

На правах рукописи

АКУЛОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Санкт-Петербург

2023 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Новиков Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

Манихас Алексей Георгиевич – доктор медицинских наук, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1 (опухолей молочной железы) (Санкт-Петербург)

Трофимова Оксана Петровна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии (Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томск)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте: <https://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук **Филатова Лариса Валентиновна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее часто выявляемых опухолей, составляя 20,4% от всех злокачественных новообразований у женщин [Валькова, Л.Е. 2020]. Совершенствование инструментальной диагностики, в частности внедрение маммографического скрининга, во многих странах привело к значительному росту числа больных с ранними стадиями заболевания [Чёрная А.В., и соавт., 2017]. В связи с этим произошло улучшение показателей выживаемости, а также повышение требований пациенток и врачей к эстетическим результатам лечения. Это, в свою очередь, повлекло за собой изменение подходов к лечению данной патологии и позволило начать широкое применение органосохраняющих методов лечения РМЖ [Семиглазов В.Ф., 2019]. Органосохраняющие хирургические вмешательства, дополняемые дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), являются безопасной альтернативой мастэктомии при правильном отборе больных. [Fisher B, et al., 2002; Veronesi U, et al., 2002]. Однако анализ результатов лечения пациенток с помощью органосохраняющих операций и облучения оставшейся ткани молочной железы свидетельствует о том, что до 90% всех локальных рецидивов возникают вблизи ложа удаленной опухоли. [Polgár C. et al. 2021].

Это послужило основой для разработки методик дополнительного облучения ложа удаленной опухоли. Многоцентровое проспективное исследование Европейской организации по лечению рака (EORTC) убедительно показало, что подведение дополнительной дозы облучения («boost») на ложе удаленной опухоли обеспечивает достоверное снижение риска локального рецидива заболевания [Bartelink H., et al., 2015].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существует несколько методов подведения дополнительной дозы облучения на ложе удалённой опухоли молочной железы. Чаще всего с этой целью используют 3D конформную лучевую

терапию на линейном ускорителе с энергией тормозного излучения 6МэВ или ДЛТ в режиме электронов с различной энергией, а также, внутритканевую лучевую терапию источниками высокой мощности дозы (ВДБТ) [Galalae R. Et al. 2020; Poortmans P., et al., 2004]. Авторы не отметили достоверных различий в частоте возникновения местного рецидива, а также нежелательных последствий лучевой терапии при использовании различных методик. Вместе с тем, в литературе имеются указания на то, что при использовании ВДБТ отмечаются значительное уменьшение объема облучаемых тканей и органов риска.

Длительное время в онкологических учреждениях, в том числе, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, кожный рубец, остающийся после органосохраняющих оперативных вмешательств, рассматривался как суррогатный маркер ложа опухоли и именно он использовался для планирования облучения. Широкое внедрение в клиническую практику маркировки ложа удаленной опухоли рентгенконтрастными метками позволило получать более точную информацию о расположении первичного опухолевого очага. Однако, использование только операционных маркеров в качестве источника информации о первичном расположении опухоли не всегда достаточно. Это объясняется тем, что во время ряда хирургических вмешательств, маркеры могут оказаться на расстоянии от ложа удаленной опухоли, например, вследствие неправильной установки или из-за их случайной миграции. Согласно рекомендациям Европейского общества радиационных онкологов ESTRO, определение границ ложа удаленной опухоли осуществляется на основании предоперационных изображений опухоли (данные маммографических, УЗИ, МРТ или КТ-исследований). На указанных снимках устанавливается относительное расстояние от центра опухоли до кожи и грудной стенки. Это расстояние определяет проекцию опухоли на полученных послеоперационных изображениях и позволяет установить ориентировочное расположение ложа удаленной опухоли по 4-6 точкам

[Strnad V., et al. 2019]. Однако разработка нового, простого и более точного метода, позволяющего определять топографию ложа удаленной опухоли в трехмерном пространстве и исключить избыточное облучение здоровых тканей, все еще не завершена.

Кардиотоксичность является наиболее серьезным осложнением послеоперационной лучевой терапии, которое может привести к значительному снижению качества жизни [Piroth M.D. et al. 2019], Большинство авторов отмечает, что наиболее важное значение в развитии радиоиндуцированных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы имеет лучевая нагрузка на коронарные сосуды [Taylor C. et al. 2018]. Повышение радиационной нагрузки на данные структуры на 1Гр приводит к увеличению относительного риска возникновения ишемической болезни и инфаркта миокарда на 7,4% [Veerle A.V. et al. 2017].

Снижение величины поглощенной дозы в ипсилатеральном легком является важным условием, определяющим выбор технологии подведения «boost». Анализ рандомизированных исследований показал, что через 10 и более лет после окончания дистанционного лучевого лечения отмечается достоверное повышение (в 2,2 раза) риска возникновения радиоиндуцированных злокачественных новообразований легких, которые чаще наблюдаются в группе курящих женщин [Taylor C., et al. 2017].

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

вмешательства, установки интрастатов для брахитерапии и облучения может повысить вероятность возникновения ЖН [Gabani P. et al. 2018].

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

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

4. Проанализировать частоту локальных рецидивов у пациенток после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} .

Научная новизна

Проведен сравнительный анализ дозиметрических планов облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии

источником высокой мощности дозы Ir^{192} и дистанционной лучевой терапии с помощью фотонов или электронов.

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

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

Проанализирована частота локальных рецидивов у пациенток после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} .

Осуществлена сравнительная оценка косметического результата лечения у женщин без дополнительного облучения ложа опухоли, а также у пациенток, которым облучение ложа удаленной опухоли проводилось с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} или с помощью электронов.

Научно-практическая значимость

Сравнительный анализ дозиметрических планов указывает на преимущества ВДБТ перед дистанционным облучением в режиме электронов, которое заключается в достоверном снижении радиационной нагрузки на сердце, коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожу с подкожно-жировой клетчаткой, оставшуюся ткань молочной железы и печень.

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

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

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

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

Методология и методы исследования

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

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

Анализ косметического результата лечения проводился в трех группах пациентов. В первую группу включены 62 пациентки после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы. Во вторую группу включены 48 пациенток после дополнительного подведения дозы к ложу

удаленной опухоли с помощью дистанционной лучевой терапии в режиме электронов. В третью группу включены 58 женщин, которым дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не проводилось. Косметический анализ осуществлялся с помощью субъективного и объективного методов. От всех женщин получено согласие на участие в исследовании. Самооценка пациенток выполнена с помощью анкет, составленных на основании 4-бальной Гарвардской шкалы («превосходно», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо»), включающей данные о симметрии молочных желез, состоянии кожных покровов и послеоперационного рубца, наличии отека тканей, а также внешнего вида сосково-ареолярного комплекса.

Объективная оценка проводилась экспертом-онкологом, не принимавшим участие в лечении пациенток, также с использованием анкет, составленных на основании 4-бальной Гарвардской шкалы. При этом учитывались данные о наиболее часто возникающих осложнениях со стороны кожи, подкожно-жировой клетчатки и оставшейся ткани молочной железы, таких как телеангиоэктазии, фиброзы, жировые некрозы.

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объемом выборки (исследование включает 168 больных РМЖ), сопоставимым с существующими международными исследованиями [Polgár S. et al. 2021], а также обработкой полученных данных с применением методов статистического анализа (Критерий Краскела-Уоллиса).

Основные результаты диссертационной работы представлены на следующих научно-практических мероприятиях: Конференция в рамках IX Всероссийского конкурса молодых ученых России (с присуждением II-го места) (20.06-23.06 2019, г. Санкт-Петербург); Межрегиональная конференция «Опухоли репродуктивной системы» (10-11 октября 2019, Ярославль); VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций», (2 – 3 декабря 2019 г, Москва); III EAFO BREAST CANCER FORUM «Brachytherapy in the treatment of breast cancer» (11 October 2020; Moscow); Вебинар из серии «об онкологии — профессионально», НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова (28 Сентября 2020, г. Санкт-Петербург); 101 заседание РООМ. Краснодарско-Архангельско-Астраханский форум РООМ (5 февраля 2021, г. Краснодар); World Congress of Brachytherapy (May 06-08 2021, Online Congress); IV Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (12 – 13 февраля 2021г.

Москва); IX Всероссийский конгресс РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (РООМ) (08 - 09 сентября 2022, г. Санкт-Петербург); В ординаторской у радиотерапевта (РАТРО) «Современный взгляд на лечение старой проблемы (рак молочной железы)» (27 июля 2022, г. Москва); XIII Международный конгресс «Невский радиологический форум – 2022» (22-23 апреля 2022, г. Санкт-Петербург); «VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2022» (27 июня – 3 июля 2022, г. Санкт-Петербург).

Внедрение результатов

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

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимал участие на всех этапах проведения исследования: отбор пациентов для проведения лучевой терапии, создание дозиметрических планов и лечении пациенток с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} на аппарате MicroSelectron HDR, 3D конформной дистанционной лучевой терапии в режиме фотонов на линейном ускорителе Novalis Tx с энергией тормозного излучения 6 МэВ, дистанционной лучевой терапии в режиме электронов на линейном ускорителе Novalis Tx с различной энергией (6 МэВ, 9 МэВ, 12 МэВ, 15 МэВ, 18 МэВ). Автор принимал участие в осмотре пациентов после проведенного лечения, самостоятельно выполнил сбор данных, статистический анализ результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации по материалам исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Публикации

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

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены данные о 168 больных с гистологически подтвержденным раком молочной железы, получивших комплексное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2016г. по 2017г.

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

У 62 пациенток после проведения органосохраняющего хирургического лечения и, по показаниям, химиотерапии, выполнен основной этап конформной дистанционной лучевой терапии, включающий в себя облучение оставшейся ткани молочной железы и, при наличии пораженных лимфоузлов, зоны регионарного лимфооттока в суммарно-очаговой дозе 48-50Гр. Всем пациенткам выполнялось дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы. Средний возраст пациенток составил 59 лет.

У 48 пациенток после основных этапов лечения, дополнительное облучение ложа удаленной опухоли проводилось с помощью дистанционного облучения с помощью электронов с энергией от 6 до 18 МэВ. Средний возраст пациенток составил 56 лет.

У 58 человек дополнительное облучение ложа удаленной опухоли не проводилось. Средний возраст пациенток составил 62 года.

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

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

Рисунок 1. Схема дизайна исследования.

Внутритканевая брахитерапия источником Ir^{192} высокой мощности дозы проводилась через 1-7 дней после завершения дистанционной лучевой терапии. Процедура подготовки к ВДБТ осуществлялась в кабинете компьютерной томографии (КТ) в положении больной на спине с отведенной верхней конечностью с ипсилатеральной стороны. На кожу молочной железы в области послеоперационного рубца устанавливались накожные рентгеноконтрастные метки и выполнялось КТ исследование, во время которого определялась топография внутритканевых и накожных меток и

планировалось место введения первой иглы-интрастата. Молочная железа фиксировалась с помощью брахитерапевтической решётки с целью снижения подвижности мишени и обеспечения точности введения игл-интрастатов в ткань молочной железы.

Во всех случаях брахитерапия выполнялась под местной анестезией раствором новокаина 0,25–0,5 %, или лидокаина 1 % с предварительной премедикацией.

Как правило, иглы-интрастаты размещались в трех параллельных плоскостях с интервалом между ними 1-1,5 см. После удаления решетки, производилось выведение игл-интрастатов и фиксация их с обоих концов с помощью кнопок-фиксаторов. Затем осуществлялось КТ сканирование.

Для дозиметрического анализа планов использовались данные 62 женщин с РМЖ (pT1N0M0-pT2N2M0) после органосохраняющего лечения с обязательной интраоперационной маркировкой ложа удаленной опухоли рентгеноконтрастными маркерами. КТ изображения всех 62 пациенток, полученные после установки игл-интрастатов, импортировались в систему Oncentra Brachy (Nucletron, Elekta) для 3D планирования внутритканевой брахитерапии (рис. 2). С помощью деформируемой регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений молочной железы осуществлялась оценка расположения внутритканевых меток относительно первичного опухолевого очага и оконтуривался клинический объем ложа удаленной опухоли (CTV). Грудная стенка, включая грудные мышцы, и кожа с подкожно-жировой клетчаткой на глубине не менее 5мм, исключались из объемов CTV. Осуществлялось оконтуривание окружающих органов и тканей: сердца, левой коронарной артерии и ее нисходящей ветви, ипсилатерального легкого, кожи и подкожной клетчатки, всего объема облучаемой молочной железы и, при правосторонней локализации процесса, печени. Оптимизация дозиметрических планов выполнялась с использованием обратного планирования, в ряде случаев, с дополнительной

геометрической оптимизацией. Количество игл-интрататов, установленных в проекции ложа удаленной опухоли, варьировало от 4 до 17 (в среднем 8).

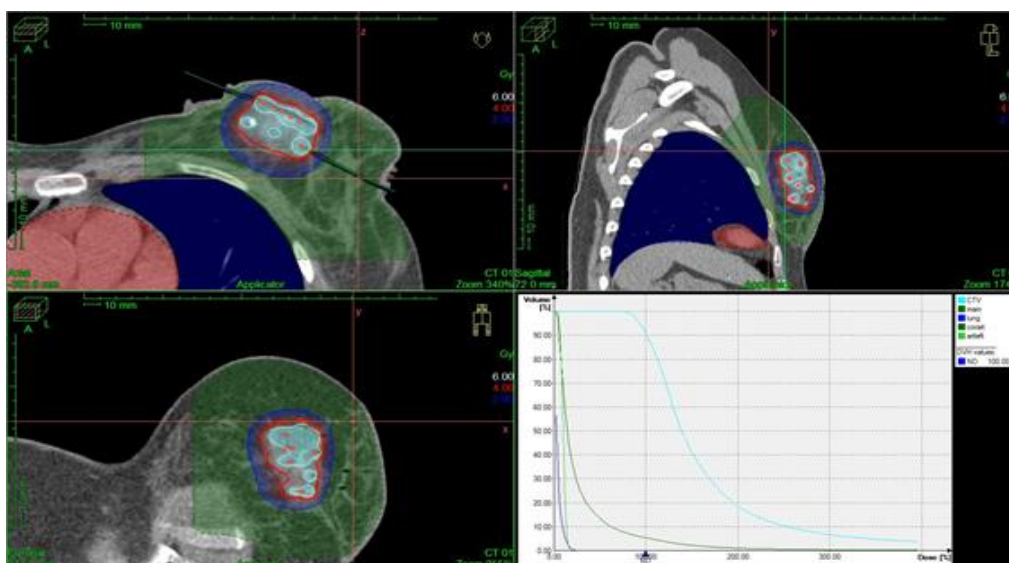


Рисунок 2. Дозиметрический план для проведения дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ.

КТ изображения всех 62 женщин, вошедших в исследование, полученные до имплантации игл-интрататов, использовались для моделирования дистанционной лучевой терапии ложа удаленной опухоли в режиме фотонов (рис. 3) и электронов (рис. 4). Расчет дозиметрических планов в обоих случаях проводился на 3D планирующей системы «Eclips» («Varian»). Для облучения в режиме фотонов была использована энергия 6 МэВ, в режиме электронов - от 6 до 18 МэВ. Оконтуривание ложа удаленной опухоли и критических органов осуществлялась по тем же принципам, что и при планировании брахитерапии.

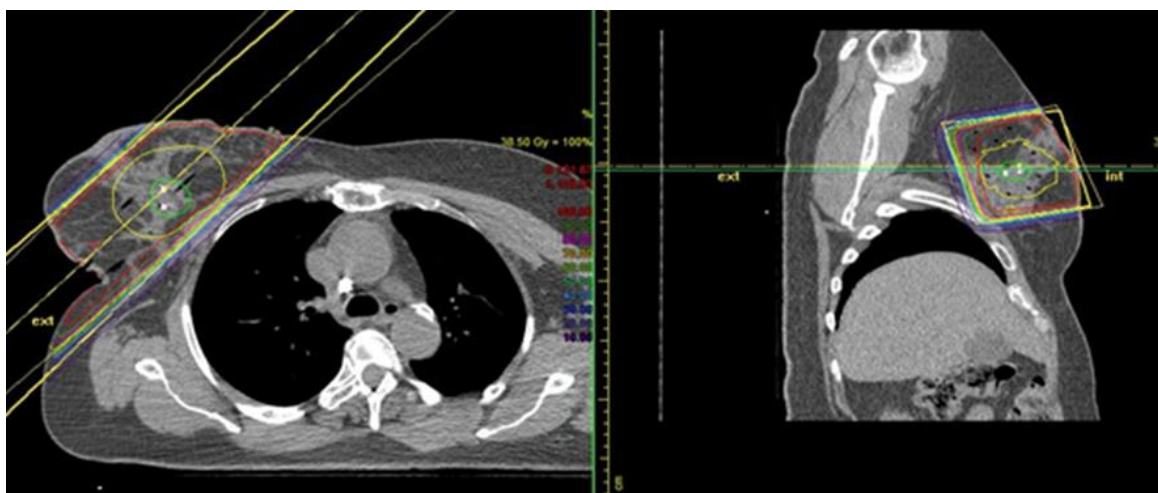


Рисунок 3. Дозиметрический план для проведения «boost» с помощью 3D-конформного дистанционного облучения в режиме фотонов на линейном ускорителе с энергией тормозного излучения 6 МэВ.

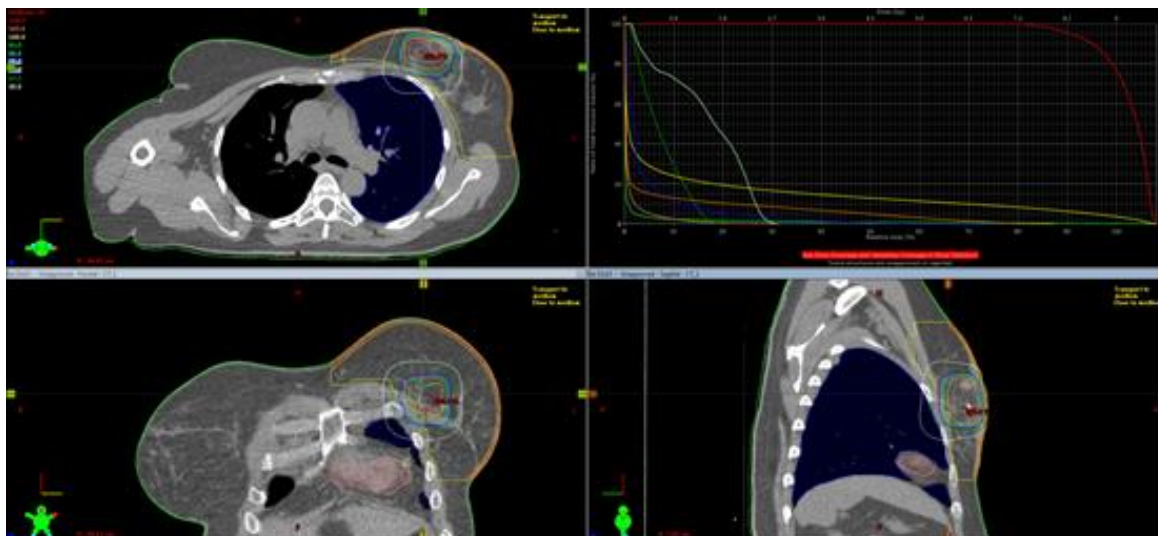


Рисунок 4. Дозиметрический план для проведения «boost» с помощью электронов с энергией 18 МэВ.

Для сравнения дозиметрических планов использовались следующие показатели:

- D90 (%) – доза (в процентах от предписанной дозы), которую получает 90% объема мишени (ложе опухоли);
- V100 (%) - объем CTV, получающий не менее 100 % запланированной дозы;
- V150 (%) - объем CTV, получающий не менее 150 % запланированной дозы;
- индекс неоднородности, который определяется как отношение V150/V100;
- Dmax - максимальная доза в вокселе анализируемой области интереса;
- Dmean – средняя величина поглощённой дозы в анализируемой области интереса;

Dmax и Dmean рассчитывались для миокарда, левой коронарной артерии и ее нисходящей ветви, ипсилатерального легкого, тканей молочной железы, для кожи и подкожной клетчатки.

V150 и индекс неоднородности определялись только для планов с использованием высокодозной брахитерапии.

Анализ косметического результат лечения проводился во всех трех группах пациентов и осуществлялся с помощью субъективного и объективного методов. Самооценка пациенток выполнена с помощью анкет, составленных на основании 4-бальной Гарвардской шкалы [Wadasadawala T, et al. 2019] («превосходно», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо»), включающей данные о симметрии молочных желез, состоянии кожных покровов и послеоперационного рубца, наличии отека тканей, а также внешнего вида сосково-ареолярного комплекса.

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

Фиброз – прогрессирующая индурация, отек и утолщение дермы и подкожных тканей. Для уточнения наличия и степени выраженности постлучевого фиброза проводился осмотр и пальпация молочных желез, а степень фиброза определялась в соответствии со следующими критериями: 0 – изменений нет; I степень – фиброз и атрофия кожи слабо выражены; II степень – умеренно выраженный фиброз и телеангиоэктазии; III степень – выраженная атрофия и фиброз с площадью более 10% от зоны облучения; IV степень – зона некроза и изъязвления [Hammer C. et al. 2017].

Жировой некроз оценивался на основании симптоматики, пальпации и по данным маммографии: 0 – некроза нет; I степень – асимптоматический некроз, только рентгенологические признаки; II степень – наличие клинических жалоб, не требующих симптоматической терапии, и пальпаторных изменений с умеренной болезненностью; III стадия – наличие болевого синдрома, требующего симптоматического лечения, пальпация сопровождается выраженной болезненностью; IV стадия – некроз, требующий хирургического лечения [Nakada H., et al. 2019]. При оценке маммографических изображений выделяли 4 рентгенологические формы жирового некроза: жировая киста, жировая киста с микрокальцинатами, жировой некроз с включением в структуру кольцевидных обызвествлений, доброкачественная микрокальцификация.

Методы статистической обработки результатов.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ топографии ложа опухоли.

Анализ топографии ложа опухоли, установленной по интраоперационным меткам, и локализации послеоперационного рубца, маркированного с помощью накожных меток, указывал на проекционное соответствие накожных и интраоперационных меток только у 18 обследованных больных (29%). В оставшихся 44 наблюдениях (71%) часть клинического объема облучения, сформированного по интраоперационным меткам, оказывалось каудальнее или краниальнее краев послеоперационного рубца (рис. 5).

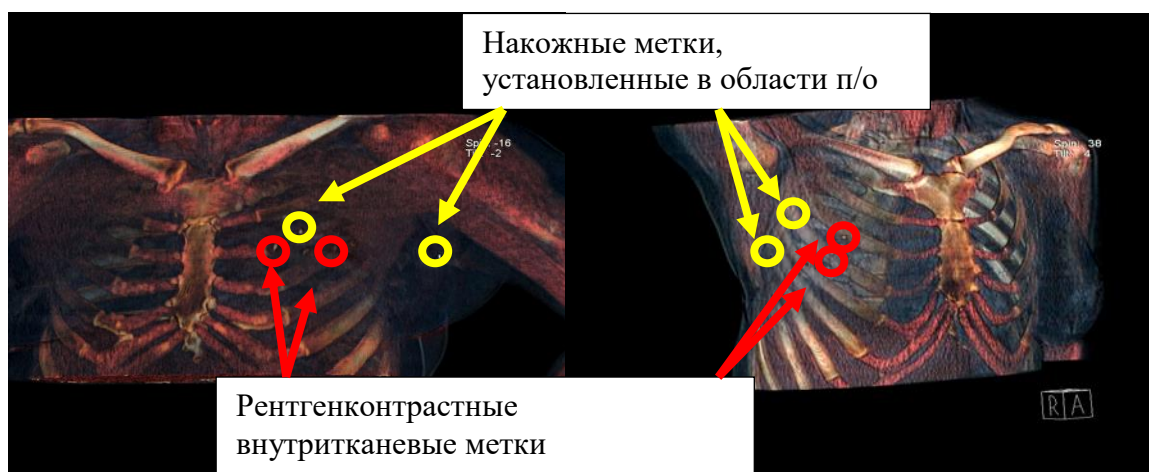


Рисунок 5. Расположение внутритканевых меток в молочной железе.

Полученная информация указывает на то, что использование послеоперационного кожного рубца для топометрической подготовки к облучению ложа опухоли, в большинстве случаев, неоправданно. Широкое внедрение в клиническую практику маркировки ложа удаленной опухоли позволило получать более точную информацию о топографии первичного опухолевого очага. Однако, во время ряда хирургических вмешательств, особенно реконструктивно-пластических, маркеры могут оказаться на расстоянии от истинного ложа, наблюдаются технические погрешности в установке меток, а также возможна их случайная миграция. В результате этого был предложен алгоритм определения топографии ложа удаленной опухоли с использованием деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений, что позволяет более точно

сформировать клинический объем облучения учитывая внутритканевые метки, топографию первичного опухолевого очага, а также послеоперационные изменения формы и размера молочной железы (рис. 6). Предложенный метод позволил скорректировать клинический объем облучения в 35,5% случаев.



Рисунок 6. Алгоритм определения топографии ложа удаленной опухоли для подведения дополнительной дозы облучения у больных РМЖ после органосохраняющего лечения.

Анализ дозиметрических планов

Анализ дозиметрических планов, созданных для проведения внутритканевой брахитерапии, показал, что среднее значение D90 для ложа удаленной опухоли молочной железы равнялось 93,1% (69,1% - 118%) от предписанной дозы; 84,9% клинического объема получил 100% предписанной дозы (V100). Клинический объем, получивший 150 % дозы, варьировал от 22% до 72,3% при среднем значении V150 – 41,8 %. Индекс

неоднородности (ИН) находился в пределах от 0,31 до 0,78 (среднее значение - 0,49), данный показатель характеризует качество имплантации и, в значительной степени, связан с риском нежелательных косметических эффектов облучения [Nepel J. T. et al 2017].

При анализе 62 дозиметрических планов облучения ложа опухоли электронным пучком обращает на себя внимание значительная вариабельность параметров облучения: у 3 пациенток был выбрана энергия 6 MeV, у 4 - 9 MeV, у 11 - 12 MeV, у 8 - 15 MeV, у 34 женщин - 18 MeV, в 2 случаях предполагалось использование комбинации двух электронных пучков 6/9 MeV и 9/12 MeV.

Значение D90 варьировало от 47,6 % до 104,1 % (среднее значение - 86,2%). Важно отметить, что при планировании облучения ложа опухоли с помощью электронов в 27 из 62 случаев (43,5%) D90 оказался ниже 90 %, а у 10 женщин с глубоким залеганием опухоли D90 был ниже 70 %.

Для облучения ложа удаленной опухоли с помощью фотонов использовалась энергия 6 MeV, лечение осуществлялось с использованием двух противоположащих тангенциальных полей. Анализ дозиметрических планов показал, что среднее значение D90 составляет 101% (80,5% - 112,2%). Клинический объем мишени, получивший 100% от предписанной дозы V100 - 91,6% (50% - 104,26%).

Радиационная нагрузка на миокард и коронарные сосуды проанализирована у 38 женщин с левосторонней локализацией опухолевого процесса. В этой группе облучение ложа опухоли левой молочной железы с помощью ВДБТ по сравнению с облучением электронами и фотонами приводило к значительному снижению радиационной нагрузки на миокард и коронарные сосуды (таб. 1). Среднее значение максимальной поглощённой дозы (Dmax) в тканях сердца при ВДБТ составило 13,4% от суммарной очаговой дозы (3 % - 38,8 %), а Dmean - 2,2% (от 1 % до 7,9 %). При планировании облучения с помощью электронов среднее значение Dmax увеличивалось почти в 3 раза - 36,6 % (1,2 %-94 %), а Dmean достигало 3,1%

(0,1%-15,8 %). При использовании фотонов значения D_{max} и D_{mean} были выше, чем при использовании ВДБТ, но ниже, чем при использовании электронов: D_{max} 32,7% (2% – 98,8%) D_{mean} 2,8% (0,3% - 14,8%). Такие же существенные различия в пользу ВДБТ отмечались при сравнении радиационной нагрузки на переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии: при ВДБТ среднее значение D_{max} составило 10,5% (1,9% - 31,5%), D_{mean} - 6,9% (1,3% - 19,2%), а при планировании облучения с помощью электронов средняя величина D_{max} выросла до 21,9 % (0,8% - 94,1%), D_{mean} – до 12,1% (0,4% - 70,5%), при облучении фотонами D_{max} 23,4% (1,1% - 98,5%), D_{mean} – 9,5% (0,64% -30,4%). Радиационная нагрузка на главный ствол левой коронарной артерии при проведении облучения с помощью фотонов и брахитерапии была примерно одинаковая и составила для фотонов D_{max} - 6,4% (0,4% - 33,9%), D_{mean} – 2,4% (0,3% - 16,6%), для брахитерапии D_{max} – 5,2% (0,7% - 14,2%), D_{mean} – 3,4% (0,6% - 8,5%), однако при планировании облучения с помощью электронов средние величины D_{max} и D_{mean} возрастала до 14,8 % (0,2% - 71,8%) и 7,3% (0,1% - 28,6%), соответственно (табл. 1, 2).

Таблица 1.

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

Органы риска	D_{max} (ср. значение), % от предписанной дозы			D_{mean} (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Электроны	p	ВДБТ	Электроны	p
Сердце	13,4 (3-38,8)	36,6 (1,2-9)	$p<0,0001$	2,2 (1-7,9)	3,1 (0,1-15,8)	$p<0,0001$
Главный ствол левой коронарной артерии	5,2 (0,7-4,2)	14,8 (0,2-71,8)	0,0001	3,4 (0,6-8,5)	7,3 (0,1-28,6)	0,015

Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	10,5 (1,9-1,5)	21,9 (0,8-94,1)	0,0006	6,9 (1,3-19,2)	12,1 (0,4-70,5)	0,246
--	-------------------	--------------------	--------	-------------------	--------------------	-------

Таблица 2.

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

Органы риска	Dmax (ср. значение), % от предписанной дозы			Dmean (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Фотоны	p	ВДБТ	Фотоны	p
Сердце	13,4 (3-38,8)	32,7 (2-98,8)	0,0054	2,2 (1-7,9)	2,8 (0,3-14,8)	0,417
Главный ствол левой коронарной артерии	5,2 (0,7-14,2)	6,4 (0,4-33,9)	0,128	3,4 (0,6-8,5)	2,4 (0,3-16,6)	0,0035
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	10,5 (1,9-31,5)	23,4 (1,1-98,5)	0,049	6,9 (1,3-19,2)	9,5 (0,6-30,4)	0,541

При облучении ложа опухоли, расположенного в правой молочной железе, нагрузка на миокард и коронарные сосуды незначительна при любом методе подведения дозы. При этом, использование ВДБТ и фотонов позволило значительно снизить лучевую нагрузку на печень: Dmax ВДБТ 10,2% (2,4% - 55,9 %), Dmean ВДБТ 1,1% (0,7% - 9,6%), Dmax фотоны 12,7% (0,5% - 68,5 %), Dmean 0,4% (0,1% - 2%) Dmax электроны 24,3% (0,2% - 89,6 %), Dmean 1,3% (0,7% - 4,6%) (табл. 3, 4).

Таблица 3.

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

Органы риска	Dmax (ср. значение), % от предписанной дозы			Dmean (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Электроны	p	ВДБТ	Электроны	p
Сердце	3,2 (0-6,9)	14,3 (0,1-3,4)	0,274	1,1 (0,6-1,9)	1,3 (0,1-4,7)	0,848
Главный ствол левой коронарной артерии	0,5 (0-1,8)	1,1 (0,1-3,4)	0,353	0,9 (0,6-1,4)	1 (0,1-3,1)	0,475
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	0,2 (0-1,3)	0,8 (0,1-3)	0,029	0,8 (0,7-1,2)	1 (0,1-2,7)	0,234
Печень	10,2 (2,4-55,9)	24,3 (0,2-89,6)	0,0007	1,1 (0,1-9,6)	1,3 (0,7-4,6)	0,0052

Таблица 4.

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

Органы риска	Dmax (ср. значение), % от предписанной дозы			Dmean (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Фотоны	p	ВДБТ	Фотоны	p
Сердце	3,2 (0-6,9)	10 (0,4-34,2)	0,502	1,1 (0,6-1,9)	1,6 (0,1-9,6)	0,475
Главный ствол левой коронарной артерии	0,5 (0-1,8)	2,1 (0,1-2,4)	0,094	0,9 (0,6-1,4)	1,6 (0,1-9,6)	0,056

Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии	0,2 (0-1,3)	1,3 (0,1-3,4)	0,009	0,8 (0,7-1,2)	0,7 (0,1-1,8)	0,0229
Печень	10,2 (2,4-55,9)	12,7 (0,5-68,5)	0,068	1,1 (0,1-9,6)	0,4 (0,1-2)	0,0007

Снижение радиационной нагрузки на кожу и подкожную клетчатку, а также здоровую ткань молочной железы является важным условием для улучшения косметических результатов лучевой терапии, в частности, для уменьшения вероятности возникновения телеангиоэктазий, гиперпигментации кожных покровов, жирового некроза, локализованного фиброза. Облучение ложа опухоли с помощью ВДБТ оказалось оптимальным с точки зрения радиационной нагрузки на кожу с подкожно-жировой клетчаткой: Dmax ВДБТ 55,4% (13,2% - 107,6%) Dmean ВДБТ 1,3% (0,7% - 4,6%); Dmax для электронов 89,6% (67,3% - 103,3%) Dmean для электронов - 8,6% (3,8% - 20,6%). Самыми высокими показатели максимальной и средней радиационной нагрузки на кожу, подкожно-жировую клетчатку и молочную железу оказались при облучении с помощью фотонов - Dmax 90,2% (26,5% - 109,4%) Dmean 11,2% (0,2% - 35,1%). Использование ВДБТ также позволило снизить радиационную нагрузку на ипсилатеральное легкое: Dmax ВДБТ 26,8% (4,7% - 76,7%) Dmean ВДБТ 2,3% (0,5% - 19,3%), Dmax электроны 69,8% (4,7% - 104,5%) Dmean электроны 6,5% (4,7% - 104,5%), Dmax фотоны 65,9% (3,8% - 106,3%) Dmean фотоны 2,1% (0,2% - 13,1%) (табл. 5, 6).

Таблица 5.

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

Органы риска	Dmax (ср. значение), % от предписанной дозы			Dmean (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Электроны	p	ВДБТ	Электроны	p
Ипсилатеральное легкое	26,8 (4,7-76,7)	69,8 (4,7-104,5)	p<0,0001	2,3 (0,5-19,3)	6,5 (4,7-104,5)	p<0,0001
Кожа	55,4 (13,2-107,6)	89,60 (67,3-103,3)	0,488	8,6 (3,8-20,6)	9,1 (2,3-17,8)	p<0,0001
Молочная железа	-	-		14,7 (3,6-59,3)	20,6 (8,2-58,3)	p<0,0001

Таблица 6.

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

Органы риска	Dmax (ср. значение), % от предписанной дозы			Dmean (ср. значение), % от предписанной дозы		
	ВДБТ	Фотоны	p	ВДБТ	Фотоны	p
Ипсилатеральное легкое	26,8 (4,7-76,7)	65,9 (3,8-106,3)	p<0,0001	2,3 (0,5-19,3)	2,1 (0,2-13,1)	0,152
Кожа	55,4 (13,2-107,6)	90,2 (29,5-109,4)	p<0,0001	8,6 (3,8-20,6)	11,2 (0,2-35,1)	0,061
Молочная железа	-	-	-	14,7 (3,6-59,3)	24,2 (1,9-84,2)	p<0,0001

Анализ косметического результата проведенного лечения

По результатам самооценки пациенток и оценки независимого эксперта-онколога, проведенных по 4-х бальной Гарвардской шкале, как правило, косметический результат характеризовался как «превосходный» или «хороший» (табл. 7, 8) (рис. 7-10).

Таблица 7.

Самооценка косметического эффекта проведенного лечения по Гарвардской шкале.

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

Группы значимо не различались ($p=0,631$).

Таблица 8.

Оценка эксперта косметического эффекта проведенного лечения по Гарвардской шкале.

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

Группы значимо не различались ($p=0,349$).



Рисунок 7. «Превосходный» косметический эффект проведенного лечения у пациентки из группы ВДБТ.



а)

б)

Рисунок 8 а) «Хороший» косметический результат у пациентки из группы ВДБТ,

б) «Удовлетворительный» косметический результат у пациентки из группы ВДБТ.



Рисунок 10. «Плохой» косметический эффект проведенного лечения у пациенток, получающей «boost» с помощью электронов и без дополнительного облучения.

По данным объективной независимого эксперта-онколога во всех трех группах наиболее часто выявлялись телеангиоэктазии I степени (72,7% - ВДБТ, 60,9% - электроны, 69,4% - без дополнительного облучения) ($p=0,607$) (табл. 9).

Таблица 9.

Частота развития и степень выраженности телеангиоэктазии у пациенток после лучевого лечения.

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

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

Сравнительный анализ выраженности фиброзных изменений в тканях облученной молочной железы также указывает на отсутствие достоверных различий в вероятности возникновения фиброза у больных, не получавших дополнительного облучения ложа удаленной опухоли или у женщин,

которым облучение ложа проводилось с помощью ВДБТ или в режиме электронов ($p=0,257$) (табл. 10).

Таблица 10.

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

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

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

Жировой некроз (ЖН) является одним из наиболее частых осложнений, возникающих после облучения молочной железы. По нашим данным частота возникновения и степень выраженности жирового некроза во всех трех группах не достоверно отличалась ($p=0,831$) (табл. 11).

Таблица 11.

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

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

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

Более точную информацию о характере жирового некроза дает анализ рентгеновских изображений облученной молочной железы (табл. 12).

Таблица 12.

Рентгенологические стадии жирового некроза.

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

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

Полученные результаты указывают на то, что наиболее частым проявлением жирового некроза являлись, так называемые, жировые кисты с обызвествлением и ЖН с наличием в структуре кольцевидных обызвествлений. Простые жировые кисты и доброкачественная микрокацификация наблюдались значительно реже. Согласно данным маммографического обследования рентгенологические признаки жирового некроза отмечались у 57,6% женщин, получающих дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ, 58,8% - с помощью электронов и у 54,5% больных, у которых облучение ограничивалось только тканью молочной железы без подведения дополнительной дозы к ложу опухоли ($p=0,649$) (табл. 13).

Таблица 13.

Частота выявляемости жирового некроза при маммографии.

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

Результаты лечения пациенток после дополнительного облучения ложа опухоли с помощью высокодозной брахитерапии

Все 62 (100%) пациентки, получившие дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с использованием внутритканевой брахитерапии источником Ir192 высокой мощности дозы находятся под активным наблюдением. В течение первых трех лет наблюдения локальные рецидивы не были выявлены ни в одном случае. После пятилетнего наблюдения выявлено 2 локальных рецидива (3,2%). Обе пациентки с локальным рецидивом имели РМЖ в стадии ПА и Люминальный В HER2 положительный молекулярный подтип, у обеих пациенток расстояние края от удаленной опухоли до хирургического края резекции составляло более 2 мм. При анализе дозиметрических планов для проведения «boost» было установлено, что в одном случае рецидив возник за пределами 100% изодозы и контура GTV. Во втором случае рецидив возник внутри контура GTV в зоне покрытия 100% изодозы.

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

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

Заключение

Полученные данные указывают на то, что использование ВДБТ позволяет достоверно снизить лучевую нагрузку на органы риска, такие как коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, здоровую ткань молочной железы, кожу и подкожножировую клетчатку, а также значительно повысить

точность облучения ложа удаленной опухоли, что имеют важное значение не только при выборе технологии подведения «boost», но и при решении вопроса об оптимальном методе лечения больных ранними стадиями рака молочной железы.

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

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

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

Выводы

1. Использование внутритканевой брахитерапии источником Ir^{192} высокой мощности дозы при планировании дополнительного облучения ложа опухоли по сравнению с использованием электронов позволяет снизить лучевую нагрузку на органы риска: миокард (с 3,1% до 2,2% от предписанной дозы на мишень, $p < 0,0001$), нисходящий отдел левой коронарной артерии (с 12,1% до 6,9% от предписанной дозы на мишень, $(p = 0,246)$), ипсилатеральное легкое (с 6,5% до 2,3% от предписанной дозы на мишень, $p < 0,0001$), здоровую ткань молочной железы (с 20,6% до 14,7% от предписанной дозы на мишень, $p < 0,0001$).

2. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir¹⁹² высокой мощности дозы по сравнению с фотонами приводит к уменьшению радиационной нагрузки на органы риска, в первую очередь на кожу и подкожножировую клетчатку (с 11,2% до 9,1% от предписанной дозы на мишень, $p=0,061$), здоровую ткань молочной железы (с 24,2% до 14,7 от предписанной дозы на мишень, $p<0,0001$).
3. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir¹⁹² высокой мощности дозы не оказывает негативного влияния на косметический результат лечения по сравнению с пациентами, которым «boost» не проводился, или был выполнен с помощью электронов. Частота «превосходных» и «хороших» косметических результатов лечения по оценке независимого эксперта достоверно не отличалась в трех группах и составила от 65% до 77% ($p=0,349$).
4. Использование внутритканевой брахитерапии источником Ir¹⁹² высокой мощности дозы при проведении дополнительного облучения ложа опухоли не приводит к увеличению частоты постлучевых фиброзов и жировых некрозов. Частота развития фиброза 0-1 степени при использовании ВДБТ составила 70,5%, жирового некроза 1-2 степени 56,8%.
5. Топография кожного послеоперационного рубца соответствовала топографии ложа удаленной опухоли только в 29% случаев, что не позволяет использовать его для топометрической подготовки к дополнительному облучению ложа удаленной опухоли при РМЖ.
6. Для более точного определения топографии ложа удаленной опухоли необходимо использовать данные о предоперационном расположении опухолевого очага. В 35,5% случаев информация о первичном расположении опухоли позволила скорректировать клинический объем облучения.

7. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir^{192} у пациенток после органосохраняющего лечения позволяет улучшить показатели локального контроля до 96,8%.

Практические рекомендации

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

Перспективы разработки данной темы

Полученные данные указывают на надежный локальный контроль у больных РМЖ после органосохраняющих операций в комбинации с КДЛТ и дополнительным облучением ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ.

Проведенное исследование указывает на целесообразность использования данной методики в широкой клинической практике. Перспективным направлением дальнейших исследований в этой области является изучение режимов подведения дозы, а также сравнительный анализ технологических особенностей осуществления ВДБТ (использования различных интрастатов). Высокая эффективность ВДБТ в качестве метода подведения «boost» на ложе удаленной опухоли указывает на перспективность использования этой технологии в рамках протоколов по деэскалации хирургического лечения больных РМЖ.

Список сокращений и условных обозначений

РМЖ – рак молочной железы

ЛТ – лучевая терапия

КДЛТ – конформная дистанционная лучевая терапия

МЖ – молочная железа

ЛУ – лимфатические узлы

КТ – компьютерная томография

СТV – клинический объём мишени

РТV – планируемый объём мишени

ВДБТ – высокодозная лучевая терапия

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

D_{max} – максимальная доза

D_{mean} – средняя доза

LAD – левая передняя нисходящая коронарная артерия

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Внутритканевая брахитерапии с высокой мощностью дозы ложа удаленной опухоли при сочетанной лучевой терапии больных раком молочной железы / Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, И.А. Акулова, П.И. Крживицкий, П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов, О.И. Пономарева, Н.С. Попова // Медицинская физика. - 2017. – Т. 75. - № 3. - С. 34-40.

2. Внутритканевая брахитерапия источником высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. Учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, П.В. Криворотько, О.И. Пономарева, С.С. Литинский, А.Е. Наволока – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2017. - 60 с.

3. **Сравнительный анализ возможностей внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы и облучения электронами при подведении дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, О.И. Пономарева, П.В. Криворотько, Е.С. Быкова, Ю.С. Мельник, П.И. Крживицкий, Н.С. Попова // Вопросы онкологии. - 2018. - Т.64. - № 3. - С. 303-309. DOI:10.37469/0507-3758-2018-64-3-303-309**

4. Внутритканевая брахитерапия источником высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы / Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, П.В. Криворотько, О.И. Пономарева, С.С. Литинский, А.Е. Наволока // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2019. – Т. 2. - № 4. - С. 26-35 DOI: 10.1234/2587-7593-2019-2-4-26-34.

5. Использование внутритканевой брахитерапии источником Ir¹⁹² высокой мощности дозы для дополнительного облучения ложа удаленной опухоли при раке молочной железы у больных после органосохраняющего лечения / И.А. Акулова, Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, С.В. Канаев // Материалы V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2019»: Тезисы. - Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии», 2019. – С. 471.

6. Сравнительный анализ дозиметрических планов послеоперационного облучения ложа опухоли при раке молочной железы с помощью 3D-конформной лучевой терапии и внутритканевой брахитерапии источником Ir¹⁹² высокой мощности дозы / И.А. Акулова, Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Ю.С. Мельник // Медицинская физика. – 2020. - Т. 85. - № 1. - 67-74

7. **Сравнительный анализ косметических результатов проведенного лечения у пациенток с дополнительным облучением ложа опухоли при раке молочной железы / И.А. Акулова, С.Н. Новиков, А.И. Целуйко, А.В. Чёрная, Ж.В. Брянцева, П.В. Криворотько, С.В. Канаев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. - Т. 16. - № 4. - С. 48-56. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-56-66.**

8. Сравнительный анализ частичного ускоренного облучения больных раком молочной железы с помощью высокодозной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии / Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.Н. Новиков, С.В. Канаев // Материалы VII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2021»: Тезисы. - Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии», 2021. – С. 312.

9. **Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии при раке молочной железы / И.А. Акулова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, П.В. Криворотько, С.В. Канаев // Вопросы**

онкологии. - 2021. - Т. 67. - № 6. - С. 791-796. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-791-796.

10. Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии при раке молочной железы / И.А. Акулова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, П.В. Криворотько, С.В. Канаев // Материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2022»: Тезисы. - Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии», 2022. – С. 225-226.