

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Корытова Л.И.¹, Маслюкова Е.А.¹, Бондаренко А.В.¹, Корытов О.В.²

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, e-mail: zaharikispb@mail.ru;

²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 28»

Рассмотрены радиационно-индуцированные изменения таких структур сердца как перикард, миокард, проводящая система, степень их проявлений при облучении в различных дозо-объемных диапазонах и в разные сроки после момента облучения. Обсуждается роль и возможности разнообразных подходов к облучению и возможность использования различных методик лучевой терапии, снижающих воздействие ионизирующего излучения на сердце и развитие кардиотоксичности у больных раком молочной железы (РМЖ). Рассмотрены методики облучения молочной железы и зон регионарного лимфооттока с использованием активного управления дыханием, лучевая терапия модулированная по интенсивности, интраоперационное облучение, облучение пациентов в положении ан спине и на животе. Ключевые слова: рак, молочная железа, лучевая терапия, сердечно-сосудистые изменения, лучевые реакции и осложнения, конформная лучевая терапия, методики лучевой терапии.

Ключевые слова: рак, молочная железа, лучевая терапия, сердечно-сосудистые изменения, лучевые реакции и осложнения, конформная лучевая терапия, методики лучевой терапии.

TECHNOLOGICAL POSSIBILITIES OF PREVENTION CARDIOTOXICITY RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Korytova L.I.¹, Maslyukova E.A.¹, Bondarenko A.V.¹, Korytov O.V.²

¹ Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia, Saint-Petersburg, e-mail: zaharikispb@mail.ru;

² City Polyclinic №28 Saint Petersburg

Considered radiation-induced changes such as the heart structures pericardium, myocardium, vascular system, the extent of their manifestations upon irradiation in different dose-ranges and volume at different time points after irradiation. The role and the possibility of a variety of approaches to radiation and the use of different methods of radiation therapy, reduce the impact of ionizing radiation on the heart and the development of cardiotoxicity in patients with breast cancer (BC). The techniques of irradiation of breast and regional lymph drainage areas with active breathing control, radiation therapy, intensity modulated, intraoperative radiation, exposure of patients to position on the back and prone position.

Keywords: cancer, breast, radiation therapy, cardiovascular changes, radiation reactions and complications, conformal radiotherapy, radiotherapy techniques.

РМЖ является наиболее распространённой локализацией злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин в мире. Лучевая терапия (ЛТ) является составной частью комбинированного лечения РМЖ как после радикальной мастэктомии, так и после органосохраняющих операций. Считается, что послеоперационная ЛТ способствует уменьшению частоты местных рецидивов и улучшению показателей общей выживаемости пациентов [8; 11].

Ряд авторов, опираясь на результаты 20-летнего наблюдения, сообщают о равноценности мастэктомии и органосохраняющих операций с последующим облучением всего объема сохраненной МЖ на ранних стадиях рака в отношении местного рецидивирования заболевания и общей выживаемости [11]. Harris E. et al. приводят данные

об улучшении локального контроля над опухолью и утверждают, что общая продолжительность жизни увеличивается на 5% в случае использования органосохраняющих операций и адъювантной ЛТ [15]. Однако в более ранних публикациях авторы настаивают на том, что, несмотря на снижение частоты местных рецидивов при использовании послеоперационной ЛТ, все-таки не отмечается улучшения показателей общей выживаемости. Этот факт вряд ли связан с токсичностью только ЛТ. Использование ЛТ в комплексной терапии РМЖ с хирургическим лечением, гормональной и химиотерапией приводит к общей (результатирующей) токсичности, которая и снижает общую выживаемость пациентов в долгосрочной перспективе [8].

Под лучевыми реакциями понимают острые патологические изменения сердечно-сосудистой системы (ССС), возникающие в процессе проведения лучевой терапии или в ближайшие сроки после её окончания, которые проходят через 2-3 недели самостоятельно или под воздействием специального лечения. Лучевые повреждения возникают в отдалённый период после проведения лучевой терапии и характеризуются морфологическими и/или функциональными изменениями ССС [4].

Колчин Ю.В. и соавт. сообщают о результатах исследования, выполненного с целью выявления ранних реакций лучевой терапии со стороны ССС. В исследование вошли 75 пациенток, получавших ЛТ РМЖ (СОД 40-50 Гр на левую парастернальную область). На ранних этапах были выявлены изменения ССС, протекавшие бессимптомно и диагностировавшиеся при помощи инструментальных методов исследования (суточного мониторирования ритма сердца, электрокардиографии в 35 отведениях, эхокардиографии). У 15% пациентов выявлялось снижение сократительной способности миокарда, у 12% - экссудативный перикардит и увеличение частоты изменения конечной части желудочкового комплекса. Суточное мониторирование ритма сердца, проведенное после окончания всего курса ЛТ, выявило значительное увеличение общего числа одиночных экстрасистол (с нескольких десятков до нескольких сотен в сутки) и числа ранних экстрасистол (с единичных эпизодов до нескольких десятков). У 54% пациентов были выявлены эпизоды групповых экстрасистол и асистолии, отсутствовавшие до проведения лучевой терапии. Эти изменения свидетельствовали о развитии электрической нестабильности миокарда, подвергшегося воздействию ионизирующего излучения (ИИ), и риске возникновения аритмий высоких градаций (по Лауну) [2]. По оценкам различных авторов, постлучевые миокардиты встречаются в 18-31%. Главенствующую роль в их патогенезе играет нарушение микроциркуляции (увеличение проницаемости мелких сосудов, сосудистые стазы), облегчающее проникновение в клетки антител и инфекционных агентов. Выяснить их истинную частоту невозможно в связи с отсутствием прижизненных

морфологических критериев [1].

Поражение перикарда может протекать в виде острого экссудативного симптомного перикардита или в виде бессимптомной трансудации в полость перикарда, у 10-15% больных наблюдается острый перикардит [3].

Изменения на ЭКГ при развитии лучевых реакций ССС не носят специфического характера, а могут и вовсе отсутствовать. Снижение вольтажа, расширение комплекса QRS, изменение сегмента ST, стойкое уплощение зубцов Т и сглаженность зубца Р, замедление внутрисердечной проводимости – наиболее частые варианты изменений [1].

К поздним лучевым повреждениям относят прогрессирование атеросклероза и развитие фиброзных изменений (в виде рестриктивной миокардиопатии и констриктивного перикардита). Изменения проявляются развитием ишемической болезни сердца, формированием дефектов клапанов, нарушениями ритма и проводимости, гипертонией (преимущественно малого круга кровообращения), что в конечном итоге становится причиной значительного ухудшения качества жизни. Увеличивается смертность больных от инфаркта миокарда и тяжелых нарушений ритма [7; 8].

Кардиогенные осложнения, вызванные ИИ, пропорциональны величине дозы, полученной во время лечения. Они нарастают с течением времени, прошедшего с момента облучения, достигая своего максимума через 10-15 лет [8].

Darby S.C. et al. (2013) установили наличие линейной зависимости между ЛТ и развитием кардиологических осложнений: увеличение средней дозы на сердце на 1 Гр увеличивает риск развития жизненно важных осложнений в период от 5 до 20 лет после проведения ЛТ на 7,4% и не зависит от наличия или отсутствия факторов риска на момент проведения ЛТ [7].

Кроме того, большинство авторов отмечают наличие связи между развитием поздних кардиологических осложнений (у пациентов, пролеченных с использованием ЛТ) и левосторонней локализацией РМЖ, в то время как при правосторонних локализациях при проведении химиотерапии и хирургических методов лечения такой связи не отмечается.

Paszata L.F. et al. опубликовали в 2007 году результаты исследования, посвящённого оценке риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у женщин, получавших ЛТ в период с 1982 по 1988 год. В исследовании были отслежены 6680 больных РМЖ. Для сравнительного анализа было отобрано 619 пациентов, соответствующих лимитирующим критериям. Для курящих женщин старше 60 лет, имевших левостороннюю локализацию РМЖ, риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) был в 1,96 раза выше, чем для женщин с правосторонней локализацией. Необходимо отметить, что в указанное время адьювантная химиотерапия не имела такого широкого распространения, как сейчас. Только

22 пациентки (из 619) получали антрациклины, и ни у одной из них не было в дальнейшем ОИМ. Повышение риска развития ОИМ у пациентов, получавших ЛТ по поводу РМЖ, авторы связывают с возрастом, стажем курения, включением в поле облучения лимфатических узлов (ЛУ) [27].

Некоторые авторы отмечают возрастающую кардиотоксичность ЛТ с использованием некоторых химиопрепаратов, таких как доксорубицин, обладающих повреждающим воздействием на структуры сердца. Авторы отчёта, опубликованного в журнале *Lancet* в 2010 году, осторожно высказывают мнение об отдалённой кардиотоксичности ингибиторов ароматазы при одновременном применении с ЛТ [5].

Harris E.R. et al. (2008) предполагает, что взаимное влияние облучения левой МЖ и системной химиотерапии (доксорубицин, трастузумаб) изучено недостаточно в связи с более короткой историей применения этих препаратов, чем ЛТ, и отсутствием данных долгосрочного наблюдения за пациентами [15].

Постлучевая кардиотоксичность может быть связана со следующими факторами: объём сердца, попадающий в поле облучения при ЛТ, доза, режим фракционирования, системная и/или таргетная терапия. Облучение левой передней нисходящей артерии, которая является радиочувствительной, может играть решающую роль в летальной кардиотоксичности. Несмотря на то что современные методы ЛТ щадят сердечную ткань, предполагают, что даже низкие дозы порядка 4-5 Гр могут быть кардиотоксичными [7; 8].

По данным Gagliardi G. et al., после выполнения ЛТ по поводу РМЖ в полном объёме (СОД 50 Гр) 12% пациентов в дальнейшем умирают от повреждений миокарда, 9% - от постлучевых поражений других структур сердца. В 1997 г. G. Gagliardi et al. установили, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных РМЖ после проведённого курса ЛТ колебался от 2,1% до 12%. В процессе эволюции аппаратов для ЛТ, внедрения 3D-планирования и, как следствие, уменьшения суммарной дозы, подведённой к сердцу, риск смерти уменьшался [13].

По данным Girinsky T. et al. (1997), изучавшим сердечные и лёгочные изменения после ЛТ в суммарной дозе более 40 Гр, было выявлено, что лёгочный фиброз возникает в 5% случаев, и этот процент увеличивается до 10%, если к лечению добавляют химиотерапию. При этом менее чем у 10% пролеченных больных постлучевые реакции протекают бессимптомно.

Исследования, проведённые в 70-90-х годах, подтвердили, что у больных после ЛТ с включением области средостения увеличивался риск развития коронарной болезни сердца [3]. L.F. Fajardo отметил бóльшую частоту поражений венечных артерий сердца у больных, облучённых в молодом возрасте, чем у пациентов старшей возрастной группы. Этот факт ещё раз подтверждает основной закон радиобиологии, в соответствии с которым более тяжёлые

последствия радиационного поражения митотически активных тканей преобладают у молодых больных [9].

Лучевые повреждения нормальных тканей являются неизбежным следствием воздействия ионизирующего излучения. Частота и степень тяжести лучевых повреждений зависят от совокупности многих факторов: методики облучения, значения разовых и суммарных поглощённых доз, индивидуальной радиочувствительности, возраста, избыточной массы тела, сопутствующей патологии (гиперхолестеринемии, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и т.д.). Поэтому, во избежание потенциальной кардиотоксичности ЛТ при РМЖ, очень кардиогенные дозо-объемные параметры должны быть тщательно оптимизированы [4; 7; 8; 14; 30].

В центрах с 2D-планированием Emami et al. определили толерантную дозу для всего сердца - 40 Гр; 2/3 объёма сердца - 45 Гр; и 1/3 объёма сердца - 60 Гр. RTOG-протоколы определили дозо-объемные ограничения для левостороннего РМЖ как $V_{20} \leq 5\%$, $V_{10} \leq 30\%$ и среднюю дозу ≤ 40 Гр. Дозо-объемные ограничения для правостороннего РМЖ были определены $V_{20}=0$ и $V_{10} \leq 10\%$ как идеальные и $V_{25}=0$ и $V_{10} \leq 15\%$ как допустимые. В недавно опубликованном обзоре QUANTEC утверждается, что риск перикардита менее 15%, если $V_{30} < 46\%$ со средней дозой менее 26 Гр. У пациентов РМЖ расчёты вероятности осложнений для здоровых тканей предсказывают, что $V_{25} < 10\%$ ассоциируется с менее чем 1% смертности от сердечных заболеваний в среднем через 15 лет после ЛТ. В последнее время растёт число исследований, сравнивающих дозы на левую переднюю нисходящую артерию (LAD) и левый желудочек с использованием сложных технологий, таких как ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT).

Современные способы лучевой терапии, уменьшающие облучение сердца и крупных сосудов

В настоящее время для защиты или предотвращения облучения сердца используются:

- 1) действия, направленные на выведение сердца из поля (координация отпуска дозы с дыхательным циклом или позиционирование пациентов на животе);
- 2) технологические разработки (модулированная по интенсивности радиотерапия (IMRT) или протонная лучевая терапия (PBT));
- 3) методики, направленные на уменьшение объёма облучения (ускоренное частичное облучение МЖ (APBI) или интраоперационная ЛТ (IORT)).

Хотя эти методы и многообещающие с точки зрения дозиметрических показателей, однако недостаточно данных по поздним кардиологическим осложнениям (из-за трудностей длительного отслеживания пациентов).

Основные методики, потенциально позволяющие уменьшить воздействие ИИ на сердце и его структуры:

- 1) синхронизация проведения ЛТ с дыхательным циклом;
- 2)

положение пациента на животе; 3) IMRT; 4) протонная лучевая терапия (PBT); 5) частичное облучение МЖ, включая ускоренное частичное облучение МЖ; 6) однофракционное интраоперационное облучение.

Синхронизация проведения лучевой терапии с дыхательным циклом

Влияние дыхательного цикла на лучевую нагрузку, получаемую сердцем в ходе ЛТ по поводу РМЖ, было отмечено более двух десятилетий назад. С помощью КТ-сканов в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что на высоте вдоха сердечный объем, подвергаемый облучению, уменьшается в связи с характерным смещением сердца относительно грудной стенки. Последующие исследования подтвердили, что умеренно глубокий вдох влечёт за собой идеальное изменение положения сердца. На сегодняшний день наибольшее применение нашли методики произвольной задержки дыхания на высоте вдоха и методики активного управления дыханием.

Первоначальный клинический эксперимент у 5 пациентов показал осуществимость и воспроизводимость методики произвольной задержки дыхания (в среднем на одну процедуру требовалось 2,5 глубоких вдоха и время лечения составило 18,2 мин). Серия исследований, проведённых в Дании, подтвердили, что $V_{cor 50\%}$ при использовании глубокой задержки дыхания на вдохе уменьшается на 80-90%, также уменьшается средняя доза на левую переднюю нисходящую коронарную артерию.

Методики, основанные на активном управлении дыханием, представляются исследователям более перспективными (в силу большей воспроизводимости), чем методика произвольной задержки дыхания. Наиболее часто для управления дыханием используется ABC-методика. С помощью специального оборудования, контролирующего глубину вдоха и время задержки дыхания, моделируется, а затем реализуется лечение во время умеренно глубокого вдоха. Полученные результаты демонстрируют, что умеренно глубокий вдох – это ключ для достижения максимального щажения сердца [16]. Кардиологический магнитно-резонансный анализ, осуществлённый группой исследователей из William Beaumont Hospital, продемонстрировал значительное уменьшение лучевой нагрузки на левый желудочек при использовании активного управления дыханием (ABC). Наряду с уменьшением средней сердечной дозы было выявлено уменьшение $V_{cor 20Гр}$ и $V_{cor 40Гр}$ [26]. Эти результаты также были воспроизведены при применении ABC-системы у пациентов после мастэктомии с включением в лечебное поле регионарных ЛУ [16].

Считается, что методика произвольной задержки дыхания и методика активного управления дыханием при проведении ЛТ уменьшают кардиологическую смертность на 4,7% у пациентов с левосторонней локализацией по сравнению с методиками ЛТ на свободном дыхании (среднее значение кардиологической смертности, обусловленной

развитием осложнений со стороны неизменённых тканей, 0,1%) [19].

В недавнем исследовании была сделана попытка объединить методики задержки дыхания и IMRT; в результате было выявлено дополнительное уменьшение кардиогенной дозы (V_{20Gr} на сердце и левую нисходящую коронарную артерию) [24]. Дополнительное сравнение 3D-конформной ЛТ, осуществляемой на задержке дыхания, и IMRT, осуществляемой на свободном дыхании, выявило значительное уменьшение всех кардиодозиметрических показателей в случае задержки дыхания [32].

Произвольная задержка дыхания и активное управление дыхательным циклом – наиболее изученные методики щажения сердца при проведении ЛТ. Они могут быть предложены большинству пациентов РМЖ, однако больные с дыхательной недостаточностью или неспособные задержать дыхание могут не справиться с воспроизводимостью умеренно глубокого вдоха на одном уровне на протяжении сеанса и/или ряда сеансов.

Положение пациента на животе

Методика позиционирования пациентов на животе была разработана для женщин с большими, отвисшими МЖ с целью дистанцировать МЖ от грудной стенки. При анализе данных 100 пациенток Нью-Йоркского университета (53 с левосторонней локализацией) было выявлено, что в положении лёжа на животе (по сравнению с положением на спине) у 90% из них объем сердца, попадающий в поле облучения, уменьшается. Однако следует отметить, что результаты оказались неоднозначными [12]. Например, недавнее исследование, посвящённое сравнению облучения всего объёма МЖ на животе и на спине, выявило уменьшение дозы, попадающей на сердце, у 19 из 30 пациенток, и, как ни странно, увеличение дозы у 8 из 30 [18]. Аналогичным образом в ходе изучения планов ЛТ 18 пациенток не было обнаружено существенных различий в отношении лучевой нагрузки на сердце при укладке пациента на живот/на спину и использовании IMRT [25]. Анализ по подгруппам, с учётом размера МЖ, продемонстрировал улучшения в положении на животе пациенток с большим размером МЖ. У пациенток с меньшим размером МЖ не было выявлено никаких улучшений или отмечено даже ухудшение показателей. Что было подтверждено некоторыми другими исследованиями [10]. В ходе дозиметрических расчётов, выполненных для оценки преимущества ЛТ в положении на животе у женщин с различным объёмом МЖ, не было выявлено улучшения V_{cor5Gr} ни в одной из подгрупп, включая и группу женщин с очень большим объёмом МЖ [31].

Результаты дозиметрического анализа при облучении регионарных ЛУ в положении лёжа на животе показали уменьшение лучевой нагрузки на лёгкое, однако дозы на сердце оставались неизменными по сравнению с облучением в положении лёжа на спине. В

настоящее время остаётся неясным, является ли комплексное облучение МЖ и регионарных ЛУ возможным и воспроизводимым в положении лёжа на животе или это является потенциально лимитирующим фактором этой методики. Методика ЛТ лёжа на животе может комбинироваться с IMRT и ускоренным частичным облучением МЖ (APBI) [34].

Модулированная по интенсивности лучевая терапия

IMRT стала стандартным методом ЛТ при лечении опухолевых заболеваний предстательной железы, головы и шеи и, возможно, может стать методом, позволяющим снизить лучевую нагрузку на структуры сердца (особенно у пациентов с левосторонней локализацией РМЖ) [24]. Результаты предварительных исследований, проведённых в Стэнфордском университете, показали улучшение однородности распределения дозы в МЖ, а также уменьшение лучевой нагрузки, особенно в случаях левосторонней локализации процесса. В более поздних исследованиях, проводивших сравнение IMRT и 3D-CRT тангенциальными полями, было подтверждено улучшение дозиметрических показателей при проведении ЛТ на весь объем МЖ и регионарных ЛУ (у пациентов после мастэктомии). IMRT уменьшает лучевую нагрузку на коронарные артерии и левый желудочек по сравнению с традиционным лечением. В ходе изучения возможностей IMRT при лечении местно распространённого РМЖ выяснилось, что данная методика ЛТ может обеспечить значительное уменьшение средней дозы на сердце. Причём даже в случае включения в зону облучения зон регионарного лимфооттока эта тенденция сохраняется. При сравнении стандартных тангенциальных полей (с экранированием сердца) и IMRT последняя обеспечивает более значительное снижение дозы на сердце. Было установлено, что применение методики «поле в поле» при проведении IMRT на весь объем МЖ является наиболее щадящим сердце из всех используемых на сегодняшний день методик [24]. В будущем возможно дальнейшее снижение лучевой нагрузки на сердце путём комбинирования IMRT и укладки пациента в положение на животе [25]. Дальнейшее усовершенствование IMRT-планирования позволит сократить не только среднюю дозу на сердце, но также и дозы на переднюю зону миокарда и левый желудочек (зоны наибольшего риска с точки зрения кардиологической смертности от ЛТ). IMRT может применяться совместно с дыхательными методиками, положением на животе и ускоренным частичным облучением молочной железы (APBI).

Протонная лучевая терапия (PBT)

Протонная лучевая терапия (PBT) представляет собой метод, позволяющий уменьшить лучевую нагрузку на структуры, лежащие позади мишени, за счёт быстрого снижения дозы за пределами пика Брега, что в свою очередь даёт возможность потенциально уменьшить дозу на смежные критические структуры и сократить число и тяжесть лучевых

реакций и осложнений. Хотя данный вид ЛТ и используется главным образом в педиатрической практике, в лечении опухолей основания черепа и при повторных облучениях, есть несколько исследований, изучавших роль РВТ в уменьшении лучевой нагрузки на сердце. Первоначальные дозиметрические исследования, оценивавшие одиночное РВТ, не выявили различий в средней дозе на молочную железу между протонной ЛТ и конвенциональным фотонным облучением или IMRT, но выявили тенденцию к снижению максимальной кардиальной дозы. Текущие исследования направлены на изучение возможностей РВТ при использовании её у пациентов после мастэктомии. Однако РВТ предполагает значительное увеличение финансовых затрат, связанных с использованием этой методики. Хотя в последних исследованиях высказывается предположение о большом потенциале этой методики и надежда на то, что со временем снизятся и затраты на её осуществление [23].

Методика частичного облучения МЖ

Методика частичного облучения МЖ представляет собой альтернативу для снижения лучевой нагрузки на сердце. При облучении только полости резекции и окружающих её краёв облучаемый объем уменьшается, и расстояние между мишенью и сердцем увеличивается. Одно из опасений заключается в том, что большинство методик частичного облучения МЖ основано на режиме гипофракционирования, который потенциально увеличивает риск развития сердечных заболеваний из-за низкого соотношения α/β сердечных тканей [14]. Однако последние обзоры по гипофракционированию при проведении ЛТ РМЖ позволяют предположить, что этот режим не приводит к увеличению кардиологической заболеваемости, как это считалось ранее на основании предыдущих данных [35]. Ускоренное частичное облучение МЖ (АРВТ) – это одна из форм частичного облучения МЖ и может быть реализована в рамках интерстициальной брахитерапии, брахитерапии с использованием аппликаторов или облучении наружными полями. АРВТ используется, главным образом, у пациентов с ранними стадиями РМЖ. Результаты долгосрочной выживаемости составляют до 90%. Минимизация лучевой нагрузки на сердце и будущей кардиологической заболеваемости остаётся важной задачей, которую необходимо решить для этой группы пациентов. В настоящее время следствием многолетних рандомизированных, проспективных и ретроспективных наблюдений является отличный локальный контроль. При интерстициальной брахитерапии катетеры устанавливаются и погружаются вокруг операционной полости. Используя высокую мощность дозы, объем высокой дозы брахитерапии может быть направлен от грудной стенки и сердца. Интерстициальная брахитерапия – наиболее изученная на сегодняшний момент методика из всего многообразия ускоренного частичного облучения МЖ (АРВТ). При использовании современных методик

наведения изображения дозиметрические расчёты свидетельствуют о низких дозах на сердце. В Германии проведено сравнение интерстициального APBI и традиционного облучения всего объёма МЖ. Результаты показали, что при интерстициальном APBI не только уменьшается объем тканей сердца, получающих низкие дозы (5 и 10 Гр), но и максимальные дозы получают лишь небольшие части сердца. Например, средняя максимальная доза на сердце уменьшилась с 45,6 Гр при облучении всего объёма МЖ до 12,6 Гр при использовании APBI [21]. В настоящее время нет данных об отдалённых кардиологических результатах этих исследований в силу небольшой давности их завершения.

В последние десять лет брахитерапия с использованием аппликаторов заменила интерстициальную брахитерапию и стала основным методом APBI. Дозиметрический анализ, сравнивающий брахитерапию с использованием баллона и облучение всего объёма МЖ, выявил значительное снижение дозиметрических показателей от V5 до V20. С появлением мультиканальных аппликаторов дозиметрические исследования показывают возрастающую способность формировать изодозные облака, которые ведут в будущем к снижениям лучевой нагрузки на сердце. Что же касается APBI наружными полями, лучевая нагрузка зависит от расстояния от послеоперационной полости до сердца. $V_{5Гр}$ для полостей, расположенных дальше чем 4 см от сердца, обычно <1% [20]. Кроме того, в ходе дозиметрических расчётов (29 пациентов) было установлено, что APBI, осуществлённая наружными полями, обеспечивает снижение доз, попадающих на сердце, по сравнению с облучением всего объёма МЖ, осуществлённого с применением IMRT у пациентов с левосторонней локализацией РМЖ [37]. Исследование на фантоме выявило снижение дозы с 2,7 Гр при облучении всего объёма МЖ до 0,7 Гр при использовании APBI наружными полями [30]. Недавно ещё большее снижение лучевой нагрузки на сердце было продемонстрировано при IMRT. В I/II фазах исследования (10 пациентов) проводилось сравнение 3D-CRT APBI с IMRT APBI и облучением всего объёма МЖ на фоне свободного дыхания и глубокой задержки дыхания. Максимальная доза на сердце составила более чем 30 Гр в случае облучения всего объёма МЖ, и в то же время этот показатель был меньше чем 5 Гр при 3D-CRT/IMRT APBI с задержкой дыхания и 8,2 Гр в случае 3D-CRT на свободном дыхании. Эти данные наводят на мысль, что новые методики при облучении всего объёма МЖ могут быть объединены с APBI для дальнейшего уменьшения лучевой нагрузки на сердце. Укладка пациента на животе также может применяться при проведении APBI наружными полями. Кроме того, при PBT APBI регистрируются более низкие дозы на сердце, чем при 3D-CRT APBI [6].

В ходе исследования, проводимого William Beaumont Hospital (30 пациентов),

проводилась оценка лучевой нагрузки на сердце при внутритканевой брахитерапии и 3D-конформного ускоренного частичного облучения (3D-CRT APBI); была установлена равнозначность значений V10 Гр для сердца [36]. Эти данные были подтверждены вторым дозиметрическим сравнением внутритканевой APBI и 3D-CRT APBI, в ходе которого были получены сопоставимые дозиметрические показатели по сердцу с дозой 0.5 and 0.7 Гр соответственно [28]. При оценке данных 15 пациентов было установлено, что кардиотоксическая доза ниже в случае использования брахитерапии с одиночным аппликатором, 3D-CRT, и IMRT APBI со средними значениями V_{5Gr} 12%, 4% и 1% соответственно [17].

Другим методом частичного облучения МЖ, обеспечивающим проведение ЛТ на область лампэктомической полости (и позволяющим потенциально снизить лучевую нагрузку на сердце), является интраоперационная лучевая терапия (IORT). Однако данных, подтверждающих её возможности, ещё меньше, чем для APBI. IORT может осуществляться рентгеновским излучением или электронами; применение экранирования свинцом способствует снижению дозы за грудной стенкой. В первоначальных работах по IORT говорилось о необходимости снижения лучевой нагрузки на сердце; в частности, при проведении IORT с использованием рентгенотерапии и листа, покрытого вольфрамом и ограничивающего дозу за грудной стенкой; последующие дозиметрические исследования подтвердили низкие максимальные дозы на сердце до 1 Гр. Хотя эти работы и указывают на потенциальное снижение лучевой нагрузки на сердце, дальнейшие исследования необходимы в связи с недостаточностью данных длительного наблюдения за клиническими результатами при использовании этой методики и отсутствием значительных данных, демонстрирующих снижение дозы на сердце.

Заключение

Улучшение выживаемости при всех стадиях РМЖ побуждает сосредоточиться на осложнениях, связанных с лечением. Существуют значительные ограничения для материалов, полученных в результате популяционных исследований, проведённых по итогам давно используемых методов ЛТ и свидетельствующих об увеличении кардиологической заболеваемости и смертности. В этих исследованиях сообщается о пациентах, получавших ЛТ (главным образом) до появления и внедрения методик, щадящих сердце, и в некоторых случаях даже до момента, когда стало доступно 3D-планирование. В настоящее время женщинам с левосторонней локализацией РМЖ, после органосохраняющего лечения или мастэктомии (с/без облучения регионарных ЛУ), должно быть предложено облучение, щадящее сердце. По данным литературы, не было выявлено существенного превосходства какой-либо одной методики над другими. При этом возможно применять комбинацию

нескольких одновременно. Маловероятно, что в будущем одна из методик станет доминантной.

Список литературы

1. Байсоголов Г.Д., Кирюшкин В.И. Состояние сердечной мышцы у больных хронической лучевой болезнью в различные периоды заболевания (по данным эхокардиографического исследования) // Радиация и риск. – 2000. – С. 43-47.
2. Колчин Ю.В., Ковалев В.Б. Использование блокатора 5-липоксигеназы кверцитина для профилактики ранних кардиальных осложнений лучевой терапии. – URL: [http://rql.net.ua/cardio/i/2000/5-6\(2\)kolchin.htm](http://rql.net.ua/cardio/i/2000/5-6(2)kolchin.htm).
3. Кутузова А.Б., Лелюк В.Г., Гуськова А.К. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2000. – Т. 47. - № 3. – С. 66-79.
4. Сергоманова Н.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы в процессе и после окончания лучевой терапии рака молочной железы (обзор литературы) // Российский научный центр рентгенорадиологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Москва). – URL: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v5/papers/litserg_v5.htm.
5. Azria D., Belkacemi Y., Romieu G. et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11. – P. 258-265.
6. Bush D.A., Slater J.D., Garberoglio C. et al. Partial breast irradiation delivered with proton beam: results of a Phase II trial // Clin. Breast Cancer. – 2011. – Vol. 11. – P. 241–245.
7. Darby S.C. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer // New Engl. J. Medic. – 2013. – Vol. 368, № 11. – P. 987-998.
8. Darby S.C., Mc Gale P., Taylor C.W. et al. Long-term mortality from heartdisease 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. – Vol. 6. – P. 557-565.
9. Fajardo L.F., Berthrong M., Anderson R.E. Radiation pathology // Oxford University press. – 2001. – P. 165- 180.
10. Fernandez-Lizarbe E., Montero A., Polo A. et al. Pilot study of feasibility and dosimetric comparison of prone versus supine breast radiotherapy // Clin. Transl. Oncol. – 2013. – Vol. 15. – P. 450–459.
11. 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 (16). – P. 1233-1241.

12. Formenti S.C., Dewyngaert J.K., Jozsef G., Goldberg J.D. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308. – P. 861-863.

13. Gagliardi G., Lax I., Söderström S. Et al. Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer // *Radiother. Oncol.* – 1998. – Vol. 46 (1). – P. 63-71.

14. Hall E.J., Giaccia A.J. Clinical response of normal tissues // Hall E.J., Giaccia A.J., editors *Radiobiology for the radiologists.* – Philadelphia : Lippincott Williams &Wilkins, 2006. – P. 327–348.

15. Harris E.R. Cardiac Mortality and Morbidity After Breast Cancer Treatment // *Cancer Control.* – 2008. – Vol. 15. – No. 2. – P. 120-129.

16. Hjelstuen M.H., Mjaaland I., Vikstrom J. et al. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary, supraclavicular, and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk // *Acta Oncol.* – 2012. – Vol. 51. – P. 333–44.

17. Khan A.J., Kirk M.C., Mehta P.S. et al. A dosimetric comparison of threedimensional conformal, intensity-modulated radiation therapy, and MammoSite partial-breast irradiation // *Brachytherapy.* – 2006. – Vol. 5. – P. 183–188.

18. 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. – Vol. 96. – P. 178–184.

19. 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. – P. 1375–1380.

20. Kron T., Willis D., Link E. et al. Can we predict plan quality for external beam partial breast irradiation: results of a multicenter feasibility study (Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 06.02) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 87. – P. 817–824.

21. Lettmaier S., Kreppner S., Lotter M. et al. Radiation exposure of the heart, lung, and skin by radiation therapy for breast cancer: a dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy // *Radiother. Oncol.* – 2011. – P. 189–914.

22. Lundkvist J., Ekman M., Ericsson S.R. et al. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer // *Radiother. Oncol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 179–185.

23. MacDonald S.M., Patel S.A., Hickey S. et al. Proton therapy for breast cancer after

- mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 86. – P. 484–490.
24. Mast M.E., van Kempen-Hartveld L. et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: Does IMRT reduced the cardiac dose even further? // *Radiother.Oncol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 248–253.
25. Mulliez T., Speleers B., Madani I. et al. Whole breast radiotherapy in prone and supine position: is there a place for multi-beam IMRT? // *Radiat. Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 151.
26. Nissen H.D., Appelt A.L. Improved heart, lung, and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients // *Radiother. Oncol.* – 2013. – P. 28–32.
27. Paszata L.F., Vallisb K.A., Benka V. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer // *Radiotherapy and Oncology.* – 2007. – Vol. 82. – P. 294–300.
28. Patel R.R., Becker S.J., Das R.K. et al. A dosimetric comparison of accelerated partial breast irradiation techniques: multicatheter interstitial brachytherapy, threedimensional conformal radiotherapy, and supine versus prone helical tomotherapy // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 68. – P. 935–42.
29. Petro R. Worldwide meta-analysis of breast cancer treatment – EBCTCG 2005: an update // *Eur. J. Cancer Suppl.* – 2005. – Vol. 3. – P. 3-3.
30. Pignol J.P., Keller B.M., Ravi A. Doses to internal organs for various breast radiation techniques – implications on the risk of secondary cancers and cardiomyopathy // *Radiat. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 5.
31. Ramella S., Trodella L., Ipoolito E. et al. Whole-breast irradiation: a subgroup analysis of criteria to stratify for prone position // *Med. Dosim.* – 2012. – Vol. 37. – P. 186–191.
32. Reardon K.A., Read P.W., Morris M.M. et al. A comparative analysis of 3D conformal deep inspiratory-breath hold and free-breathing intensitymodulated radiation therapy for left-sided breast cancer // *Med. Dosim.* – 2012. – Vol. 38. – P. 190–195.
33. Schubert L.K., Gondi V., Sengbusch E. et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3D-CRT, forward-planned IMRT, inverseplanned IMRT, helical tomotherapy, and tophotrapy // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 241–246.
34. Shah C., Badiyan S., Wilkinson J.B. et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 3279–3285.
35. Shaitelman S.F., Khan J., Woodward W.A et al. Shortened radiation therapy schedules for early-stage breast cancer: a review of hypofractionated wholebreast irradiation and accelerated partial breast irradiation // *Breast J.* – 2014. – Vol. 20. – P. 131–146.

36. Weed D.W., Edmundson G.K., Vicini F.A. et al. Accelerated partial breast irradiation: a dosimetric comparison of three different techniques // *Brachytherapy*. – 2005. – Vol. 4. – P. 21–29.
37. Wu S., He Z., Guo J. et al. Dosimetric comparison of normal structures associated with accelerated partial breast irradiation and whole breast irradiation delivered by intensity modulated radiotherapy for early breast,cancer after breast conserving surgery // *Clin. Transl. Oncol.* – 2012.