



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ”**

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”

**КАТЕДРА “НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА,
МЕТАБОЛИТНА ТЕРАПИЯ И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ”**

Д-Р ТЕОДОРА СТОЯНОВА ГУГЛЕВА

**ПРОУЧВАНЕ РОЛЯТА НА ТЕХНИКА НА ОБЛЪЧВАНЕ С АВТОМАТИЧНО
АПАРАТНО КОНТРОЛИРАНО ЗАДЪРЖАНЕ НА ДИШАНЕТО ПРИ
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ НА ЛЯВА МЛЕЧНА ЖЛЕЗА ЗА РЕДУЦИРАНЕ НА
СЪРДЕЧНАТА И БЕЛОДРОБНАТА ТОКСИЧНОСТ**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен „Доктор“**

Област на висшето образование: Здравеопазване и спорт,

Професионално направление: Медицина (шифър 7.1),

Научна специалност: Медицинска радиология и рентгенология (вкл.
използване на радиоактивни изотопи)

Научен ръководител:

Проф. д-р Елица Петкова Енчева-Мицова, д.м.

Варна 2025 г.

Дисертационният труд съдържа 132 стандартни страници и е онагледен с 16 таблици и 44 фигури. Литературната справка включва 178 литературни източника, от които 3 на кирилица и 175 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за защита на катедрен съвет на Катедрата по „Нуклеарна медицина, метаболитна терапия и лъчелечение“ при Медицински университет ”Проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна, решение на ФС протокол №..... и съгласно заповед на Ректора на МУ-Варна е избрано следното научно жури в състав

Външни членове:

1. Проф. д-р Татяна Димитрова Хаджиева, д.м.н.
2. Проф. д-р Веселина Методиева Първанова, д.м.н.
3. Проф. д-р Иглика Спасова Михайлова, д.м.

Резервен външен член:

1. Проф. д-р Марианна Петрова Янева, д.м.н.

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Анелия Димитрова Клисарова, д.м.н.
2. Проф. д-р Елица Петкова Енчева-Мицова, д.м.

Резервен вътрешен член:

1. Проф. д-р Борислав Георгиев Чаушев, д.м.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 14.02.25г. от 11:00ч. във виртуална зала на електронната платформа Webex към МУ-Варна на открито заседание на научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ - Варна и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет - Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	4
Въведение	5
Цел и задачи	6
1. Цел	6
2. Задачи.....	6
Материали и методи	8
1. Клиничен материал.....	8
2. .Индикации и контраиндикации за включване на пациентки в проучването.....	8
3. Контролна група.....	8
4. Прицелна група	10
2.Методи.....	15
2.1. Лъчетерапевтичен метод	15
1. Описание на системата ABC....	16
2. Обучение на пациентките с ABC системата	16
3. Провеждане на локализационен КТ	17
4. Анатомопографско планиране	17
4.1. Контуриране органи в риск	17
4.2.Контуриране на мишенни обеми – CTV, PTV, CTV LN, PTV LN	19
4.3 Предписане на дозата	20
5.Дозиметрично планиране	22
6.Облъчване на линейния ускорител с ABC система	25
2.2. Статистически методи	27
Резултати	28
1.Контролна група	28
1.1. Сърдечна токсичност	32
1.2. Белодробна токсичност	34
2. Прицелна група	49

Дискусия	53
Изводи	60
Приноси	63
Научни публикации, свързани с дисертационния труд	64
Благодарности.....	65

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

КМЖ - карцином на млечната жлеза

ХТ - химиотерапия

ЛЛ - лъчелечение

ОСО - органосъхраняваща операция

АЛЛ - адювантно лъчелечение

ОР - органичен риск

ААКЗД - автоматично апаратно контролирано задържане на дишането

DIBH- moderate Deep Inspiration Breath Hold

ABC - Active Breathing Coordinator

DIBH - Deep Inspiration Breath Hold

РТV - планиран мишенен обем

ССЗ - сърдечно съдови заболявания

ДОД - дневна огнищна доза

ООД - общаогнищна доза

ИМЛВ - интрамарни лимфни възли

ЛВ - лимфни възли

КТ - компютърен томограф

IMRT - модулирано по интензитет лъчелечение

VMAT - обемно-модулирана ротационна терапия

LAD - лявата предна десцендентна коронарна артерия

СД - Свободно дишане

ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът на млечната жлеза (КМЖ) е най-честото онкологично заболяване при жените, чийто честота и смъртност се увеличават всяка година. Данните за 2020г. на GLOBOCAN показват, че диагностицираните жени с КМЖ са около 2,3 милиона в световен мащаб, и КМЖ е петата причина за смърт, свързана с онкологично заболяване.

Съотношението смъртност - заболяемост от КМЖ като показател за 5-годишната преживяемост е 0,30 в световен мащаб. В страни с развито здравеопазване 5-годишната преживяемост е 89,6% за локалноавансирал и 75,4% за локорегионален КМЖ, а в страните с по-слабо развито здравеопазване 5-годишната преживяемост е съответно 76,3% и 47,4%. Текущите прогнози показват че до 2030 г. броят на нови случаи ще достигне 2,7 милиона годишно, а броят на смъртните случаи - 0,87 милиона. Данните от Български национален раков регистър сочат, че за 2016г в България са дигностицирани 3 491 жени с КМЖ. Те представляват 26,3% от всички онкологични заболявания.

Лечението на КМЖ включва хирургия, системно лечение (химиотерапия (ХТ), хормонотерапия, прицелна терапия) и лъчелечение (ЛЛ). ЛЛ обикновено се прилага адювантно и е показано при всички жени с органосъхраняваща операция (ОСО) и при локорегионално и локално авансиралите стадии след мастектомия. Адювантното лъчелечение (АЛЛ) е свързано с подобряване на общата преживяемост и намаляване риска от рецидив (10-годишния риск от рецидив намалява с 10,6% (62,5% срещу 51· 9%), а 20-годишният риск от смърт - с 8,1% (66,4% срещу 58,3%) . С увеличаване на преживяемостта все по-актуални стават проблемите, свързани с развитието и проявата на късните лъчеви реакции и по-конкретно сърдечната и белодробна токсичност, вследствие реализираната доза в органите в риск (ОР)– сърце и бял дроб. Подобрената преживяемост и проблемите, свързани с проявите на късната сърдечна и белодробна токсичност, наблюдавани по-често при КМЖ, доведе до въвеждане на ЛЛ с техники на облъчване, минимизиращи дозите в околните ОР, като сърце и бял дроб, без да компрометират реализацията на необходимата обща огнищна доза. Такава техника е тази със задържане на дишането в дълбок инспириум чрез активно апаратно контролирано задържане на дишането (ААКЗД) с Active Breathing Coordinator (ABC, Elekta VersaHD) система (DIBH-Deep Inspiration Breath Hold), която се основава на факта, че по време на дълбоко вдишване диафрагмата се измества надолу, белите дробове се раздуват и сърцето се избутва далеч от гръдната стена. Това позволява да се реализира висока доза в планирания мишенен обем (млечната жлеза/гръдната стена), като същевременно се намали дозата, реализирана в сърцето.

Техниката на облъчване с активен контрол на дишането, използваща системата ABC показва намаляване дозата на сърцето и лявата десцендентна артерия (LAD) с 40-71%, също така е възпроизводима и би дала най-добри резултати, тъй като се премахва движението на гръдния кош, количеството задържан въздух в белия дроб е постоянно, което я прави много прецизна. Европейското дружество по кардиология съобщава, че техниките използвани при лъчетерапия трябва да бъдат ориентирани към понижаване на дозата на облъчване на сърцето и препоръчва техниката на облъчване при задържане на дишането в дълбок инспириум. Тя позволява отдалечаване на сърцето от мишенните обеми и намаляване на дозата в него без да се компрометира дозовото покритието на мишенния обем. Техниките за задържане на дишането в дълбок инспириуми по – конкретно техниката на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането намаляват средната доза в сърце и дозата в LAD при пациенти с рак на лява гърдата.

До сега не е проучвано приложението на ЛЛ при КМЖ с лява локализация с техника на активно автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум с АВС система и VMAT техника на облъчване за редуциране на сърдечната и белодробна токсичност. Приложението на облъчване с АВС система е възможно само при наличие на съответното апаратно оборудване на линейния ускорител, необходимите лицензи, с които единствено Клиника по лъчелечение към УМБАЛ „Св. Марина“ Варна разполага от 2015г. Предвид необходимост от експертиза на лъчетерапевтичния екип, приложението на двете техники в комбинация стартира 2017г за първи път в страната.

Предвид възможностите на съвременната апаратура и разглежданата роля на двата подхода за органичаване на токсичността, с цел рутинното приложение на тези методи в практиката, при липса на рандомизирани проучвания в тази сфера, ни дава основание да проучим проблема в българската популация. Това ще допринесе да увеличаване на световната база данни с пациенти, лекувани в тази комбинация, предвид малкия брой серии докладвани до сега, с оглед натрупване и на дългосрочни резултати.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1.Цел:

Целта на изследването е проучване на ролята и доказване на предимството на техниката на облъчване с активно автоматично апаратно контролирано задържане на дишането (ААКЗД) в дълбок инспириум за ограничаване на дозата в сърцето и белия дроб с оглед редуциране на сърдечната и белодробната токсичност, с едновременно приложение на модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT/VMAT) спрямо техниката на облъчване при свободно дишане и IMRT при пациентки с КМЖ с лява локализация, със и без индикации за облъчване на интрамамари лимфни възли (ИМЛВ).

2. Задачи:

1. Подбор на подходящи пациентки с КМЖ с лява локализация за техника на облъчване с активно ААКЗД за включване в контролната група, която е част от прицелната група.
2. Провеждане на две локализационни компютърни томографии (КТ) с дебелина на среза 3мм - със свободно дишане и в състояние на задържано дишане в дълбок инспириум - с техника на облъчване с активно ААКЗД с АВС система при 30 пациентки, които са контролна група и са част от прицелната. Контуриране на ОР и мишенни обеми според наличните гайдлайни в литературата, представени в литературния обзор.
3. Изработване на индивидуални дозиметрични планове с IMRT/VMAT техники на облъчване при свободно дишане (СД) и и задържане на дишането в дълбок инспириум с техника на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум на контролната група 30 пациентки.

4. Оценка в контролната група на дозите в ОР при тези 30 пациентки (контролна група) както следва: сърце, лява камера, лява десцендентна артерия, бял дроб на двата дозиметрични плана.
5. Сравняване на двата дозиметрични плана при задържано дишане и свободно дишане при тези 30 пациентки (контролна група) по отношение на дозите в сърцето, лява камера, лява десцендентна артерия, бял дроб.
6. Оценка наличието на предимство на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум спрямо облъчване при СД за редуциране на дозите в сърцето и белия дроб и съответно редуциране на белодробната и сърдечната токсичност.
7. Измерване на показателите максимално сърдечно разстояние (МСР), изместване на гръдната стена, централно белодробно разстояние и тотален белодробен обем на двата дозиметрични плана, съответно при активно ААКЗД в дълбок инспириум и при СД в контролната група
8. Оценка влиянието на показателите МСР, изместване на гръдната стена, централно белодробно разстояние и тотален белодробен обем за ограничаване на дозите в сърцето, лява камера, лява десцендентна артерия, бял дроб, и съответно редуциране на сърдечната и белодробната токсичност.
9. Подбор на 70 пациентки, при които да се приложи техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум.
10. Оценка поносимостта на техниката на облъчване с активно ААКЗД при всички пациентки.
11. Оценка на сърдечна и белодробна токсичност при тези пациентки за периода на проследяване.
12. Оценка влиянието на тютюнопушенето, артериална хипертония (АХ, захарен диабет (ЗД) за развитието на сърдечна и белодробна токсичност.
13. Извеждане на препоръки за прилагане на тази техника при пациентки с КМЖ.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Клиничен материал

За целите на настоящето проучване се определиха две групи пациентки: контролна и прицелна. В контролната група се включиха 30 пациентки с КМЖ с лява локализация и техника на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум. Контролната група е част от прицелната, която включва всички 100 пациентки.

Всички пациентки имаха индикации за АЛЛ и бяха лекувани с техника на облъчване в дълбок инспириум с активно ААКЗД в Клиника по лъчелечение, УМБАЛ „Св. Марина“ Варна в периода м.04.2017-м.07.2022г. Всички пациентки дадоха своето информирано съгласие за участие в проучването, както и информация за минали и придружаващи заболявания, рискови фактори и наследствена обремененост.

2. Индикации и контраиндикации за включване на пациентки в проучването:

В проучването бяха включени жени на възраст над 18 г. с левостранен КМЖ, провели оперативно лечение с или без прилагане на системна терапия и с показания за АЛЛ. Контраиндикациите за включване в проучването бяха наличието на придружаваща сърдечна и/или дихателна коморбидност (дихателна недостатъчност) и невъзможност за толериране на задържане на дишането в дълбок инспириума; наличие на психични заболявания; затруднения или невъзможност за разбиране и съдействие за провеждане на процедурата; невъзможност за задържане на въздух за повече от 20 секунди или поемане на по-малко от 1л въздух; бременност, липсата на зъби и невъзможност за задържане на мундшука; анамнеза за проведено в миналото ЛЛ за областта на гърдата или гръдната стена.

3. Контролна група

При пациентките от контролната група се сравняват индивидуалните дозиметрични планове с еднакви техники на облъчване (IMRT/VMAT) съответно при свободно дишане и при прилагане техниката на облъчване в дълбок инспириум с активно ААКЗД с ABC система. Средната възраст на пациентките в контролната група беше 56.9г. ± 10.14 (25-78г.). При 17 от тях (56%) беше доказано ангажиране на регионални лимфни възли, а при 12 пациентки (40%) е проведено облъчване на парастернални лимфни възли поради медиална локализация на туморната формация в МЖ.

Рисков фактор тютюнопушене се съобщи от 13 пациентки (43%). 16 пациентки (53%) бяха с диагностицирано придружаващо заболяване – ЗД и/или ХБ, като 15 (50%) съобщиха за ХБ, 3 (10 %) - ЗД, а 2 пациентки (6 %) - ЗД и ХБ.

Оперативното лечение при 18 пациентки (60 %) беше ОСО с аксиларна лимфна дисекция, при 1 (3,3 %) - ОСО със сентинелна лимфна дисекция, при 10 (34 %) – мастектомия с аксиларна лимфна дисекция, при 1 (3,3 %) – субкутанна мастектомия с аксиларна лимфна дисекция.

При 26 (86,7 %) пациентки беше предписана ООД 50 Gy, а при 4 пациентки (13,3 %), поради наличие на рискови фактори, се реализира свръхдозироване в туморното ложе като при 3 пациентки (10 %) бустът беше последователен и при 1 (3,3 %) – едновременен. Допълнителни клинични характеристики на пациентките от контролната група са представени на табл.1.

Характеристика	Категория	Брой пациенти, (%)
Хистология	Инвазивен дуктален карцином	19 (63,4 %)
	инвазивен лобуларен	8 (26,7 %)
	тубуларен	-
	Метапластичен аденокарцином	1 (3,3 %)
	смесен карцином	-
	комедо	-
	DCIS	1 (3,3 %)
	апокринен карцином	-
	муцинозен карцином	1 (3,3 %)
Степен на диференциация, G	G1 (високо диференциран)	2 (6,7 %)
	G2=(умерено диференциран)	21 (70 %)
	G3 (ниско диференциран)	7 (23,3 %)
Имунофенотипен тип	Luminal A	11 (36,7%)
	Luminal B	13 (43,3 %)
	Негативен basal-like	3 (10 %)
	HER2 подтип	3 (10 %)
Системна терапия	проведена ХТ (неoadjuвантна + адjuвантна ХТ) не е приложена ХТ	8 НАХТ+ 13АХТ (26,7%+43,3%) 9 (30%)
	прицелна терапия	4 (%) 26 (%)
	ендокринна терапия без хормонална терапия	24 (%) 6 (%)
Стадий на заболяването, (TNM)	In situ	1 (3,3 %)
	I	11 (36,7 %)
	II	12 (40 %)
	III	6 (20 %)

Табл. 1. Основни клинични характеристики на пациентките от контролната група

При 30-те пациентки от контролната група се създадоха два дозиметрични плана:

- единият дозиметричен план беше създаден върху КТ образите, добити при дълбок инспириум с активно ААКЗД и беше използван за облъчването на пациентката;

- вторият дозиметричен план беше създаден върху КТ със свободно дишане при съответно контурирани мишенни обеми и ОР.

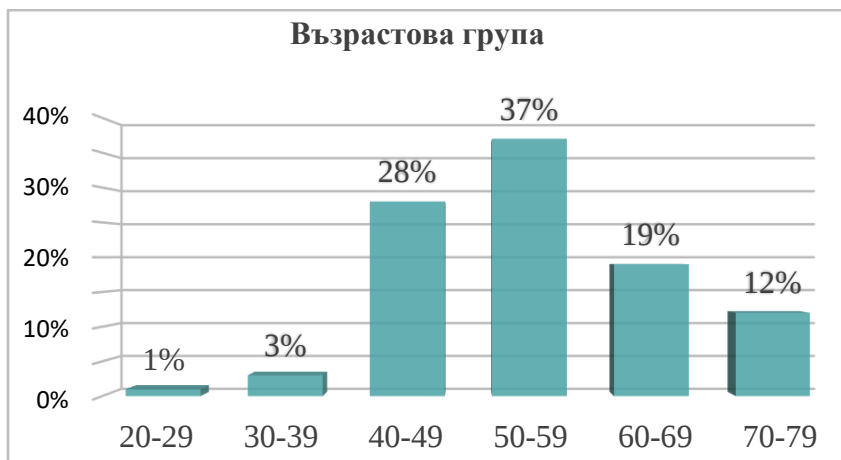
Оптимизацията, използвана в плана с активно ААКЗД, се възпроизведе върху КТ със свободно дишане. Изоцентърът се избра да съответства на геометричната област на изоцентъра, използван при дозиметричния план с техника на облъчване с ААКЗД. Калкулира се дозното разпределение и се използва нормализация, извършваща “премашабиране” на изодозните повърхности. Двата плана (от КТ със свободно дишане и от КТ със задържане на дишането в дълбок инспириум с активно ААКЗД) се приравниха към единен параметър, оцениха се дозите в ОР и се сравниха с използваните констрейни и помежду им.

В настоящето проучване двата плана (върху КТ със свободно дишане и върху КТ при дълбок инспириум с активно ААКЗД) се приравниха спрямо еквивалентно покритие на РТВ. Предвид риска от възникване на неприемливи горещи точки при нормализирането, бяха извършени корекции в оптимизацията, свързани с контрола на горещите зони. Това промени единствено броя на мониторните единици (MU) на плана.

Използването на една и съща нормализация и наличие на еднакво покритие на мишенния обем на плановете, показва разликата на дозите в ОР при свободно дишане и при приложение на техника с активно ААКЗД в дълбок инспириум.

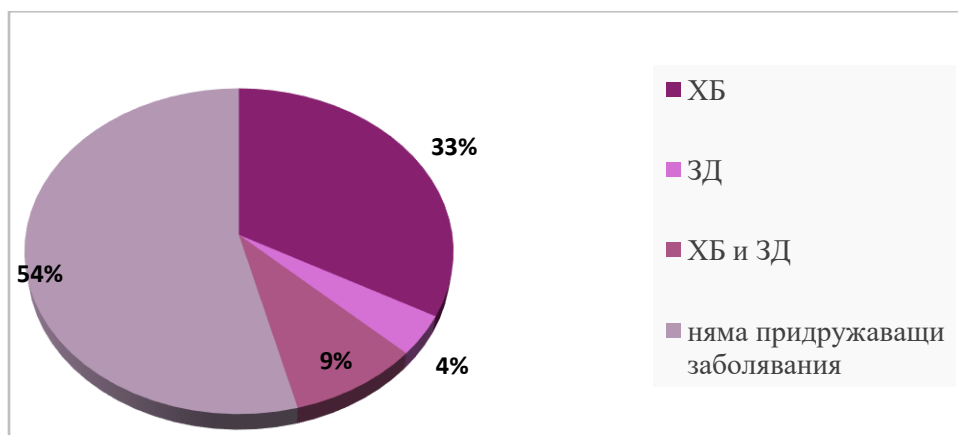
4. Прицелна група

В прицелната група се включиха 100 пациентки, чиято средна възраст беше 54г. ± 10.6 (25-78г.). На фиг. 1 е представено разпределението на пациентките по възраст.



Фиг. 1. Разпределение на пациентите от прицелната група по възраст

Преобладаващата част от изследваните пациенти нямаха диагностицирани придружаващи заболявания. При 33% от всички пациенти придружаващо заболяване беше ХБ, при 4% - ЗД и при 9% и двете заболявания (фиг.2). Рисков фактор тютюнопушене беше установен при 44% от пациентите.



Фиг. 2. Придружаващи заболявания на пациентките от прицелната група

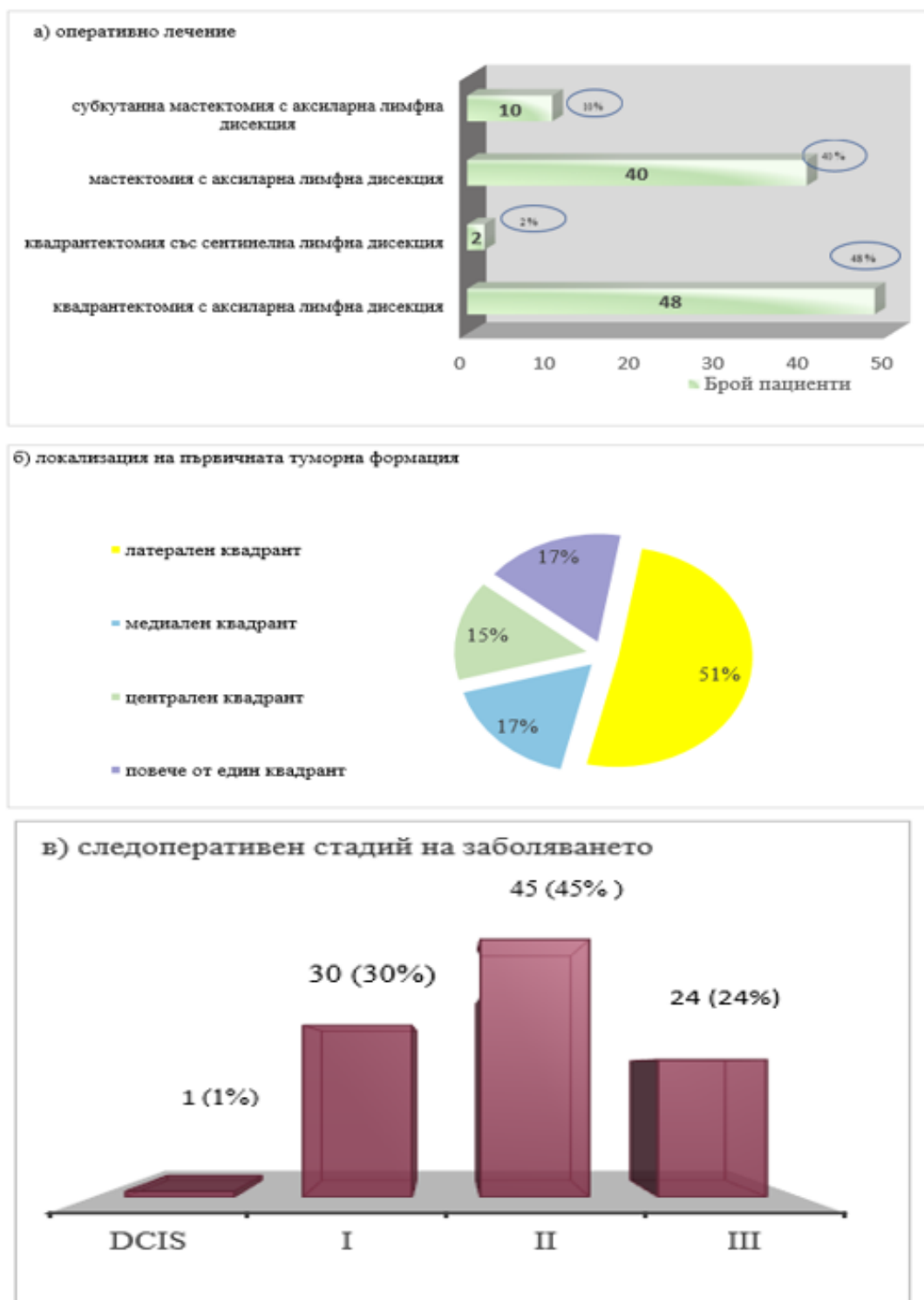
Основните клинични характеристики на изследваните пациенти са представени на табл. 2:

Характеристика	Категория	Брой пациенти, (%)
Хистология	Инвазивен дуктален карцином	70 (70%)
	Инвазивен лобуларен	17 (17%)
	Тубуларен	2 (2%)
	Метапластичен аденокарцином	1 (1%)
	Смесен карцином	5 (5%)
	Комедо	1 (1%)
	DCIS	1 (1%)
	Апокринен карцином	1 (1%)
	Муцинозен карцином	2 (2%)
Степен на диференциация, G	G1 (високо диференциран)	6 (6%)
	G2=(умерено диференциран)	70 (70%)
	G3 (ниско диференциран)	24 (24%)
Имунофенотипен тип	Luminal A	41 (41%)
	Luminal B	39 (39%)
	Негативен basal-like	12 (12%)
	HER2 подтип	8 (8%)

Системна терапия	Проведена ХТ Не е проведена ХТ	79 (79%) 21 (21%)
	Прицелна терапия	15 (15%) 75 (75%)
	Ендокринна терапия Без ендокринна терапия	79 (79%) 21 (21%)
Стадий на заболяването, (TNM)	In situ	1 (1%)
	I	30 (30%)
	II	45 (45%)
	III	24 (24%)

Табл. 2. Основни клинични характеристики на всички изследвани 100 пациентки

При 50 (50%) от пациентите беше проведена ОСО, а при останалите – мастектомия като следоперативния стадий на заболяването на преобладаващата част от изследваните беше II-ри. При 17% от пациентите първичната туморна формация беше разположена в медиален квадрант на МЖ, при 61% - наличие на хистологично верифицирани метастатични лимфни възли. На фиг. 3 е представено разпределението на пациентите в зависимост вида на проведеното оперативно лечение, локализация на първичната туморна формация в МЖ и следоперативния стадий.



Фиг. 3 Разпределение на пациентите в зависимост:

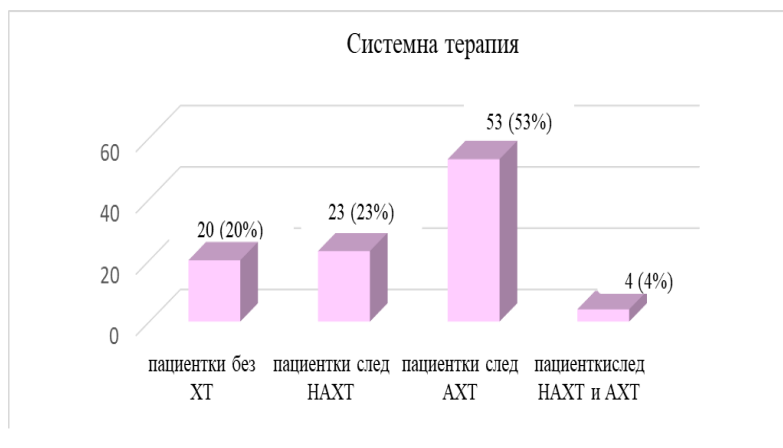
а) вида на проведеното оперативно лечение: 2 пациентки (2%) - квадрантектomia със сентинелна лимфна дисекция, 48 пациентки (48%) с квадрантектomia с аксиларна лимфна дисекция, 10 пациентки (10%) със субкутанна мастектомия с аксиларна лимфна дисекция, 40 пациентки (40%) с мастектомия с аксиларна лимфна дисекция;

б) локализация на първичната туморна формация в млечната жлеза: 51 пациентки (51%) – латерален квадрант, 17 пациентки (17%) – медиален квадрант, 15 пациентки (15%) – централен квадрант и 17 (17%) – повече от един квадрант;

в) следоперативния стадий: 1 пациентка (1%) - 0 стадий следоперативно, 30 пациентки (30%) - I следоперативен стадий, 45 пациентки (45%) - II следоперативен стадий и 24 (24%) – III стадий след оперативно.

При 80% от пациентките АЛЛ беше проведено след приключване на системната терапия:

- 23 пациентки бяха провели неoadювантна ХТ;
- 53 пациентки бяха провели адювантна ХТ;
- 4 пациентки бяха провели неoadювантна и адювантна ХТ
- 20 пациентки не са провеки ХТ (фиг. 4).



Фиг. 4 Разпределение на пациентите от прицелната група в зависимост проведено системно

При 79 пациентки се реализира обща огнищна доза (ООД) 50Gy, а при 21 пациентки, поради наличие на рискови фактори (възраст <50 години, G3, наличие на екстензивна дуктална компонента ин ситу (DCIS), васкуларна инвазия и позитивни резекционни граници) се проведе буст в областта на туморното ложе. Бустът беше едновременно при 7 пациентки като при 4 от тях за областта на МЖ се реализира ООД=50,4 Gy при дневна огнищна доза (ДОД) ДОД=1,8 Gy и за областта на туморното ложе се реализира ООД=63 Gy при ДОД=2,25 Gy; при три - за областта на МЖ се реализира ООД=50 Gy при ДОД=2 Gy и за областта на туморното ложе се реализира ООД=56,25 Gy при ДОД=2,25 Gy. При 14 пациента бустът беше последователен: на първи етап за областта на МЖ се реализира ООД=50 и на втори етап за областта на туморното ложе е реализирана ООД=10Gy при ДОД=2 Gy, а при 14 – последователен. При едновременния буст се изчисли BED, която отговаря на последователния буст.

2. Методи

В настоящото проучване са използвани лъчетерапевтичен и статистически методи.

2.1. Лъчетерапевтичен метод

Проведено беше перкутанно фракционирано ЛЛ на линеен ускорител „Elekta Versa HD”. При всички пациентки беше приложена техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум в комбинация с модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT/VMAT) в областта на лява гръдна половина с или без областта на РЛБ при наличие на съответните индикации.

За първи път в българската лъчетерапевтична практика се приложи техниката на облъчване с активно автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум (ААКЗДДИ), с Active Breathing Coordinator (ABC, Elekta VersaHD) месец април 2017г. в Клиника по лъчелечение, УМБАЛ "Св. Марина" Варна.

1. Описание на системата ABC

С ABC системата се отчита и възпроизвежда обемът на задържания въздух от пациента (съответно и вътрешната анатомия на органите в риск и мишенните обеми), като дихателните движения на пациента се синхронизират автоматично с облъчването на линейния ускорител (ЛУ).

Системата ABC е свързана с ЛУ и е синхронизирана с облъчването - облъчването стартира автоматично само при задържано дишане от страна на пациента и се преустановява при възстановяване на дихателните движения като времето за задържане на дишането (обикновено 20сек) е индивидуално определено за всеки пациент при зададен прагов обем въздух (също индивидуално определен).

Системата се състои от:

- дихателна тръба - единият край на която завършва с мундшук, който пациентът захвапва. Тръбата е индивидуална за всеки пациент. На носа пациента има щипка, която му позволява да диша само през устройството (фиг 5 А).



Фиг. 5.А Система ABC – дихателна тръба

- спирометър - подаващ информация към компютъра на системата за вдишания въздух, при зададен прагов обем.

•бутон за безопасност - обратната връзка с пациента. Държи се непрекъснато натиснат по време на облъчване. При отпускане на бутона, системата спира действието на ускорителя. Този процес се контролира от пациента (фиг. 5 Б, В).



Фиг.5 Б - система ABC



Фиг. 5 В - система ABC

По време на облъчване, пациентът непрекъснато получава инструкции от лаборантите за достигане на целта литри въздух, предварително определен, и оставащото време на задържане на въздуха или се предоставя монитор в процедурното помещение, който пациентката сама да следи. На фиг. 6 по-долу е представена техниката на облъчване с активен контрол на дишането, използваща системата ABC, на линеен ускорител Elekta Versa HD:



Фиг. 6 Облъчване на пациентка с активно ААКЗД с ABC

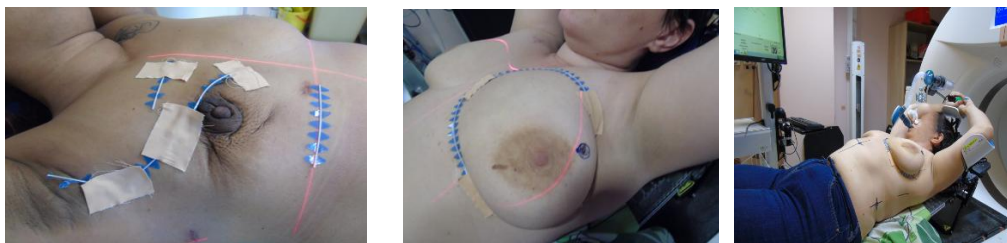
2. Обучение на пациентките с ABC системата

Първоначално всяка пациентка беше информирана и запозната с процедурата, преценена беше нейната способност да провежда АЛЛ с активно ААКЗД в дълбок инспириум (ААКЗДДИ). Подробен инструктаж беше проведен при постъпване им в клиниката, както и запознаване със системата и

уточняване индивидуалните параметри на всяка от тях - капацитет на белите дробове, възможност за задържане на въздуха, както и позициониране на тялото им по максимално удобен начин.

3. Провеждане на локализационен КТ

След подробния инструктаж и обучение на пациентката, тя се позиционира по гръб на имобилизиращо устройство за гърда (Breastboard), притежаващо множество възможности за постигане на оптимално положение на тялото. Ръцете се отведоха над главата, а позицията на главата - обърната на противоположната страна (на дясно). На носа се постави щипката с цел блокиране достъпа на въздух и мундщукът, свързан с дихателната тръба към спирометъра, се захвапа от пациентката. Последва поставяне на лаер (метална тел) – при пациентките с ОСО металната тел маркира остатъчния паренхим от МЖ и опротивния цикатрикс; при пациентките след мастектомия лаер маркира цикатрикса и служи за ориентир на горна граница (II междуребрие) и долна граница (долна граница на контралатералната гърда). Поставят се и съчми, маркиращи позицията на пациента (Фиг. 7). Проведена беше локализационна компютърна томография (КТ) със свободно дишане и локализационна КТ в състояние на задържано дишане в дълбок инспириум.



Фиг. 7 Поставяне на метална тел при провеждане на локализационен КТ и провеждане на локализационен КТ с ABC

4. Анатомотопографско планиране:

КТ образите бяха импортирани в планиращата система Мопасо, версия 5.0. Извършено беше анатомотопографското планиране.

4.1. Контуриране органи в риск

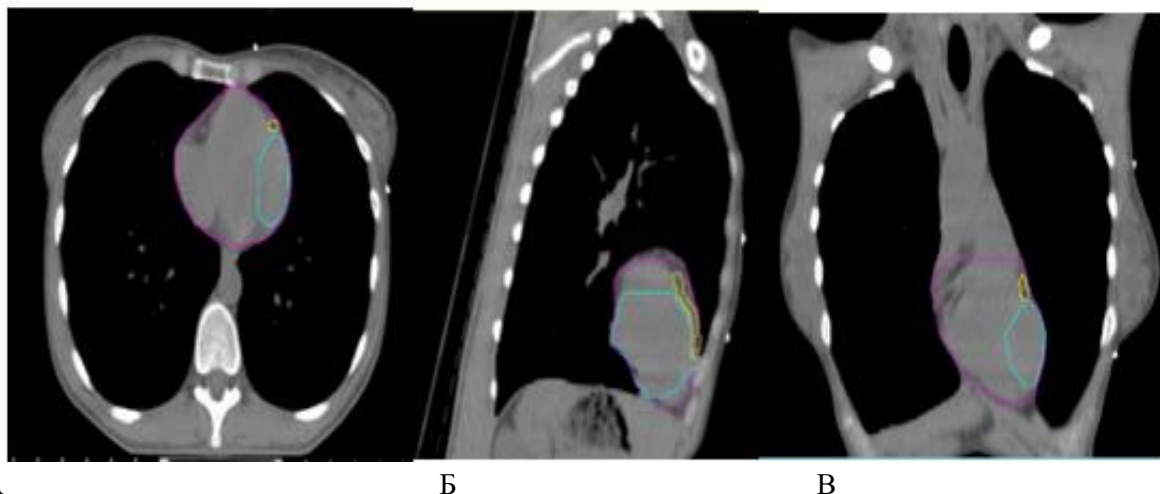
На всички пациентки се контурираха органи в риск на образите от КТ със задържано дишане, в съответствие принципите на RTOG (Breast cancer atlas for radiation therapy planning) [174] и гайдлайните на ESTRO [21,51]. Органите в риск, включиха сърце, лява камера, лява предна десцендентна коронарна артерия (LAD), бял дроб - ляв, десен отделно и като обща структура, гръбначен мозък и канал, трахея, хранопровод, главата на лявата раменна кост.

Сърцето се контурира заедно с перикардния сак, като краниалната граница е бифуркацията на белодробния ствол и дясната белодробна артерия, а каудалната – върха на сърцето – мястото, където лява камера се допира до диафрагмата (фиг.16 А, Б, В).

Лява камера: Контурът на лявата камера започна след бифуркацията на белодробния ствол и дясната белодробна артерия, сливайки се с диафрагмата каудално като перикарда разделя двете структури.

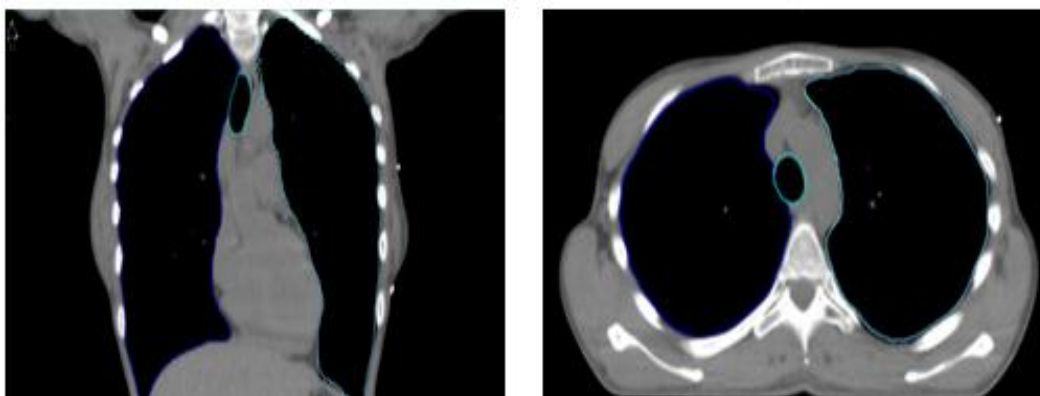
Вентрално лявата камера достига въображаемата права линия, спусната от предната част на интервентрикуларен жлеб към междупредсърдната преграда, а дорзално - лявото предсърдие (фиг. 16 А, Б, В).

LAD: Кръвоснабдяването на сърцето се осъществява посредством коронарните артерии, които водят началото си от възходящата част на аортата, непосредствено след аортната клапа. Американската сърдечна асоциация е разделила коронарните артерии на 15 сегмента: от 1 до 4 сегмент съответстват на дясната коронарна артерия; от 5 до 10 сегмент - лявата коронарна артерия; от 11 до 15 сегмент - лява циркумфлексна артерия (фиг. 16 А). За оценка на кардиотоксичността според няколко проучвания водещо значение има реализираната доза в лявата коронарна артерия, и по-конкретно лявата предна десцендентна коронарна артерия. След появата на лявата главна коронарна артерия, преминавайки между белодробната артерия и лявото предсърдие, тя се разклонява в циркумфлексната коронарна артерия и лявата предна десцендентна коронарна артерия (LAD). Контурирането на LAD започва от горния ляв ъгъл на сърцето, между белодробния ствол и лявата. Тя представлява малка кръгла структура с диаметър е около 3 mm, намаляващ от проксимално към дистално. Спуска се антеролатерално в предния интервентрикуларен жлеб в тясна връзка с перикарда и достига върха на сърцето. Когато LAD не се вижда, предната интервенционалната бразда е използва като ориентир (фиг.8. А, Б, В).



Фиг. 8 А, Б, В Органи в риск – контури: сърце (розов цвят), LAD (жълт цвят), лява камера (LV) (син цвят),

Белите дробове - десният и левият бял дроб бяха контурирани отделно, както и като обща структура - бели дробове. Контурира се изпълнения с въздух паренхим, без да се включат трахеята, проксималния бронх или видимата на КТ ателектаза или излив. Съдове с малък размер (<1 cm или извън хиларната област) бяха включени. Трахеята беше контурирана от каудалния ръб на крикоидния хрущял до около 2 cm над карината. Структурата включваше лумена, трахеалния мускул и външната граница на хрущяла (фиг. 9 А, Б).



А

Б

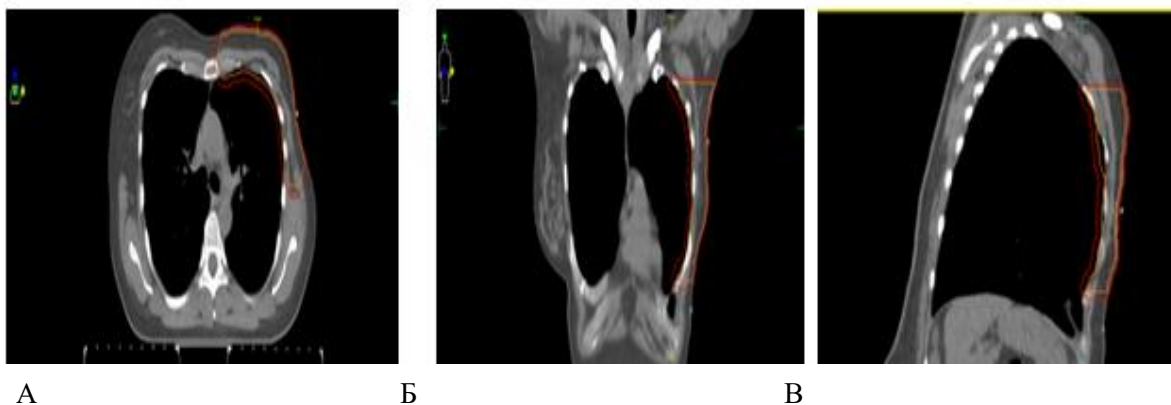
Фиг. 9 А, Б Органи в риск – контури: ляв бял дроб (светло син цвят), десен бял дроб (тъмно син цвят), трахея (светло син цвят).

4.2. Контуриране на мишенни обеми – CTV, PTV, CTV LN, PTV LN

При предхождаща квадрантектомия, клиничният мишенен обем (CTV) включваше остатъчната тъкан на млечната жлеза - фиг. 10 а, б,в, а при мастектомия - гръдната стена с оперативния цикатрикс– фиг. 11 а,б,в [21,51,174]. Млечната тъкан обикновено е видима на КТ срезовете, но може да има значителна вариабилност, по тази причина с помощта на палпация на гърдата и маркиране с метални телове си служим за определяне на границата на млечната жлеза. Осигурителната зона от CTV до планиран мишенен обем (PTV) е 5 мм; туморното ложе се маркира със сачма, по данни на пациента, ако няма клипси, и отделно с метална тел се маркира цикатрикса от оперативната интервенция.



Фиг. 10 А, Б, В Мишенни обеми – контури при предхождаща квадрантектомия: клиничен мишенен обем (CTV) - оранжев цвят, планиран мишенен обем (PTV) - червен цвят



Фиг.11 А, Б, В Мишенни обеми – контури при предхождаща мастектомия: клиничен мишенен обем (CTV) - оранжев цвят, планиран мишенен обем (PTV) - червен цвят

При пациентите с ангажирани лимфни възли в клиничния мишенен обем се включва и РЛБ като осигурителната зона от CTV LN до планиран мишенен обем (PTV LN) е 5 мм [21] – Фиг. 12 А, Б, В.



Фиг.12 А

Фиг. 12 Б

Фиг. 12В

Фиг. 12 А, Б, В Мишенни обеми – контури РЛБ: клиничен мишенен обем (CTV LN) - оранжев цвят, планиран мишенен обем (PTV LN) - червен цвят

4.3. Предписание на дозата

За областта на остатъчната млечна жлеза/лявата гръдна стена беше предписана обща огнищна доза (ООД) 50 Gy в 25 фракции, всяка от които с дневна огнищна доза (ДОД) 2 Gy. При жени на възраст под 50 години, провели квадрантектomia и наличие на рискови фактори се предписа свръхдозирание (буст).

Пациентки с патологично ангажирани регионални ЛВ проведоха облъчване и на РЛБ. Реализирана беше ООД 50Gy при ДОД 2Gy (25 фракции) или съответно ООД 50,4Gy при ДОД 1,8Gy (28 фракции). Спазиха се следните изисквания при облъчване на отделните нива регионални ЛВ:

Сентинелна лимфна дисекция и последващо облъчване на аксиларно-надключична област [45]:

- pN0-1mi (sn): При пациентки с дисециран един сентинелен възел и хистологични данни за реактивни промени /липса ангажиране от туморния процес/ или наличие на микрометастаза (<2мм), облъчване на аксиларно-надключичната област не се провежда. При пациентки с повишен риск - неблагоприятна хистологията, >pT1, мултифокалност на туморната формация, наличие на LVI, единичен дисециран сентинелен ЛВ, очаквана ниска или липса

на ефективност на системната терапия, млада възраст, се препоръчва облъчване на I-во и II-ро аксиално ниво.

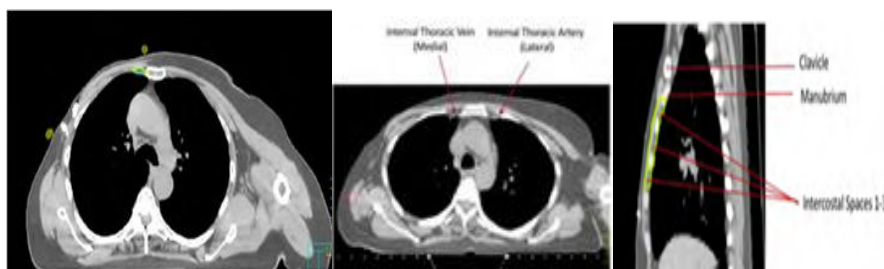
- pN1a (sn): Пациентки с хистологично доказана макрометастаза (>2 mm) в дисецирания сентинелен ЛВ подлежат на последваща аксиларна лимфна дисекция и облъчване на III-то аксиално ниво и надключичната област - ниво IV. Ако не се проведе аксиларна лимфна дисекция, мишенния обем на облъчване включва трите нива аксиларни ЛВ и въз основа на индивидуалния риск се облъчват ИМЛВ и надключични ЛВ, тъй като честотата на метастазите в недисектираните ЛВ е 27–38%. При пациенти с нисък риск- благоприятна хистология, pT1, унифокалност на туморната формация, ангажиране на един от няколко дисецирани сентинелни ЛВ, размер на макрометастазите е <7 mm, ефективна системна терапия, зряла/напреднала възраст е достатъчно облъчване на I-во и II-ро аксиално ниво.

Аксиларна лимфна дисекция и последващо облъчване на аксиларно-надключична област:

- pN0-1mi: ЛЛ не е необходимо.
- pN1a, 2a, 3a, pN3c: Пациенти с pN1a, 2a, 3a, pN3c подлежат на облъчване на III-то аксиално ниво и надключичната област - ниво IV. Ако при аксиларната лимфна дисекция са дисецирани ≥ 6 ЛВ, облъчването на III-то аксиално ниво и IV-то ниво е достатъчно и не се препоръчва облъчване на I-во и II-ро аксиално ниво.
- pNx или pN0 и дисецирани <6 ЛВ: В този случай мишенния обем включва II-ро и III-то аксиално ниво и надключичната област - ниво IV и не се препоръчва облъчване на I-во аксиларно ниво.

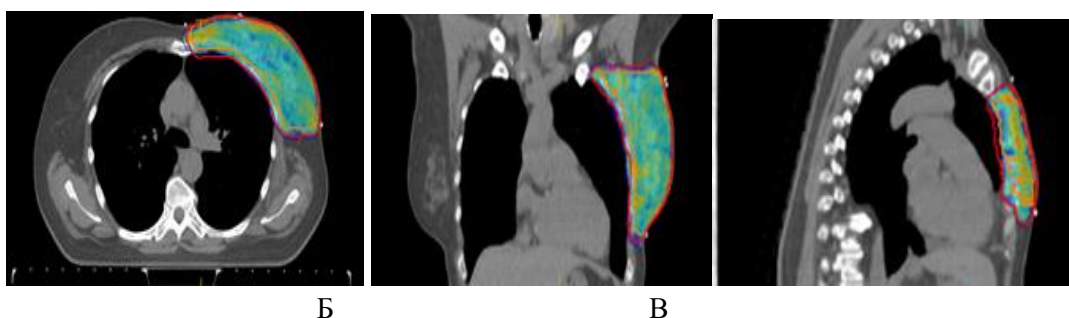
Облъчване на ИМЛВ:

- При туморна формация локализирана в медиален или централен квадрант и при туморна формация в латерален квадрант с ангажиране на 1-3 аксиларни ЛВ се облъчват ИМЛВ [9,10,12].
- При хистологично верифициран ИМЛВ или образни данни (КТ, МРТ, ПЕТ/КТ) за метастатичен ИМЛВ се облъчват ИМЛВ.
- На фиг. 13 е представено контуриране на ИМЛВ



Фиг. 21 Контуриране на ИМЛВ [175].

- Облъчване на ИМЛВ (Фиг. 13)



Фиг. 14 План на облъчване с техника на активно ААКЗД с ABC система на пациентка с левостранен КМЖ и показания за облъчване на ИМЛВ. Разпределение на 95% от предписаната доза.

5. Дозиметрично планиране

Дозиметричното планиране се извърши на планираща система Монасо (виж как се дефинира производителя). Използва се алгоритъм Monte Carlo. Приложиха се техниките на облъчване VMAT и IMRT. Чрез техниката VMAT, при която има непрекъснато движение на гентрито и листите на колimatora по време на облъчване, и промяна на мощността на дозата, може да бъде постигнато максимално конформно разпределение независимо от формата на туморния обем при максимално съхранение на органите в риск. Геометрията се състои в две срещуположни тангенциални арки с дължина между 60° и 70° и една полуарка с дължина около 220° , която обхваща целият обем. Тангенциалните арки са разположени така, че минимално да засягат срещулежащата гърда и прилежащата околна здрава тъкан. Изоцентърът на плана е избран индивидуално за всеки пациент спрямо геометрията на обема за облъчване. За да се компенсира нееднаквото вдишване при отделните пациенти се използва функцията "autoflash", която разширява полето с 2 см около мишенния обем само в посока извън пациента. Дозиметричните планове са индивидуално анализирани за всяка пациентка и целта беше 95% от обема на PTV да е покрит с поне 95%-ната изодоза. (принципите на ICRU50), 90% от PTV с 98%-ната изодоза а сърцето и съответно лява камера и aLAD да получат възможно най-ниски средни и максимални дози. При дозиметричното планиране се прилагат констрейните за ОР от QUANTEQ [178]. За праг на максималната доза за целия план е избрана 110% от предписаната доза, като не повече от 2% от PTV да получават 107% от предписаната доза (Фиг.15 А, Б, В и Фиг.16 А, Б, В).

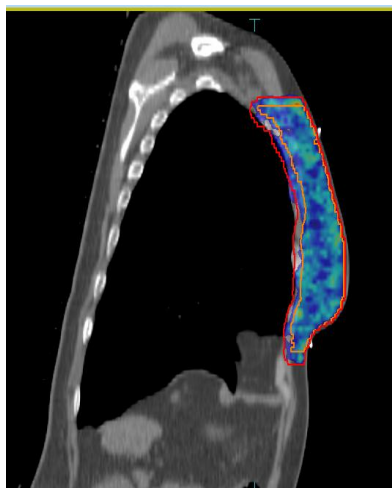


Фиг.15 А

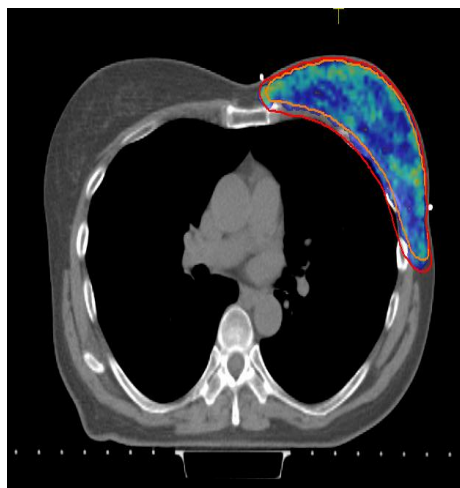
Фиг.15 Б

Фиг.15 В

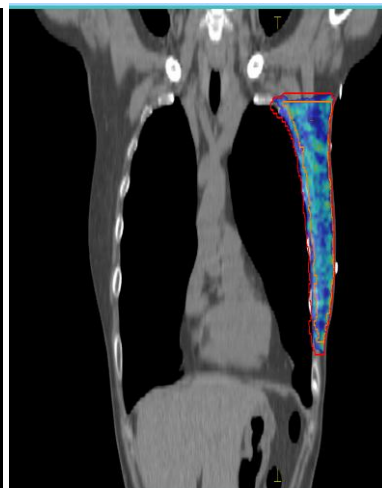
Фиг.15 А, Б, В Разпределение на дозата от 0 Gy, като синият цвят отговаря на доза 0 Gy, а червеният цвят доза 47,5- 50 Gy.



Фиг.16 А



Фиг. 16 Б



Фиг. 16 В

Фиг.16 А, Б, В Разпределение на максималната предписана доза 50 Gy само в мишенния обем-лява гърда.

При изработване на плана на облъчване с техника IMRT/VMAT при КМЖ се използваха констрейните използвани в клиниката спрямо институционалния протокол за ЛЛ на МЖ (табл. 3):

Органи в риск	МЖ	МЖ+ЛВ
ляв (ипсилатерален) бял дроб	$V20Gy \leq 20\%$	$V20Gy \leq 30\%$
десен (контралатерален) бял дроб	$D_{mean} \leq 5Gy$	$D_{mean} \leq 5Gy$
бял дроб обща структура	$V20Gy \leq 15\% (20\%)$	$V20Gy \leq 20\%$
сърце	$V25Gy \leq 10\%$	$V25Gy \leq 10\%$
лява камера	$V20Gy \leq 20\%$	$V20Gy \leq 20\%$
лява десцендентна артерия	$V20Gy \leq 20\%$	$V20Gy \leq 20\%$

Табл. 3. Таблицата представя изискванията за допустимите дози в ОР, които се използват в клиниката при оценка на дозиметричен план при пациентки с КМЖ [178]

Спазени бяха изискванията за покритието на мишенните обеми: минимум 95% от обема на PTV за МЖ/гърдната стена и за лимфните възли да бъде покрит минимум с 95% от дозата, а 90% от обема на

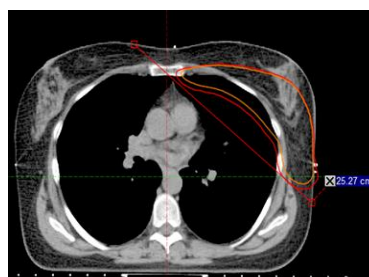
PTV да получава 98% от дозата; максималната доза – 105% от дозата да се реализира в не повече от 5% от обема на PTV и 107% от дозата - в не повече от 2% от обема на PTV.

Измериха се следните анатомични показатели на локализационните КТ, които определят промяната на анатомията при задържано дишане спрямо свободно дишане,:

- Изместване на гръдната стена: Маркирайки условно позицията на тангенциалните полета при ЛЛ на КМЖ с 3D техника, се визуализира, че задният им ръб преминава през сърцето и белия дроб. Изместването на гръдната стена представлява разстоянието между крайните ръбове на полето, които се пресичат от двойка успоредни лъчи, измерени в центъра на полето фиг. 17:



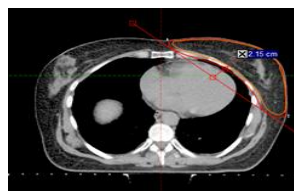
А. Изместване на гръдната стена при свободно дишане



Б. Изместване на гръдната стена активно ААКЗД с ABC в дълбок инспириум

Фиг. 17. А, Б Представя се изместването на гръдната стена при приложение на активно ААКЗД: от 21.31см при СДсе измества на 25.27см при задържане на дишането

- Максимално сърдечно разстояние (МСР) представя близостта на сърцето до лява гръдна стена и PTV. Маркирайки условно позицията на тангенциалните полета при ЛЛ на КМЖ с 3D техника, се визуализира, че задният им ръб преминава през сърцето. На срез от локализационната КТ, където ширината на сърцето, локализирана в полето на облъчване, е най-голяма, се измерва МСР. Разликата между двата размера на МСР, измерено при свободно дишане и при ЛЛ с техника на активно ААКЗД с ABC система, е представена на фиг. 17 А, Б – наблюдава се в размера на МСР - от 2,15см при свободно дишане анатомичният показател е редуциран на 0,30см при прилагане техниката с активно ААКЗД (фиг. 18).



А. МСР при свободно дишане

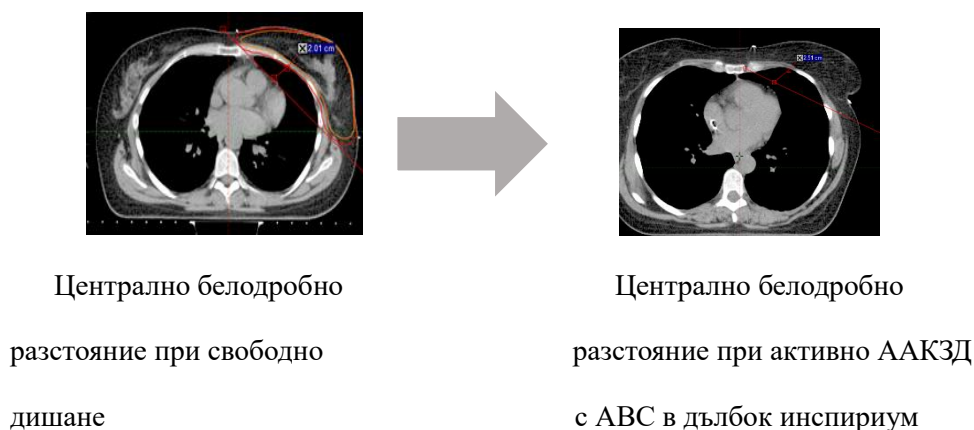


Б. МСР при активно ААКЗД с ABC в дълбок инспириум

Фиг. 18. А, Б Разликата между размера на МСР при свободно дишане и при активно ААКЗД с ABC система – наблюдава се редукция в размера на МСР - от 2,15см при свободно дишане анатомичния показател е редуциран на 0,30см при прилагане техниката с активно ААКЗД.

-Тотален белодробен обем – обема на двата бели дроба, измерен в cm^3 при свободно дишане и при активно ААКЗД с ABC система. Поемате и задържането на въздуха води до разгъване и увеличаване на обема на двата бели дроба. Промяната на пациент от контролната група е следната – от 2120,90 cm^3 при свободно дишане на 4791,90 cm^3 при активно ААКЗД с ABC система.

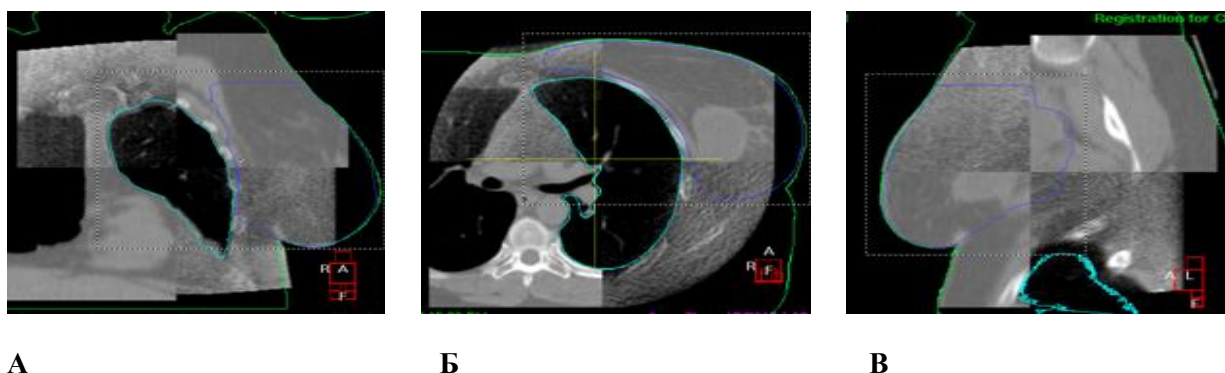
-Централното белодробно разстояние представлява перпендикулярното разстояние от задния ръб на тангенциалното поле, маркирано към предната гръдна стена (вътрешност на белия дроб) (фиг. 19)



Фиг. 19Разликата между размера на централното белодробно разстояние при свободно дишане и при активно ААКЗД с ABC система – наблюдава се промяна - от 2,01см при свободно дишане анатомичния показател е 2,51см при прилагане техниката с активно ААКЗД

6. Облъчване на линейния ускорител с ABC система

Всички пациентки проведеха облъчването си на линеен ускорител “Elekta Versa HD”, съвместим с ABC система, чиято дейност автоматично се синхронизира с дихателните движения на пациентите, т.е облъчването започва само при задържане на въздуха в дълбок инспириум и при възстановяване на дишането на пациентките, апаратът автоматично изключва облъчването, поради наличния в клиниката лиценз response. Те са облъчени с 6 MV фотонно лъчение. Пациентката се позиционира по референтната точка от локализационния КТ, а верификация на позицията се прави с помощта на системата за триизмерна образна визуализация XVI (Elekta VersaHD): компютърен томограф, прикрепен за линейния ускорител) (Фиг. 20 А, Б, В).



Фиг.20 А, Б, В Образна верификация на позицията на сърцето, белия дроб и тялото на пациентка чрез сливане на локализацияния КТ и КТ образи, добити от компютърния томограф (XVI) на линейния ускорител

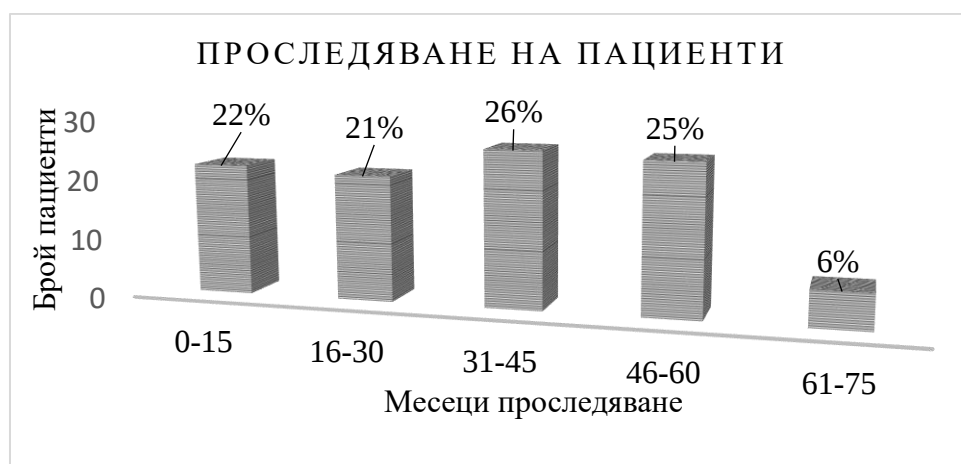
Провеждането на ежедневната верификация на позицията на пациента, мишенните обеми и органите в риск чрез образно ръководено ЛЛ (IGRT) сСВСТ е свързана с 4-5 вдишвания допълнително, което води до по-голяма продължителност на процедурата. Облъчването се извърши само в състояние на задържано дишане. При готовност пациентката натиска бутон, разположен в дясната ръка, и поема дълбоко въздух. След като е достигнала необходимия праг, пневматичните клапи в спирометъра се затварят, което предпазва пациента от издишване или вдишване извън изисквания праг. Освобождаването на бутона прекъсва задържането на дишане и апарата автоматично се изключва при възстановени дихателните движения, тъй като ABC системата е свързана с него. По време на облъчване, пациентът непрекъснато беше инструктиран от лаборантите за достигане на целта литри въздух, както и за оставащото време на задържане на въздуха. Системата е свързана с компютър, където се визуализира обема поет въздух, отчита се времето и се наблюдава дихателните криви (фиг. 21).



Фиг. 21 Мониторът, който се наблюдава от рентгеновите лаборанти и пациентката. На него се визуализира дихателната крива и определеното количество въздух (зелената зона), което пациентката трябва да поеме, за да се активира системата – количество измерено при провеждане на локализационния КТ. Дихателната крива се изобразява в червено. При поет дълбоко въздух линията става синя. Жълтото поле в долен десен ъгъл отброява секундите задържано дишане

След завършване на ЛЛ пациентките бяха редовно проследявани с образни изследвания на всеки 3 месеца през първата година, а след това на всеки 6-12 месеца. Средното време на проследяване беше

33,73 ± 18,15 (4-68) месеца. Най-голям брой пациентки 26 % са проследявани в периода 31-45 месеца след края на ЛЛ (Фиг. 22).



Фиг. 22. Разпределението на пациентките от прицелната група в зависимост от месеците на проследяване: 22% от пациентките са проследявани до 15 месеца, 21% са проследявани между 16 и 30 месеца, 26% са проследявани между 31 и 45 месеца; 25% са проследявани между 46 и 60 месеца и 6% са проследявани между 61 и 75 месеца.

2.2. Статистически методи:

Статистическата обработка на данните от настоящето проучване е извършена със статистическия софтуер Jamovi Version 2.3 и SPSS v23; A Language and environment for statistical computing Version 4.1. Графично данните се представиха с Microsoft Excel for Windows 10.

Дескриптивният анализ бе използван за описание на основните характеристики на извадката и на показателите, включени в изследването. За основа на анализа са използвани централните тенденции, като средна аритметична стойност, медиана, стандартно отклонение, ранг – минимални/максимални стойности, и непараметрични тестове като Chi-square тест. Непараметричният Chi-square тест сравнява данните по комбинирани категории и показва дали оформилите се процентни тенденции/разлики са статистически значими при търсене на значими разлики в честотно представяне на категорийни стойности. По отношение на статистическата значимост при непараметричните тестове е приета стойност на $p \leq 0.05$. Дозиметричната ефикасност на техниката с активно ААКЗД в дълбок инспириум сABC система беше анализирана чрез сравняване на крайните дозиметрични параметри при приложението на активно ААКЗД с ABC система и при свободно дишане симулации с помощта на двоен t-тест; резултатите са представени като средна двойна разлика в дадения параметър със съответното ниво на значимост.

Приложи се корелационен анализ по метода на Спийрман за изследване на зависимостта на различни показатели с цел установяване на силата на тяхното въздействие. Силата на асоциация между показателите се определи посредством стойността на коефициента на Спийрман (ρ , r), както и с линеен регресионен анализ. Степента на асоциация между променливите е определена като: умерена при $r=0.3$ до

$r=0.5$; значителна при $r>0.5<r=0.7$; голяма при $r>0.7 < r=0.9$ и изключително голяма при $r>0.9$ при ниво на статистическа значимост $p\leq 0.05$, 5%.

РЕЗУЛТАТИ

1.Контролна група

Докладват се и анализират резултатите от приложението на техниката на облъчване с активно ААКЗДДИ посредством приложение на АВС системата при жени, подлежащи на следоперативно ЛЛ за КМЖ с лява локализация. Ретроспективното проучване обхваща 100 пациентки, разделени в две групи – контролна (част от прицелната) и прицелна група.

Задача 1. Подбор на подходящи пациентки с КМЖ с лява локализация за техника на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум за включване в контролната група, която е част от прицелната група

Подбрани бяха 30 пациентки, които се включиха в контролната група със средна възраст $56.9\text{г.} \pm 10.14$ (25-78г.), като 1 пациентка (3,3%) беше с карцином *in situ*, 11 (36,7%) пациентки бяха в I стадий, 12 пациентки (40%) бяха в II стадий и 6 пациентки (20%) бяха в III стадий. Всички пациентки имаха индикации за провеждане на АЛЛ за левостранен КМЖ. При 19 пациентки (63%) беше проведена ОСО и при 11 (37%) мастектомия. Всички успяха да следват инструкциите да задържат мундшука по коректния начин по време на провеждане на локализационния КТ и пълния курс на облъчване. Поетия въздух при дълбок инспириум при всички пациентки надхвърляше 1л въздух (средна стойност $1,78 \pm 0,22$ (1,3-2,2)). Времето на задържане беше средно $29,93 \pm 3,95$ (20-35) секунди. Пациентките разбираха и съдействаха при приложението на техниката с активно ААКЗД с АВС система. При 17 от тях (56%) беше доказано ангажиране на регионални ЛВ, а при 12 пациентки, (40%) е проведено облъчване на парастернални лимфни възли поради медиална локализация на туморната формация в МЖ. Рисков фактор тютюнопушене се съобщи от 13 пациентки (43%). 16 пациентки (53%) бяха с диагностицирано придружаващо заболяване – ЗД и/или ХБ, като 15 (50%) съобщиха за ХБ, 3 (10 %) - ЗД, а 2 пациентки (6 %) - ЗД и ХБ.

Задача 2. Провеждане на две локализационни компютърни томографии (КТ) с дебелина на среза 3мм - със свободно дишане и в състояние на задържано дишане в дълбок инспириум - с техника на облъчване с активно ААКЗД с АВС система в дълбок инспириум при 30 пациентки, които са контролна група и са част от прицелната, и контуриране на органи в риск и мишенни обеми.

След провеждането на подробен инструктаж и обучение на всяка от пациентките, те бяха позиционирани по гръб върху масата на локализационния КТ в клиниката, използвайки имобилизиращо устройство за гърда (Breastboard) и системата АВС. Постави се метална тел с цел маркиране остатъчния паренхим от МЖ при пациентки след ОСО и оперативния цикатрикс; при пациентките след мастектомия металната тел се постави върху цикатрикса и върху горна граница (II междуребрие) и долна граница (долна граница на контралатералната гърда). Поставени бяха съчми, маркиращи координатите на референтната точка на пациентката. Проведена беше локализационна КТ със свободно дишане и локализационна КТ в състояние на задържано дишане - с активно ААКЗД с АВС система в дълбок инспириум. Образите бяха импортирани в планиращата система с последващо контуриране на ОР и мишенни обеми на двата КТ. ОР се контурираха спрямо правилата представени в материали и методи, а мишенните обеми – МЖ/ гръдна

стена и РЛВ при индикации - според наличните международни и институционални гайдлайни. В клиника по лечелечение на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна органите в риск и мишенните обеми се контурират от един лекар, след което втори лекар прави независима проверка.

Задача 3. Изработване на индивидуални дозиметрични планове с IMRT/VMAT техники на облъчване при свободно дишане и задържане на дишането в дълбок инспириум с техника на облъчване с активно ААКЗД на контролната група 30 пациентки.

При всяка пациентка се предписа ООД в зависимост от рисковите фактори. При 26 (86,7 %) пациентки беше предписана ООД 50 Gy, а при 4 пациентки (13,3 %), поради наличие на рискови фактори, се реализира свръхдозироване в туморното ложе като при 3 пациентки (10 %) бустът беше последователен и при 1 (3,3 %) – едновременен. Изработиха се индивидуални дозиметрични планове с еднакви техники на облъчване **VMAT** на КТ при свободно дишане и на КТ при задържано дишане с активно ААКЗД със сходно покритие, както следва: минимум 95% от обема на PTV беше покрит минимум с 95% от предписаната доза, 90% от обема на PTV получи 98% от дозата, 105% от дозата се реализира в не повече от 5% от обема на PTV и 107% от дозата - в не повече от 2% от обема на PTV. Независим t-test се приложи за оценка значимостта на разликата в покритието на двата плана. Установи се, че липсва статистически значима разлика между покритието на двата плана. Данните показват незначителни статистически разлики като тестът на Левен за равенство на вариациите в първата част на статистическия анализ показва, че групите имат еднакви дисперсии ($t=-0,722$, $p=0.473$). Използването на една и съща нормализация и наличие на еднакво покритие на мишенния обем на планове, показва разликата на дозите в ОР при ЛЛ със свободно дишане и при ЛЛ с приложение на техника с активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум.

Задача 4. Оценка в контролната група на дозите в ОР при тези 30 пациентки (контролна група) както следва: сърце, лява камера, лява десцендентна артерия, бял дроб на двата дозиметрични плана.

Дозите в ОР - сърце, LV, LAD, бял дроб, се оцениха и сравниха с констрейните на институционалния протокол, който е представен в методи.

При 36% от пациентките планове с активно ААКЗД с ABC не успяха да влязат в констрейна за прилежащия бял дроб и V20 Gy беше повече от 30%, като всички (11 пациентки) бяха с локорегионално авансирало заболяване; 4 пациентки бяха провели квадрантектomia с лимфна дисекция, 7 – мастектомия с лимфна дисекция; при всички – 11 пациенти се проведе облъчване на РЛВ, а при 7 от тях – и облъчване на ИМЛВ. При 36% от контролната група не се спази констрейна за лява десцендентна артерия (реализираната V20Gy от LAD беше в над 20%) и при 16% - не се спази изискването за контралатералния бял дроб ($D_{mean} > 5Gy$).

За описание на основните характеристики на ОР при СД и при дълбок инспириум с активно ААКЗД-ABC е използван дескриптивен анализ. Минималната, максималната и средната доза при съответното стандартно отклонение е представено на таб. 4 и таб. 5.

Органи в риск	Минимална доза	Максимална доза	Средна доза	Стандартно отклонение
Средна сърдечна доза (СД), Gy	6,22	18,08	12,1200	3,07644
Средна сърдечна доза (ABC) Gy	3,59	14,07	8,6503	2,43762
V25Gy в сърцето (СД), %	0,03	20,05	7,3753	5,34876
V25Gy в сърцето (ABC), %	0,00	5,74	1,6640	1,63485
V20Gy на LAD (СД),%	0,91	92,80	42,5957	22,15778
V20Gy на LAD (ABC),%	0,00	74,60	18,1037	16,23112
Средна доза LAD (СД), Gy	11,10	35,11	20,2700	5,53154
Средна доза LAD (ABC), Gy	7,49	21,20	13,8710	3,25364
Максимална доза LAD (СД), Gy	23,08	49,80	40,8692	7,09857
Максимална доза LAD (ABC), Gy	13,04	46,49	30,8257	7,17078
V20Gy на лява камера (СД), %	0,00	28,21	8,5450	7,44931
V20Gy на лява камера (ABC), %	0,00	7,51	1,4947	2,21795
V5Gy на лява камера (СД), %	62,36	100,00	95,3663	78,0054
V5Gy на лява камера (ABC), %	11,67	100,00	79,6970	23,13614

Табл. 4. Дескриптивният анализ на дозата в органите в риск – средна сърдечна доза, V25Gy в сърцето, V20Gy, средна доза и максимална доза LAD, V20Gy и V5Gy на лява камера - при свободно дишане (СД) и при приложение на активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум

Органи в риск	Минимална доза	Максимална доза	Средна доза	Стандартно отклонение
Средна доза в бял дроб (обща структура, СД), Gy	4,070	13,260	9,85387	2,116758
Средна доза в бял дроб (обща структура, ABC), Gy	5,490	12,170	9,01500	1,623402
Средна доза в прилежащ бял дроб (СД), Gy	10,460	21,640	16,76867	3,109678
Средна доза в прилежащ дроб (ABC), Gy	9,200	20,010	14,85967	2,653307
Обем на прилежащ бял дроб (СД), см ³	10,590	1588,000	1143,29200	322,258035
Обем на прилежащ бял дроб (ABC), см³	19,580	2998,000	2180,20700	652,542694
V5 на двата бели дроба (СД), %	0,000	89,630	50,47433	19,242394
V5 на двата бели дроба (ABC), %	22,700	61,330	44,59567	11,109582
V20 на двата бели дроба (СД), %	0,000	21,850	13,53933	4,539637
V20 на двата бели дроба (ABC), %	6,560	19,770	12,73167	3,163117
V20 на прилежащия бял дроб (СД), %	16,270	43,310	30,99567	7,932973
V20 на прилежащия бял дроб (ABC), %	14,420	39,380	27,28500	6,286237
Средна доза контралатерален бял дроб (СД), Gy	2,800	8,520	4,55633	1,217109
Средна доза контралатерален бял дроб (ABC), Gy	2,350	5,750	3,93400	0,940116

Табл.5. Дескриптивният анализ на дозата в органите в риск – средна доза в двата бели дроба, средна доза и V20 на прилежащ бял дроб, обем на прилежащ бял дроб, V5 и V20 на двата бели дроба, средна доза контралатерален бял дроб - при свободно дишане (СД) и при приложение на активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум

Задача 5. Сравняване на двата дозиметрични плана при задържано дишане и свободно дишане при тези 30 пациентки (контролна група) по отношение на дозите в сърцето, лява камера, лява десцендентна артерия, бял дроб.

Независим T-test е използван за проверка за статистическа разлика между двата дозиметрични плана със свободно и задържано дишане на 30 пациенти от контролната група и се установи, че при липса на статистически значими разлики в покритието на PTV на 95% ($t=-0,722$, $p=0.473$) приложението на техниката с активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум постига статистически значима редукция

на дозата в ОР спрямо дозата при облъчване със свободно дишане (СД). Средното покритието на PTV на плановите с активно ААКЗД-ABC и СД беше:

- при плановите със СД 95% от приложената доза покриваше 96% от обема на PTV;
- при плановите с ААКЗД - ABC система в дълбок инспириум - 95% от дозата покриваше 97% от обема на PTV

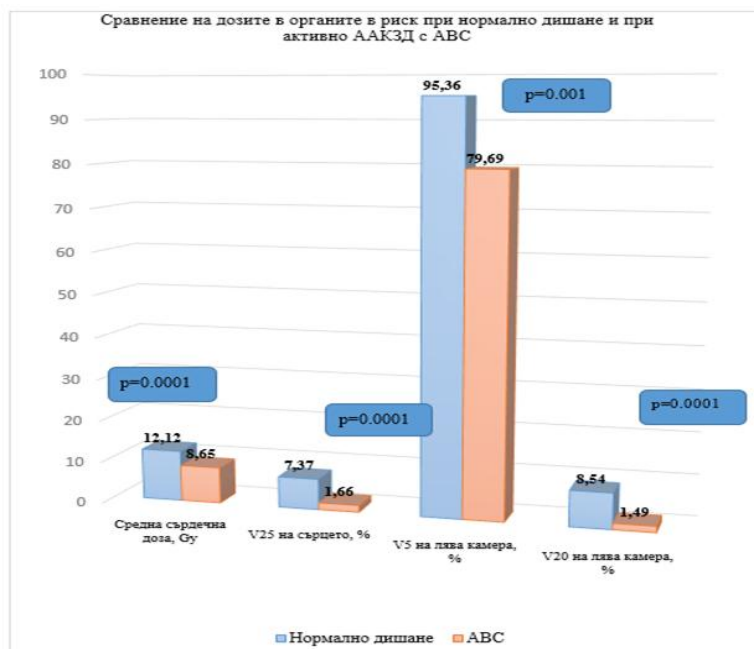
За праг на максималната доза за целия план беше избрана 110% от предписаната доза, като в плановите със СД неприемливите горещи точки - 107% от предписаната доза - бяха в 0,75% от обема на PTV, а в плановите с ААКЗД - ABC - в 0,37% от обема на PTV; неприемливите горещи точки със 105% от предписаната доза в плановите с СД бяха в 6,4% от обема на PTV, а в плановите с ААКЗД - ABC - в 2,9% от обема на PTV

1.1. Сърдечна токсичност

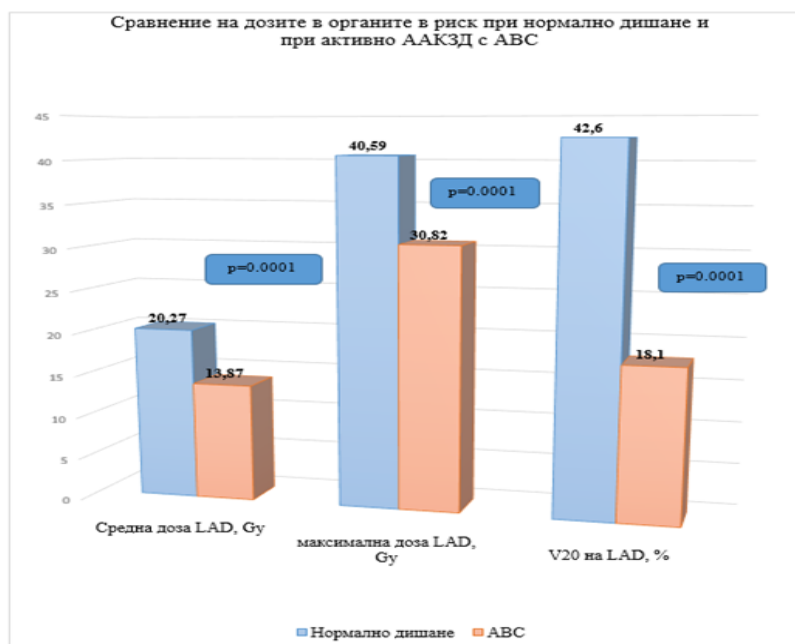
Сравнението на дозите, реализирани в сърцето, между плановите със СД и с активно ААКЗД - ABC система в дълбок инспириум установи значително намаление на дозата в ОР при приложение на техниката със задържано дишане. При статистически незначими разлики в покритието на PTV средната сърдечна доза е статистически значимо намалена от 12,12 Gy на 8,65 Gy при облъчване с активно ААКЗД – ABC система в дълбок инспириум, ($t=4.842$, $p=0.0001$). Показателя на сърцето V25 също намалява - от 7,37% на 1,66 % - редукцията също е статистически значима ($t=5.593$, $p=0.0001$) (табл. 3 и фиг. 31А).

Показателя за V5Gy LV (% от обема на лява камера, който получава 5 Gy) е с 15,67% по-нисък при облъчване с активно ААКЗД - ABC система в дълбок инспириум, статистически значима разлика – от 95,36 % спада на 79,69 % ($t=3.515$, $p=0.001$). Същото се отнася и за V20Gy (% от обема на лява камера, който получава 20 Gy), при който се наблюдава е 7,05% по-ниска стойност при облъчване с активно ААКЗД - ABC – 8,54 % при свободно дишане спрямо 1,49 % при активно ААКЗД - ABC ($t=4.968$, $p=0.0001$) (табл. 4 и фиг. 23А).

Приложението на техника на облъчване с активно ААКЗД – ABC система в дълбок инспириум води до статистически значимо намаляване на реализираните дози в лява десцендентна артерия LAD. Средната доза на LAD статистически значимо намалява от 20,27 Gy при СД на 13,87 Gy при приложение на ААКЗД - ABC, ($t=5.461$, $p=0.0001$). Максимална доза на LAD (D_{max} - LAD) намалява статистически значимо от 40,86 Gy при СД на 30,82 Gy при приложение на ААКЗД – ABC система в дълбок инспириум, ($t=5.452$, p -value 0.0001). V20Gy на LAD (% от обема на LAD, който получава 20 Gy) намалява статистически значимо от 42,6 Gy при СД на 18,1Gy при приложение на ААКЗД – ABC система в дълбок инспириум, ($t=4.884$, $p=0.0001$), (табл. 4 и фиг. 23 Б):



Фиг. 23 А



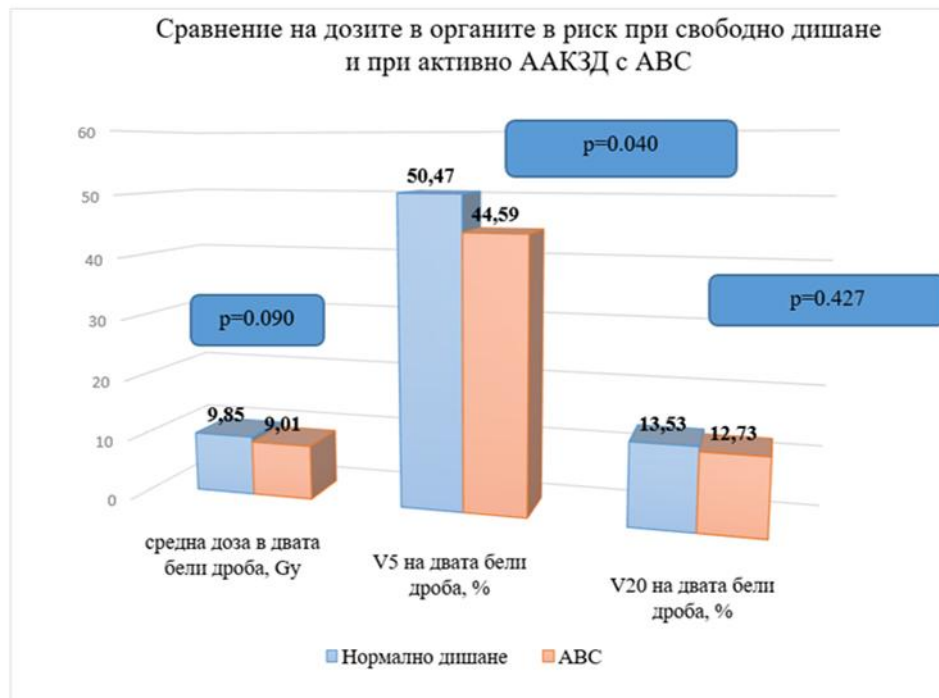
Фиг. 23 Б

Фиг. 23. А. Сравнение на дозите в органите в риск при свободно (нормално) дишане и при активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум: средна сърдечна доза, V25 на сърцето, V5Gy и V20Gy на лява камера (обемът от сърцето, който получава 25 Gy, обемът от лява камера, който получава съответно 5 Gy и 20 Gy).

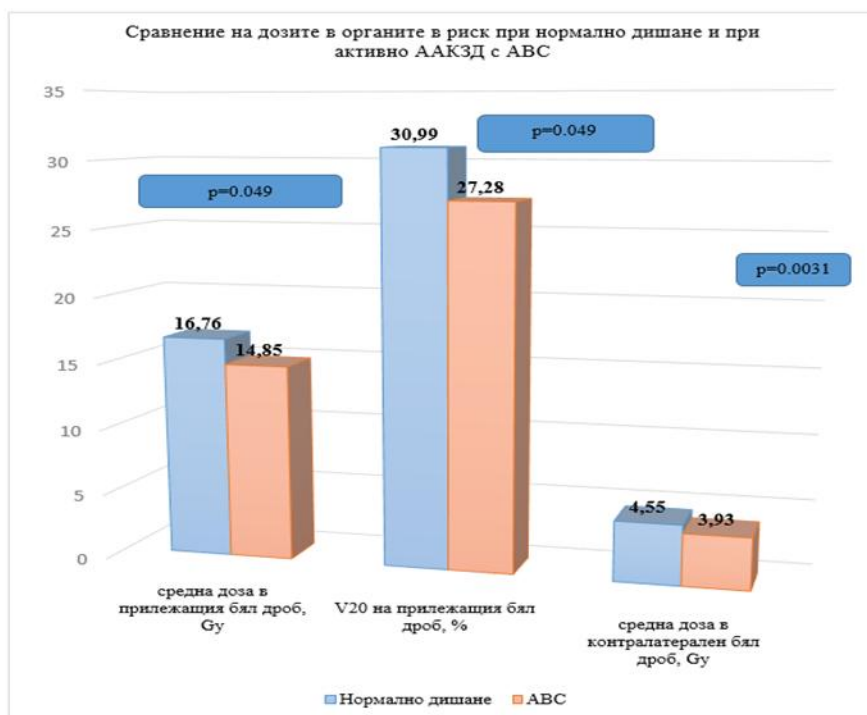
Б. Сравнение на дозите в органите в риск при свободно (нормално) дишане и при приложение на активно ААКЗД с ABC в дълбок инспириум: средна, максимална доза и V20Gy на LAD (обеа от LAD, който получава 20 Gy)

1.2. Белодробна токсичност

При анализа на данните се установи, че прилагане на техника на облъчване с активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум води до статистическо значимо намаляване на дозите в белия дроб спрямо облъчване при СД. Средната доза в двата бели дроба намалява статистически незначимо от 9,85 Gy на 9,01 Gy, ($t=1.722$, $p=0.090$), а V5 Gy на двата бели дроба намалява статистически значимо от 50,47 % на 44,59 % ($t=2.106$, $p=0.040$); V20 Gy на двата бели дроба – намалява статистически незначимо от 13,53% на 12,73%, ($t=0.800$, $p=0.427$). Средната доза на контралатералния бял дроб намалява статистически значимо от 4,55 Gy на 3,93 Gy, ($t=2.216$, $p=0.031$), а средната доза на прилежащия бял дроб – от 16,76 Gy на 14,85 Gy ($t=2.558$, $p=0.049$) и V20 Gy на прилежащия бял дроб – от 30,99% на 27,28%, ($t=2.008$, $p=0.049$). (фиг. 24 А, Б и табл.5.):



Фиг. 24 А



Фиг. 24 Б

Фиг. 24. А. Сравнение на дозите в органите в риск при свободно (нормално) дишане и при ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум: средна доза в двата бели дроба, V5 и V20 са съответно % обема от двата бели дроба, който получава 5Gy и 20Gy

Б. Сравнение на дозите в органите в риск при свободно (нормално) дишане и при ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум: – средна доза в прилежащия бял дроб, средна доза в контралатерален бял дроб, V20 на прилежащия бял дроб (обема от прилежащия бял дроб, който получава 20Gy).

Задача 6. Оценка наличието на предимство на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум спрямо облъчване при свободно дишане за редуциране на дозите в сърцето и белия дроб и редуциране на белодробната и сърдечната токсичност.

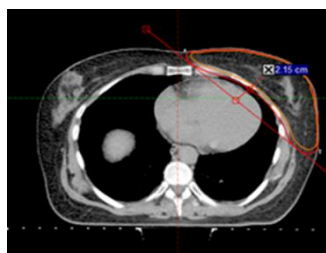
Приложението на техника с активно ААКЗД с ABC в дълбок инспириум постига намаляване на дозата в ОР - сърце и бял дроб, без да се компрометира дозовото покритието на мишенния обем. Това съответно води до редукция на късната токсичност - намалява сърдечната смъртност и заболяемост и едновременно до намалява честота на локалните рецидиви. За среден период на проследяване $33,73 \pm 18,15$ (4-68) месеца при нито една пациентка не се установи късна сърдечна и белодробна токсичност. Приложените статистически анализи подкрепят тези твърдения. При 72 пациентки (72%) през времето на проследяване беше отчетена стабилна болест, при 13 пациентки (13%) беше установена с образни данни прогресия като при 12 беше установено далечно метастазиране и при една – локален рецидив, 3месеца след ЛЛ. Прогресията беше диагностицирана с образни изследвания – КТ и ПЕТ/КТ.

За 15 % от пациентките (15) липсваше информация за статуса на онкологичното заболяване в болничната система, но информацията относно сърдечната и белодробна токсичност се получи при разговор по телефона с пациента.

Задача 7. Измерване на анатомичните показатели максимално сърдечно разстояние (MCP), изместване на гръдната стена, централно белодробно разстояние и тотален белодробен обем на двата дозиметрични плана, съответно при активно ААКЗД-АВС система в дълбок инспириум и при свободно дишане в контролната група. Зависимост на дозите в органите в риск от анатомичните показатели.

При пациентките от контролната група се измериха и сравниха следните анатомични показатели, съответно на КТ с СД и на КТ с активно ААКЗД-АВС в дълбок инспириум (фиг. 25):

-максимално сърдечно разстояние (MCP)

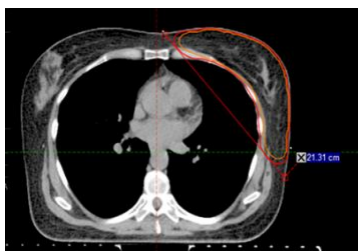


А. MCP при свободно
дишане

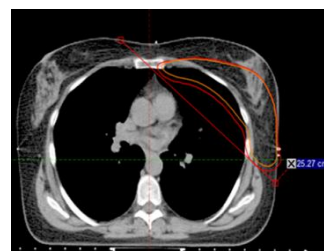


MCP при активно ААКЗД
с АВС в дълбок инспириум

-изместването на гръдната стена



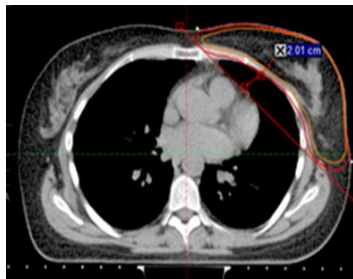
Б. Изместване на гръдната
стена при свободно
дишане



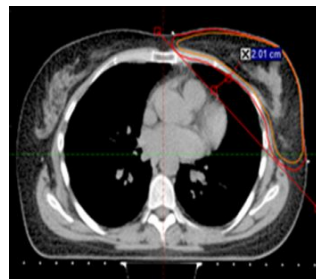
Изместване на гръдната стена
активно ААКЗД с АВС
в дълбок инспириум

-тоталния белодробен обем

-централното белодробно разстояние



В. Централно белодробно
разстояние при свободно
дишане



Централно белодробно
разстояние при активно ААКЗД
с ABC в дълбок инспириум

Фиг.25 А, Б, В – Сравнение на анатомичните показатели - максимално сърдечно разстояние, изместването на гръдната стена, тоталния белодробен обем, централното белодробно разстояние при СД и при ААКЗД с ABC в дълбок инспириум.

Приложи се дескриптивен анализ на стойностите на анатомичните показатели при СД и при приложение на техниката с активно ААКЗД-ABC в дълбок инспириум, за да се опишат основните им характеристики минимална, максимална, средна стойност и стандартно отклонение. Данните показват увеличаване изместването на гръдната стена при активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум със средно аритметично 3.8см, което редуцира максималното сърдечно разстояние на $0,69\text{см} \pm 0.659$ (0.00-2.23см) спрямо СД. Приложението на активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум води до увеличаване на тоталния белодробен обем от средно 2578см^3 на 4978см^3 и увеличаване на средното белодробно разстояние с 0.12см (табл. №6) спрямо СД:

Органи в риск	Минимал- на стойност	Макси- мална стойност	Средна стойност	Стандартно отклонение	p-value, (< 0.05)
Максимално сърдечно разстояние (СД), см	0,000	3,730	1,86833	0,873712	0,001
Максимално сърдечно_разстояние (АВС), см	0,000	2,230	0,69900	0,658888	0,001
Изместване на гръдната стена (СД), см	17,270	30,980	21,92300	3,506560	0,001
Изместване на гръдната стена (АВС),см	20,410	36,970	25,69267	3,726776	0,001
Тотален белодробен обем (СД), см ³	1767,000	3482,700	2578,16667	493,479335	0,001
Тотален белодробен обем (АВС), см ³	3872,600	6412,000	4978,17000	633,797757	0,001
Централно белодробно разстояние (СД), см	1,550	3,680	2,50633	0,566042	0,140
Централно белодробно разстояние (АВС), см	1,250	3,800	2,62733	0,622802	0,001

Табл. 6. Дескриптивен анализ на анатомичните показатели - максимално сърдечно разстояние, изместване на гръдната стена, тотален белодробен обем, централно белодробно разстояние, при СД и ААКЗД- АВС в дълбок инспириум. Независим t-test показва p-value

Независим t-test е използван за проверка за статистическа разлика между средните стойности на анатомичните показатели като съответните статистически значими разлики са приети при $p \leq 0.05$ (таб.6).

Проучи се влиянието на дозите в ОР от МСР като се приложи линеен регресионен анализ, базиращ се на резултатите от бета коефициента (β). Степента на асоциация между променливите е определяна като:

- умерена при $r=0.3$ до $r=0.5$;
- значителна при $r > 0.5$ до $r=0.7$;
- голяма при $0.7 < r \leq 0.9$ и
- изключително голяма при $r > 0.9$ при $p \leq 0.05$.

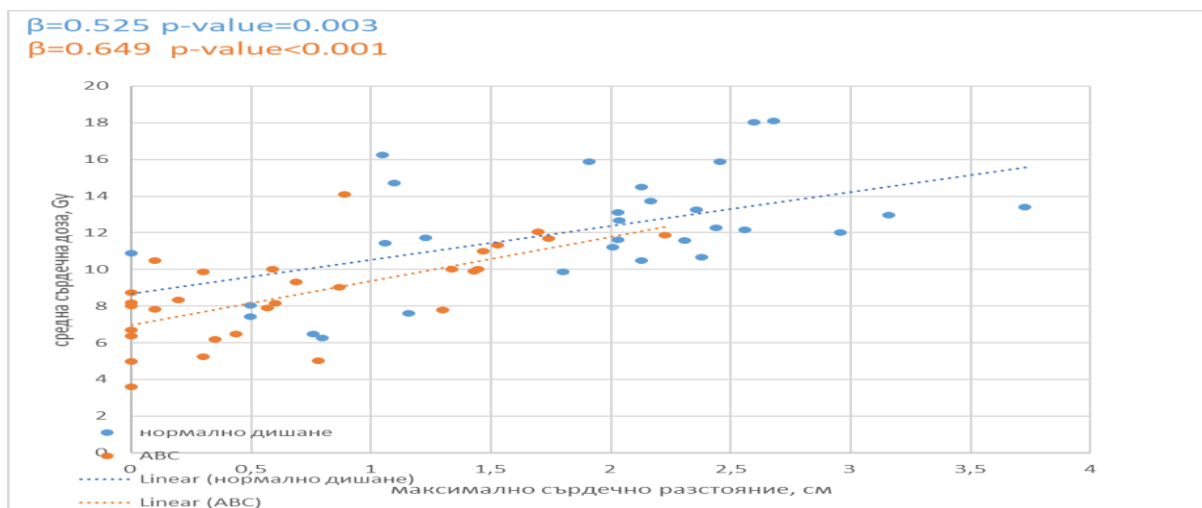
Линеен регресионен анализ установи, че дозата в сърцето, така и дозата в белия дроб са в пряка зависимост от МСР. Получените от анализа статистически значими зависимости са представени на таб.8.

Данните отразяват наличието на статистическо значимо влияние между дозите в ОР и МСР предвид стойността на коефициента на линейна регресия, който е над 0,5.

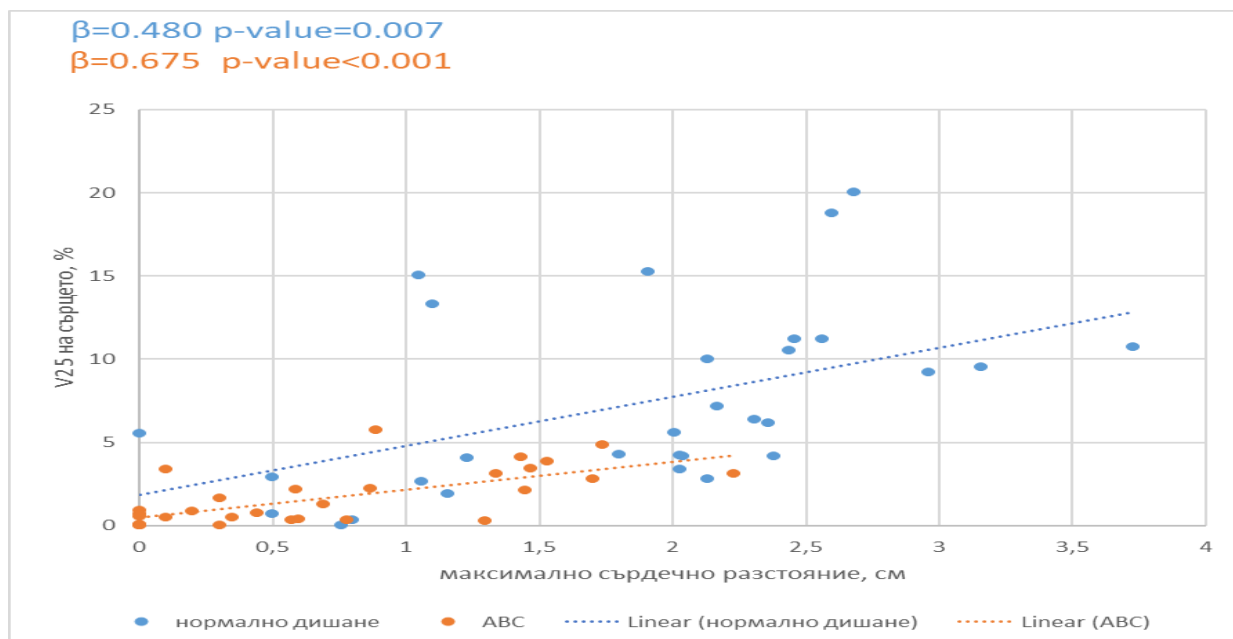
Орган в риск	β	p-value
Средна сърдечна доза	0,649***	0,001
V25Gu в сърцето	0,675***	0,001
V20Gu на LAD	0,437*	0,001
Средна доза LAD	0,544**	0,002
Максимална доза LA	0,504***	0,005
V20Gu на лява камера	0.436	0,016
V5Gu на лява камера	0,546**	0,002
Средна доза в двата бели дроба	0,519**	0,003
Средна доза в прилежащ бял дроб	0,486**	0,006
V5 на двата бели дроба	0,570**	0,001
V20 на двата бели дроба	0,399	0,29
V20 на прилежащия бял дроб	0,427*	0,019
Средна доза контралатерален бял дроб	0,381*	0,038

Табл. 7. Линейна регресионна зависимост между максималното сърдечно разстояние и дозата в органите в риск при свободно дишане и при приложение на активно ААКЗД с АВС в дълбок инспириум представена с β : коефициент , *: статистически значим резултат.

На Фиг. 26 и Фиг. 27. нагледно се представя статистически значимата зависимост между максималното сърдечно разстояние и средната доза в сърцето, максималното сърдечно разстояние и % от обема на сърцето, който получава 25Gu (V25) в плановете съответно със СД и с ААКЗД с АВС в дълбок инспириум:



Фиг. 26 Линеен регресионен анализ: в синьо отразява влиянието между средната доза в сърцето и максималното сърдечно разстояние при свободно (нормално) дишане, в червено влиянието между средната доза в сърцето и максималното сърдечно разстояние и при ААКЗД-ABC в дълбок инспириум



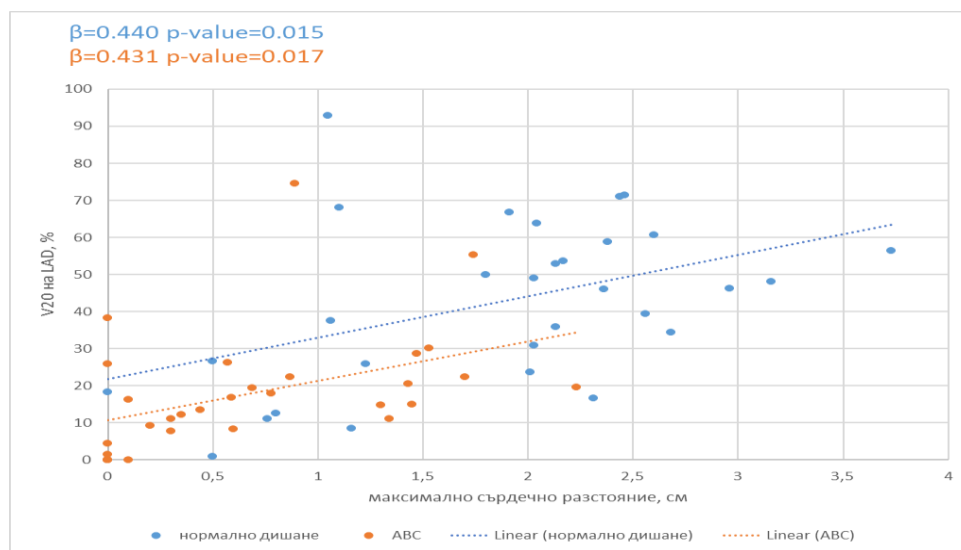
Фиг. 27. Линеен регресионен анализ: в синьо отразява зависимостта между % от обема на сърцето, който получава 25Gy и максималното сърдечно разстояние при свободно (нормално) дишане, в червено зависимостта между % от обема на сърцето, който получава 25Gy и максималното сърдечно разстояние при ААКЗД-ABC в дълбок инспириум

Приложението на активно ААКЗД-ABC в дълбок инспириум увеличава интраторакалното налягане и по този начин увеличава разстоянието между сърцето и PTV. В резултат на това средната доза и V25 на сърцето намаляват с намаляване на МСР, а по-малката средна сърдечна доза е свързана с по-голям тотален белодробен обем, предвид задържаното дишане в дълбок инспириум.

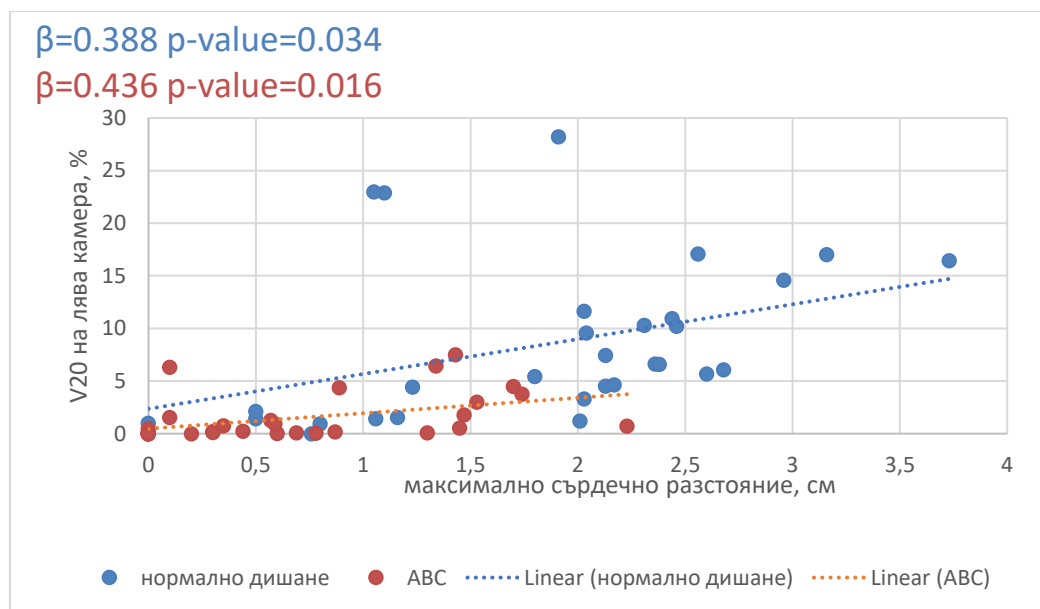
При СД и МСР от $1,87\text{cm} \pm 0,87$ (0,00-3,73cm) средната доза в сърцето от $12,12\text{ Gy} \pm 3,07$ (6,22-18,08Gy) статистически значимо намалява на $8,65\text{Gy} \pm 2,43$ (3,5-14,07Gy) при ААКЗД в дълбок инспириум и МСР от $0,69\text{ cm} \pm 0,65$ (0,00-2,23cm), ($\beta = 0.649$, $p < 0,001$) .

При СД и МСР $1,87\text{cm} \pm 0,874$ (0,00-3,73cm) процентът от обема на сърцето, който получава 25Gy, намалява от $7,38\% \pm 5,35\%$ (0,03-20,1) на $1,66\% \pm 1,63\%$ (0,00-5,74) при ААКЗД в дълбок инспириум и МСР от $0,7\text{cm} \pm 0,659$ (0,00-2,23cm), ($\beta = 0.675$, $p < 0,001$) $p < 0,001$.)

Статистически значима зависимост на % от обема на LAD и лява камера, които получават 20Gy и са в пряка зависимост от максималното сърдечно разстояние, са представени на Фиг. 28 и 29:



Фиг. 28 Линеен регресионен анализ: в синьо отразява зависимостта между % от обема на LAD, който получава 20Gy и максималното сърдечно разстояние при свободно (нормално) дишане в червено зависимостта между % от обема на LAD, който получава 20Gy, максималното сърдечно разстояние при ААКЗД -ABC в дълбок инспириум



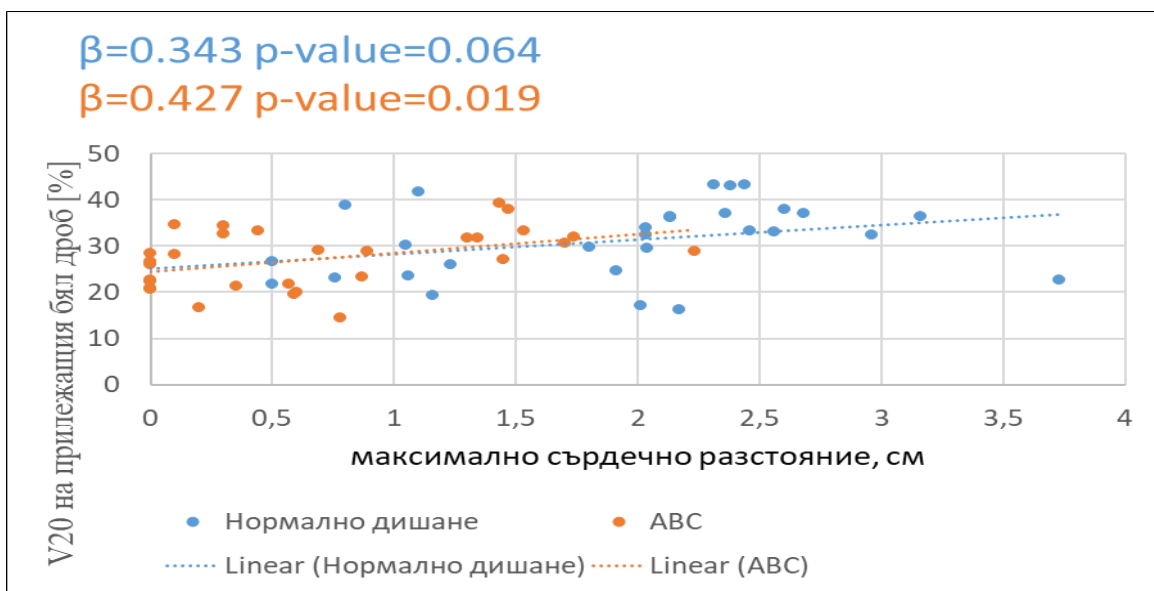
Фиг. 29 Линеен регресионен анализ: в синьо отразява зависимостта между максималното сърдечно разстояние и % от обема на лява камера, който получава 20Gy при свободно (нормално) дишане, в червено зависимостта между максималното сърдечно разстояние и % от обема на лява камера, който получава 20Gy при ААКЗД-ABC в дълбок инспириум

При СД и МСР $1,87\text{cm} \pm 0,874$ (0,00-3,73cm) процентът от обема на LAD, който получава 20Gy, статистически значимо намалява от $42,6\% \pm 22,2$ (0,91-92,8) на $18,1\% \pm 16,2\%$ (0,00-74,6) при МСР от $0,7\text{cm} \pm 0,659$ (0,00-2,23cm) при активно ААКЗД в дълбок инспириум, $\beta = 0.431$, $p = 0.017$.

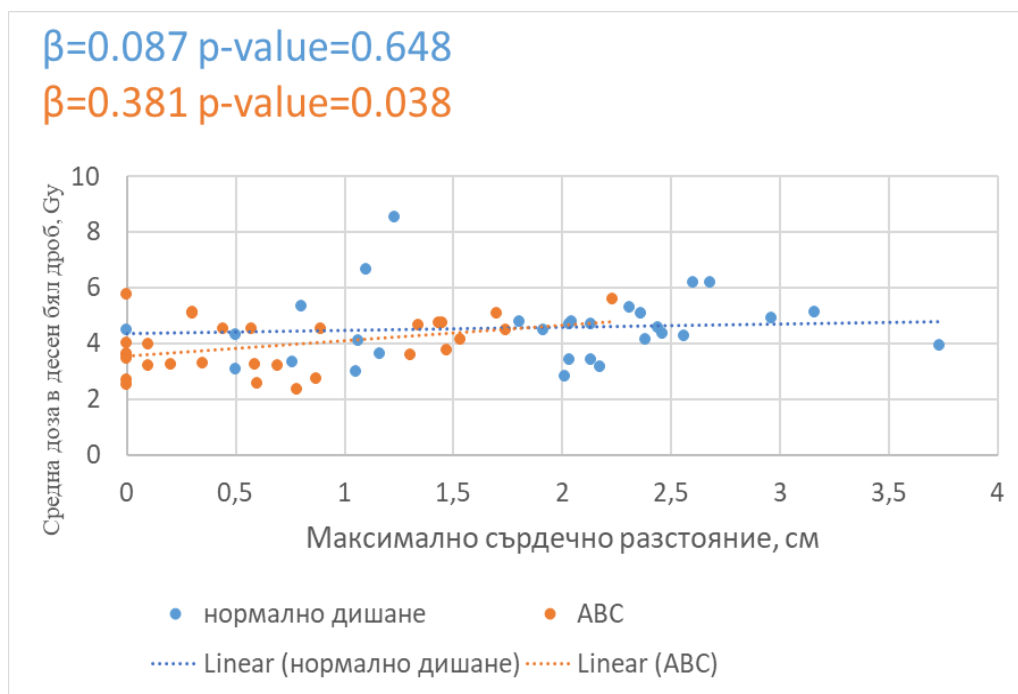
За LV: при СД и МСР $1,87\text{cm} \pm 0,874$ (0,00-3,73cm) процентът от обема на LV, който получава 20Gy, намалява от $8,55\% \pm 7,45$ (0,00-28,2) на $1,49\% \pm 2,22$ (0,00-7,51) при МСР от $0,7\text{cm} \pm 0,659$ (0,00-2,23cm) при активно ААКЗД в дълбок инспириум статистически значимо - $\beta = 0.436$, $p = 0.016$.

Дозиметричните планове с активно ААКЗД с ABC в дълбок инспириум превъзхождат плановете със СД и по отношение на реализираните дози в белия дроб, което съответно би допринесло, дори и минимално, за редуциране на белодробната токсичност: Прилагането на линеен регресионен анализ оцени влиянието на МСР върху V20 на прилежащия бял дроб, средната доза на контралатералния бял дроб и V20 на двата бели дроба. Установиха се следните зависимости:

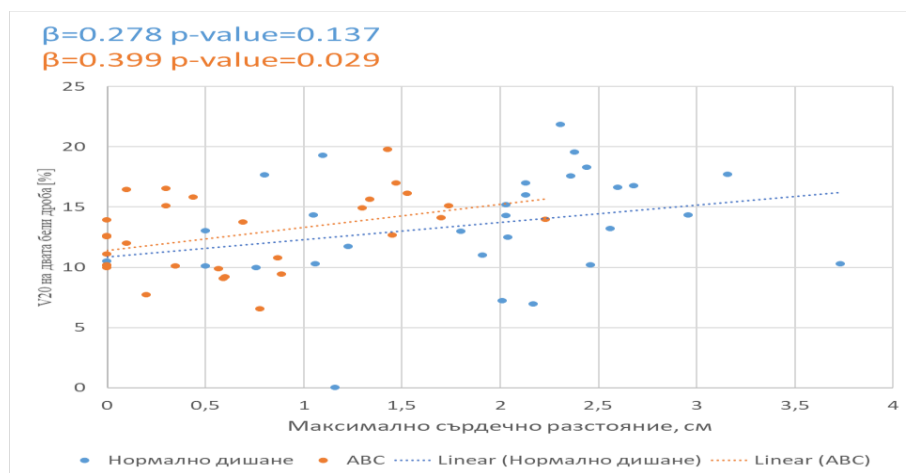
- Процентът от обема на прилежащия бял дроб, който получава 20Gy, намалява статистически значимо от $31\% \pm 7,93\%$ (16,3-43,3) при МСР $1,87\text{cm} \pm 0,874$ (0,00-3,73cm) при СД на $27,3\% \pm 6,29\%$ (14,4-39,4) при МСР от $0,7\text{cm} \pm 0,659$ (0,00-2,23cm) при активно ААКЗД в дълбок инспириум - $\beta = 0.427$, $p = 0.019$
- Средната доза на контралатерални бял дроб намалява от $4,56\text{Gy} \pm 1,22$ (2,80-8,52) при максимално сърдечно разстояние $1,87\text{cm} \pm 0,874$ (0,00-3,73cm) при СД на $3,93\text{Gy} \pm 0,941$ (2,35 - 5,75) при максимално сърдечно разстояние от $0,7\text{cm} \pm 0,659$ (0,00-2,23cm) при активно ААКЗД в дълбок инспириум и статистически значимо - $\beta = 0.381$, $p = 0.038$
- Процентът от обема на двата бели дроба, който получава 20Gy, намалява от $13,5\% \pm 4,54$ (0,00-21,9) при максимално сърдечно разстояние $1,87\text{cm} \pm 0,874$ (0,00-3,73cm) при СД на $12,7\% \pm 3,16$ (6,56-19,8) при максимално сърдечно разстояние от $0,7\text{cm} \pm 0,659$ (0,00-2,23cm) при активно ААКЗД в дълбок инспириум - $\beta = 0.399$, $p = 0.029$ (фиг. 30, 31, 32):



Фиг. 30 Линеен регресионен анализ: в синьо отразява влиянието на максималното сърдечно разстояние върху % от обема на прилежащия бял дроб, който получава 20Gy при свободно (нормално) дишане, в червено влиянието на максималното сърдечно разстояние върху % от обема на прилежащия бял дроб, който получава 20Gy при ААКЗД –ABC в дълбок инспириум

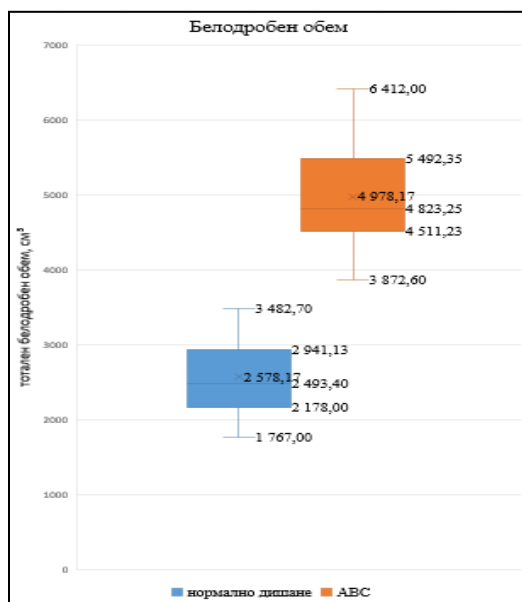


Фиг. 31 Линеен регресионен анализ: в синьо отразява влиянието на максималното сърдечно разстояние върху средна доза на десен бял дроб при свободно (нормално) дишане, в червено влиянието на максималното сърдечно разстояние върху средна доза на десен бял дроб при ААКЗД – ABC в дълбок инспириум

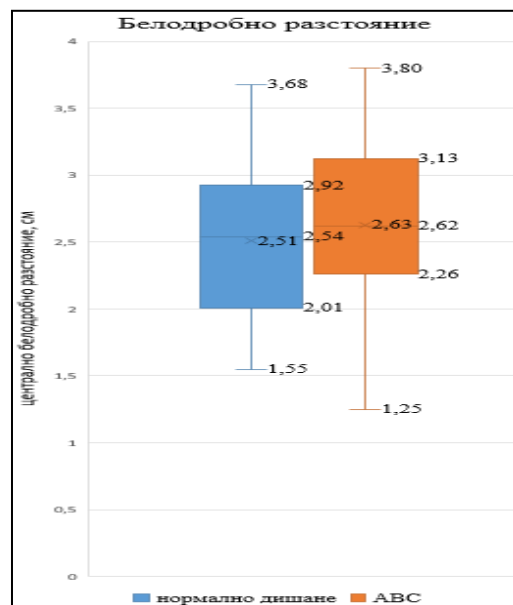


Фиг. 32 Линеен регресионен анализ: в синьо отразява влиянието на максималното сърдечно разстояние върху % от обема на двата бели дроба, който получава 20Gy при свободно (нормално) дишане, в червено влиянието на максималното сърдечно разстояние върху % от обема на двата бели дроба, който получава 20Gy при ААКЗД -ABC

Техниката на облъчване с активно ААКЗД с ABC се прилага в дълбок инспириум и напълно очаквано се наблюдава увеличение на тоталния белодробен обем и увеличаване на централното белодробно разстояние, което е представено на фиг. 33 и 34:



Фиг. 33. Тоталния белодробен обем, cm³:
свободно (нормално) дишане и активно
ААКЗД-ABC в дълбок инспириум



Фиг. 34. Централно белодробно разстояние,
cm: свободно (нормално) дишане и
активно ААКЗД-ABC в дълбок инспириум

Приложеният линеен регресионен анализ установи положително влияние на тоталния белодробен обем и централното белодробно разстояние върху дозата в ОР. Приложението на техниката с ААКЗД в

дълбок инспирим увеличава тоталния белодробен обем и централното белодробно разстояние, което намалява дозата в сърцето. Най-силно тоталния белодробен обем влияе върху лява камера, а централното белодробно разстояние върху LAD и V25 на сърцето.

Получените резултати са представени подробно на таб. 8 а и таб.8 б (забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$):

Органи в риск		Тотален белодробен обем, см ³ Свободно дишане		Тотален белодробен обем, см ³ ABC	
Средна сърдечна доза, Gy ,	Standardized beta coefficient (β)	-0,468	**	-0,330	
	p-value	0,009		0,075	
V25Gy в сърцето, %	Standardized beta coefficient (β)	-0,368	*	-0,330	
	p-value	0,046		0,075	
V20Gy на LAD, %	Standardized beta coefficient (β)	-0,418	*	-0,225	
	p-value	0,022		0,232	
Средна доза LAD, Gy	Standardized beta coefficient (β)	-0,335		-0,118	
	p-value	0,071		0,536	
Максимална доза LAD, Gy	Standardized beta coefficient (β)	-0,516	**	-,0179	
	p-value	0,004		0,345	
V20Gy на лява камера, %	Standardized beta coefficient (β)	-0,223		-0,364	*
	p-value	0,236		0,048	
V5Gy на лява камера%	Standardized beta coefficient (β)	-0,405	*	-0,225	
	p-value	0,026		0,233	

Табл. 8 а Линейна регресионна зависимост между тотален белодробен обем и дозата в органите в риск при свободно дишане и при приложение на ААКЗД с ABC в дълбок инспирим: β – стандартизиран бета коефициент, * - статистически значим резултат

Органи в риск		Централно белодробно разстояние, см нормално дишане		Централно белодробно разстояние, см ABC	
Средна сърдечна доза, Gy ,	Standardized beta coefficient (β)	0,179		0,286	
	p-value	0,344		0,125	
V25Gy в сърцето, %	Standardized beta coefficient (β)	0,261		0,459	*
	p-value	0,163		0,011	
V20Gy на LAD, %	Standardized beta coefficient (β)	0,128		0,412	*
	p-value	0,501		0,024	
Средна доза LAD, Gy	Standardized beta coefficient (β)	0,247		0,427	*
	p-value	0,188		0,019	
Максимална доза LAD, Gy	Standardized beta coefficient (β)	-0,037		0,173	
	p-value	0,847		0,360	
V20Gy на лява камера, %	Standardized beta coefficient (β)	0,129		0,264	
	p-value	0,495		0,158	
V5Gy на лява камера%	Standardized beta coefficient (β)	0,142		0,125	
	p-value	0,455		0,510	

Табл. 8 б Линейна регресионна зависимост между централно белодробно налягане и дозата в органите в риск при свободно дишане и при приложение на ААКЗД с ABC в дълбок инспириум: β – стандартизиран бета коефициент, * статистически значим резултат

Показателя изместване на гръдната стена е пряко свързан с тоталния белодробен обем и централното белодробно разстояние. Увеличаването на тоталния белодробен обем и централното белодробно разстояние води до по-голямо изместване на гръдната стена и съответно до редуциране на максималното сърдечно разстояние.

Данните посочват статистическо значимо увеличаване изместването на гръдната стена при провеждането на ЛЛ с техника с активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум: от 21,92см $\pm$ 3,51 (17,27-30,98см) при нормално дишане на 25,7см $\pm$ 3,73 (20,41 - 36,97см) при активно ААКЗД с ABC в дълбок инспириум, $p = 0.001$.

Проучи се влиянието на изместване на гръдната стена върху дозите в ОР и приложения анализ установи статистическа значима линейна регресия, т.е. показателя изместване на гръдната стена влияе върху дозата в сърцето и белия дроб. Увеличаване на изместването на гръдната стена води до статистическо значимо намаляване на дозите в сърцето и белия дроб. На таблица 9 и 10 са представени получените данни:

Органи в риск		Изместване на гръдната стена нормално дишане		Изместване на гръдната стена ABC	
Средна сърдечна доза, Gy, ABC	Standardized beta coefficient (β)	0.522	**	0.582	***
	p-value	0.003		<.001	
Средна сърдечна доза, Gy нормално дишане	Standardized beta coefficient (β)	0.279		0.278	
	p-value	0.135		0.137	
V25 на сърцето,% ABC	Standardized beta coefficient (β)	0.535	**	0.549	**
	p-value	0.002		0.002	
V20 на LAD,% ABC	Standardized beta coefficient (β)	0.392	*	0.367	*
	p-value	0.032		0.046	
V20 на LAD,% нормално дишане	Standardized beta coefficient (β)	0.208		0.301	
	p-value	0.271		0.106	
V20 на LV,% ABC	Standardized beta coefficient (β)	0.288		0.301	
	p-value	0.122		0.106	
V20 на LV,% нормално дишане	Standardized beta coefficient (β)	0.481	**	0.511	**
	p-value	0.007		0.004	

Табл. 9. Линейна регресионна зависимост между изместването на гръдната стена и дозата в органите в риск при свободно дишане и при приложение на ААКЗД с ABC в дълбок инспириум: β – стандартизиран бета коефициент, * статистически значим резултат (* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$)

Органи в риск		Изместване на гръдната стена нормално дишане	Изместване на гръдната стена ABC
V20 на прилежащия бял дроб, % ABC	Standardized beta coefficient (β)	0.326	0.396 *
	p-value	0.079	0.030
V20 на прилежащия бял дроб, % нормално дишане	Standardized beta coefficient (β)	0.335	0.400 *
	p-value	0.070	0.029
Средна доза в контралатерален бял дроб, Gy ABC	Standardized beta coefficient (β)	0.355	0.429 *
	p-value	0.054	0.018
Средна доза в контралатерален бял дроб, Gy нормално дишане	Standardized beta coefficient (β)	0.126	0.220
	p-value	0.508	0.242
V20 на двата бели дроба, % ABC	Standardized beta coefficient (β)	0.286	0.352
	p-value	0.125	0.056
V20 на двата бели дроба, % нормално дишане	Standardized beta coefficient (β)	0.331	0.385 *
	p-value	0.074	0.035

Табл. 10. Линейна регресионна зависимост между изместването на гръдната стена и дозата в белия дроб при свободно дишане и при приложение на ААКЗД с ABC в дълбок инспириум: β – стандартизиран бета коефициент, * статистически значим резултат (* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$)

Проучи се и влиянието на облъчването на ИМЛВ върху дозите в ОР като се определи коефициентът на линейна корелация по Spearman, r .

При интерпретирането на резултатите от корелационния анализ степента на асоциация между променливите – ЛЛ на ИМЛВ и доза в ОР, се определи като: умерена при $r=0.3$ до $r=0.5$; значителна при $r>0.5<r=0.7$; голяма при $r >0.7 < r =0.9$ и изключително голяма при $r >0.9$ при ниво на статистическа значимост $p \leq 0.05$, 5%.

Приложения корелационен анализ установява умерена положителна връзка между дозите в белия дроб (V20 на прилежащия бял дроб, средна доза в контралатералния бял дроб и V20 в двата бели дроба) и облъчването на ИМЛВ, както и незначими корелации между сърдечните дози (средна доза в сърцето, V25 на сърцето, V20 на лява камера и V20 на LAD) и ИМЛВ. Корелации са представени на таб. 11

Контролна група		ИМЛВ	
V20 на ипсилатералния бял дроб, % ,ABC	Spearman's rho	0.369	*
	p-value	0.044	
V20 на ипсилатералния бял дроб, % свободно дишане	Spearman's rho	0.417	*
	p-value	0.022	
Средна доза в контралатерален бял дроб, Gy, ABC	Spearman's rho	0.267	
	p-value	0.153	
Средна доза в контралатерален бял дроб, Gy, свободно дишане	Spearman's rho	0.385	*
	p-value	0.036	
V20 на двата бели дроба, % , ABC	Spearman's rho	0.432	*
	p-value	0.017	
V20 на двата бели дроба, %, свободно дишане	Spearman's rho	0.456	*
	p-value	0.011	

Табл. 11 Корелационен анализ, приложен с цел оценка връзката между облъчването на ИМЛВ и дозите в ОР (* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$)

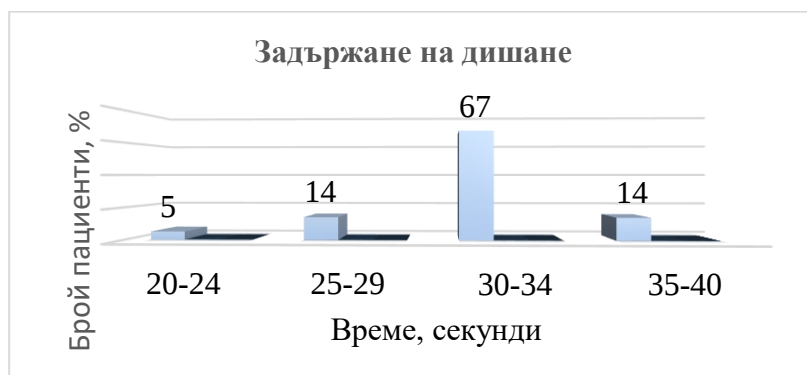
2.Прицелна група

Задача 9. и 10. Подбор на 70 пациентки, при които да се приложи техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум. Оценка поносимостта на техниката на облъчване с активно ААКЗД при всички пациентки.

Предвид установените предимства и ползи на техниката на облъчване с активно ААКЗД с АВС система в дълбок инспириум в контролната група, тя се превърна в стандартна за клиниката по лечение на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна при пациенти с КМЖ, както с лява локализация, така и при пациенти с туморна формация, разположена в медиалния квадрант на дясна МЖ и пациенти с двустранна изява на онкологичното заболяване. Липсата на движение на гръдния кош и постоянното количество задържан въздух в белия дроб са предимствата на техниката, определящи нейната прецизност. Това позволява използване на по-малка осигурителна зона около клиничния мишенен обем - 5мм (за сравнение при облъчване с свободно дишане се прилагат по-големи осигурителни зони – 1-1.5см). По-малката осигурителна зона редуцира облъчването на сърцето и белия дроб и намалява потенциално токсичността.

Подбраха и се проучиха още 70 пациентки, провели облъчване с техника на активно ААКЗД с АВС система в дълбок инспириум по повод левостранен КМЖ. Определи се прицелната група на проучването. Тя включваше общо 100 пациентки – 30 от контролната група и още 70 пациентки. Всички (100 пациентки) завършиха пълния курс ЛЛ до предписаната ООД, без прекъсване. При всички облъчването се проведе с прилагане на активно ААКЗД в дълбок инспириум в комбинация с модулирано по интензитет лечение (IMRT/VMAT), като само 3 от пациентките реално бяха облъчени с техника IMRT, и всички други 97 пациентки се облъчиха с техника VMAT. Пациентките понесоха добре облъчването като се наблюдава дисфагия степен 1-2. В края на облъчването при 50 пациенти се установи радиодерматит съответно при 39 - I-ва степен, при 9 – II-ра степен и при 2- III-та степен. Развитието на радиодерматита беше постепенно и най-силно изразен в края на облъчването. Неговата изява не беше причина за спиране на облъчването. Сърбежът също не беше често оплакване – при 30 пациенти се съобщи, а болка при преглъщане и кашлицата бяха наблюдавани при едва 8. Умората беше съобщена от 21 пациентки като най-силно изразена е била в края на облъчването и постепенно отшумяваща в периода до месец след края на ЛЛ. Никой не разви белодробна или сърдечна токсичност по време на курса на ЛЛ, или за периода на наблюдение, средно време 33,7месеца $\pm$ 18, 15 (4-68)

Продължителността на процедурата на машината за облъчването беше в рамките на 35-40 минути (30-60мин). Средното време за задържане на дишането беше 29.7 секунди (20-40секунди), като 67% от пациентите толерираха задържане около 30-34 секунди (фиг.35). Задържания обем въздух в литри варираше от 1.1л до 3.4л като 79% от пациентите задържаха 1.6-2л. На фигура 36 е представено разпределението на пациентките по групи в зависимост от обема задържан въздух в белите дробове:



Фиг. 35 Разпределение на пациентите по групи спрямо време задържане на дишане



Фиг. 36 Разпределение на пациентите по групи спрямо обем въздух в белите дробове

Задача 11. Оценка на кардиотоксичност и пулмонарна токсичност при тези пациентки за периода на проследяване

Техниките на облъчване, които се приложиха, са VMAT и IMRT. При 97% от пациентите се приложи VMAT, като при 7 от тях – SIB, VMAT. При 3 пациентки облъчването се реализира с техника IMRT, без SIB. Дозиметричните планове бяха с максимално конформално дозно разпределение като 95% от планирания мишенен обем беше покрит с 95% изодозна линия на МЖ/гръдна стена, а за РЛБ - 95%-98% изодозна линия. На таблица 12 са представени данните от дескриптивния анализ на дозите, реализирани в ОР – бял дроб и сърце на всички изследвани пациенти (100 болни):

	Средна сърдечна доза, Gy	Сърце V25, %	LAD V20, %	Лява камера V20, %	V20 на прилежащ бял дроб, %	Средна доза на контралатерален бял дроб, Gy	V20 на двата бели дроба, %
Средна аритметична стойност	9.81	3.38	27.7	3.39	29.4	4.08	14.2
Медиана	10.00	2.19	21.3	1.29	29.5	4.26	14.01
Стандартно отклонение	2.73	3.80	23.98	5.41	6.15	1.24	4.19
Минимална стойност	1.27	0.00	0.00	0.00	14.42	0.303	6.56
Максимална стойност	17.7	21	90.72	33.95	47.90	8.68	36.29

Табл. 12. Реализирана доза в органи в риск: сърце и бял дроб на всички 100 пациенти, участващи в проучването. Представени са средната сърдечна доза, обемът от сърцето, което получава 25 Gy (V25), обемът от лява предна десцендентна артерия, която получава 20 Gy (V20), обемът от лява камера, която получава 20 Gy (V20), обемът от прилежащия (ляв) бял дроб, който получава 20Gy (V20), средна доза реализирана в контралатералния (десен) бял дроб, обемът от белите дробове (ляв и десен), който получава 20 Gy (V20).

Статистическият анализ хи-квадрат (непараметричен тест на основата на комбинации на категориите на две променливи, установяващ статистически значими процентни тенденции) се приложи при изследване зависимостта между дозата в ОР и облъчването на РЛБ.

Статистически значима тенденция $\chi^2=4.46$, $p=0.035$ се откри между облъчване на РЛБ и дозата в ОР. Тази връзка не се влияе от броя на дисецираните ЛВ ($\chi^2=1.68$, $p=0.641$) или броя на хистологично верифицираните метастатични ЛВ – наличието на метастатични ЛВ ($\chi^2=3.17$, $p=0.367$) и последващото облъчване на РЛБ води до по-висока доза в ОР. Приложението на хи-квадрат установи и значима тенденция ($\chi^2=8.68$, $p=0.013$) на дозата в ОР при пациенти с ангажирани ЛВ и ЛЛ на РЛБ и свръхдозирание в областта на туморното ложе. Тази зависимост не се влияе, нито от броя на дисецираните ЛВ, нито от броя на хистологично верифицираните метастатични ЛВ – облъчването на РЛБ и провеждането на свръхдозирание води до по-висока доза в ОР.

Оперативното лечение също оказва влияние върху дозата в ОР. Приложения анализ на дозата в ОР на пациентите след мастектомия и тези след квадрантектomia с лифна дисекция установи статистическа значима тенденция - $\chi^2=14.7$, $p=0.05$, отразяваща по- високи дози в групата с мастектомия.

Статистическа значима тенденция се установи и при изследването на дозите в ОР при пациентки с квадрантектomia и ангажирани ЛВ (Табл. 13.)

$\chi^2=15.2$, $p=0.001$		Ангажирани ЛВ		общо
Пациенти с оперативно лечение - квадрантектomia		Липсват ангажирани ЛВ	Наличие на ангажирани ЛВ	
без	бр	11	41	52
	%	11%	41%	52 %
с	бр	28	20	47
	%	28%	20%	48%
общо	бр	39	61	100
	%	%	%	100%

Табл. 13. Приложение на непараметричния тест хи-квадрат и статистически значимата тенденция, отразяваща връзката между облъчването на РЛВ при пациенти с квадрантектomia и дозата в ОР.

Дозата в ОР като цяло е по-висока при пациентките с ангажирани ЛВ, предвид облъчване на регионалния лимфен басейн $\chi^2=18.2$, $p=0.001$, като и при тези, при които е релизиран буст $\chi^2=12.5$, $p=0.002$. Статистически значима тенденция се наблюдава и при изследване на дозите в ОР при пациентки, при които бустът е последователен и при тези с едновременен буст (SIB) - $\chi^2=100$, $p=0.001$. При пациентките с едновременен буст органите в риск са по-високи.

Корелационния анализ по метода на Спирман (ρ) е използван и за изследване на зависимостта между дозата в органите в риск и облъчването на ИМЛВ, което е приложено при пациентки с медиална и централна локализация на туморната формация. Установи се положителна, умерена връзка представена на табл. 14:

Органи в риск	Облъчване на парастернални ЛВ	
	Spearman's rho	p-value
% от обема на ляв бял дроб, който получава 20Gy	0.353***	< .001
% от обема на двата бели дроба, които получават 20Gy	0.402***	< .001
% от обема на сърцето, който получава 25Gy	0.298**	0.003
% от обема на LAD, който получава 20Gy	0.226*	0.024
% от обема на LV , който получава 20Gy	0.270**	0.007
Средна доза в десен бял дроб	0.376***	< .001

Табл. 14. Корелационния анализ по метода на Спирман (ρ) оценяващ зависимостта между дозата в органите в риск и облъчването на ИМЛВ

Проучването на реализираната доза в двата бели дроба (V20) и данните от проведените след ЛЛ рестадирани ПЕТ/КТ за фиброза в хода на диспансерното наблюдение не показаха статистически значима връзка (Spearman's rho 0.091, p-value 0.369).

Задача 12. Оценка влиянието на тютюнопушенето, АХ, захарен диабет (ЗД):

Корелационен анализ по метода на Спирман (ρ) се приложи за изследване на зависимостта на тютюнопушенето, обема на задържания въздух и времето на задържане на въздуха, както и асоциацията между тютюнопушенето и ССЗ, с цел установяване на силата на тяхното взаимно въздействие. Статистически значима асоциация не се установи между тютюнопушене и обема в литри задържан въздух (Spearman's rho 0.093, p-value 0.358) и времето на задържане на въздуха (Spearman's rho -0.093, p-value 0.355) и между тютюнопушенето и ССЗ (Spearman's rho -0.020, p-value 0.847). Изследва се и влиянието на фактора възраст върху възможността за задържане на дишането, но връзка не се установи (Spearman's rho -0.090, p-value 0.371).

Задача 13. Извеждане на препоръки за прилагане на тази техника при пациентки с КМЖ

За първи път в България се приложи техниката на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум с ABC система в Клиниката по ЛЛ към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Приложението и проучването на тази техника установи редукция на реализираната доза в сърцето, в сравнение с ЛЛ при свободно дишане и се очаква да доведе до редукция на късната токсичност. Въвеждането ѝ в българската лъчетерапевтична практика дава възможност и на българските пациентки да се възползват от клиничните и предимства, както при облъчване на левостранна гърда, така и при необходимост на облъчване на ИМЛВ. Независимо от удълженото време за обучение на пациента и за облъчване, тази техника дава възможност за подобро качество на живот на пациентките в бъдеще, предвид младата възраст при голяма част от пациентите и подобрената преживяемост.

ДИСКУСИЯ

Все по-голямо безпокойство предизвиква лъчевоиндуцираната токсичност и по-конкретно кардиотоксичността вследствие проведено АЛЛ за левостранен КМЖ. Тя влошава качеството на живот и увеличава риска от смърт, вследствие реализираната доза в сърцето и развитието на лъчевоиндуцирани сърдечно-съдови заболявания. Поради тази причина в световната лъчетерапевтична практика са въведени и проучени техники на облъчване със задържане на дишането в дълбок инспириум. Една от тези техники се провежда със специална система ABC, която позволява максимално възпроизводимо да се прилага техника на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при левостранен КМЖ. Приложението на облъчване с техниката с активно ААКЗД в дълбок инспириум с ABC система демонстрира намаляване на дозите в ОР спрямо облъчване в свободно дишане

Техниката с активно ААКЗД в дълбок инспириум с ABC система и VMAT се приложи и проучи за първи път в българската лъчетерапевтична практика, което е и обект на настоящия труд. В ретроспективното проучване се включиха 100 пациенти с левостранен КМЖ, при които беше проведено АЛЛ с активно ААКЗД в дълбок инспириум с ABC система, едновременно с техниката IMRT/VMAT техника на облъчване и IGRT. Резултатите показват, че техниката е напълно поносима и възпроизводима, което е в унисон с докладваното в литературата. Всички пациенти напълно толерираха всекидневното използване на мундшук и задържане на дишането в дълбок инспириум. Не се наблюдаваха отклонения от количеството поет и задържан въздух по време на отделните облъчвания. Всички пациенти завършиха своята терапия и назначеният курс ЛЛ се реализира в пълен обем. Премахването на движението на гръдния кош по време на облъчване и еквивалентното количество задържан въздух в белия дроб ежедневно осигуряват изключителната прецизност на техниката и намаляване на риска за пропускане на мишенния обем, което е описано от авторите докладвали приложението ѝ в литературата. Анализирането на данните (приложението на корелационния анализ) разкри липсата на влияние на фактора възраст върху възможността за приложение на техниката, както и липсата на статистическа асоциация между тютюнопушенето и времето и задържане на въздуха. Данните посочват, че 67% от всички анализирани пациенти безпроблемно са задържали дъха си за около 30-34 секунди, а при 79% от тях обема задържан въздух е бил около 1,6-2литра. Chen et al. [135] докладват, че при поемане и задържане на 1L въздух, пациентите биха имали полза за редуциране на токсичността, но акцентират внимание и върху комфорта на пациента. Според литературата неудобството при приложение на облъчване с техника DIBH-ABC е това, че води до бързи вдишвания и неефективно задържане на дишането [138], но нашето проучване не установи подобен проблем в нашта кохорта пациенти, което се държи вероятно на добре обучен персонал и непрекъснатото напътствие на пациента по време на процедурата за облъчване и отделянето на необходимото време между вдишванията.

Резултатите от нашето проучване демонстрират предимството на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум с ABC система за редукция на дозата в ОР спрямо облъчване при свободно дишане. Независимо от удълженото време за обучение на пациента (предвид необходимостта от запознаване и обучение на пациентите с ABC системата преди провеждане на локализационния КТ) и за облъчване (предвид няколко кратното поемане и задържане на въздух за средно време 29.7 сек и последваща пауза от няколко секунди свободно дишане), тази техника води до статистически значими разлики в дозите получени от сърцето и неговите структури и белия дроб, което се транслира в подобро качество живот на пациентите.

Напълно очаквано нашето проучване потвърди факта за увеличаване на дозата в ОР при облъчване на регионален лимфен басейн, което не се влияе от броя на дисецираните лимфни възли или броя на патологично установените метастатични такива. По-високите дози на ОР в нашето проучване спрямо докладваните от други автори се дължат на облъчването на ИМРЛ при 44% от случаите от прицелната група поради медиален/централен квадрант на първичната туморна формация и/или ангажиране на над 3 броя аксиларни лимфни възли, доброто покритие на мишенния обем и поради факта, че в проучването са включени пациенти, планирани в началото на въвеждане на техниката и наличието на период на овладяване на техниката на облъчване с VMAT и последващо подобрене на практиката. Но и други автори, които прилагат тази техника с активно ААКЗД с VMAT, докладват по-високи дози спрямо комбинацията с IMRT. И същевременно са налице и автори твърдейки обратното, което е изложено в обзора. Освен експертизата на планиращия физик и анатомията на пациента се оказва също ключова за тези резултати.

Проучването потвърди факта и за увеличаване на дозата в ОР при пациентки, провеждащи буст, независимо дали е последователен или едновременен. Оперативното лечение също оказва влияние за дозата в ОР. Сравняването на дозата в ОР на пациентите от прицелната група съответно след мастектомия и тези след квадрантectomy показва статистическа значима тенденция - $\chi^2=14.7$, $p=0.05$ отразяваща по-високи дози в групата с мастектомия. В групата с мастектомия средните стойности на дозите в ОР са: средната сърдечна доза - 10,5Gy, V25 на сърцето - 4,28 %, V20 на LAD - 32,97%, V20 на LV - 4,3%; средна доза на контралатералния бял дроб - 5,62 Gy, V20 Gy на прилежащия бял дроб - 32,04%, V20 на двата бели дроба - 15,94%. В групата с квадрантectomy средните стойности на дозите в ОР са: средната сърдечна доза - 9,11 Gy, V25 на сърцето - 2,49 %, V20 на LAD - 22,46 %, V20 на LV - 2,49%; средна доза на контралатералния бял дроб - 3,80 Gy, V20 Gy на прилежащия бял дроб - 26,78%, V20 на двата бели дроба - 12,47%.

В контролната група пациенти сравняването на техните два дозиметрични плана (на КТ със свободно дишане и КТ със техника на облъчване с активно ААКЗД с ABC система дълбок инспириум) показва разлика на дозите в ОР при ЛЛ със свободно дишане и при приложение на техника на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум тъй като се използва една и съща нормализация и наличие на еднакво покритие на мишенния обем на плановите. Сравняването установи статистическо значимо намаляване на средната доза в сърцето с около 29% при използване на техниката (от 12,12 Gy на 8,65Gy), 77% редукция на V25 от 7,38% на 1,66% и значителна редукция на V20 на лява камера с 83% (от 8,55% на 1,49%) V5 намалява с 16% (от средно 95,36% се редуцира на 79,69%) при липса на статистически значими разлики в покритието на PTV на 95% ($p\text{-value}=0.200$): 95% от дозата е реализирана в 97% от обема на PTV; 98% - в 90,2% от обема; 100% - в 73% от обема; максималната доза – 105% в 2,9% от обема и 107% - в 0,37% от обема. Сравняването на стойността на LAD установи 32% редуциране на средната доза от 20,27 Gy на 13,87 Gy, средна максимална доза намалява от 40,59 Gy на 30,82 Gy – 25% редукция и V20 намалява от 42,6% на 18,1%, т.е с 58% редукция при приложение на активно ААКЗД с ABC система. На таб.14 е представено процентното намаляване на дозата в ОР.

По отношение на стойността на LAD в нашето проучване получихме подобни резултати като на Choi et al. [126], които оценяват използването на VMAT техника с ABC и VMAT техника при СД при 58 пациенти с левостранен КМЖ. Авторите съобщават, че плановите с приложение на техниката VMAT с ABC при левостранен КМЖ значително намаляват реализираната доза в сърцето и LAD в сравнение с приложението на техниката VMAT без ABC. Средната сърдечна доза е редуцирана от 3,70 Gy на 2,35 Gy, а на LAD - от 20,63 Gy на 12,67 Gy. По-високите стойности на средната сърдечна доза в нашето проучване се дължат на облъчването на ИМЛВ. Възможно е влияние и на анатомичните особености на пациентките.

В проучването и оценяването на ефективността на VMAT с ABC при 43 пациенти с левостранен КМЖ Maietta et al. [125] установи, че VMAT с ABC значително намалява дозата в сърцето, лявата предна низходяща артерия и левия бял дроб, като същевременно не се нарушава покритието на мишенния обем. Средната сърдечна доза е намалена от 5,7 Gy на 2,4 Gy, средната доза LAD - намалена от 30,3 Gy на 17,2 Gy, а средната доза на левия бял дроб - от 11,3 Gy на 8,8 Gy, а покритието на мишенния обем не е нарушено - 98,9% от обема получава предписаната доза. Manir et al. проучвайки приложението на VMAT с ABC при 50 пациенти с левостранен КМЖ [127] също потвърждават резултатите от проучванията до момента – техниката VMAT с ABC е ефективен метод за редукция на дозата в ОР без да компрометира покритието на мишенния обем. Проучването подчертава безопасността на техниката и по-голямата прецизността на облъчването, което се потвърждава и в нашата кохорта от 100 пациентки.

Някои автори [133] разкриват отрицателна корелация между средната доза (Gy) в сърцето и LAD (Gy) спрямо тоталния обем на левия бял дроб (см³). С увеличаване обема на прилежащия бял дроб средните дози в сърцето и LAD намаляват. Сравнявайки показателите на левия бял дроб (тотален обем; минимална, максимална и средна доза; V20 Gy, V10 Gy, V5 Gy), сърцето (тотален обем; минимална, максимална и средна доза; V50 Gy, V30 Gy, V10 Gy) и LAD (тотален обем; минимална, максимална и средна доза;) при свободно дишане и при приложение на ABC, те установяват водещото влияние на обема на белия дроб върху сърдечната доза. Според тях пациенти, които нямат полза от приложението на ABC, имат по-голям обем на левия бял дроб при свободно дишане и обратно - пациентите с по-малък обем на лев бял дроб при свободно дишане са показани за приложението на облъчване в дълбок инспириум с активно ААКЗД с ABC система. Изказват се предположения, че тази зависимост би могла да послужи за скрининг на пациенти, толериращи техника със задържано дишане. Нашето проучване не установи пациенти с по-висок обем на белия дроб при свободно дишане и при пациентите от контролната група се наблюдава увеличаване на белодробния обем при приложението на активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум и това води до намаляване на ОР.

Редукцията на дозата в белия дроб при приложението на активно ААКЗД в дълбок инспириум е изключително дискусатилен проблем предвид различните данни в проучванията. Това поставя под съмнение и редукцията на белодробната токсичност. Нашите данни показват увеличаване на тоталния белодробен капацитет средно с 2 400 см³ при използване на активно ААКЗД с ABC система. Редукцията на показателя V20 на левия бял дроб е с 3,7% при минимално намаляване на средната доза на десния бял дроб – с 0,63 Gy, и на показателя V20 на двата бели дроба - с 0,8%. Chen et al. [135] установяват статистическа значима редукция на V20 на ипсилатералния бял дроб и Dmean на контралатералния бял дроб; Dmean и V5 на ипсилатералния и V2 на контралатерален бял дроб са незначително намалени. Те предполагат, че тези данни се дължат на факта, че след вдишване обемът на белия дроб се увеличава, но се увеличава и обемът бял дроб в близост до мишената. Някои автори Song et al. твърдят, че е погрешно мнението, че техниката допринася за редукция на белодробната токсичност, тъй като по-големият белодробен обем, изложен на облъчване при прилагане на техниката DIBH-ABC, води до повишен риск от лъчевоиндуцирана белодробна токсичност [136]. От друга страна, плътността на функционалните единици като алвеоли и

бронхиоли е в обратна зависимост с обема на белия дроб. А увреждането им е по - вероятно да предизвика функционално увреждане [137]. В хода на проследяването на пациентки от проучването не се наблюдава ранна и късна белодробна токсичност, дори при жените с дългосрочно наблюдение, при които се провежда ПЕТ-КТ. След завършване на ЛЛ пациентките провеждат ПЕТ/КТ на 3тия месец, където може в малка зона да се описват промени в белия дроб, но на следващите няма патологични находки. Резултатите от нашето проучване също го показват.

В нашето проучване бяха измерени и анализирани анатомичните показатели МСР, изместване на гръдната стена, централно белодробно разстояние и тотален белодробен обем – съответно на КТ със свободно дишане и КТ със задържано дишане. Резултатите показват, че дозата в сърцето корелира с МСР. Колкото повече намалява МСР, толкова по-ниска е средната сърдечна дозата и V25 на сърцето. Подобно на резултатите докладни от Chen et al [135], ние установихме, че МСР е водещ фактор, който определя сърдечната доза. Дълбокото вдишване изпълва прилежащия бял дроб, който увеличава своя обем и избутва сърцето от PTV. Това намалява МСР и редуцира дозите, реализирани в лява камера, LAD и сърцето като цяло. Средната доза в сърцето намалява от 12,12Gy (6,22-18,08Gy) при свободно дишане и максимално сърдечно разстояние от 1,87cm (0,00-3,73cm) на 8,65 Gy (3,5-14,06Gy) при активно ААКЗД в дълбок инспириум и максимално сърдечно разстояние от 0,7 cm (0,00-2,23cm). Процентът от обема на сърцето, който получава 25Gy, намалява от 7,38% при максимално сърдечно разстояние 1,87cm при свободно дишане на 1,66% при максимално сърдечно разстояние от 0,7 cm при активно ААКЗД. Процентът от обема на LAD, който получава 20Gy, намалява от 42,6% при максимално сърдечно разстояние 1,87cm при свободно дишане на 18,1% при максимално сърдечно разстояние от 0,7 cm при активно ААКЗД. За LV: процентът от обема на LV, който получава 20Gy, намалява от 8,55% при максимално сърдечно разстояние 1,87cm при свободно дишане на 1,49% при максимално сърдечно разстояние от 0,7 cm при активно ААКЗД.

Установихме, че намаляването на сърдечната доза не се определя от количеството поет въздух, тъй като при някои пациенти анатомично позицията на сърцето е непосредствено до гръдната стена и при вдишване то се измества заедно с нея. Chen et al. [135] също установяват и докладват, че разстоянието от полето на облъчване до сърцето е определящ фактор за сърдечната доза. Дозата в LAD и сърцето е в обратна зависимост от минималното разстояние до сърцето в плановете съответно с свободно дишане и активно ААКЗД-ABC. При дълбоко вдишване се наблюдава увеличаване обема на белия дроб и избутване на сърцето от полето на облъчване, т.е. увеличава се разстоянието между полето на облъчване и сърцето и респективно води до редукция на сърдечната доза. Но всеки пациент е индивидуален и при някои се наблюдават разлики в обема на белия дроб между свободно дишане и активно ААКЗД-ABC, които не водят до увеличаване на разстоянието от полето на облъчване до сърцето и следователно не настъпва редукция на сърдечната доза между двата режима. По същия начин, разликата в задържания обем въздух е свързана с разлика в обема на белите дробове между свободно дишане и активно ААКЗД-ABC, но тя не е причина за промяна в разстоянието от полето на облъчване до сърцето и не редуцира сърдечната доза (по-големия вдишан и задържан обем въздух не води до значителна по-голяма редукция на MHD).

Изместването на гръдната стена, което регистрирахме, от средна стойност 21,92cm (17,27 - 30,98cm) при свободно дишане нараства на средна стойност 25,69cm (20,41 - 36,97cm) при дълбок инспириум с активно ААКЗД-ABC. Отчетена беше и редукция на МСР като при средна стойност от 1,87cm при свободно дишане, достига средна стойност 0,69cm при дълбок инспириум с активно ААКЗД. Изместването на гръдната стена предизвиква намаляване на дозите в ОР. Настоящото проучване е в съответствие с резултатите, докладвани от Hjelstuen et al. [147] и Vikstrom et al. [120] със средно намаление на МСР от 1,9 cm до 0,7 cm и 1,3 cm до 0,3 cm, използвайки техника на облъчване със задържане на дишането.

Повечето автори съобщават за увеличаване на централното белодробно разстояние при използване техника със задържане на дишането. Vikstrom et al. [120] докладва увеличено централното белодробно разстояние от 2,1 cm (при нормално дишане) до 2,2 cm (при техника със задържано дишане) и намаляване на средния белодробен обем. Shim et al. [148] установяват, че МСР и централното белодробно разстояние са факторите, от които зависи облъчения белодробен обем. С намаляване на МСР и увеличаване на централното белодробно разстояние, намалява и облъчения белодробен обем. Нашите данни показват увеличаване на централното белодробно разстояние – от 2,51 cm при свободно дишане на 2,63 при активно ААКЗД-АВС. Установихме положително влияние на тоталния белодробен обем и централното белодробно разстояние върху сърдечната доза. Тяхното увеличаване води до редукция на дозата в сърцето, като най-силно влияние тоталния белодробен обем оказва върху лява камера, а централното белодробно разстояние върху LAD и V25 на сърцето.

Приложението на облъчване в дълбок инспириум с активно ААКЗД-АВС води до редукция и на белодробната токсичност. Нашето проучване установи намаляване на % от обема на левия (прилежащия) бял дроб, който получава 20Gy (V20), като от средна стойност 31% при максимално сърдечно разстояние 1,87cm при свободно дишане намалява на 27,29% средна стойност при максимално сърдечно разстояние от 0,7 cm с активно ААКЗД-АВС. Процентът от обема на двата бели дроба, който получава 20Gy, намалява от 13,4% при максимално сърдечно разстояние 1,87cm при свободно дишане на 12,73% при максимално сърдечно разстояние от 0,7 cm при активно ААКЗД. Наблюдава се и намаляване на средната доза, която получава десния (контралатералния) бял дроб – от средна доза 4,56Gy (2,80Gy - 8,52Gy) при свободно дишане на 3,93Gy (2,35Gy -5,75 Gy) при активно ААКЗД.

Проучването на реализираната доза в двата бели дроба (V20) и данните от ПЕТ/КТ за фиброза в хода на диспансерното наблюдение не показва значима връзка (Spearman's rho 0.091 p-value 0.369) като средния период на проследяване на пациентите е 34 месеца (4 месеца – 68 месеца). Подробен анализ на 100-те пациенти в нашето проучване установи, че при 33% от тях се установяват минимални фиброзни уплътнения в прилежащия бял дроб на проведен рестадиращ ПЕТ/КТ и единствено при един пациент е регистриран асимптоматичен лъчев пневмонит на контролен ПЕТ-КТ на 3-тия месец след края на ЛЛ. Описаната на ПЕТ-КТ фиброза, няма клинична изява при нито една от пациентките, което е очаквано.

Мета-анализът на Gagliardi et al. [140], обхващащ 26 проучвания, оценява честотата на белодробна токсичност при пациенти с левостранен КМЖ, провели АЛЛ с различни техники на облъчване и обобщава, че честотата на белодробна токсичност е 6,3% със средно проследяване от 42 месеца. Резултатите от проучването показват, че минимизирането на средната белодробна доза и V20 може да намали риска от белодробна токсичност, който се повишава с 5,5% на всеки Gy средна белодробна доза. През 2016год. е публикувано проучване [141], в което са включени 1290 пациенти с левостранен КМЖ и провели АЛЛ. Данните показват, че честотата на симптоматичната белодробна токсичност е 4,4% при средно време за развитие 8 месеца. Авторите докладват, че рискът от развитие на симптоматична белодробна токсичност се повишава с 1,4% на всеки Gy средна белодробна доза. Намаляване на риска от белодробна токсичност, свързана с ЛЛ при КМЖ, може да бъде постигнато с използване на съвременните техники на облъчване – облъчване в дълбок инспириум с активно ААКЗД с АВС система с цел намаляване на средната белодробна доза и обема от белодробна тъкан, получаващ 20Gy.

Ретроспективното проучване на He et al. [145], установява, че честотата лъчевоиндуцираната белодробна токсичност е 16,9% при 195 пациенти с левостранен КМЖ, а по-висока средна белодробна доза, по-големия белодробен обем, получаващ 20 Gy (V20) и приложението на ХТ са основни предиктори. През 2022год. са публикувани резултатите на проучването на Yoo et al. [146], които потвърждават

предикторите на белодробната токсичност - възраст, тютюнопушене и реализирана доза в белия дроб, и установява, че 7,6% честота на пневмонит при 262 пациенти с КМЖ. В нашето проучване не се установи корелация между тютюнопушенето и реализираната доза в белия дроб, сред пациентките-пушачи не се установи по-висока белодробна токсичност.

С получените резултати потвърждаваме, че облъчването със задържано дишане в дълбок инспириум с активно ААКЗД в комбинация с VMAT е валидна опция за редуциране на сърдечната и пулмонарната токсичност при облъчване на КМЖ с лява локализация, което е в синхрон с наличната литература по въпроса. И следва да се превърне в стандартна практика в България, съобразено с институционалното оборудване.

Проучването на кохортата пациенти продължава и цели да се проследи дългогодишно, като предстои провеждане на SPECT CT и ехокардиография за откриване на недоловими промени със стандартни кардиологични прегледи по отношение на кардиотоксичността. За белодробната токсичност в дългосрочен план предстои да се проведе проучване за функционално изследване на дишането, което е обективно проучване. Пациентите от проучването ще продължат да се наблюдават за дългосрочна токсичност. На таб. 16. са представени проучванията върху техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум. Предвид предимството на нашето проучване - големият брой пациенти, провели ЛЛ план на облъчване с добро покритие и участие на пациенти, то също има своето място на таблицата.

Проучване	Метод DIBH	Болни, брой	Облъчвана област (и)	Средна доза LAD, (Gy)			Средна доза на сърце, (Gy)		
				Свободно дишане	vDIBH	Редуциране на дозата, %	Свободно дишане	vDIBH	Редуциране на дозата, %
Wang et al. (13)	ABC	20	Гърда	20.0	5.9	71%	3.2	1.3	59%
Mast et al. (16)	ABC	20	Гърда	18.614.9	9.66.7	48% ^a - 55% ^b	3.32.7	1.81.5	45% ^a 44%
Nissen and Appelt (14)	ABC	227 ^c	Гърда/гръдна стена ± с упраклав икуларни ЛВ	—	—	—	5.2	2.7	48%
Swanson et al. (15)	ABC	87	Гърда/гръдна	—	—	—	4.2	2.5	40%

			стена ± с упраклав икуларн + аксилар ни ЛВ						
Comsa et al. (17)	ABC	2030	Гърда ± б уст Гърда/гр ъдна стена + с упраклав икуларни + аксила рни ЛВ	—	—	—	3.14.5	1.22.1	61%53%
Eldredge- Hindy et al. (19)	ABC	86	Гърда ±б уст ± суп раклавик уларни+ аксиларн и± интра мамарни ЛВ	—	—	—	2.7	0.9	67% ^d
Kunheri et al. (20)	ABC	45	Гърда	13.2	6.1	54%	3.1	1.6	52%
Mohamad et al. (21)	ABC	22	Гърда/гр ъдна стена + с упраклав икуларни + аксила рни + инт рамамар ни ЛВ	21.3	9.4	56%	5.8	2.2	62%
Настоя- щото проучва-не	ABC	30 контрол на група+ 70 прицелн а група	Гърда ±б уст ± /гръ дна стена супракла викуларн и± аксила рни± инт рамамар ни ЛВ	12,12	8,65	29%	20,27	13,87	32%

Табл. 15. Проучвания върху ААКЗД с ABC в дълбок инспириум

vDIBH - техника със задържане на дишането в дълбок инспириум, с ABC система;

^aЗД техник на облъчване^b IMRT/VMAT техника на облъчване; ^c227 пациентки с рак на лява гърда (144 облъчени с техника със задържане на дишането в дълбок инспириум; 83 облъчени при свободно дишане);

^dСредни стойности за средните дози.

Предвид, че в настоящето проучване дозите в ОР са по-високи спрямо докладваните в литературата, слабост на проучването е, че не е използван обективен метод за оценка на сърдечната и белодробна токсичност. Това ни дава основание да проследим в дългосрочен план пациентките включени в прицелната група за изява на късна сърдечна токсичност след 10 години. С оглед доказвано предимство от някои автори на IMRT пред VMAT по отношение дозите в ОР си поставяме в бъдеще амбициозната задача да сравним тези две техники при контролната група пациенти, особено в групата пациенти налагащи облъчване на ИМЛВ.

ИЗВОДИ

1. Техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при пациентки с левостранен КМЖ и индикации за АЛЛ е напълно поносима - 100% от пациентките завършват пълният курс ЛЛ до планираната ООД.
2. Техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при пациентки с левостранен КМЖ и индикации за АЛЛ е 100% възпроизводима и дава възможност за изключително прецизно реализиране на предписаната ООД, чрез премахване на движението на гърдния кош и еднаквото обективно измерено количество задържан въздух в белия дроб
3. Комбинирането на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум с ежедневни КТ верификации (IGRT) на линейния ускорител, при пациентки с левостранен КМЖ и индикации за АЛЛ позволи при 5мм осигурителна зона от CTV до PTV при всички пациентки прецизно да бъдат облъчени без пропуски мишенните обеми с VMAT техника.
4. Приложението на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при пациентки с левостранен КМЖ и индикации за АЛЛ не се влияе от фактора възраст.
5. Отчете се средно време за задържане на дишането 29.7 секунди (20-40секунди) и 67% от пациентите толерираха задържане около 30-34 секунди
6. Задържания обем въздух в литри варираше от 1.1л до 3.4л като 79% от пациентите задържаха 1.6-2л.
7. **Приложението на VMAT** техника при АЛЛ на левостранен КМЖ постига максимално добро покритие с минимум 95% от обема на PTV получи минимум 95% от предписаната доза, 90% от обема

на PTV получи 98% от дозата, 105% от дозата се реализира в не повече от 5% от обема на PTV и 107% от дозата - в не повече от 2% от обема на PTV.

8. При липса на статистически значими разлики в покритието на PTV на 95% ($t=-0,722$, $p=0.473$) приложението на техниката с активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум постига статистически значима редукция на дозата в сърцето, лява камера и LAD спрямо дозата при облъчване със свободно дишане (СД).
- a. Средната сърдечна доза е статистически значимо намалена от 12,12 Gy на 8,65 Gy при облъчване с активно ААКЗД – ABC система в дълбок инспириум, ($t=4.842$, $p=0.0001$).
 - b. Показателя на сърцето V25 намалява - от 7,37% на 1,66 % - редукцията също е статистически значима ($t=5.593$, $p=0.0001$).
 - c. Показателя за V5Gy LV (% от обема на лява камера, който получава 5 Gy) е с 15,67% по-нисък при облъчване с активно ААКЗД - ABC система в дълбок инспириум, статистически значима разлика – от 95,36 % спада на 79,69 % ($t=3.515$, $p=0.001$).
 - d. Същото се отнася и за V20Gy (% от обема на лява камера, който получава 20 Gy), при който се наблюдава е 7,05% по-ниска стойност при облъчване с активно ААКЗД - ABC – 8,54 % при свободно дишане спрямо 1,49 % при активно ААКЗД - ABC ($t=4.968$, $p=0.0001$).
 - e. Средната доза на LAD статистически значимо намалява от 20,27 Gy при СД на 13,87 Gy при приложение на ААКЗД - ABC, ($t=5.461$, $p=0.0001$).
 - f. Максимална доза на LAD (D_{max} - LAD) намалява статистически значимо от 40,86 Gy при СД на 30,82 Gy при приложение на ААКЗД – ABC система в дълбок инспириум, ($t=5.452$, p -value 0.0001).
 - g. V20Gy на LAD (% от обема на LAD, който получава 20 Gy) намалява статистически значимо от 42,6 Gy при СД на 18,1Gy при приложение на ААКЗД – ABC система в дълбок инспириум, ($t=4.884$, $p=0.0001$).
9. При липса на статистически значими разлики в покритието на PTV на 95% ($t=-0,722$, $p=0.473$) приложението на техниката с активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум постига статистически значима редукция на дозата в белия дроб спрямо облъчване при СД.
- a. V5 Gy на двата бели дроба намалява статистически значимо от 50,47 % на 44,59 % ($t=2.106$, $p=0.040$);
 - b. V20 Gy на двата бели дроба – намалява статистически незначимо от 13,53% на 12,73%, ($t=0.800$, $p=0.427$).
 - c. Средната доза на контралатералния бял дроб намалява статистически значимо от 4,55 Gy на 3,93 Gy, ($t=2.216$, $p=0.031$)
 - d. Средната доза на прилежащия бял дроб намалява статистически значимо от 16,76 Gy на 14,85 Gy ($t=2.558$, $p=0.049$)
 - e. V20 Gy на прилежащия бял дроб намалява статистически значимо от 30,99% на 27,28%, ($t=2.008$, $p=0.049$).
10. За среден период на проследяване $33,73 \pm 18,15$ (4-68) месеца при нито една пациентка не се установи късна сърдечна и белодробна токсичност
11. Установи се, че дозата в сърцето, така и дозата в белия дроб са в пряка зависимост от МСР. Приложението на ААКЗД в дълбок инспириум води до намаляване на дозата в органите в риск, както следва:
- a. Средна сърдечна доза $\beta=0,649$, $p=0,001$
 - b. V25Gy в сърцето $\beta=0,675$, $p=0,001$

- c. V20Gy на LAD $\beta=0,437$, $p=0,001$
 - d. Средна доза LAD $\beta=0,544$, $p=0,002$
 - e. Максимална доза LA $\beta=0,504$, $p=0,005$
 - f. -V20Gy на лява камера $\beta=0,436$, $p=0,016$
 - g. V5Gy на лява камера $\beta=0,546$, $p=0,002$
 - h. Средна доза в двата бели дроба $\beta=0,519$, $p=0,003$
 - i. Средна доза в прилежащ бял дроб $\beta=0,486$, $p=0,006$
 - j. V5 на двата бели дроба $\beta=0,570$, $p=0,001$

 - k. V20 на двата бели дроба $\beta=0,399$, $p=0,029$
 - l. V20 на прилежащия бял дроб $\beta=0,427$, $p=0,019$
 - m. Средна доза контралатерален бял дроб $\beta=0,381$, $p=0,038$
12. Установи се, че увеличаването на тоталния белодробен обем и централното белодробно разстояние намалява дозата в сърцето. Най-силно тоталния белодробен обем влияе върху лява камера, а централното белодробно разстояние върху LAD и V25 на сърцето.
 13. Съществува статистически значима тенденция $\chi^2=4.46$, $p=0.035$ между облъчване на РЛБ и дозата в ОР.
 14. Установи се положителна, умерена връзка между дозата в органите в риск и облъчването на ИМЛВ.
 15. Установи се статистическа значима тенденция - $\chi^2=14.7$, $p=0.05$, отразяваща по- високи дози в ОР в групата с мастектомия спрямо квадрантектomia с лифна дисекция
 16. Потвърди се, че дозата в ОР е по-висока при пациентките с ангажирани ЛВ, предвид облъчване на регионалния лимфен басейн $\chi^2=18.2$, $p=0.001$, като и при тези, при които е релизиран буст $\chi^2=12.5$, $p=0.002$.
 17. Статистически значима тенденция се установи и при изследване на дозите в ОР при пациентки, при които бустът е последователен и при тези с едновременен буст (SIB) - $\chi^2=100$, $p=0.001$.
 - a. При пациентките с едновременен буст дозите органите в риск са по-високи.
 18. Статистически значима асоциация не се установи между тютюнопушене и обема в литри задържан въздух (Spearman's rho 0.093, p-value 0.358) и времето на задържане на въздуха (Spearman's rho -0.093, p-value 0.355) и между тютюнопушенето и CC3 (Spearman's rho -0.020, p-value 0.847).
 19. Статистически значимата редукция на дозата в сърцето и белия дроб чрез приложението на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при пациентки с левостранен КМЖ и индикации за АЛЛ в комбинация с VMAT техника на облъчване води до редукция на късната сърдечна токсичност, която не е установена в проучената група и съответно води до– намаляване на сърдечната смъртност и заболяемост, дори при индикации за облъчване на ИМЛВ.

П Р И Н О С И

1. Техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум бе въведена и приложена за първи път в българската лъчетерапевтична практика при АЛЛ на жени с КМЖ с лява локализация.
2. За първи път в България се проучи прилагането на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при АЛЛ на жени с КМЖ с лява локализация за редуциране на сърдечната и белодробната токсичност
3. За първи път в българската лъчетерапевтична практика се проучва и докладва прилагането на техника VMAT за АЛЛ на жени с КМЖ с лява локализация при свободно дишане и при задържане на дишането в дълбок инспириум
4. За първи път в България се проучи прилагането на техника VMAT при АЛЛ на жени с КМЖ с лява локализация за редуциране на сърдечната и белодробната токсичност при съответно спазване на покритието на мишенните обеми.
5. За първи път в България се докладва прилагането на техника IGRT при VMAT техника на облъчване на жени с КМЖ с лява локализация за верификация на позицията на мишенните обеми и органите в риска с оглед редуциране на сърдечната и белодробната токсичност при съответно спазване на покритието на мишенните обеми.
6. За първи път в България се приложи АЛЛ на жени с КМЖ с лява локализация с техника VMAT, IGRT в условия на активно ААКЗД в дълбок инспириум с ABC система.
7. За първи път в България се представя детайлно контуриране на сърцето, лява камера и LAD за оценка на дозите получени в тях при прилагане на АЛЛ при жени с левостранен КМЖ с техника на апаратно ААКЗД в дълбок инспириум и при свободно дишане.
8. За първи път в България се докладва детайлна оценка на дозите в сърцето, лява камера и LAD при 100 пациентки провели АЛЛ за левостранен КМЖ.
9. За първи път в България се доказва предимството на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при АЛЛ на жени с КМЖ с лява локализация за редуциране дозите в сърцето, неговите структури и белия дроб, и съответно на сърдечната и белодробната токсичност спрямо облъчване в свободно дишане, с едновременно прилагане на VMAT, IGRT. Този принос се наблюдава и при индикации за ИМЛВ.
10. Независимо от удълженото време за обучение на пациента и за облъчване, за първи път в България се доказва, че техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум дава възможност в дългосрочен план за подобряване на качеството на живот на жени с левостранен КМЖ, провели АЛЛ, предвид преобладаващата младата възраст на пациентките и очакваната дългогодишна преживяемост.
11. За първи път в България се докладва изготвен протокол за АЛЛ на левостранен КМЖ при задържано дишане в дълбок инспириум

Научни публикации, свързани с дисертационния труд

1. Гуглева Т., Енчева Е., Намаляване на сърдечната токсичност при лъчелечение на карцином на лява млечна жлеза - мисия възможна с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум, Списание МД, Брой 3 (105), Година XV, Юни 2018
2. Гуглева Т., Енчева Е., Лъчелечение на карцином на лява млечна жлеза – приложение на техника с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум, Варненски медицински форум, т. 12, No 1, 2023
3. Гуглева Т., Енчева Е., Сърдечна и белодробна токсичност при лъчелечение на карцином на млечна жлеза – органи в риск и методи за ограничаването ѝ, Варненски медицински форум, т. 11, No 2 2022,

Участия в научни форуми:

Конгрес на БАР 2019г „Техника на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум в полза редуциране сърдечната токсичност при карцином на млечна жлеза“

Благодарности

Изказвам благодарност на проф. д-р Елица Енчева, д.м. и на целия екип на Клиника по лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна, без чието съдействие осъществяването на това изследване не би било възможно.

Благодаря на ръководството на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна и на ръководството на Медицински Университет - Варна за оказаната подкрепа при осъществяването на изследването.

Благодаря на доц. д-р Силвия Николова за статистическа обработка на данните, включени в дисертационния труд