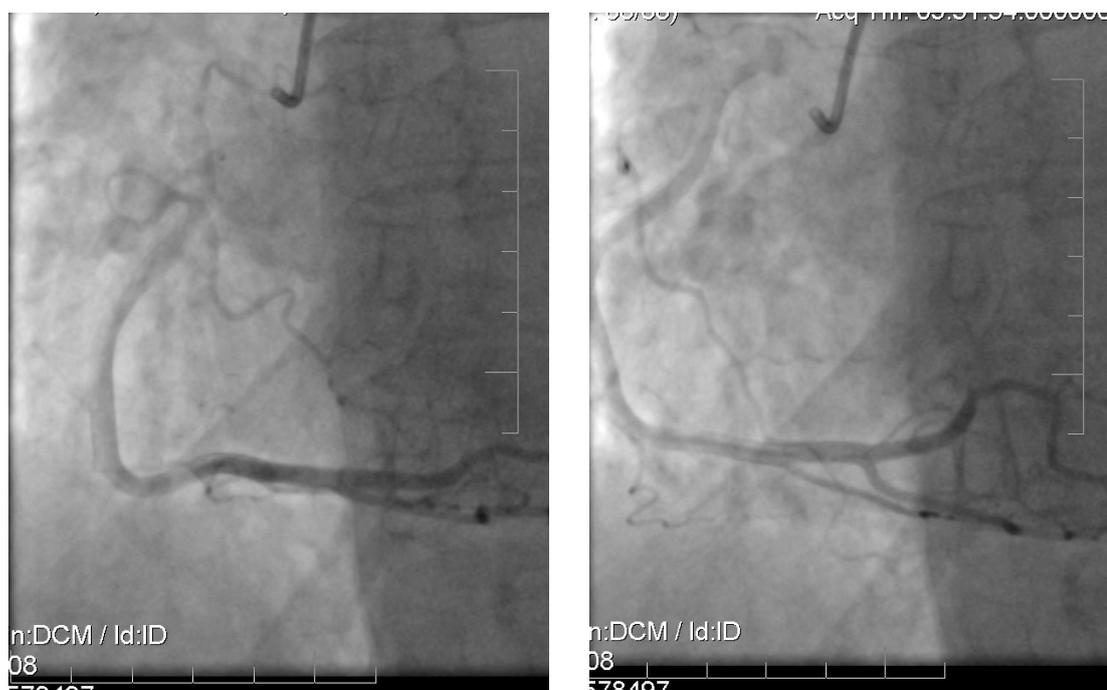


Рис. 49. Контрастирование правой коронарной артерии в разные фазы сердечного цикла. Систоло-диастолическое смещение в поперечном направлении около 1,5 см.

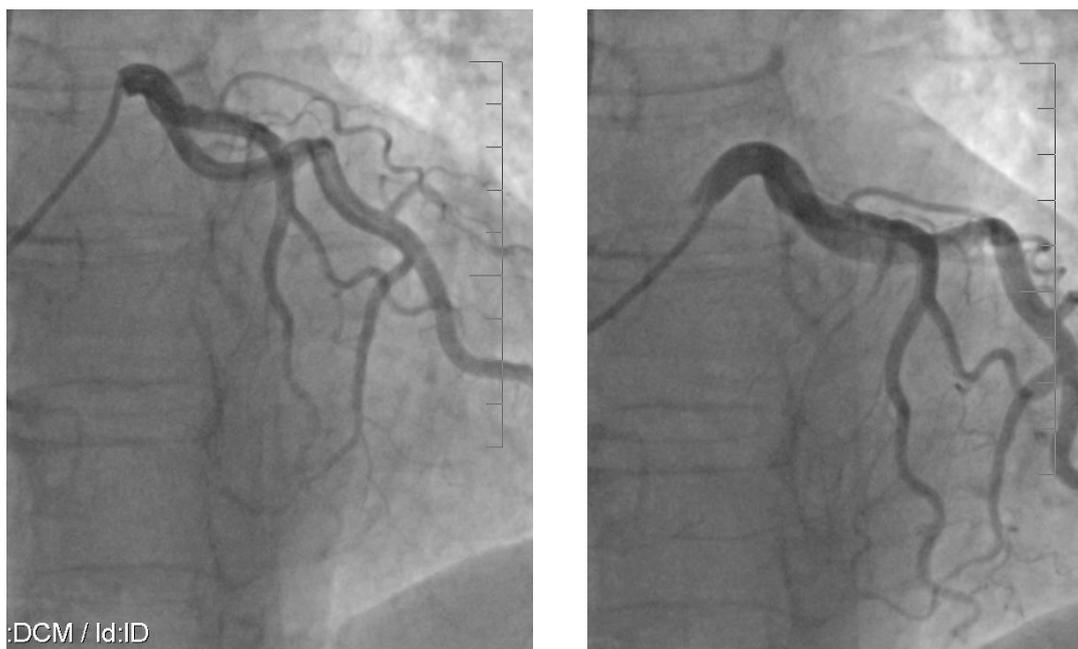


Рис. 50. Левые коронарные артерии. Рентгеновская трубка повёрнута на угол 48° , можно примерно оценить дорзо-вентральное смещение артерий в систолу и в диастолу, оно более 1,5 см.

Коронарограммы делаются не в радиотерапевтических целях, поэтому оценить физиологическую подвижность сосудов в трёх направлениях, как это принято в лучевой терапии, нельзя, однако порядок цифр достаточно показателен. Если выявленные нами смещения экстраполировать в планирующую систему, это изменяет представления о поглощённой ими дозе, что до настоящего времени в литературе описано не было.

Особенно опасно смещение ЛПНКА в сторону мишени. При облучении левой молочной железы, если происходит смещение ЛПНКА в сторону облучаемого объема на 1 см мы видим, что при применении любого из методов D_{mean} будет больше в зависимости от метода на 6-7 Гр. Наименьшая дозная нагрузка (D_{mean}) не зависимо от того, есть ли смещение ЛПНКА, или его нет получается при использовании VMAT, а наибольшая нагрузка наблюдается при использовании 3DCRT. Этот эффект объяснить можно тем, что при смещении артерии больший ее объем входит в 95% изодозу.

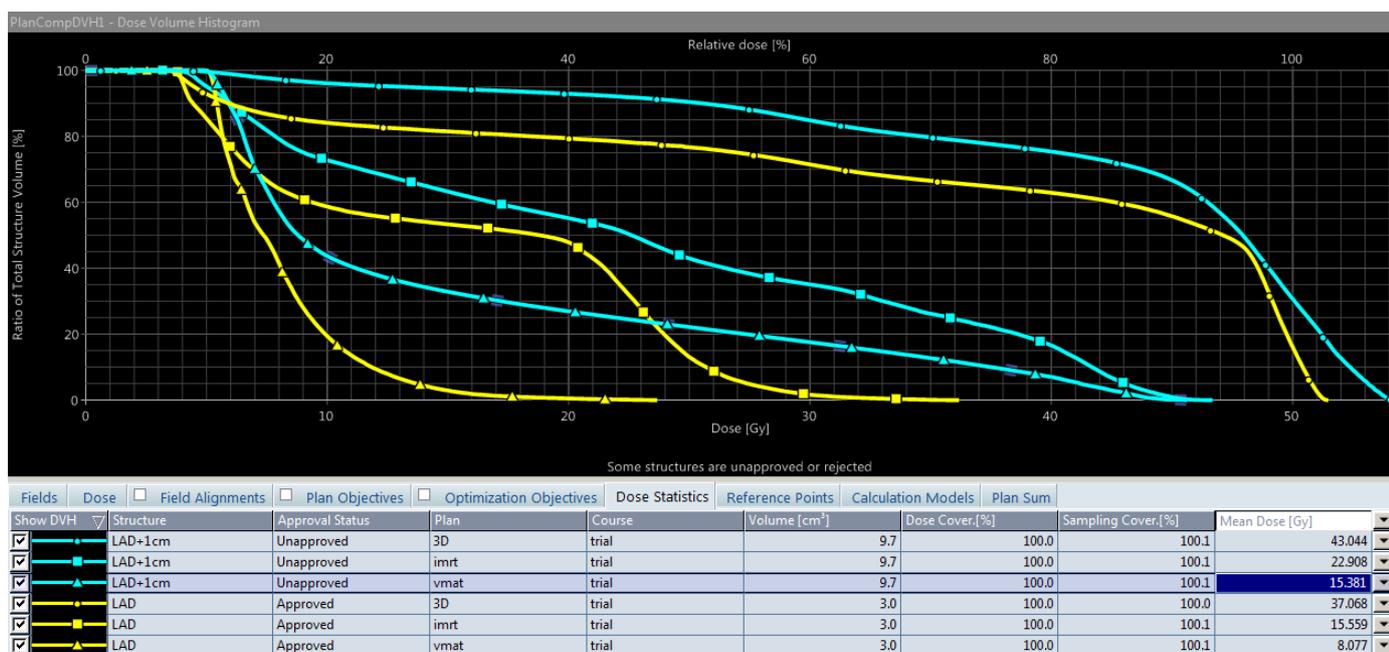


Рис. 51. Сравнительная гистограмма доза-объем в ЛПНКА и при ее смещении на 1 см в сторону PTV при различных методах облучения.

Изучение нами дозовой нагрузки на проводящую систему сердца представляет собой первый в истории радиотерапии эксперимент. Важность получения таких сведений убедительно раскрыта в описании побочных эффектов лучевого лечения рака молочной железы в обзоре литературы. Это должно быть особенно важно при лечении пациенток исходно с сердечными заболеваниями, а никаких сведений об этом у врачей до сих пор не было. Мы попробовали оконтурить у наших пациенток самую функционально важную часть проводящей системы сердца: атриовентрикулярный узел, синоаурикулярный узел и пучок Гиса. У нас не получилось взять большую выборку пациенток, так как в условиях нативной КТ структуры сердца, выступающие в качестве ориентиров, при их поиске визуализируются нечётко или не дифференцируются ввиду отсутствия контрастности и за счёт артефактов от дыхательных движений и сердцебиения.

Мы изучили этот вопрос у 24 пациенток, у которых на топометрических КТ мы смогли выработать соответствующий PRV с наибольшей достоверностью. Выяснилось, что независимо от стороны и объёма облучения самые низкие средние дозы на проводящую систему получились при использовании метода 3DCRT. Несколько хуже себя здесь показали более современные методы лучевой

терапии в основном за счет эффекта low dose bath. Когда мы проанализировали результаты, мы были удивлены тем, что при считающихся самыми совершенными методах облучения в контексте дозовой нагрузки на проводящую систему low dose bath оказывается не такой уж низкодозной.

Рис. 52. Дозная нагрузка на основные элементы проводящей системы сердца при лучевом лечении рака правой молочной железы.

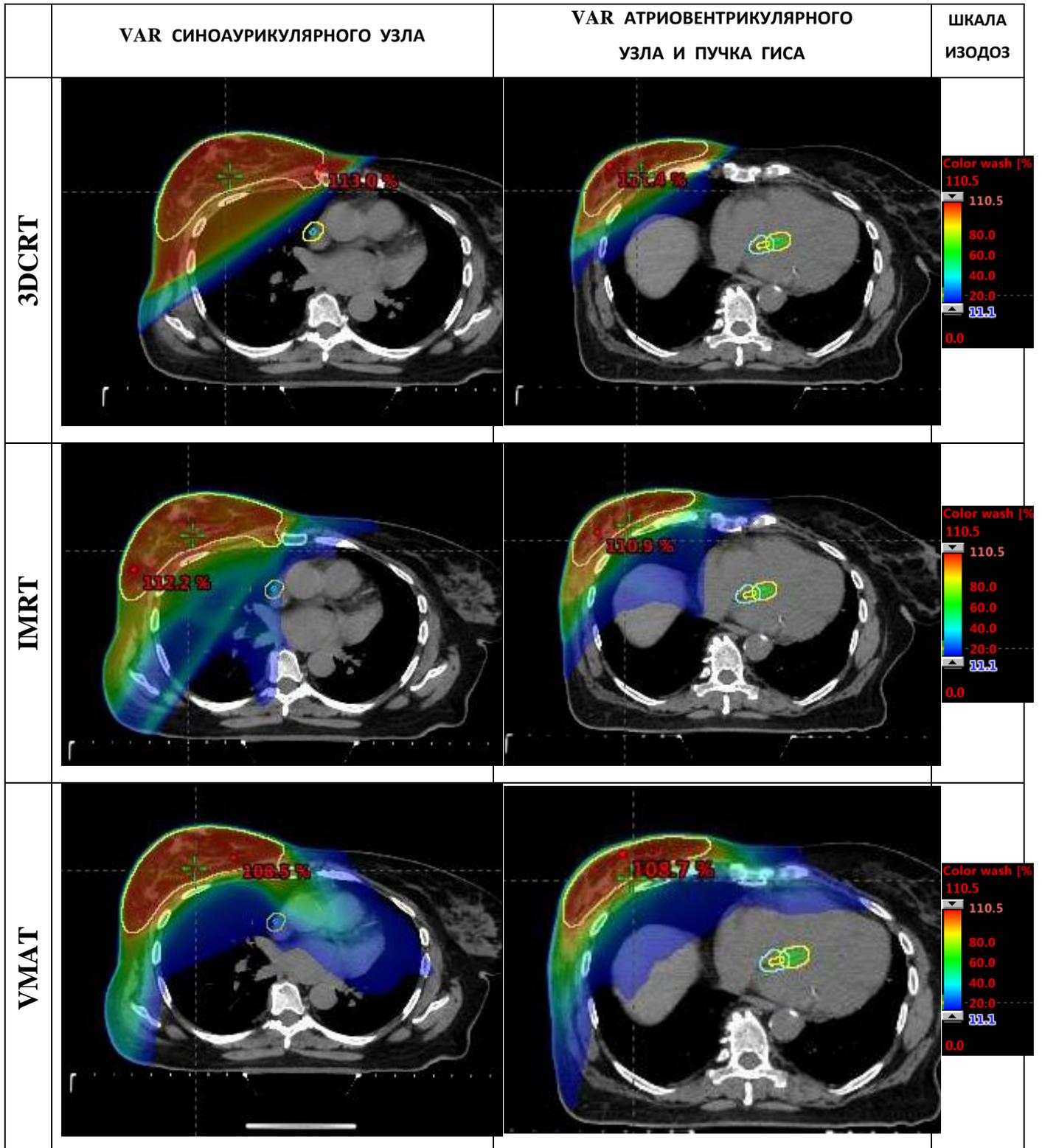
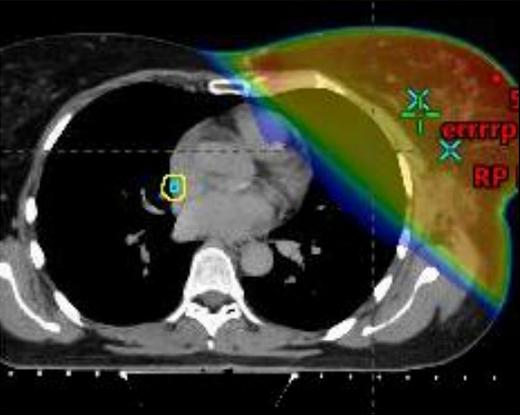
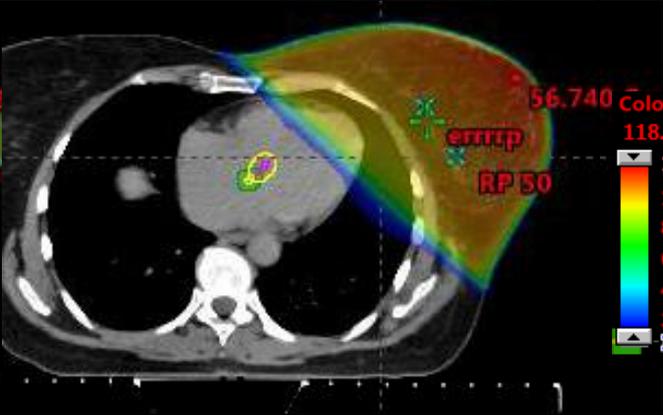
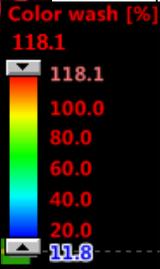
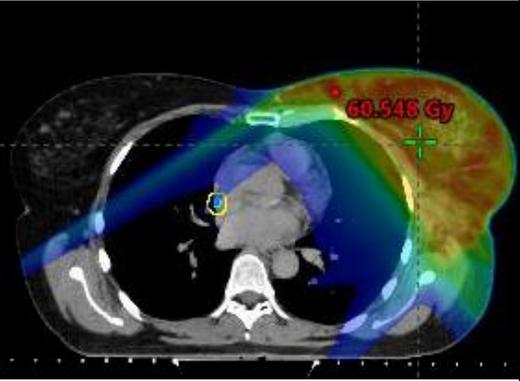
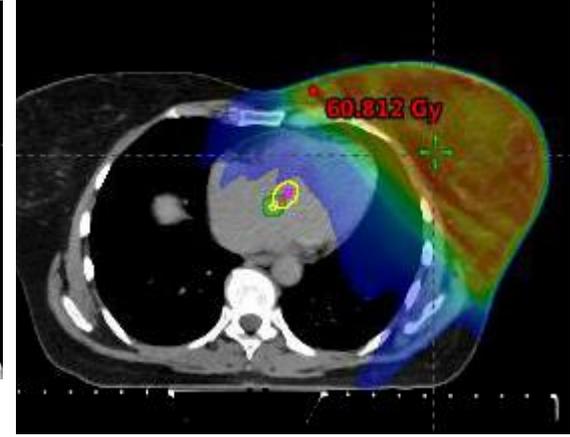
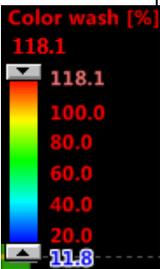
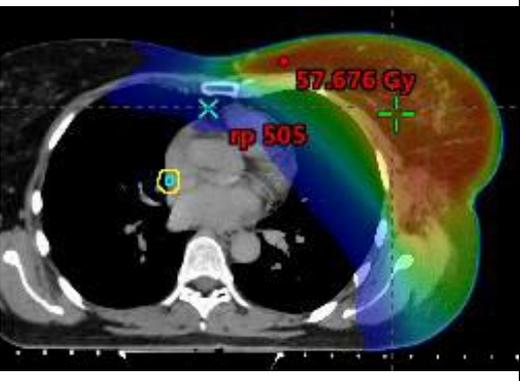
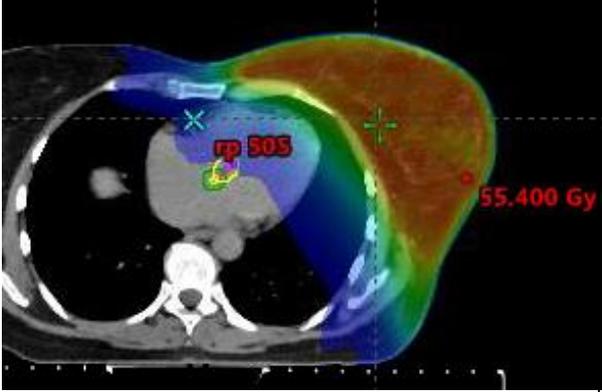
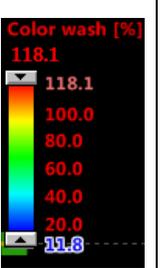


Рис. 53. Дозная нагрузка на основные элементы проводящей системы сердца при лучевом лечении рака левой молочной железы.

	VAR СИНОАУРИКУЛЯРНОГО УЗЛА	VAR АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА И ПУЧКА ГИСА	ШКАЛА ИЗОДОЗ
3DCRT			
IMRT			
VMAT			

7. 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 Dmean 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 Dmean 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 Dmean 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.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучевое лечение рака молочной железы остаётся одним из главных методов борьбы с этой социально очень значимой болезнью. Из нашего литературного обзора следует, что радиотерапия при ней имеет большую историю и постоянно совершенствуется. Совершенствование осуществляется во взаимодействии с хирургами и химиотерапевтами, с онкологами-исследователями и с производителями облучателей. На пути прогресса совершенствование лучевого лечения никогда не обходилось без клинического (врачебного) изучения дозо-объёмных характеристик тех или иных методов облучения и их влияния на результат. Оно всегда имело этапный, периодический характер и было связано с каким-либо прорывом в онкологии и в технике. Сегодня мы переживаем один из таких рывков вперёд, связанный со всеми только что перечисленными направлениями, одним из которых, опять же, является совершенная сегодняшняя аппаратная и вычислительная база радиотерапии. У нас появились ранее не виданные устройства для особо точного позиционирования больного в положение для облучения, облучатели с высочайшими сервисными характеристиками, компьютерные планирующие приложения для расчёта поглощённых доз с высокой точностью.

Наше исследование отражает определённый итог сегодняшнего этапа. При существующем у нас сейчас понимании рака молочной железы мы изучили несколько важных аспектов современного лучевого лечения. В одном диссертационном исследовании все методы не объять. Мы взяли из самого совершенного то, что к России ближе.

Пока мы делали диссертацию, число аналогичных публикаций росло, но наше исследование имеет существенные отличия. В имеющихся публикациях обычно описывается весьма ограниченное количество клинических наблюдений, вплоть до единичных. В них чаще всего за основу берётся какой-либо один метод облучения. Если описывается большее количество наблюдений и несколько

методов облучения – обычно они заимствуются из разных мест или хотя бы от разных врачей одного отделения. Часто цитируются данные из онкологических регистров, в которых нет методической и дозиметрической информации.

В наше исследование вошло 125 больных с односторонним раком молочной железы, прошедших через одни и те же руки, через одну и ту же идеологию. Дополнительным вкладом стало изучение 9 больных с двусторонним одновременным раком молочных желёз, что по числу наблюдений этой редкой разновидности болезни сопоставимо с наибольшими мировыми выборками. Нашему отделению всего пять лет и оснащалось оно по последнему слову радиотерапевтической техники.

Мы сделали выводы, которые помогут радиотерапевтам быстро ориентироваться в правильном выборе современных методов облучения. Это одна из практических заслуг диссертации на сегодняшний день, но мы внесли вклад и в будущее нашей специальности. Мы изучили особенности распространения в теле больного низких доз ионизирующего излучения в отдалении от мишени в масштабе, до этого никем не охватывавшемся. Сегодня до конца не ясно, какую роль это сыграет, необходимость такого исследования не так давно провозглашена мировым сообществом радиотерапевтов и медицинских физиков в лице Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU). Мы впервые поставили задачу исследовать дозовые нагрузки на проводящую систему сердца и подошли к её решению. Да, эта часть исследования в силу специфических трудностей далека от окончательных выводов, но проблема названа, пути к её решению в будущем нами обозначены.

Одним из продуктов работы над диссертацией стал выпуск нами методического пособия по лучевому лечению рака молочной железы. Оно появилось через многие и многие годы после таких публикаций на русском языке, содержит часть результатов исследования, получило высокую оценку у ведущих радиотерапевтов России и пользуется авторитетом в наших практических кругах.

Исходя из сказанного, мы считаем себя в праве выразить уверенность в том, что наша научная работа, оформленная в виде диссертации на тему

«Сравнительное изучение современных методов радиотерапии рака молочной железы», вместе с изданным пособием для наших коллег «Лучевое лечение рака молочной железы» своевременны, практически полезны, вносят современный вклад в улучшение результатов лечения одной из самых частых злокачественных болезней женщин и закладывает одну из основ для изучения результатов сегодняшнего лечения в будущем.

9. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для выработки правильного способа облучения пациентки при раке молочной железы необходимо предтопометрическое изучение телосложения, формы молочной железы, грудной стенки, зоны регионарного метастазирования, подлежащей лучевому воздействию и особенностей их сочетания.

Целесообразно определить в отделении фиксированный день (или часы) для проведения топометрии, в которые радиотерапевт и медицинский физик будут вместе изучать индивидуальные особенности болезни и конституции больной, вырабатывать положение для облучения, готовить укладочные устройства. Тогда дозиметрический план облучения будет делаться медицинским физиком не только по контурам в КТ-срезах, но и по натурным представлениям, что очень важно.

Для снижения кардио- и пневмотоксичности, для увеличения возможности сохранить качество и продолжительность жизни пациентки 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, при которой наблюдается наименьшая дозная нагрузка на ипсилатеральное лёгкое, на миокард и на левую переднюю нисходящую коронарную артерию (ЛПНКА), однако, особое внимание тогда надо уделять расчёту поглощённых доз основными элементами проводящей системы сердца: синоаурикулярному узлу, атриовентрикулярному узлу и пучку Гиса.

У пациенток моложе 40 лет для предотвращения избыточной кардиотоксичности и риска вторых злокачественных новообразований в контралатеральных лёгком и молочной железе при лечении рака правой молочной железы не зависимо от объёма лечения и объёма хирургического вмешательства следует склоняться к использованию 3DCRT в наиболее современных её вариантах (увеличенное количество полей, некопланарность и т.д.).

Несколько рекомендаций являются результатом научного анализа литературы, согласующегося с нашими наблюдениями. У пациенток с бочкообразной грудью тангенциальные пучки захватывают больше лёгкого [124]. Облучение не удалённой молочной железы вместе с парастермальными лимфатическими узлами можно вести так называемыми тангенциальными полями разной ширины в разных их местах в кранио-каудальном направлении. Это дозиметрически выгоднее, чем облучение железы тангенциальными фотонными, а парастермальной зоны электронным пучками, и технически проще. Для облучения крупных тел рекомендуется IMRT [148]. Значение исследуемой нами низкодозной ванны в практической радиационной онкологии ещё не в полной мере оценено. Даже Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям, вводя в своём 83-м докладе новый объём в лучевой терапии – remaining volume at risk, - говорит от том, что это закладка для будущих выводов. Однако, уже сегодня известно, что у женщин моложе 40 лет, получивших 1,0 Гр на противоположную молочную железу, возрастает риск возникновения в ней второго первичного рака [157]. По данным авторов этот риск обратно пропорционален возрасту и дозозависим. Поэтому Steeves R., al., [155,156] предлагают не только для снижения вклада рассеянного излучения в облучение противоположной молочной железы, но и для снижения дозы, приходящейся на ипсилатеральное лёгкое, использовать обозначенный ими как датский метод сочетанного облучения (фотонного и электронного). Детали этого метода, представленного как датско-шведский, изложены в статье Schechter N., et al. [142].

В современной радиотерапии рака молочной железы следует оценивать поглощённую дозу в PRV проводящей системы сердца, особенно в синоатриальном узле при правостороннем облучении и в атриовентрикулярном узле и в пучке Гиса при левостороннем. Не видимые на нативной КТ синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и пучок Гиса надо оконтуривать, как зону их должного расположения согласно описаниям в руководстве по нормальной анатомии В.И. Тонкова [20] и в анатомическом атласе Р.Д. Синельникова [13]. Помощь может оказать предварительное изучение специализированных работы по определению

компонентов проводящей системы сердца на компьютерных томограммах Saremi F. et al., (2009), Malik S., (2015), Stefenson R. et al., (2017); Stefenson R. et al., (2018).

Для более уверенной ориентировки в ангиографической картине топометрической КТ её можно делать с внутривенным контрастированием, но это приводит к ошибочной работе расчётных алгоритмов планирующих систем. Для компенсации названного противоречия рекомендуется при топометрии по возможности делать сразу две КТ одну за другой: первую нативную, вторую с внутривенным контрастированием. По контрастированным изображениям вырабатывают контуры PRV для проводящей системы сердца, которые затем переносятся методом наложения на срезы нативной КТ, которая пойдёт к медицинским физикам для планирования облучения.

10. БЛАГОДАРНОСТИ

Медицинский труд всегда коллективный. Так же и в выработке темы научного исследования, в его проведении и в написании диссертаций в медицине всегда принимает участие множество людей. Теперь, когда труд закончен, я, автор рукописи, с удовольствием благодарю за помощь:

- Российскую Медицинскую Академию непрерывного профессионального образования и её кафедру радиотерапии и радиологии во главе с профессором Кижяевым Е.В. за любезно предоставленную мне возможность всесторонней подготовки к защите диссертации, за научную и методическую поддержку, за возможность защиты на высоком диссертационном совете Академии;

- Европейский Медицинский Центр за представление мне возможности плодотворно трудиться на благо больного человека и за возможность проводить научные исследования на самой передовой научно-технической базе;

- своего научного руководителя профессора кафедры радиотерапии и радиологии РМАНПО д.м.н. Столбового А.В. за учёбу, дружеское наставничество и всестороннюю поддержку в работе над диссертацией;

- наших РТТ - профессионалов высокого класса, которые могут самостоятельно «за один подход» изготовить фиксирующее устройство, сделать КТ-топометрию с заполнением технологической карты, отправить DICOM-файл физикам и, получив расчёты, провести радиотерапевтическую процедуру;

- наших врачей, за всегда истинно товарищеское участие в моём деле; здесь обязан особенно отметить нашего радиотерапевта к.м.н. Шонус Д.Х., которая посвятила для помощи мне особенно много личного времени и сил и без которой эта работа ещё долго была бы на уровне черновика;

- наших медицинских физиков, плечом к плечу с которыми мы лечили своих больных, за помощь словом и делом в науке и практике;

- заместителя директора по административным делам АО «Европейский Медицинский Центр» П.С. Истамилону за всестороннюю помощь, понимание и отзывчивость;

- мы благодарны всем, кто с пониманием отнёсся к нашей работе и помог нам, сам того не замечая, словом, делом, улыбкой.

11. ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко А.В. Сравнение лучевой нагрузки на критические органы различных методик конформной лучевой терапии при левосторонней локализации рака молочной железы. автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.01.13/Бондаренко Анна Владимировна - Санкт-Петербург. - 2017. – 20 с.
2. Бондаренко А.В., Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Корытов О.В., Муравник Е.М. Результаты сравнения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию при разных вариантах облучения рака молочной железы. //Опухоли женской репродуктивной системы.. - 2016. – Т.12, № 3. - С. 10-16.
3. Деньгина Н.В. Важнейшие события в онкологии в 2013 г. Лучевая терапия: в фокусе - рак молочной железы/Н.В. Деньгина //Практическая онкология. . - 2014. – Т. 15, № 57..
4. Деньгина Н.В., Родионов В.В. Лучевая терапия операбельного рака молочной железы после радикальной мастэктомии: Что? Где? Когда?// Практическая онкология. . – 2010.- Т 10, № 4. С. 221-227.
5. Жданова И.В., Кузнецова Е.В., Михайлов А.В., Иофин А.И., Быков А.Н., Зиятдинов Д.Ж. Лучевое поражение клапанного аппарата сердца. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.. - 2016. - №4..
<https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1->
6. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В., Старинского Г.В., Петровой Г.В. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена.- 2017. - 250 с. электронный ресурс
[http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf].
7. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство.-University press, Cambridge.-2000.- С.25, 47
8. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) Редакторы русского перевода: проф. С. А.

- Тюляндин, к.м.н. Д. А. Носов; проф. Н. И. Переводчикова, — М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010.— С.436 .
9. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. Давыдова М.И.- М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. – С.307-336.
10. Рак молочной железы. Жукова Л.Г., Зикиряходжаев А.Д., Королева И.А. и др.// Клинические рекомендации. - М.: Издательская группа РОНЦ, 2017.
11. Сергоманова, Н. Н. Постлучевые изменения сердечно-сосудистой системы при комплексном лечении рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / Сергоманова Наталья Николаевна // Москва.- 2005. – 22 с. Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litserg_v5.htm
12. Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М. Отдалённые результаты комплексного лечения больных раком молочной железы с использованием различного объема адъювантной лучевой терапии. // Сибирский онкологический журнал.. - 2013. - №2. - С. 30-35.
13. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека.-4-е изд., перераб. и доп.- Медицина, М.: 1973.-Т.2.-с.253-254.
14. Скрынник Е.Б. Изменения качества жизни в процессе и после комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы: автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.19.- Москва, 1998.- 37 с.: ил. РГБ ОД, 99-4/2430-6
15. Состояние онкологической помощи населению России в 2012г. под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. - М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013.
16. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г. под ред. Каприна А.Д, Старинского В.В., Петровой Г.В. - М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
17. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016.

18. Старцева Ж.А., Великая В.В., Симонов К.А., Мусабаяева Л.И. Послеоперационная лучевая терапия как метод профилактики местных рецидивов рака молочной железы. // Радиация и риск. - 2013. - №22. –Т.3. - С. 72-79.
19. Столбовой А.В. Лучевое лечение рака молочной железы: методическое пособие для радиотерапевтов.//Столбовой А.В., Шонус Д.Х., Салим (Ислим) Н. . Медицинская Школа Европейского медицинского центра. М., 2019.-141 с.
20. Тонков В.Н. Учебник нормальной анатомии человека / В.Н. Тонков // – М.: Книга по Требованию, 2013. – 782 с.
21. Трофимова, О.П. Радиационно-индуцированные повреждения легких у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения / О.П. Трофимова, С.И. Ткачев, С.М. Иванов и др. // Современная онкология.–2015.–Т.17.-1.-С. 39-43.
22. Факторы время-доза-фракционирование и их использование в лучевой терапии злокачественных опухолей. Методические рекомендации.-3е изд.-М.: МЗ СССР, ЦОЛИУВ.-1990.-37 с.
23. Хмелевский Е.В. "Лучевая терапия при раке молочной железы"// в кн.: Маммология: национальное руководство. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 560 с.
24. Хофер М. Компьютерная томография. Базовое руководство.. - 3-е изд. : пер. с англ. - Медицинская литература, 2011. - 232 с.
25. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy // J Clin Oncol. -2011. - V.29. N. 21. P. 2852–2858.
26. Alongi F, Ricchetti F, Fiorentino A, Gori S (2014) Postoperative breast radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy: which uncertainties still remain? // Tumori .-2014. - V.100. N.5.-P. e212–e213.
27. Arsene-Henry A., Fourquet A., Kirova Y. Evolution of radiation techniques in the treatment of breast cancer (BC) patients: From 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to

- intensity-modulated RT (IMRT) using Helical Tomotherapy (HT)//Radiotherapy and Oncology.-2017.-V.124. Iss.2. P.333–334.
28. Back M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer.//Clin Oncol (R Coll RADIOL). – 2004. – V.16. P.12–16.
 29. Baclesse, F. Five-year results in 431 breast cancers treated solely by roentgen rays. //Ann. Surg. – 1965. - V.161. P.103–104.
 30. Bentel G., Marks L., Hardenbergh P. et al. Variability of the location of internal mammary vessels and glandular tissue in breast cancer patients undergoing routine CT-based treatment planning//Int. J. radiation oncology, biol. Phys.-1999.- V.44. N.5. P. 1017-1025.
 31. Buijsen J., Jager J.J., Bovendeerd J. et al. Prone breast irradiation for pendulous breasts. // Radiother Oncol. – 2007. – V.82. N.3. P.337–40.
 32. Campana F., Kirova Y., Rosenwald J. et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: A technique to prevent lung and heart irradiation//Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.-2005.-V. 61. N.5 P. 1348–1354.
 33. Capezzali G., M. Kirova Y., Costa T. et al. Left breast cancer treated in isocentric lateral decubitus (ILD) position: an alternative technique sparing organs at risk (OAR)//Global Journal of Breast Cancer Research.-2013.-V., N2. P. 53-57.
 34. Chang J., Byun H., Kim J. et al. Three-dimensional analysis of patterns of locoregional recurrence after treatment in breast cancer patients: Validation of the ESTRO consensus guideline on target volume // Radiotherapy and Oncology.-2017.- V.122. Iss.1. P.24–29.
 35. Clarke M., Collins R., Darby S. 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 randomized trials // Lancet.-2005.- V.366. Iss. 9503. P.2087–106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7
 36. Cuzick J., Stewart H., Peto R. et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. In: Scheurlen H., Kay R., Baum M. (Eds.) Cancer

- Clinical Trials. Recent Results in Cancer Research. //Springer, Berlin, Heidelberg -1988. - V.111. P.108-129.
37. 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. //Lancet. – 2011.- Vol.378.-P. 1707–1716.
38. Darby S.C., Cutter D.J.,Boerma M., et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2010 March 1. –V.76. N.3. P. 656–665. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
39. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer.//New Engl J Med.-2013. –Vol.368. Supl. 11.-P.987–98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825
40. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. Long term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries // Lancet. Oncol. –2005, Aug. – Vol.6 (8). P.557- 565
41. De Gonzalez B., Curtis R, Gilbert E. et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries//Br J Cancer.-2010/-2009.-Vol.102. N.1. P.220-226.
42. Deseyne P., Speleers B., De Neve W. et al. Whole breast and regional nodal irradiation in prone versus supine position in left sided breast cancer//Radiation Oncology.-2017. - V.12. N.1. P.89-101. DOI 10.1186/s13014-017-0828-6
43. Donovan E, Bleakley N, Denholm E et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy.//Radiother Oncol. - 2007 Mar. – V.82 N.3. P. 254-64. Epub 2007 Jan 16. doi:10.1016/j.radonc.2006.12.008
44. Dragun AE, Huang B, Gupta S et al. One decade later: trends and disparities in the application of post-mastectomy radiotherapy since the release of the American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 Aug - V.1. N. 83. Iss. 5. P.591-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.002.

45. Duane F., Aznar M., Bartlett F. et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy//Radiotherapy and Oncology. -2017. - V.122. Iss.3. P. 416-422. doi: 10.1016/j.radonc.2017.01.008.
46. Dumane V., Lazarev S., Sheu R-D. et al. Optimizing treatment positioning to achieve better heart sparing in a left-sided, whole-breast irradiation//Appl Rad Oncol.- 2016.-V.5. N.2. P.22-26.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on longterm survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials.// Lancet. -2000 May 20 – V. 355. Iss. 9217. P. 1757-70.
48. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), 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.//Lancet. – 2014. - V.383. Iss. 9935 P.2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
49. Fajardo Luis Felipe. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. //Acta Oncologica. – 2005. - Vol.4,N.1.-P. 13-22, DOI: 10.1080/02841860510007440
50. Feng M., Moran J.M., Koelling T. et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2011. – V.79 N.1. P.10–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.058.
51. Fiorentino A, Mazzola R, Naccarato S et al. Synchronous bilateral breast cancer irradiation: clinical and dosimetrical issues using volumetric modulated arc therapy and simultaneous integrated boost. // Radiol Med.-2017.-Vol.122,N6.-p.646-471.
52. Fiorentino A, Mazzola R, Ricchetti F et al. Intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in early breast cancer irradiation. Report of feasibility and preliminary toxicity. // Cancer Radiother – 2015. - Vol. 19,N.5. P.289–294
53. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.//N Engl J Med. - 2002. – Vol.347,N.16. P.1233–41. doi: 10.1056/NEJMoa022152.

54. Fisher J, Scott C, Stevens R, et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* – 2000. – Vol.48. P.1307–10.
55. Fletcher GH, McNeese MD, Oswald MJ. Long range results for breast cancer patients treated by radical mastectomy and postoperative radiation without adjuvant chemotherapy: An update.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 1989. - Vol.17,N.1.-P.11-14.
56. Formenti S., DeWyngaert J., et al., Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy//*JAMA*.-2012.- Vol.308. N. P. 861-863.
57. Fourquet A., Campana F., Rosenwald J-C., Vilcoq J. Breast irradiation in the lateral decubitus position: technique of the Institut Curie//*Radiotherapy and Oncology*.- 1991.-Vol.22. Iss.4. P.261-265.
58. Franco P, Migliaccio F, Torielli P et al. Bilateral breast radiation delivered with static angle tomotherapy (TomoDirect): clinical feasibility and dosimetric results of a single patient.// *Tumori*. – 2015. - Vol. 101,N.1.-P. e4–e8.
59. Freedman G. and Lin L. Cardiac sparing radiation therapy for breast cancer//*Applied radiation oncology*. -2016 September. P.6-11.
60. Freedman GM, Anderson PR, Li J et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) decreases acute skin toxicity for women receiving radiation for breast cancer. // *Am J Clin Oncol*. - 2006 Feb. – V.29. N.1. P. 66-70
doi:10.1097/01.coc.0000197661.09628.03
61. Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist?// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. -2000 Mar. – V. 46. N.4. P.805-14.
62. Fung MC, Schultz DJ, Solin LJ. Early-stage bilateral breast cancer treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation: the University of Pennsylvania experience.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1997. - V. 38. P. 959–967.
63. Gagliardi G., Lax I., Ottolenghi A., Rutqvist L. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. //*Br J Radiol*.- 1996.- V. 69. Iss.825. P.839-846.

64. Gagliardi, G. Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer / G. Gagliardi, I. Lax, S. Söderström et al.//Radiother Oncol.–1998.–Vol. 46, №1.–P. 63-71.
65. Gebiski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. J Natl Cancer Inst. 2006 Jan 4;98(1):26-38 doi:10.1093/jnci/djj002
66. Gentilini O., Botteri E., Leonardi M. et al. Ipsilateral axillary recurrence after breast conservative surgery: the protective effect of whole breast radiotherapy.// Radiotherapy and Oncology. -2017. - V.122. Iss.1. P.37–44.
67. Glatstein E. Intensity-modulated radiation therapy: the inverse, the converse, and the perverse. //Semin Radiat Oncol. - 2002 Jul. - V.12. N.3. P.272-81. doi:10.1053/srao.2002.32433
68. Goodman LR: The Beatles, the Nobel Prize, and CT scanning of the chest. // Radiol Clin North Am. – 2010. - V.48. P.1-7.
69. Grills I.S., Kestin L.L., Goldstein N. et al. Risk factors for regional nodal failure after breast conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. // Int. J. Radiat . Oncol. Biol. Phys. – 2003. – V.56. P.658- 670.
70. Grubbe E.H. Priority in the therapeutic use of XRays. // Radiology. – 1933. – P. 156-162.
71. Guang-Pei Chena, Feng Liua, Julia Whiteb, Frank A. Vicinic, Gary M. Freedmand, Douglas W. Arthure, and X. Allen Li. A planning comparison of seven irradiation options allowed in RTOG 1005 for early stage breast cancer//Med Dosim. – 2015. – V.40. N.1. P.21–25. doi:10.1016/j.meddos.2014.06.007
72. Haagensen C.D., Stout A.P. Carcinoma of the Breast. II—Criteria of Operability. //Ann Surg. - 1943 Dec. – V. 118. N. 6. P. 1032–1051.
73. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. //Ann Surg. - 1907 Jul. – V. 46. N.1. P.1–19.
74. Harris, E. R. Cardiac Mortality and Morbidity After Breast Cancer Treatment / E. R. Harris//Cancer Control.–2008.–V.15. N.2. P.120-129.

75. Hayden A.J., Rains M., Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. // *J Med Imaging Radiat Oncol.* - 2012. – V.56. N.4. P.464–72. doi: 10.1111/j.1754-9485.2012.02405.
76. Helal A., Omar A. Homogeneity Index: Effective tool for evaluation of 3DCRT. // *Pan Arab Journal of Oncology.*-2015. - V.8. N.2. P.20-23.
77. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T et al. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. // *Cancer.* – 2000. - V. 88. P.2739–2750.
78. Huang Y-J., Huang T., Lin F. et al. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. // *Journal of Thoracic Oncology.* -2017. - V.12. N. 5. P.782-790.
79. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. // *N Engl J Med.* - 2004 Sep 2. – V.351. N.10. P. 971-7.
80. Jagsi R., Griffith K.A., Boike T.P., et al. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule. Comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. // *JAMA Oncol.* – 2015.- doi:10.1001/jamaoncol.2015.2590
81. Jie Lee J., Hua K-L., Hsu S-M. et al. Development of delineation for the left anterior descending coronary artery region in left breast cancer radiotherapy: An optimized organ at risk. // *Radiotherapy and Oncology.*-2017. - V.122. Iss.3. P.423-430. doi: 10.1016/j.radonc.2016.12.029.
82. Jin G-H., Chen L-X., Den X-W. et al. A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, filed-in-filed, tangential-IMRT, multi-beam IMRT and VMAT. // *Radiation Oncology.*-2013.-<https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-89>
83. Johansen S, Cozzi L, Olsen DR. A planning comparison of dose patterns in organs at risk and predicted risk for radiation induced malignancy in the contralateral breast following radiation therapy of primary breast using conventional, IMRT and volumetric

- modulated arc treatment techniques. //Acta Oncol. – 2009. – V. 48. P. 495-503. doi: 10.1080/02841860802657227.
84. Jones H. A., Antonini N., Hart A. A. M. et al. Impact of pathologic characteristic on local relapse after breast conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost vs no boost trial.// J. Clin. Oncol. -2009.- V.27. P. 4939–4947
85. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, - 2010.- V. 10. Iss. 1. P. NP. <https://doi.org/10.1093/jicru/10.1.Report83>
86. Journy N., Mansouri I., Allodji R. et al. Volume effects of radiotherapy on the risk of second primary cancers: A systematic review of clinical and epidemiological studies//Radiotherapy and oncology.-2019.- V.131. P.150–159.
87. Kataria T., Sharma K., Subramani V. et al. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments // J Med Phys.-2012.-Vol.37,N4.-P.207–213.
88. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy//Int J Radiat Oncol Biol Phys.-2001.-Vol.50.-p.735-742,
89. Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC, et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2000. – V.48. P.1559-68.
90. Kim J., Chu F., Hilaris B. The influence of dose fractionation on acute and late reactions in patients with postoperative radiotherapy for carcinoma of the breast//Cancer - 1975. - V.35. N.6. P.1583-1586.
91. Kim S.J., Lee M.J., Youn S.M. Radiation therapy of synchronous bilateral breast carcinoma (SBBC) using multiple techniques.// Med. Dosim. - 2018. – V.43. N.1, P.55–68. doi: 10.1016/j.meddos.2017.08.003.
92. Kirby A.M., Evans P.M., Donovan E.M. et al. Prone versus supine positioning for whole and partial breast radiotherapy: a comparison of non-target tissue dosimetry. // Radiother Oncol. – 2010. – V.96. N.2. P.178–84. doi: 10.1016/j.radonc.2010.05.014.
93. Kiricuta IC, Gotz U, Schwab F, et al. Target volume definition and target conformal irradiation technique for breast cancer patients //Acta Oncol.–2000. – P. 39-36.

94. Korreman S.S., Pederson A.N., Aarup L.R. et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol.65,N5.-P. 1375–1380. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.046.
95. Koukourakis M.I., Tsoutsou P.G., Abatzoglou I.M. et al. Hypofractionated and accelerated radiotherapy with subcutaneous amifostine cytoprotection as short adjuvant regimen after breast-conserving surgery: interim report. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2009 Jul 15. - V.74. N.4. P.1173-80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.016.
96. Kunkler I. Abstract #S2-01. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; Dec. 10-14, 2013; San Antonio.
97. Kurtz J. for the EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. EUSOMA Guidelines. // *Eur J Cancer.* – 2002 Oct. – V.38. N.15. P.1961-74.
98. Landberg T., Chavaudra J., Dobbs J. et al. ICRU Report 50.// *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements.* – 1993.- V. os26. Iss.1. P. NP. <https://doi.org/10.1093/jicru/os26.1.Report50>
99. Landberg T., Chavaudra J., Dobbs J. et al. Report 62.// *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements.* - 1999. - V. os32, Iss. 1. P. NP. <https://doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report62>
100. Levi F. Cancer risk after radiotherapy for breast cancer / F. Levi et al.//*British Journal of Cancer.*-2006.- V. 95.-P. 390–392.
101. Livi L., Meattini I., Di Cataldo V. et al. Postmastectomy radiotherapy in breast cancer adjuvant treatment. //*Minerva Chir.* - 2010 Oct. – V.65. N.5. P.527-36.
102. Lymberis S.C., deWyngaert J.K., Parhar P. et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. - V.84. N.4. P.902–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.040.
103. Mcdonald MW, Godette KD, Butker EK et al. Long-term outcomes of IMRT for breast cancer: a single-institution cohort analysis.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2008. - V.72. P. 1031–1040;

104. Morgan D. Re: Ipsilateral axillary recurrence after breast conservative surgery: The protective effect of whole breast radiotherapy// *Radiotherapy and Oncology*.-2017.- V.123. Iss.2. P.337.
105. Morgan S., Yarnold J., Patterson D. The severity of late skin damage related to fraction size in women treated by radiotherapy after mastectomy//*Radiotherapy and oncology*.-1987.-V.8. Iss.4. P.315–319.
106. Morrow NV, Stepaniak C, White J, et al. Intra- and interfractional variations for prone breast irradiation: An indication for image-guided radiotherapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 2007. – V.69. P. 910-917.
107. Mukesh M., Qian W., Wilkinson J. et al. Patient reported outcome measures (PROMs) following forward planned field-in field IMRT: results from the Cambridge Breast IMRT trial//*Radiotherapy and Oncology*.-2014.- V.111. Iss.2. P.270-275.
108. Mukesh MB, Harris E, Collette S, et al. Normal tissue complication probability (NTCP) parameters for breast fibrosis: pooled results from two randomised trials. // *Radiother Oncol*. – 2013. – V.108. P.293–298.
109. Muralidhar KR, Bhudevi Soubhagya, Shabbir Ahmed. Intensity modulated radiotherapy versus volumetric modulated arc therapy in breast cancer: A comparative dosimetric analysis.// *International Journal of Cancer Therapy and Oncology*. - Received December 09, 2014. - Revised February 10, 2015. - Accepted February 17, 2015. - Published Online March 23, 2015.
110. Muren L.P., Maurstad G., Hafslund R. et al. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer.// *Radiother Oncol*. – 2002. - Vol.62,N.2.-P. 173–83.
111. NCCN Practice Guidelines in Oncology. V.III. 2012 [Electronic resource] II The National Comprehensive Cancer Network [Official website], URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
112. Nicolini G, Clivio A, Fogliata A, et al. Simultaneous integrated boost radiotherapy for bilateral breast: a treatment planning and dosimetric comparison for volumetric

- modulated arc and fixed field intensity modulated therapy.// *Radiat Oncol.* - 2009 Jul 24. – V.4. P.27. doi: 10.1186/1748-717X-4-27.
113. Nilsson G. Cardiovascular side effects of radiotherapy in breast cancer. // Uppsala University.-2012. - P. 78.
114. Offersen B., Boersma L., Kirkove C. et al., ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer// *Radiotherapy and Oncology.*-2015.-V.114. Iss.1. P.3-10.
115. Orton C. Fractionation: radiobiologic principles and clinical practice.-In: F. Khan. *Treatment planning in radiation oncology.*-2007.-2nd.-P.268-280
116. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. // *N Engl J Med.* – 1997.- V.337. P.949-955.
117. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial // *Lancet.* – 1999. - V.353. P.1641-1648.
118. Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. // *Radiother Oncol.* - 2007 Mar. – V.82. N.3. P.247-53. Epub 2007 Feb 15 doi: 10.1016/j.radonc.2007.02.001
119. Ozigit G., Gultekin M. Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. // *World J Clin Oncol.* - 2014 Aug 10. – V.5. N.3. P.425-39. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.425.
120. Paddick I. simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. // *J Neurosurg.* -2000 Dec. – V.93. Supp. 3. P.219-22.
121. Padmanabhan N, Subramanyan A, Radhakrishna S. Synchronous bilateral breast cancers. // *J Clin Diagn Res.* – 2015.- V.9.XC 05–8
122. Penninkhof J., Spadola, S., Breedveld, S. et al. . Individualized Selection of Beam Angles and Treatment Isocenter in Tangential Breast Intensity Modulated Radiation

- Therapy.// International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics. -2017. - V.98. N.2. P.447–453. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.008
123. Perez C.A. The critical need for accurate treatment planning and quality control in radiation therapy.// Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 1977. – Vol.2,N.7-8. P. 815-8.
124. Perez-Andujar A. and Klein E. Electron beam therapy dosimetry, treatment planning and techniques.-in: Halperin E. et al., (Eds.) Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology.-7th ed.//Philadelphia: Wolters Kluwer.-2018.- P. 205-229.
125. Pezner R.D., Lipsett J.A., Forell B. et al: The reverse hockey stick technique: postmastectomy radiation therapy for breast cancer patients with locally advanced tumor presentation or extensive loco-regional recurrence.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1989. – Vol. 17.-P. 191-197.
126. Pierce L.J., Butler J.B., Martel M., et al: Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: Dosimetric comparison of common techniques. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2002. – V. 52. P.1220-1230.
127. Pierce L.J., Feng M., Griffith K.A. et al., on behalf of MROQC, the Michigan Radiation Oncology Quality Consortium, Recent time trends and predictors of heart dose from breast radiotherapy in a large quality consortium of radiation oncology practices. //International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. - 2017. - doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.022.
128. Pignol J.P., Olivetto I., Rakovitch E. et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis.// J Clin Oncol. - 2008 May 1. – V.26. N.13. P.2085-92. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2488.
129. Pignol J-P., Truong P., Rakovitch E. et al. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial.//Radiotherapy and Oncology-2016.-V.121. Iss.3. P.414-419.
130. Pili G., Grimaldi L., Fidanza C. et al. Geometric and dosimetric approach to determine probability of late cardiac mortality in left tangential breast irradiation: comparison between wedged beams and field-in-field technique//Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.-2011.-V. 81. N. 3. P. 894–900. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.021

131. Pinto AC. Sexuality and breast cancer: prime time for young patients. // *J Thorac Dis.* - 2013. – V.5. Supp. 1. S81–S86. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.23
132. Poortmans P., Marsiglia H., De Las Heras M., Algara M. Clinical and technological transition in breast cancer. // *Rep Pract Oncol RADIOTHER.* - 2013. – V.18. N.6. P.345–52.
133. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: Breast cancer. // *Radiother. Oncol.* - 2007. – Vol.84,N1. P. 84–101.
134. Popescu C., Olivotto I., Beckham W., et al. Volumetric modulated arc therapy improves dose symmetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2010. – V. 76. P.287-95
135. Potters L, Steinberg M, Wallner P, Hevezi J. How one defines intensity-modulated radiation therapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2003. – V. 56. P.609-10.
136. Prado K., Starkschall G., Mohan R. Three-dimensional conformal radiation therapy.-In: F.M. Khan (ed.) *Treatment planning in radiation oncology – 2nd ed.*// Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.-2007.- P. 116-141.
137. Prosnitz R., Marks L: Radiation-induced heart disease: vigilance is still required. // *J Clin Oncol.* – 2005.-. V.23. P. 7391-7394.
138. Recht A., Edge S., Solin L. et al. Postmastectomy radiotherapy guidelines of the American Society of Clinical Oncology/ *J. Clin. Oncol.*–2001.–Vol.19,N5.-P.1539–1569.
139. Recht A., Gray R., Davidson N. et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – V. 17. P. 1689 -1700.
140. Rehammar JC et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005. // *Radiother Oncol.* – 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/i.radonc.2017.03.012>
141. ReisFilho J.S. Tutt A.N.J. Triple negative tumors: a critical review//*Histopathology.*–2008.–Vol.52.-P.108-118.

142. Schechter N., Strom E., Perkins G. et al. Immediate Breast Reconstruction can Impact Postmastectomy Irradiation. //American Journal of Clinical Oncology.-2005.- V.28. N.5. P.485–494. doi:10.1097/01.coc.0000170582.38634.b6.
143. Schubert L.K., Gondi V., Sengbusch E. et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy // Radiother Oncol. – 2011. – V.100. N.2. P.241–6. doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.004.
144. Schwentner L., Wolters R., Wischnowsky M. et al. Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: a multicentre cohort study of 5292 patients. //Breast.- 2012. – V.21. P.171–7
145. Scorsetti M., Alongi F., Fogliata A. et al. Phase I–II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments.// Radiat Oncol. – 2012. - V.7. P.145.
146. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. - 2015 Sep. – V.26. Suppl. 5. P. 8-30. doi: 10.1093/annonc/mdv298.
147. Seppälä J., Heikkilä J., Myllyoja K., Koskela K. Volumetric modulated arc therapy for synchronous bilateral whole breast irradiation – A case study.//Radiol Med. – 2017.-Vol.122,N6. P.464-471. doi: 10.1007/s11547-017-0741-y. Epub 2017 Feb 21.
148. Severin D., Connors S., Thompson H. et al. Breast radiotherapy with inclusion of internal mammary nodes: a comparison of techniques with three-dimensional planning//Int J Radiat Oncol Biol Phys.-2003.- V.55. N.3. P.633-644.
149. Shaw E, Kline R, Gillin M et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 1993 Dec 1. - V.27. N.5. P.1231-9.
150. Simbirtzeva L.P. Глава 0.1-SU.1 Breast / Cohen M. and Mitchell J.// «Cobalt-60 Teletherapy: A Compendium of International Practice by Cohen M. and Mitchell J.» P. 351-352.

151. Sioshansi S., Huber K.E., Wazer D.E. The implications of breast cancer molecular phenotype for radiation oncology //Frontiers in oncology. – 2011. – V.1. Art.12, 1 9
152. Sitaraman Balaji Subramanian KB, Thirunavukarasu M, Premkumar S. Bilateral breast irradiation using hybrid volumetric modulated arc therapy (h-VMAT) technique: a planning case report.// Cureus. – 2016. - V.8. N.12. :e914.
153. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 Sep 1. - V.81. N.1. P.59-68. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.042.
154. Smyth G., Evans P., Bamber J. et al. Non-coplanar trajectories to improve organ at risk sparing in volumetric modulated arc therapy for primary brain tumors// Radiotherapy and Oncology. – 2016. - V. 121. P. 124–131.
155. Steeves R., Paliwal B., Haney P. et al. Radiation scatter to the contralateral breast during post-mastectomy irradiation//Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.-1992.-V.24. Supp. 1. P.292.
156. Steeves, R., Phromratanapongse, P., Thomadsen et al. A practical alternative to conventional 5-field irradiation post-mastectomy for locally advanced breast cancer//Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.-1990.- V.19. Supp. 1. P.239.
157. Stovall M., Smith S., Langholz B., et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study//Int J Radiat Oncol Biol Phys.-2008.- V.72. N.4. P.1021–1030
158. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, et al: Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. //Front Oncol. -2015. – V. 5. P.39.
159. Taylor C.W., Povall J.M., McGale P. et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2008. – V.72. N.2. P.501–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.058.
160. Taylor M.E., Haffty B.G., Rabinovitch R. et al. ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology- breast.// Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2009. – V. 73. N. 4. P. 997–1002. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.080

161. Teoh M., Clark C.H., Wood K. et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice.// *Br J Radiol.* - 2011 Nov. – V.84. N.1007. P.967-96. doi: 10.1259/bjr/22373346
162. Tran A, Zhang J, Woods K, et al. Treatment planning comparison of IMPT, VMAT and 4π radiotherapy for prostate cases. // *Radiation Oncology (London, England).* – 2017. – V.12. N.10. doi:10.1186/s13014-016-0761-0
163. Valli M., Cima S., Gaudino D. et al. Skin and lung toxicity in synchronous bilateral breast cancer treated with volumetric-modulated arc radiotherapy: a mono-institutional experience // [Rep Pract Oncol Radiother.](#) – 2015.-V.20,N.5. P. 398–402. Published online 2015 Jun 15. doi: [10.1016/j.rpor.2015.05.011](#) PMID: [26549999](#)
164. Wang J, Shi M, Ling R et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial.// *Radiother Oncol.* - 2011 Aug. - V.100. N.2. P.200-4. doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.007.
165. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. // *N Engl J Med.* - 2015 Jul 23. – V.373. N.4. P.307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340.
166. Withers, H.R., Taylor, J.M.G. and Maciejewski, B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy // *Acta oncologica.*-1988.-Fasc. 2. P.131-146.
167. Wu Q., Mohan R., Morris M. et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: Dosimetric results.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*-2003.- V.56. N.2. P..573–585.
168. [Wu S.](#), [Tam M.](#), [Vega R.](#) et al. The effect of breast irradiation on cardiac disease in women enrolled on BCIRG-001 at 10 year follow-up // [Int J Radiat Oncol Biol Phys.](#) - 2017 Nov 1. - V. 99. Iss. 3. P. 541 - 548 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.018)/
169. Xie L., Lin C., Zhang H., Bao X. Second malignancy in young early-stage breast cancer patients with modern radiotherapy: A long-term population-based study (A STROBE-compliant study)//*Medicine.*-2018.- Vol.97,N.17. P.1-8.

170. Yamauchi C, Mitsumori M, Nagata Y et al. Bilateral breast-conserving therapy for bilateral breast cancer: results and consideration of radiation technique. // *Breast Cancer*. - 2005. - V. 12. P.135–139
171. Yin Y., Chen J., Sun T. et al. Dosimetric research on intensity-modulated arc radiotherapy planning for left breast cancer after breast-preservation surgery. // *Med Dosim*. -2012. – V.37. N.3. P.287–92. doi: 10.1016/j.meddos.2011.11.001.
172. Yoon M., Park S., Shin D. et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram. // *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. - 2007. - Vol.8. N. 2. P.9-17.
173. Zhang W., Becciolini A., Biggeri A. et al. Second malignancies in breast cancer patients following radiotherapy: a study in Florence, Italy. // *Breast Cancer Res*. -2011. - Vol.4. N.13. P.1-9.
174. Koshy M., Zhang D., Naqvi S., Liu B., Mohiuddin M. A novel technique for post-mastectomy breast irradiation utilising non-coplanar intensity-modulated radiation therapy. // *The British Journal of Radiology* - 2010 - Vol. 83, N.994-p.874–881.
175. Moorthy S., Murthy P., Majumdar S., Hateer H., Mohan R., V. Ramanathan V. Dosimetric characteristics of IMRT versus 3DCRT for intact breast irradiation with simultaneous integrated boost // *Austral-Asian Journal of Cancer*. -2012. - Vol.11, No.3. - p.221-230.
176. Kundrát P., Remmele J., Rennau H., Sebb S., Simonetto C., Eidemüller M., Wolf U., Hildebrandt G. Minimum breast distance largely explains individual variability in doses to contralateral breast from breast-cancer radiotherapy // *Radiother Oncol*. -2019. - Vol.131, p.186-191.
177. Dumane V., Ohri N., Green S. Volumetric-modulated arc therapy improved heart and lung sparing for a left-sided chest wall and regional nodal irradiation case. // *Appl Rad Oncol*. -2017. - Vol.6, N3. - p.28-36.
178. Трофимова О.П., Ткачѐв С.И., Хайленко В.А., Кубасова И.Ю. Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных ранним раком молочной железы – что изменилось? // *Вестник РГМУ*. -2013, №2. - с.53-56.

179. Malik S., Kwan D., Shah A., Hsu J. The right atrium: gateway to the heart--anatomic and pathologic imaging findings // *Radiographics*.-2015.-Vol.35,N1.-p.14-31. doi: 10.1148/rg.351130010
180. Saremi F., Torrone M., Yshar N. Cardiac conduction system: delineation of anatomic landmarks with multidetector CT//*Indian pacing and electrophysiology journal*.-2009.-vol. 9,N.-p.318-333.
181. Stephenson, R.S., Atkinson, A., Kottas, P. et al. High resolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical modeling. // *Sci. Rep*.-2017.-vol.7,N7188.-p.1-13.
182. Stephenson R., Jones C., Guerrero R., Zhao J., Anderson R., Jarvis J. High-Resolution Contrast-Enhanced Micro-Computed Tomography to Identify the Cardiac Conduction System in Congenitally Malformed Hearts// *JACC: Cardiovascular Imaging*.-2018.-Vol. 11, Iss. 11.-p.1706-1712/ DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.05.016
183. Rehman J., Taylor R., Isa M., Afzal M., Chow J., Ibbot G. Evaluations of secondary cancer risk in spine radiotherapy using 3DCRT, IMRT, and VMAT: A phantom study // *Medical Dosimetry*.-2015.-Vol.40,N1.-p.70–75.
184. Hall E.; Wu C. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT // *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys*.-2003.-vol.56,N1.-p.-83–88.
185. Hall, E.J.; Kaplan, H.S. Distinguished Scientist Award 2003. The crooked shall be made straight; dose-response relationships for carcinogenesis // *Int. J. Radiat. Biol*.-2004.-vol.80,iss.5.-p.327–337.
186. Xu X., Bednarz B., Paganetti, H. et al. A review of dosimetry studies on external beam radiation treatment with respect to second cancer induction // *Phys. Med. Biol*.-2008.-vol.53N13.-p.193–241.
187. A Phase III Trial of Accelerated Whole Breast Irradiation with Hypofractionation Plus Concurrent Boost Versus Standard Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost For Early-Stage Breast Cancer (NRG ONCOLOGY RTOG 1005). Available from: <https://www.ctsu.org>.

12. ПРИЛОЖЕНИЕ

12.1. Список иллюстративного материала

Рис. 1. Двумерное (2D) планирование облучения. Из «Cobalt-60 Teletherapy: A Compendium of International Practice by Cohen M. and Mitchell J.» Глава 0.1-SU.1 Breast, написанная профессором Ленинградского Центрального института рентгенологии и радиологии Симбирцевой Л.П. с.351-352 (L.P. Simbirtzeva). Стр. 21.

Рис. 2. Схематическое представление трёхмерного (3D) дозиметрического планирования облучения при левостороннем раке молочной железы. Стр. 22.

Рис. 3. Пример IMRT в отделении лучевой терапии Европейского медицинского центра. Стр. 23.

Рис. 4. Схематическое представление о VMAT или RapidArc, как преобразование статического IMRT в ротационный вид облучения на современной методической базе. Стр. 24.

Рис. 5. Из статьи Pili G. et al., (2011) [34]. Использование индивидуальных геометрических показателей пациентки для планирования облучения. Стр. 26.

Рис. 6. Использование индивидуальных геометрических показателей пациентки для планирования облучения. Из статьи Pili G. et al. Стр. 27.

Рис. 7. Различия в объёмах и положении мишени (PTV) в зависимости от необходимости облучения разных зон регионарного метастазирования. Стр. 35.

Рис. 8. Изменения поперечного сечения PTV (розовая заливка), грудной клетки и внутренних органов при облучении молочной железы. Стр. 36.

Рис. 9. Сморщивание железы, телеангиэктазии, твёрдый фиброз дермы, атрофия сальных желёз, потеря кожных фолликулов и выпадение волос, атрофия кожи, сухость, развившиеся после облучения. Стр. 37.

Рис. 10. Ранний радиоэпидермит в надключичной, стеральной и инфрамаммарной областях, в соске и гиперпигментация кожи со сморщиванием железы. Стр. 37.

Рис. 11. Выраженный радиодерматит на молочной железе, в надключичной и подмышечной областях, в надплечье и над лопаткой. Итог стечения множества неблагоприятных факторов в лечении, доказывающий необходимость совершенствования и внедрения практических рекомендаций. Стр 38.

Рис. 12. Смертельный диффузный миокардиофиброз через несколько лет после лучевого лечения ходжкинской лимфомы и левая коронарная артерия пятнадцатилетнего мальчика, умершего от обширного инфаркта миокарда через 16 месяцев после мантиевидного облучения по поводу лимфомы Ходжкина. Из Sarah C. et al., 2005. Стр. 51.

Рис. 13. Распределение поглощённой доз ионизирующего излучения по сегментам коронарных артерий. Из диссертации Г. Нилссона. Стр. 68.

Рис. 14. Коронарограмма, наложенная на компьютерную томограмму сердца. Из диссертации Г. Нилссона. Стр. 69.

Рис. 15. Распределение пациенток по возрасту. Стр. 75.

Рис. 16. Распределение пациенток по клинико-анатомическим группам/стадиям заболевания. Стр. 76.

Рис. 17. Диаграмма. Распределение пациенток по клинико-анатомическим группам/стадиям заболевания. Стр. 77.

Рис. 18. Распределение пациенток по результатам TNM стадирования. Стр.78.

Рис. 19. Распределение пациенток по объёму облучения. Стр. 79.

Рис. 20. Распределение пациенток по патоморфологическому диагнозу. Морфологическую основу составляет инвазивный протоковый рак. Стр. 79.

Рис. 21. Технологическая карта для укладки на BreastBoard. Стр. 82.

Рис. 22. Технологическая карта для SoftTouch. Стр. 83.

Рис. 23. Breast Board и пациентка на нём перед КТ-топометрией. Стр. 84.

Рис. 24. Подставка под колени (SoftTouch™ Knee Wedge) и стопы (Foot Block). Стр. 85.

Рис. 25. Вакуумный матрас и пациентка на нём во время сеанса облучения. Стр. 86.

Рис. 26. Фрагмент №1 процедурной карты. Стр. 87.

Рис. 27. Фрагмент №2 процедурной карты. Стр. 88.

Рис. 28. Схематическое представление 3D-планирования при левостороннем раке молочной железы. Стр. 90.

Рис. 29. Облучение левой молочной железы методом IMRT шестью фигурными статическими пучками. Стр. 91.

Рис. 30. Лечение рака левой молочной железы методом VMAT двумя дугами. Стр. 92.

Рис. 31. Облучение левой молочной железы методом VMAT четырьмя дугами. Стр. 92.

Рис. 32. Примеры распределения предписанной дозы. Гистограмма доза-объём. Сверху вниз: 3DCRT, IMRT и VMAT. Стр. 102.

Рис. 33. Расположение проводящей системы сердца. Стр. 102.

Рис. 34. Типичные примеры распределения предписанной дозы и так называемой низкодозной ванны (low-dose bath) при 3DCRT. Стр. 111.

Рис. 35. Типичные примеры распределения предписанной дозы и так называемой низкодозной ванны (low-dose bath) при IMRT. Стр. 113.

Рис. 36. Типичные примеры распределения предписанной дозы и так называемой низкодозной ванны (low-dose bath) при VMAT. Стр. 115.

Рис. 37. Сравнительная группировка LDB для исследуемых методов облучения. Стр. 116.

Рис. 38. Примеры распределения предписанной дозы при лечении методом 3DCRT. Лечебный план и ГДО. Стр. 124.

Рис. 39. Примеры распределения предписанной дозы при лечении методом IMRT. Лечебный план и ГДО. Стр. 125.

Рис. 40. Примеры распределения предписанной дозы при лечении методом VMAT. Лечебный план и ГДО. Стр. 126.

Рис. 41. Сравнительная гистограмма для РTV при СДСРМЖ. Стр. 127.

Рис. 42. Сравнительная гистограмма для сердца и ЛПНКА при СДСРМЖ. Стр. 127.

Рис. 43. Сравнительная гистограмма для лёгких при СДСРМЖ. Стр. 128.

Рис. 44. Электроны 9 МэВ + VMAT 6 МэВ. Распределение лечебной дозы при одностороннем раке молочной железы. Стр. 178.

Рис. 45. Электроны 9 МэВ + VMAT 6 МэВ. Распределение LDB при одностороннем раке молочной железы. Стр. 179.

Рис. 46. Электроны 12 МэВ + VMAT 6 МэВ. Распределение лечебной дозы при одностороннем раке молочной железы. Стр. 180.

Рис. 47. Электроны 12 МэВ + + VMAT 6 МэВ. Распределение LDB при одностороннем раке молочной железы. Стр. 181.

Рис. 48. Коронарограмма. Снимки сделаны в разные фазы сердечного цикла. Разница в положении артерий в систолу и диастолу в кранио-каудальном направлении составляет примерно 1,5 см. Стр. 183.

Рис. 49. Контрастирование правой коронарной артерии в разные фазы сердечного цикла. Систола-диастолическое смещение в поперечном направлении около 1,5 см. стр. 183.

Рис. 50. Левые коронарные артерии. Рентгеновская трубка повернута на угол 48°, можно примерно оценить дорзо-вентральное смещение артерий в систолу и в диастолу, оно более 1,5 см. Стр. 184.

Рис. 51. Сравнительная гистограмма доза-объем в ЛПНКА и при её смещении на 1 см в сторону PTV при различных методах облучения. Стр. 185.

Рис. 52. Рис. 52. Дозная нагрузка на основные элементы проводящей системы сердца при лучевом лечении рака правой молочной железы. Стр.186.

Рис. 53. Дозная нагрузка на основные элементы проводящей системы сердца при лучевом лечении рака левой молочной железы. Стр. 187.

12.2. Список таблиц

Таблица 1. Причины смертности от рака молочной железы в США по Perez S., et al., (1977). Стр. 38.

Таблица 2. Эффективность дополнительной лучевой терапии при органосохраняющем хирургическом лечении раннего рака молочной железы по результатам крупных многоцентровых исследований. Стр. 39.

Таблица 3. Общая характеристика больных основной группы (с односторонним раком). Стр. 74.

Таблица 4. Распределение больных с односторонним раком молочной железы по стадиям заболевания. Стр. 76.

Таблица 5. Критерии одобрения плана по протоколу RTOG 1005. Стр. 95.

Таблица 6. Средние дозы (Гр) в критических органах при использовании методов 3DCRT, IMRT и VMAT при облучении PTV до СОД 50 Гр. В скобках показано процентное отношение дозы в критических органах к дозе 50 Гр в PTV. Стр. 107.

Таблица 7. Клинические характеристики изученных нами больных с синхронным двусторонним раком молочной железы. Стр. 118.

Таблица 8. Сравнение дозы, поглощаемой органами риска, при облучении методами 3DCRT, IMRT и VMAT до СОД 50 Гр при билатеральном PTV по всем пациенткам. Стр. 119.

Таблицы 9-124 с результатами статистических вычислений на стр. 129-173.

12.3. Список больных

№ п/п	ФИО зашифрованное	№ истории болезни по ОМИС	Краткий диагноз
1	КЛВ	K00208434	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2N0M0.
2	СНА	S00248972	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T3bN1aM0.
3	АМА	A00179339	Инвазивный дольковый рак левой молочной железы. T3N1aM0.
4	КПВ	C00240362	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T3N2aM0.
5	ГЛА	G00164551	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1N0M0.
6	ПТА	P00259768	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN0M0.
7	ГРА	G00260541	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1bN0M0.
8	ДАВ	D00239711	Инвазивный протоковый рак + DCIS правой молочной железы. T4N0M0.
9	САГ	S02267020	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN0M0.
10	ДСАТ	D00225266	Инвазивный дольковый рак правой молочной железы. T2N0M0.
11	РИВ	R00152346	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T3N0M0.
12	БАВ	Z00000307	Инвазивный дольковый рак правой молочной железы. T3N1M0.
13	РИрВ	R02274546	Инвазивный дольковый рак правой молочной железы. T1bN2M0.
14	ЩЕП	S02277091	Внутрипротоковый рак in situ правой молочной железы. TisN0M0.
15	СМВ	S02275281	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN0M0.
16	МНК	M00132493	Инвазивный дольковый рак + дольковый рак in situ правой молочной железы. T1cN0M0.
17	СНВ	S00254428	Неспецифический инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN1aM0.
18	АОГ	A02270105	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1N3cM0.
19	ШЕВ	S02265734	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2N1M0.

20	ФЕВ	F00260526	Неспецифический инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N0M0.
21	ДАС	D00262421	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN1aM0.
22	ЦНН	T00111831	Неспецифический инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN3aM0.
23	ЯЯВ	Y02283837	Неспецифический инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1bN0M0.
24	МВА	M02287595	Инвазивный дольковый рак + инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN0M0.
25	СЛА	S02267636	Инвазивный протоковый рак солидно-железистого и скirrosного строения левой молочной железы. T2N0M0.
26	КНА	K00187977	Внутрипротоковый рак in situ правой молочной железы. T1N0M0.
27	МАА	Z00054615	Инвазивный тубулярный рак правой молочной железы. T1bN1aM0.
28	ЯГВ	Y02271398	Инвазивный дольковый рак левой молочной железы. TхN1M0.
29	КЛюВ	K02272029	Инвазивный дольковый рак правой молочной железы. T1N1M0.
30	ЗАИ	Z00217229	Неспецифический инвазивный протоковый рак + DCIS + LCIS левой молочной железы. T2N1miM0.
31	ЦАС	T00262239	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1N0M0.
32	РТЛ	Z00008099	Инвазивный протоковый рак + DCIS правой молочной железы. T1micN0M0.
33	ТЕВ	T02273849	Внутрипротоковый рак in situ левой молочной железы. TisN0M0.
34	КНаА	K00153056	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN0M0.
35	ЮСИ	Y00202770	DCIS + инвазивный муцинозный рак левой молочной железы. TisN2aM0.
36	ВВС	V02274741	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN3M0.
37	ИАМ	I02282392	Инвазивный протоковый рак + DCIS правой молочной железы. T1N0M0.
38	КАА	K02303278	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN3bM0.
39	ММИ	M02279818	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1bN0M0.

40	ГОГ	G02303040	Инвазивный дольковый рак левой молочной железы. T1cN0M0.
41	КВВ	K02308084	Неспецифический инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1N1M0.
42	ШИА	C00177099	Инвазивный дольковый рак левой молочной железы. T2N3aM0.
43	ДЕА	Z00000937	Внутрипротоковый рак in situ правой молочной железы. TisN0M0.
44	АЗА	A02312907	Инвазивный дольковый рак левой молочной железы. T2N1M0.
45	СеА	S02292874	Инвазивный протоковый рак + DCIS левой молочной железы. T2N0M0.
46	МОГ	M02292234	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N0M0.
47	ЕОВ	E02315422	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN2M0.
48	АИМ	A02313748	Неспецифический инвазивный протоковый рак + DCIS левой молочной железы. T 1cN0M0.
49	СВС	S02304400	Неспецифический инвазивный протоковый рак + DCIS левой молочной железы. T1cN0M0.
50	КНИ	K02295111	Внутрипротоковый рак in situ правой молочной железы. TisN0M0.
51	БЗН	B00238714	Инвазивный дольковый рак левой молочной железы. T3N3aM0.
52	ЗИВ	Z02318350	Плоскоклеточный рак + DCIS левой молочной железы. T2N0M0.
53	МАБ	M02310830	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2N0M0.
54	СЕО	S00226503	Неспецифический инвазивный протоковый рак + DCIS левой молочной железы. T2N3bM0.
55	ДАЮ	D00184211	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN2aM0.
56	НТС	N02298158	Инвазивный дольковый рак левой молочной железы. T2N1M0.
57	СИА	S02301237	Инвазивный дольковый рак левой молочной железы. T2N0M0.
58	ДЮИ	D00236021	Неспецифический инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T4N1M1pulm.
59	ЛБЮ	L02309102	Неспецифический инвазивный протоковый рак + DCIS правой молочной железы. T2N1aM0.

60	КаР	K00241975	Неспецифический инвазивный протоковый рак + DCIS + LCIS левой молочной железы. T1cN1aM0.
61	БЗС	B02326342	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2N1M0.
62	ДМА	D00243754	Инвазивный дольковый рак левой молочной железы. T1cN1aM0.
63	БММ	B02311382	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N1M0.
64	РЮБ	R02339350	Инвазивный дольковый рак правой молочной железы. T2N1M0.
65	РВА	R00193981	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T4N1M0.
66	ДГВ	D02339103	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN1M0.
67	КНТ	K02342173	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1bN0M0.
68	АЕВ	A02335501	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N2aM0.
69	КТЮ	K02336291	Неспецифический инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N3aM0.
70	КАГ	K02313650	Неспецифический инвазивный протоковый рак + DCIS левой молочной железы. T1cN1aM0.
71	ЯОН	Y00130524	Неспецифический инвазивный протоковый рак + DCIS правой молочной железы. T1bN0M0.
72	ЖДС	Z00255060	Инвазивный дольковый рак + инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN0M0.
73	ПЕС	P00248291	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T3N3aM0.
74	ПРЛ	P02354803	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN0M0.
75	СТА	S02360175	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN1aM0.
76	ФЛН	F02338071	Инвазивный протоковый рак + DCIS правой молочной железы. T2N0M0.
77	ЗИА	Z00176914	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1bN0M0.
78	ЕЛМ	E02367333	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1bN0M0.
79	ПЕД	P02363114	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN0M0.

80	КрМ	C00245266	Внутрипротоковый рак in situ правой молочной железы. TisN0M0.
81	ЯМВ	Y02355204	Инвазивный дольковый рак + дольковый рак in situ правой молочной железы. T2N1miM0.
82	ОЛА	O00218380	Неспецифический инвазивный протоковый рак + DCIS правой молочной железы. T1bN0M0.
83	ИНО	I02358213	Неспецифический инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N0M0.
84	ПВВ	P02343619	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN0M0.
85	ЛЕБ	L02296642	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN1M0.
86	МЕА	M00118141	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN0M0.
87	ШеН	S02372152	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN0M0.
88	КЕГ	K02364117	Внутрипротоковый рак in situ левой молочной железы. TisN0M0.
89	КЛГ	KL00301859	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2cN3M0.
90	КОМ	K02275044	Внутрипротоковый рак in situ левой молочной железы. TisN0M0.
91	ШТН	S00223431	Внутрипротоковый рак in situ левой молочной железы. TisN0M0.
92	ННП	N02300130	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1aN1M0.
93	БАМ	B02331076	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN0M0.
94	БИВ	B02333315	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T4bN2M0.
95	ТЛВ	T02453843	Внутрипротоковый рак in situ левой молочной железы. TisN0M0.
96	ЕЛР	E02352596	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N0M0.
97	ЦФМ	T02374134	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2N0M0.
98	ТЕМ	T00159495	Инвазивный протоковый рак + DCIS правой молочной железы. T1cN0M0.
99	ЖМВ	Z02369611	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T3N2aM0.
100	ВОД	V02359169	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN0M0.

101	АИВ	0237885	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN1aM0.
102	КИН	Z00047450	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N1aM0.
103	ЕОЛВ	E02364901	Неспецифический инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N2aM0.
104	ВОА	V02436180	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN1M0.
105	ДНИ	V02436180	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N3aM0.
106	ИОИ	I02437256	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN2aM0.
107	ВОН	V02440740	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T3N3M0.
108	ГИА	G02442444	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T4bN0Mx.
109	ЕТА	E02441834	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2N2aM0.
110	КНА	K02445533	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T3N1M0.
111	ЗАГ	Z02436198	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2N3aM0.
112	КМЮ	K02435263	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2N2aM0.
113	СОГ	S02441369	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T3N1M0.
114	РЯМ	R02414831	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1bN1aM0.
115	ХСХ	K02441366	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN2aM0.
116	ТЕН	T02445569	Неспецифический инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2N0M0.
117	ВИА	V02445684	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T4N1M0.
118	ТАП	T02446031	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T4N3M0.
119	ГЕА	G02438706	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T2cN1M0.
120	КГМ	K02445206	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN2aM0.
121	ВИВ	V02446124	Инвазивный протоковый рак левой молочной железы. T1cN1aM0.
122	СМО	S02438470	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T2N3M0.

123	КМС	K02445055	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN2aM0.
124	ПОВ	P02444143	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1bN1aM0.
125	ДЛС	D02443361	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы. T1cN2aM0.
126	ССН	S02294286	Инfiltrативный папиллярный рак правой молочной железы pT1N1aM0. Инfiltrативный протоковый рак левой молочной железы pT2N2bM0
127	ДВМ	D02439173	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы pT2N0M0. Инвазивный протоковый рак левой молочной железы pT1cN1aM0
128	БТА	B02435180	Инвазивный протоковый рак правой молочной железы pT1pN0M0. Инвазивный протоковый (со структурами неинвазивного внутрипротокового рака in situ) рак левой молочной железы pT1cN0M0
129	ВОА	V02435379	Внутрикистозная папиллярная карцинома правой молочной железы pTis cN0 M0. Инfiltrативный протоковый (со структурами внутрипротоковой карциномы) рак левой молочной железы pT1c pN0M0
130	ЗЛП	Z02439163	Инfiltrативный рак неспецифического типа pT1cN1aM0 правой молочной железы. Инfiltrативный рак неспецифического типа pT1bN0M0 левой молочной железы.
131	ХИГ	K02420818	Инвазивный неспецифицированный pT1 N0M0 правой молочной железы. Инвазивный неспецифицированный pT1N0M0 левой молочной железы.
132	СГА	S02463938	Инвазивный неспецифический рак cT2N1M0 правой молочной железы Инвазивный неспецифический pT1N1M0 левой молочной железы
133	СВД	S02465985	Инвазивная неспецифический рак pT3N2aM0 правой молочной железы Внутрипротоковая карцинома in situ pTisN0M0 левой молочной железы
134	ЧМА	C02320745	Инвазивная неспецифицированная карцинома pT1c(m)N1aM0 правой молочной железы. Инвазивная неспецифицированная карцинома pT1cN0M0 левой молочной железы.