

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

MEDICĪNAS FAKULTĀTE

Olga Utehina

**Saudzējoša pēcoperācijas staru terapija
agrīno stadiju krūts vēža slimnieču ārstēšanā**

Promocijas darbs

Medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Apakšnozare: onkoloģija un hematoloģija

Rīga, 2009

Darbs tapis ar Valsts Pētījumu programmas atbalstu

Promocijas darbs izstrādāts SIA „Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas” klīnikā Latvijas Onkoloģijas centrs

Promocijas darba vadītājs:

Dr. habil. med. Juris Bērziņš

Promocijas padomes priekšsēdētāja:

Oficiālie recenzenti:

Pateicības

- Manam vīram *Dr. phys.* S. Popovam
- Darba vadītājam *Dr. habil. med.* J. Bērziņam
- Visam Austrumu slimnīcas Staru terapijas bloka kolektīvam un īpaši
 - ārstiem: dr. I. Vēverei, *Dr. med.* Dz. Emziņam, dr. Z. Liepai, dr. D. Saukumai, dr. O. Bondarenko, dr. S. Maksimovai, dr. L. Koškinai
 - medicīnas fiziķei D. Puriņai
 - radiologa asistentei D. Kalniņai
- Darba konsultantam: Prof. *Dr. med.* H. Stranzl-Lawatsch, Univ. Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Graz, Austrija
- Latvijas Valsts Pētījumu Programmas atbalstam
- Austrumu slimnīcas administrācijas atbalstam

Darbā lietotie saīsinājumi

| Saīsinājums | Skaidrojums angļiski | Skaidrojums latviski |
|-------------------|--|--|
| 3D-CRT | Three Dimensional Conformal Radiotherapy | Trīsdimensiju konformālā staru terapija |
| 4D-RT | Four Dimensional Radiotherapy | Četru dimensiju staru terapija |
| AMI | | Akūts miokarda infarkts |
| AP | Anterior-Posterior | |
| Boost | Boost dose to tumor bed | Papildus doza uz audzēja ložu |
| CC | Cranial-Caudal | |
| CTV | Clinical Target Volume | Klīniskais mērķa apjoms |
| D ₅₀ | Dose which gives complications in 50% of the cases | Jonizējošā starojuma dozas vērtība, kuru jāpiegādā visam orgāna apjomam, lai izraisītu staru terapijas komplikācijas 50% gadījumos |
| DIVBH | Deep Inspiration Voluntary Breath Hold | Staru terapija ar elpas aizturi dziļā ieelpā |
| D _{max} | Dose Maximum | Maksimālā jonizējošā starojuma doza |
| D _{mean} | Mean Dose | vidējā jonizējošā starojuma doza orgāna apjomā |
| DT | Computed Tomography | Datortomogrāfija |
| EBCTCG | Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group | Agrīno krūts vēža pētnieku sadarbības grupa |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer | Eiropas Organizācija vēža pētījumiem un ārstēšanai |
| ER | Estrogen receptors | Estrogēna receptori |
| FBRT | Free Breathing Radiotherapy | Staru terapija brīvi elpojot, standarta staru terapija |
| GTV | Gross Tumor Volume | Primārā audzēja apjoms |
| Gy | Gray | Grejs – jonizējošā starojuma absorbētās dozas mērvienība (1 Gy = 1 J/kg) |
| HER2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 | Cilvēka epidermālā augšanas faktora 2. receptors |
| HR | hazard ratio | Bīstamības attiecība |
| ICRU | International Commission on Radiation Units and Measurements | Starptautiskā Starojuma mērvienību un mērījumu komiteja |
| IG | Inspiration Gating | Staru terapija brīvi elpojot ar apstarošanu ieelpas laikā |
| IGRT | Image Guided Radiotherapy | Ar attēliem vadītā staru terapija |
| IMRT | Intensity Modulated Radiotherapy | Intensitātes Modulētā Staru terapija |
| IV | Irradiated Volume | Apstarojamais apjoms |
| KSS | | Koronārā sirds slimība |

| | | |
|-----------------|--|---|
| MLD | Maximal Lung Distance | Maksimālais jonizējošā starojuma lauka dziļums plaušu audos |
| NTCP | Normal Tissue Complication Probability | Veselo audu komplikāciju risks |
| p | Significance level | Nulles hipotēzes nozīmības līmenis |
| PR | Progesterone receptors | Progesterona receptori |
| PTV | Planning Target Volume | Plānotais mērķa apjoms |
| RGRT | Respiratory Gated Radiotherapy | Ar elpošanu sinhronizētā staru terapija |
| RR | rate ratio | Biežumu attiecība |
| RS | Relative seriality | Relatīvās serialitātes radiobioloģiskais modelis |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group | Staru terapijas onkoloģijas grupa |
| s | Relative seriality model parameter | Relatīvās serialitātes parametrs, kas atspoguļo pie kāda funkcionālās tolerances tipa pieder orgāns – paralēlā, virknes vai jauktā tipa |
| SN | Standard deviation | Standartnovirze |
| TCP | Tumor Control Probability | Audzēja lokālās kontroles varbūtība, - varbūtība, ka neattīstīsies lokālais recidīvs |
| TD | Tolerance dose | Tolerances doza |
| TV | Treated Volume | Ārstējamais apjoms |
| $V_{XX Gy}$ | Relative volume of a organ which received ionizing radiation dose equal to or greater than XX Gy | Orgāna relatīvais apjoms (%), kas saņem jonizējošā starojuma dozu vienādu vai lielāku par XX Gy |
| α, β | Coefficients which describe tissue or tumor radiosensitivity | Koeficienti, kas raksturo audzēja šūnu radiojutību |
| γ | Dose response curve slope at D_{50} | Dozas atsauksmes līknes slīpums pie D_{50} |

Tables and explanation in English

| N | Titles in English | Page |
|----|---|------|
| 1 | Local recurrence prognostic risk factors after breast conserving therapy | 19 |
| 2 | Indications for internal mammary lymph nodes irradiation | 26 |
| 3 | Indications for axillary lymph nodes irradiation | 27 |
| 4 | Relative seriality radiobiological model parameters | 61 |
| 5 | Age of patients in normal tissue sparing and standard radiotherapy groups at the beginning of therapy | 65 |
| 6 | Patients distribution according to primary tumor size in groups under investigation | 66 |
| 7 | Patients distribution according to axillary lymph nodes invasion | 68 |
| 8 | Patients distribution according to clinical stage in groups under investigation | 68 |
| 9 | Patients distribution according to tumor grade in groups under investigation | 69 |
| 10 | Patients distribution according to estrogen receptor expression in groups under investigation | 69 |
| 11 | Patients distribution according to progesterone receptor expression in groups under investigation | 70 |
| 12 | Patients distribution according to HER2 expression in groups under investigation | 70 |
| 13 | Use of chemotherapy in groups under investigation | 71 |
| 14 | Use of endocrine therapy in groups under investigation | 71 |
| 15 | Time interval between surgery and radiotherapy in groups under investigation | 72 |
| 16 | Follow up time after completion of radiotherapy in groups under investigation | 72 |
| 17 | Analysis results of heart clinical parameters of radiotherapy plans in groups under investigation | 73 |
| 18 | Analysis results of heart clinical parameters of free breathing and deep inspiration radiotherapy plans in healthy tissue sparing radiotherapy group | 74 |
| 19 | Analysis results of left lung clinical parameters of radiotherapy plans in groups under investigation | 77 |
| 20 | Analysis results of left lung clinical parameters of free breathing and deep inspiration radiotherapy plans in healthy tissue sparing radiotherapy group | 78 |
| 21 | Analysis results of lungs clinical parameters of radiotherapy plans in groups under investigation | 79 |
| 22 | Analysis results of lungs clinical parameters of free breathing and deep inspiration radiotherapy plans in healthy tissue sparing radiotherapy group | 80 |
| 23 | Analysis results of right lung clinical parameters of radiotherapy plans in groups under investigation | 81 |
| 24 | Analysis results of right lung clinical parameters of free breathing and deep inspiration radiotherapy plans in healthy tissue sparing radiotherapy group | 82 |
| 25 | Analysis results of clinical target volume clinical parameters of radiotherapy plans in groups under investigation | 83 |
| 26 | Analysis results of clinical target volume clinical parameters of free breathing and deep inspiration radiotherapy plans in healthy tissue sparing radiotherapy group | 83 |
| 27 | Analysis results of ionizing radiation dose maximum value of radiotherapy | 84 |

| | | |
|----|--|-----|
| | plans in groups under investigation | |
| 28 | Analysis results of ionizing radiation dose maximum value of free breathing and deep inspiration radiotherapy plans in healthy tissue sparing radiotherapy group | 84 |
| 29 | Tumor local control probability values in groups under investigation | 85 |
| 30 | Tumor local control probability values in free breathing and deep inspiration radiotherapy plans in healthy tissue sparing radiotherapy group | 86 |
| 31 | Heart and lung normal tissue complication risk (NTCP) values in groups under investigation | 87 |
| 32 | Normal tissue complication risk (NTCP) values in free breathing and deep inspiration radiotherapy plans in healthy tissue sparing radiotherapy group | 91 |
| 33 | Mean patient set-up errors during course of radiotherapy | 94 |
| 34 | Patient set-up errors analysis results, with calculated CTV – PTV safety margin in AP and LL directions | 98 |
| 35 | Patient set-up errors analysis results, with calculated CTV – PTV safety margin in CC direction | 98 |
| 36 | Analysis results of heart clinical parameters of radiotherapy plans in synchronization subgroups | 99 |
| 37 | Changes of heart clinical parameters in synchronization subgroups, in comparison with free breathing plans | 100 |
| 38 | Analysis results of left lung clinical parameters of radiotherapy plans in synchronization subgroups | 101 |
| 39 | Changes of left lung clinical parameters in synchronization subgroups, in comparison with free breathing plans | 101 |
| 40 | Analysis results of lungs clinical parameters of radiotherapy plans in synchronization subgroups | 102 |
| 41 | Changes of lungs clinical parameters in synchronization subgroups, in comparison with free breathing plans | 103 |
| 42 | Analysis results of right lung clinical parameters of radiotherapy plans in synchronization subgroups | 103 |
| 43 | Changes of right lung clinical parameters in synchronization subgroups, in comparison with free breathing plans | 104 |
| 44 | Analysis results of clinical target volume clinical parameters of radiotherapy plans in synchronization subgroups | 104 |
| 45 | Changes of clinical target volume clinical parameters in synchronization subgroups, in comparison with free breathing plans | 104 |
| 46 | Analysis results of ionizing radiation dose maximal value of radiotherapy plans in synchronization subgroups | 105 |
| 47 | Changes of ionizing radiation dose maximal value in synchronization subgroups, in comparison with free breathing plans | 105 |
| 48 | Tumor local control probability values in synchronization subgroups | 106 |
| 49 | Changes of tumor local control probability value in synchronization subgroups, in comparison with free breathing plans | 107 |
| 50 | Normal tissue complication risk (NTCP) values in synchronization subgroups | 108 |
| 51 | Changes of Normal tissue complication risk (NTCP) values in synchronization subgroups, in comparison with free breathing plans | 110 |
| 52 | Patient set-up error comparison results in synchronization subgroups | 112 |

Figures and explanation in English

| N | Titles in English | Page |
|----|--|------|
| 1 | Local recurrence rates after lumpectomy and after lumpectomy followed by radiotherapy | 21 |
| 2 | 15 years survival for patients received and not received radiotherapy after breast conserving surgery | 22 |
| 3 | Local recurrence cumulative rate in different age groups. Solid lines – without boost, dashed lines – with boost | 23 |
| 4 | Volumes in radiotherapy: GTV – gross tumor volume; CTV – clinical target volume; PTV – planned target volume; TV – treated volume; IV – irradiated volume | 28 |
| 5 | Treatment plan of the standard postoperative breast cancer radiotherapy | 29 |
| 6 | Interaction of ionizing radiation with the biological object | 31 |
| 7 | Direct and indirect impact of ionizing radiation on DNA | 32 |
| 8 | DNA single- and double-strand brake | 32 |
| 9 | Cell survival course during fractionated radiotherapy | 34 |
| 10 | Dose-response curves of tumor and normal tissues | 35 |
| 11 | Probability of complication development in lungs in relation to dose and irradiated volume, % | 39 |
| 12 | Probability of complication development in heart in relation to dose and irradiated volume, % | 40 |
| 13 | Patient position during radiotherapy treatment | 49 |
| 14 | RPM Gating software working window | 50 |
| 15 | Treatment planning CT series with 3D reconstruction of the patient's body anatomy | 51 |
| 16 | Positioning marks and external breathing movements marker | 51 |
| 17 | a) prospective CT imaging synchronization with patient breathing; b) retrospective CT imaging synchronization with patient breathing | 53 |
| 18 | Breathing cycle phases | 54 |
| 19 | Patient CT reconstruction with contoured target volume and organs at risk | 55 |
| 20 | Postoperative radiotherapy treatment plan | 56 |
| 21 | Radiotherapy treatment field comparison with reference image form the treatment planning system | 57 |
| 22 | Dose response curve | 61 |
| 23 | Co registration of treatment field digital image and reference image from the treatment planning system | 62 |
| 24 | Age histogram of the study groups patients at the beginning of the treatment | 66 |
| 25 | Patient distribution according to the tumor localization in the breast | 67 |
| 26 | Mean values of heart clinical parameters change in the healthy tissue sparing radiotherapy group with shown 95% confidence interval | 74 |
| 27 | Lung volume histogram of the study groups patients | 75 |
| 28 | Lung volume of the healthy tissue sparing radiotherapy group patients on the deep inspiration and free breathing CT series | 76 |
| 29 | Histogram of lung volume relative increase for the healthy tissue sparing radiotherapy group patients, comparing free breathing and deep inspiration CT series | 76 |
| 30 | Mean values of left lung clinical parameters change in the healthy tissue sparing radiotherapy group with shown 95% confidence interval | 78 |

| | | |
|----|--|-----|
| 31 | Mean values of lungs clinical parameters change in the healthy tissue sparing radiotherapy group with shown 95% confidence interval | 80 |
| 32 | Mean values of right lung clinical parameters change in the healthy tissue sparing radiotherapy group with shown 95% confidence interval | 82 |
| 33 | Tumor local control probability boxplot for the healthy tissue sparing and the standard radiotherapy study groups | 86 |
| 34 | Tumor local control probability for deep inspiration and free breathing plans of the healthy tissue sparing group patients | 87 |
| 35 | Mean values of the heart NTCP for the study groups with shown 95% confidence interval | 88 |
| 36 | Heart NTCP boxplot for the healthy tissue sparing and the standard radiotherapy study groups | 89 |
| 37 | Mean values of the lung NTCP for the study groups with shown 95% confidence interval | 90 |
| 38 | Lung NTCP boxplot for the healthy tissue sparing and the standard radiotherapy study groups | 90 |
| 39 | Heart NTCP boxplot for deep inspiration and free breathing plans of the healthy tissue sparing group patients | 92 |
| 40 | Lung NTCP boxplot for deep inspiration and free breathing plans of the healthy tissue sparing group patients | 92 |
| 41 | Change of NTCP for deep inspiration and free breathing plans of the healthy tissue sparing group patients | 93 |
| 42 | Patient positioning deviations for each imaged radiotherapy treatment field portal in study groups | 95 |
| 43 | Patient positioning deviations histograms in AP and CC directions in both study groups | 96 |
| 44 | Mean patient positioning deviations during the whole radiotherapy course in study groups | 97 |
| 45 | Tumor local control probability boxplot for synchronization subgroups | 106 |
| 46 | Mean value of change of tumor local control probability for deep inspiration and free breathing plans of synchronization subgroups, with shown 95% confidence interval | 107 |
| 47 | Heart NTCP boxplot for synchronization subgroups | 109 |
| 48 | Lung NTCP boxplot for synchronization subgroups | 109 |
| 49 | Heart NTCP mean value for synchronization subgroups with shown confidence interval | 111 |
| 50 | Lung NTCP mean value for synchronization subgroups with shown confidence interval | 111 |

Anotācija

Krūts vēzis kļuva par visbiežāk diagnosticēto ļaundabīgo audzēju abiem dzimumiem Eiropā, ko var izskaidrot ar agrīnas stadijas diagnosticētā krūts vēža īpatsvara palielināšanu.

Agrīno stadiju krūts vēža ārstēšanā pēdējos gados plaši pielieto krūti saudzējošu ārstēšanu, kas ietver krūti saglabājošo operāciju ar sekojošu pēcoperācijas visas krūts apstarošanu un sistēmisko ārstēšanu pēc indikācijām. Apstarošanās laikā augsto jonizējošā starojuma dozu, kura var izraisīt nopietnas staru terapijas komplikācijas, saņem arī blakus esošie orgāni: plauša un, kreisās krūts apstarošanas gadījumā arī sirds. Pēc literatūras datiem nāves risks no miokarda bojājuma pēc kreisās krūts apstarošanas palielinās par 12%, salīdzinājumā ar standarta populāciju un KSS attīstības risks par 38%, salīdzinājumā ar labas krūts vēža pacientēm. Ārstēšanas mērķis ir ne tikai izārstēt pacienti no vēža, bet arī nodrošināt augstu dzīves kvalitāti pēc terapijas pabeigšanas. Saudzējošās staru terapijas koncepcija ir saglabāt vienādu ar standarta metodi terapeitisko rezultātu, samazinot ar jonizējošo starojumu izraisītas komplikācijas. Ir jāmeklē un jārada jaunas saudzējošas staru terapijas metodes, kas ļautu nodrošināt līdzsvaru starp nepieciešamo ārstēšanas agresivitāti un tās izraisītām komplikācijām.

Pateicoties mūsdienu tehnoloģiju ieviešanai klīniskajā praksē, parādījās iespēja izmantot ar elpošanu sinhronizēto staru terapiju pacientiem ar agrīno stadiju kreisās krūts vēzi. Veicot apstarošanu dziļās ieelpas fāzē, palielinās plaušu apjoms, samazinās plaušu audu blīvums un līdz ar to samazinās plaušu audu masa, kas atrodas jonizējošā starojuma laukā. Dziļās ieelpas fāzē sirds un diafragma nolaižas kaudālā virzienā un plaušu apjoma palielināšanās dēļ attālinās no krūšu kurvja sienas.

Darba mērķis bija noteikt saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās pēcoperācijas staru terapijas ietekmi uz vēlīno plaušu un sirds jonizējošā starojuma izraisīto komplikāciju attīstību agrīno stadiju kreisās krūts vēža pacientēm.

Darba uzdevumi

Salīdzināt standarta un saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas metodes pēc terapeitiskās efektivitātes.

Salīdzināt standarta un saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas metodes pēc jonizējošā starojuma dozas sadalījuma riska orgānos.

Veikt radiobioloģisko modelēšanu un salīdzināt vēlīno komplikāciju attīstības risku sirdī un plaušās pēc standarta un saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas.

Izpētīt saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas metodes drošību pēc jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes.

Salīdzināt saudzējošās staru terapijas apstarošanas sinhronizācijas ar elpošanu veidus pēc staru terapijas plānu klīniskiem parametriem, veselo audu staru terapijas komplikāciju riska, audzēja lokālās kontroles varbūtības un jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes.

Rezultāti, secinājumi

Mūsu pētījumā veiktu objektīvu izmeklējumu rezultāti un audzēja lokālās kontroles varbūtības statistiskās analīzes rezultāti ļauj secināt, ka abas pēcoperācijas staru terapijas metodes pēc terapeitiskās efektivitātes ir līdzvērtīgas. Iegūtie rezultāti parāda, ka salīdzinot standarta un saudzējošās pēcoperācijas staru terapijas metodes pēc jonizējošā starojuma dozas sadalījuma riska orgānos, ievērojami samazinās klīniski nozīmīgi jonizējošā starojuma dozas sadalījuma rādītāji

Saudzējošā staru terapija salīdzinājumā ar standarta staru terapiju samazina jonizējošā starojuma toksisko iedarbību uz sirdi un plaušām. Veiktas radiobioloģiskas modelēšanas rezultāti parādīja ka: saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu sirds NTCP bija mazāks par 74% un plaušu NTCP bija mazāks par 49%. Sirds NTCP nozīmīga samazināšana (no 1,2% līdz 0,3%) ļauj secināt, ka prognozējamais dzīves ilgums saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm netiks saīsināts sirds staru terapijas komplikāciju dēļ. Plaušu NTCP samazināšana no 0,8% līdz 0,4%, ļauj secināt ka pacienšu dzīves kvalitāte būs labāka saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm. Staru terapijas lauku attēlu analīzes rezultāti ļauj secināt, ka saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā staru terapija ir droša metode pēc jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes.

Klīniskajā praksē saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā staru terapijas metode ir adjuvantas staru terapijas izvēles metode. Apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu un apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu pie brīvas elpošanas ir līdzvērtīgas pēc jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes un terapeitiskās efektivitātes. Apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu nodrošina mazākas sirds un plaušu dozas un komplikāciju risku. Klīniskajā praksē saudzējošajai pēcoperācijas staru terapijai apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu ir pirmā izvēles metode.

Abstract

Nowadays breast cancer become most frequently diagnosed malignant disease for both sexes in Europe, which can be attributed to the improvement in early diagnostic of the breast cancer.

Breast conserving therapy is commonly used for treatment of early stage breast cancer. Breast conserving therapy consists of breast conserving surgery, postoperative whole breast irradiation and systemic treatment according to indications. During course of the radiotherapy heart and lungs which are in close proximity to the breast tissue, unavoidably receive high dose of ionizing radiation, which can cause serious radiotherapy complications. According to literature, risk of death from the myocardium damage after left breast irradiation increasing by 12%, in comparison with the standard population, while risk of development of the coronary artery disease increasing by 38%, in comparison with the irradiated right breast patients. Aim of a cancer treatment is not only to cure patient from cancer, but also to achieve high quality of life after completion of the therapy. Mainstay of the normal tissue sparing radiotherapy is to achieve therapeutic result equal with a standard radiotherapy, while maximally reducing ionizing radiation damage to normal tissue and organs.

Due to introduction of the modern technology to the clinical practice, possibility arisen to use breathing adapted radiotherapy for the postoperative treatment of patients with early stage cancer of the left breast. Performing irradiation only during deep inspiration, increases lung volume, decreases lung tissue density, and so decreasing lung tissue mass which is located inside ionizing radiation field. At the same time heart with the diaphragm moves in the caudal direction and due to the increased lung volume deviates from the chest wall.

Aim of the study was to determine influence of the healthy tissue sparing respiratory gated postoperative radiotherapy on the development of heart and lung late radiotherapy complications for early stage left breast cancer patients.

Tasks: To compare standard and healthy tissue sparing respiratory gated postoperative radiotherapy methods by therapeutic effectiveness. To compare standard and healthy tissue sparing respiratory gated postoperative radiotherapy methods by ionizing radiation dose distribution in organs at risk. To perform radiobiological modeling, and to compare risks of development of the heart and lungs late radiotherapy complications after standard and healthy tissue sparing respiratory gated postoperative radiotherapy.

To investigate healthy tissue sparing respiratory gated postoperative radiotherapy safety from aspect of ionizing radiation dose delivery precision. To compare healthy tissue sparing respiratory gated postoperative radiotherapy dose delivery synchronization with breathing methods by clinical parameters of radiotherapy plans, normal tissue complication risk, tumor local control probability and precision of ionizing radiation dose delivery.

Results and Conclusion

Data of the objective investigations performed during the study and results of statistical analysis of the tumor local control probability allow to conclude that both postoperative radiotherapy treatment modalities are equal from the therapeutic efficiency point of view. Results of the study show, that comparing standard and healthy tissue sparing radiotherapy by ionizing radiation dose distribution in the organs at risk, in the healthy tissue sparing radiotherapy group all clinically relevant ionizing radiation dose distribution parameters are significantly lower.

The healthy tissue sparing radiotherapy in comparison with the standard radiotherapy reduces ionizing radiation induced toxicity for the lungs and the heart. Radiobiological modeling results shows that in the healthy tissue sparing radiotherapy group risk for the heart complication was lower by 74% and lung complications by 49% as compared to the standard radiotherapy group. Significant reduction of the heart complications risk in the healthy tissue sparing radiotherapy study group allows to conclude that expected lifespan of the patients will not be reduced due to the radiotherapy complications. Reduction of the complications risk allows to conclude that quality of life of the patients will be better after the healthy tissue sparing radiotherapy. Radiotherapy treatment fields images analysis results approves that the healthy tissue sparing respiratory gated radiotherapy is safe method form ionizing radiation dose delivery point of view.

In the clinical practice the healthy tissue sparing respiratory gated radiotherapy if the method of choice for adjuvant treatment of the patients with early stage cancer of the left breast. Both irradiation synchronization methods provides sparing of the organs at risk, as compared to standard radiotherapy. Precision of the ionizing radiation dose delivery and therapeutic efficiency is equal for both synchronization methods. However irradiation during deep inspiration voluntary breath hold provides better sparing of the organs at risk as compared with the free breathing inspiration gating method.

Satura rādītājs

| | |
|---|------------|
| Problēmas aktualitāte | 16 |
| Ievads | 16 |
| Literatūras apskats | 18 |
| Slēdziens | 46 |
| Darba mērķis | 47 |
| Darba uzdevumi | 47 |
| Aizstāvēšanai izvirzītā hipotēze | 47 |
| Materiāli un metodes..... | 48 |
| Pētījuma tips, ētikas komisijas atļauja..... | 48 |
| Pētījuma populācija..... | 48 |
| Saudzējošās un standarta pēcooperācijas krūts vēža staru terapijas tehnoloģijas | 48 |
| Datu iegūšanas metodes | 58 |
| Radiobioloģiskā modelēšana..... | 58 |
| Dozas piegādes precizitātes novērtēšana..... | 61 |
| Statistiskā un matemātiskā pētījuma datu apstrāde | 63 |
| Rezultāti | 65 |
| Saudzējošās un standarta staru terapijas pacienšu grupu salīdzinājums | 65 |
| Novērošanas rezultāti | 72 |
| Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti | 73 |
| Radiobioloģiskās modelēšanas rezultāti..... | 84 |
| Jonizējošā starojuma piegādes precizitātes novērtēšana un drošības robežas noteikšana | 93 |
| Saudzējošās staru terapijas apstārošanas sinhronizācijas ar elpošanu divu veidu salīdzināšanas rezultāti..... | 99 |
| Diskusija | 113 |
| Grupu raksturojums..... | 113 |
| Pacienšu novērošanas rezultāti..... | 114 |
| Staru terapijas plānu klīniskie parametri | 115 |
| Radiobioloģiskā modelēšana..... | 117 |
| Staru terapijas lauku attēlu analīze un drošības robežas noteikšana | 121 |
| Saudzējošās staru terapijas sinhronizācijas metodikas..... | 123 |
| Secinājumi | 126 |
| Darba zinātniskā novitāte..... | 127 |

| | |
|---|-----|
| Darba praktiskā nozīme | 127 |
| Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu..... | 128 |
| Reģistrētas medicīniskās tehnoloģijas | 131 |
| Darba aprobācija | 131 |
| Literatūra..... | 132 |

Problēmas aktualitāte

Ievads

Krūts vēzis kļuva par visbiežāk diagnosticēto ļaundabīgo audzēju abiem dzimumiem Eiropā, ko var izskaidrot ar agrīnas stadijas diagnosticētā krūts vēža īpatsvara palielināšanu (1). Starptautiskā Vēža pētījumu aģentūra 2007. gadā publicēja novērtējuma datus par saslimstību un mirstību no ļaundabīgiem audzējiem Eiropā 2006. gadā (1). Pēc novērtējuma datiem, 2006. gadā Eiropas Kopienā (EK, 25 Eiropas kopienas valstīs) jaunatklātie ļaundabīgie audzēji sastādīja 2 288 100 gadījumu un par nāves cēloni ļaundabīgie audzēji kļuva 1 165 500 gadījumos. Visbiežāk sastopamā onkoloģiskā saslimšana kopējā populācijā bija krūts vēzis (319 900 gadījumi, 14,0% no visiem jaunatklātiem ļaundabīgiem audzējiem), kam sekoja prostatas vēzis (301 500, 13,2%), kolorektālie vēži (297 200, 13,0%) un plaušu vēzis (265 600, 11,6%). Pēc mirstības rādītājiem krūts vēzis EK ieņem trešo vietu (85 300 nāves gadījumi, 7,3%) pēc plaušu vēža (236 000, 20,2%) un kolorektāliem vēžiem (139 400, 12,0%). EK pēc vecuma standartizēta saslimstība ar krūts vēzi sastādīja 110,3 uz 100 000 iedzīvotājiem, bet mirstība – 25,0 uz 100 000 iedzīvotājiem. Krūts vēzis ir visbiežāk sastopamā onkoloģiskā saslimšana Eiropas sievietēm, kas sastāda 30,9% no visiem jaunatklātiem ļaundabīgiem audzējiem sieviešu populācijā. Pēc sieviešu mirstības no ļaundabīgiem audzējiem Eiropā krūts vēzis ieņem pirmo vietu (85 300 nāves gadījumi, 16,7%). Tendence mazināties mirstībai no krūts vēža tika atzīmēta 1990-jos gados vairākās Eiropas valstīs, tā ir izskaidrojama gan ar agrīnas diagnostikas, gan ar ārstēšanas uzlabošanu (2, 3). Šī tendence tika novērota pārsvarā gados jaunajām sievietēm, un Eiropas populācijas novecošanas dēļ, mirstība no krūts vēža joprojām palielinās (130 000 – 2004. gadā un 132 000 – 2006. gadā visā Eiropā) (1). Centralizētas mamogrāfijas skrīninga programmas ieviešana EK valstīs samazinās mirstību no krūts vēža, bet īslaicīgi palielinās saslimstību (1, 4).

Latvijā krūts vēzis ļaundabīgo audzēju saslimstības struktūrā ieņem 2. vietu visā populācijā, un sievietēm tas ir konstatēts visbiežāk no visiem ļaundabīgajiem audzējiem (5). 2006. gadā ar krūts vēzi saslima 1004 sievietes. Kā liecina statistikas dati, saslimstība ar krūts vēzi Latvijā palielinājās no 58,6–100 000 iedzīvotājiem 1995. gadā, līdz 81,1–100 000 iedzīvotājiem 2006. gadā. Mirstības ziņā krūts vēža pacientes atrodas 3. vietā – 1995. gadā 27,4 sievietes no 100 000 un 2006. gadā 37,9 sievietes no 100 000. Pēc mirstības pirmajā gadā pēc ļaundabīgā audzēja diagnosticēšanas krūts vēzis atrodas

8. vietā, un šim rādītājam ir tendence mazināties: 2000. gadā – 12,2% un 2006. gadā – 11,7%. Latvijas vēža reģistra uzskaitē 2006. gadā bija 10 490 sieviešu ar krūts vēzi – no tām 29,2% ar vēzi I stadijā un 49,8% ar vēzi II stadijā.

Tā kā kopš 1995. gada klīniskajā praksē tiek izmantota mamogrāfijas metode, uzlabojas agrīna krūts vēža diagnostika un ar katru gadu pieaug sieviešu skaits ar krūts vēzi agrīnā stadijā (I un II stadijas). 2007. gadā ar krūts vēzi saslima 1073 sievietes, no kurām 23,7% ar diagnosticētu I stadiju un 48,3% ar diagnosticētu II stadiju (6).

Agrīno stadiju krūts vēža ārstēšanā pēdējos gados plaši pielieto krūti saudzējošu ārstēšanu, kas ietver krūti saglabājošu operāciju ar sekojošu pēcoperācijas visas krūts apstarošanu un sistēmisko ārstēšanu pēc indikācijām. Apstarošanās laikā augsto jonizējošā starojuma dozu, kura var izraisīt nopietnas staru terapijas komplikācijas, saņem arī blakus esošie orgāni: plauša un, kreisās krūts apstarošanas gadījumā arī sirds. Pēc literatūras datiem nāves risks no miokarda bojājuma pēc kreisās krūts apstarošanas palielinās par 12%, salīdzinājumā ar standarta populāciju un KSS attīstības risks par 38%, salīdzinājumā ar labas krūts vēža pacientēm (7, 8).

Ārstēšanas mērķis ir ne tikai izārstēt pacienti no vēža, bet arī nodrošināt augstu dzīves kvalitāti pēc terapijas pabeigšanas. Saudzējošās staru terapijas koncepcija ir saglabāt vienādu ar standarta metodi terapeitisko rezultātu, samazinot ar jonizējošo starojumu izraisītas komplikācijas. Ir jāmeklē un jārada jaunas saudzējošas staru terapijas metodes, kas ļautu nodrošināt līdzsvaru starp nepieciešamo ārstēšanas agresivitāti un tās izraisītām komplikācijām.

Literatūras apskats

Agrīno stadiju krūts vēža ārstēšana

Krūti saudzējoša terapija

Mūsdienās pēcoperācijas staru terapija kopā ar orgānu saglabājošo operāciju un sistēmisko (ķīmijterapija, endokrīnā terapija, bioloģiska terapija) terapiju pēc indikācijām, ir obligātas agrīno stadiju krūts vēža *krūti saudzējošas terapijas* sastāvdaļas (9). Staru terapija kopā ar ķirurģiju pieder pie lokoreģionālām krūts vēža ārstēšanas metodēm (10).

1992. gadā ASV Nacionālais Vēža institūts publicēja pētījumu, kas rekomendēja krūti saudzējošo terapiju, kā pirmās izvēles ārstēšanas metodi I un II stadijas krūts vēža pacientēm (11). Krūti saudzējošās terapijas pamata principi ir: plaša lokālā primārā audzēja ekscīzija, paduses limfmezglu ekscīzija, un visas krūts apstarošana (līdz 45 – 50 Gy), parasti ar papildus dozu uz audzēja ložu (10 – 20 Gy, atkarībā no audzēja izmēra un rezekcijas līniju stāvokļa) (12).

Klīniskā lēmuma par ārstēšanas taktikas izvēli pieņemšanai jāizvērtē visi prognostiskie riska faktori lokāla recidīva attīstīšanai pēc krūti saudzējošas terapijas (1. tabula) (12).

1. tabula

Prognostiskie riska faktori lokāla recidīva attīstīšanai pēc krūti saudzējošas terapijas

| Prognostiskais riska faktors | Ietekme |
|---|--|
| Vecums | Gados jaunajām pacientēm palielinās lokālā recidīva parādīšanās biežums |
| Rezekcijas līnijas | Pozitīvas rezekcijas līnijas palielina lokālā recidīva parādīšanās biežumu |
| Sistēmiskā ārstēšana | Tās pielietošana samazina lokālā recidīva parādīšanās biežumu |
| Jonizējošā starojuma doza | Ar dozas palielināšanu samazinās lokālā recidīva parādīšanās biežums |
| Invazīva karcinoma ar dominējošu intraduktālo komponentu (EICS – <i>Extensive Intraductal Component</i>) | EICS pozitīviem audzējiem ir augstāks lokālā recidīva parādīšanās biežums |
| Daiviņu karcinoma <i>in situ</i> (LCIS – <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>) kā komponente | LCIS kā komponente palielina lokālā recidīva parādīšanās risku |
| Daiviņu karcinoma | Daiviņu karcinomai ir lielāks lokālā recidīva parādīšanās biežums |
| BRCA1-2 (krūts vēža 1. un 2. gēni) | Pacientēm ar BRCA1-2 gēnu mutācijām ir paaugstināts vēlīnā lokālā recidīva parādīšanās biežums |
| Audzēja izmērs | Lielākiem audzējiem ir lielāks lokālā recidīva parādīšanās biežums |
| Limfmezglu iesaiste | Lielāks lokālā recidīva parādīšanās biežums ir pacientēm ar pozitīviem limfmezgļiem |
| Hormonu receptoru stāvoklis | Augstāks lokālā recidīva biežums ir ER/PR negatīvām pacientēm |

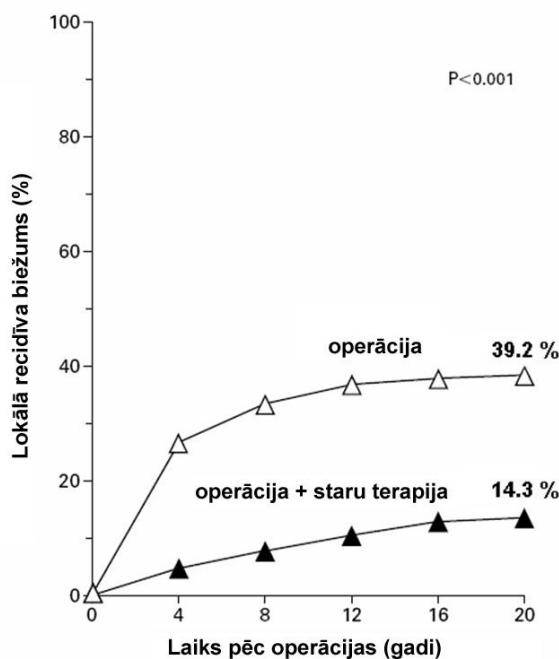
Lokoreģionālā ārstēšana

Agrāk pasaulē un Latvijā par „zelta standartu” krūts vēža ārstēšanā uzskatīja tikai radikālo mastektomiju. Laika gaitā, līdz ar ķirurģisko tehniku attīstību, staru terapijas tehnoloģiju modernizāciju un jauno ķīmijterapijas preparātu parādīšanos, izmainījās uzskati par krūts vēža ārstēšanu (13). Krūts vēža ārstēšanā sākās jauna ēra – krūti saudzējošā terapija, kura ietver trīs onkoloģijas pamatmetožu kompleksu un ļauj būtiski uzlabot pacienšu dzīves kvalitāti. Bija vairāki krūti saudzējošas terapijas pretinieki, kuri bija skeptiski noskaņoti pret skartās krūts veselo audu saglabāšanu. Tādēļ pasaulē tika veikti vairāki randomizēti multiklīniskie pētījumi ar mērķi salīdzināt pēc dažādiem parametriem radikālo mastektomiju ar krūti saglabājošo ārstēšanu (12, 14, 15, 16).

No 1973. līdz 1980. gadam Veronezi u.c. (*Veronesi et al.*), Eiropas Onkoloģijas institūtā, Milānā, veica pētījumu, kura mērķis bija salīdzināt radikālo mastektomiju (pēc Holsteda) ar krūti saglabājošo operāciju ar sekojošu staru un ķīmijterapiju pēc indikācijām (14). Tika randomizēta 701 sieviete ar krūts vēzi, ne lielāku par 2 cm diametrā. 349 pacientēm veikta radikāla mastektomija un 352 pacientēm – orgānu saglabājošā operācija ar visas ipsilaterālās krūts apstarošanu. Divdesmit gados kopējā mirstība bija 41,2% radikālas mastektomijas grupā un 41,7% krūti saudzējošas terapijas grupā. Mirstība ar krūts vēzi veidoja attiecīgi 24,3% un 26,1%. Šī pētījuma rezultāti pierādīja, ka orgānu saglabājošā operācija ar pēcoperācijas staru terapiju pēc dzīvildzes rādītājiem ir ekvivalenta mastektomijai un var tikt pielietota kā ārstēšanas metode.

Paralēli Itālijas pētījumam, no 1976. līdz 1984. gadam B. Fišers (*Fisher et al.*) veica līdzīgu multiklīnisko pētījumu ASV, kura mērķis bija salīdzināt radikālo mastektomiju (pēc Holsteda) ar krūti saglabājošu operāciju ar sekojošu staru terapiju un ķīmijterapiju pēc indikācijām (15). Tika randomizētas 2163 sievietes ar T₁–T₂ krūts vēzi. 713 pacientēm veikta radikāla mastektomija, 731 pacientei – orgānu saglabājošā operācija ar visas ipsilaterālās krūts apstarošanu un 719 pacientēm – tikai orgānu saglabājošā operācija. 10 gadu dzīvildze bija 65% pēc orgānu saglabājošās operācijas un 71% pēc orgānu saglabājošās operācijas un staru terapijas, bet 68% pēc mastektomijas. Tas pierāda, ka orgānu saglabājošā operācija ar staru terapiju, spriežot pēc dzīvildzes, ir ekvivalenta mastektomijai, bet dzīvildze pēc orgānu saglabājošās operācijas bez staru terapijas ir mazāka par 6%.

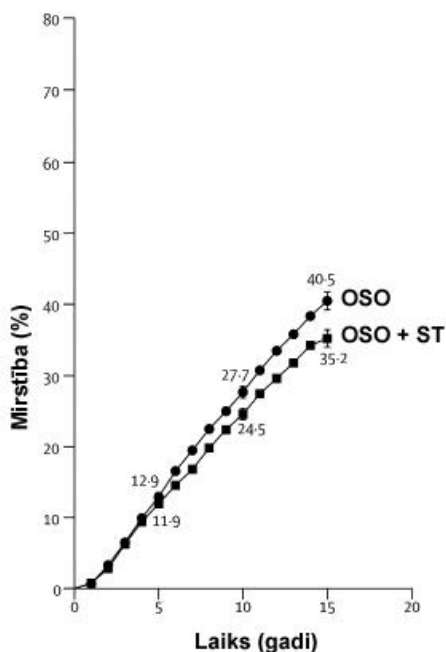
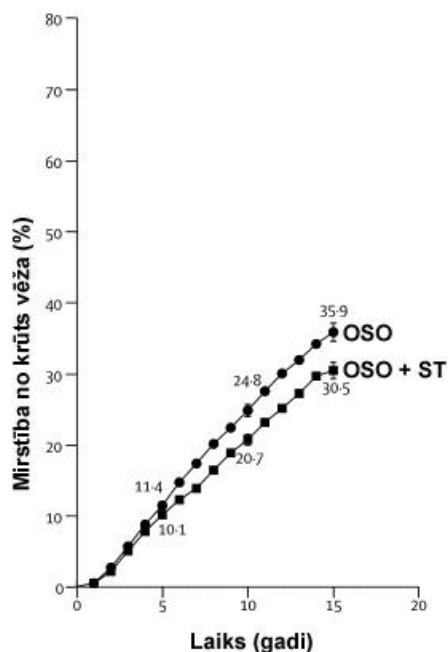
Šī pētījuma ietvaros tika arī salīdzināta orgānu saglabājošā operācija un orgānu saglabājošā operācija ar staru terapiju pēc recidīvu kumulatīvā biežuma. Visos gadījumos rezekcijas līnijās audzēja šūnu nebija. Lokālais recidīvs parādījās 39,2% gadījumu pēc orgānu saglabājošās operācijas un 14,3% gadījumu pēc orgānu saglabājošās operācijas ar staru terapiju (1. attēls). Šie dati pārliecinoši pierāda staru terapijas ietekmi uz lokālā recidīva parādīšanās biežumu.



1. attēls. Lokālā recidīva biežums tikai pēc sektorālas rezekcijas un pēc sektorālas rezekcijas ar sekojošu staru terapiju

Pēc Veronezi u.c. (*Veronesi et al.*) datiem lokālā recidīva parādīšanās risks viena gada laikā pirmajos desmit gados pēc operācijas paliek nemainīgs un ir 3,25% bez staru terapijas pielietošanas un 0,71% ar adjuvanto staru terapiju (17).

Agrīno krūts vēža pētnieku sadarbības grupa (EBCTCG) 2005. gadā publicēja atjaunoto rezultātu analīzi no 78 randomizētiem pētījumiem, kura ietvaros tika izpētīti 42 000 sieviešu dati (18). Tika salīdzināta 15 gadu dzīvildze pacientēm, kuras saņēma vai nesaņēma staru terapiju pēc orgānu saglabājošās operācijas (2. attēls).



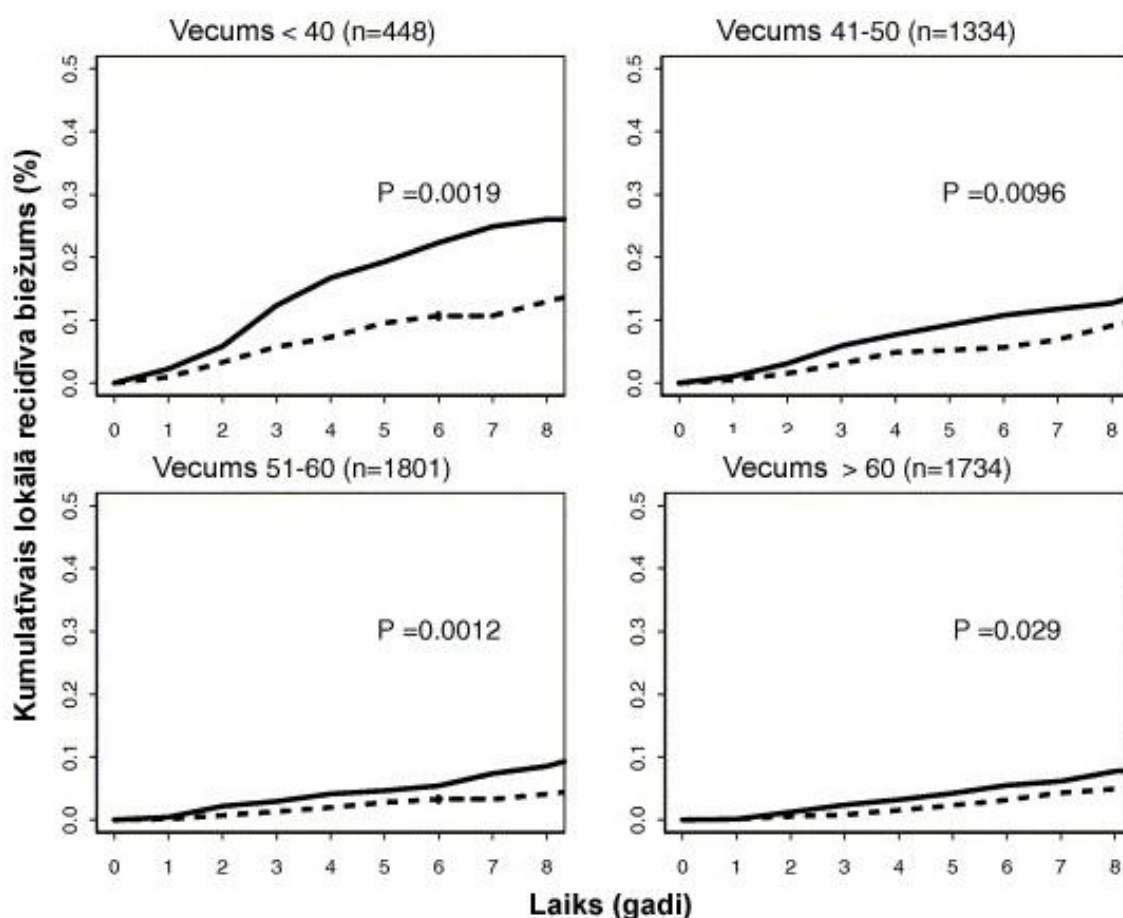
2. attēls. 15 gadu dzīvildze pacientēm, kuras saņēma vai nesaņēma staru terapiju (ST) pēc orgānu saglabājošās operācijas (OSO)

Pētījuma rezultātā tika pārliecinoši pierādīts, ka pēcoperācijas staru terapija gan uzlaboja kopējo dzīvildzi, gan samazināja mirstību no krūts vēža.

H. Bartelinka (*Bartelink et al.*) veiktā multiklīniskā pētījuma ietvaros pēc lokālā recidīvu biežuma tika salīdzinātas pacientes, kuras saņēma visas krūts apstarošanu, ar pacientēm, kurām izdarīja visas krūts apstarošanu un piegādāja papildus dozu (*boost*) uz audzēja ložu. Lokālā recidīva biežums piecu gadu laikā bija daudz augstāks grupā, kura nesaņēma lokālo papildus dozu: 7,3% salīdzinājumā ar 4,3% grupā, kas saņēma papildus dozu (19).

2007. gadā Antonini u.c. veica Eiropas Organizācija vēža pētījumiem un ārstēšanai EORTC 22881/19882 *boost* pētījuma atjaunoto rezultātu analīzi (20). Pētījuma mērķis bija noteikt, kā mainās atkarībā no vecuma, papildus dozas audzēja ložai ietekme uz lokālā recidīva parādīšanās biežumu. Pētījumā tika analizēti 5318 pacienšu dati, ar vidējo novērošanas ilgumu 77,4 mēneši. Pacientes saņēma krūti saudzējošo terapiju ar summāro dozu uz visu krūti 50 Gy, un tālāko randomizāciju ar vai bez papildus dozas 16 Gy audzēja ložai. Gados jaunajām pacientēm papildus doza audzēja ložai deva maksimālo lokālā recidīva absolūtā riska samazināšanu (3. attēls).

Relatīva riska samazināšana bija vienāda visās vecuma grupās. Pētījuma rezultātā tika secināts, ka papildus doza ir jāpievada visām pacientēm jaunākām par 60 gadiem.



3. attēls. Kumulatīvais lokālā recidīva biežums dažādās vecuma grupās.

Nepārtrauktās līnijas – bez papildus dozas, pārtrauktās līnijas – ar papildus dozu

Minētie pētījumi pierāda, ka krūti saudzējošo terapiju, kas ietver orgānu saglabājošo operāciju ar sekojošu visas krūts apstarošanu, var droši izmantot agrīna krūts vēža gadījumā un lokālā recidīva parādīšanās biežums ir atkarīgs no pievadītās jonizējošā starojuma dozas.

Gados vecāku krūts vēža pacienšu ārstēšana tiek plaši diskutēta pēdējos gados.

Hugess u.c. (*Hughes et al.*) savā pētījumā salīdzināja ārstēšanas rezultātus 636 pacientēm vecākām par 70 gadiem, ar estrogēnu receptoru pozitīvu krūts vēzi, saņēmušām tikai tamoksifenu, ar tamoksifenu un staru terapiju pēc orgānu saudzējošas operācijas (21). Lokoreģionālā recidīva biežums piecu gadu laikā sastādīja 4,0% un 1,0% attiecīgi ($p < 0,001$).

Līdzīgu randomizēto pētījumu veica Fyles u.c. (*Fyles et al.*), kas ietvaros pētīja lokoreģionālā recidīva biežumu 769 krūts vēža pacientēm vecākām par 50 gadiem (22). Lokoreģionālā recidīva biežums piecu gadu laikā sastādīja 7,7% un 0,6% attiecīgi ($p < 0,001$). Astoņu gadu laikā lokoreģionālā recidīva biežums sastādīja 15,2% un 3,6% attiecīgi.

Minētie pētījumi parāda, ka pat gados vecākām pacientēm ar agrīno stadiju zema riska krūts vēzi, un prognozējamo dzīvildzi lielāku par pieciem gadiem, no lokālā recidīva parādīšanās riska un sekojošo ārstēšanas izmaksu viedokļa, pareizāk ir uzreiz veikt krūti saudzējošo terapiju pilnā apjomā (9, 13, 12).

Sistēmiskā ārstēšana

Sistēmiskā terapija ir svarīga ārstēšanas sastāvdaļa gan agrīno stadiju krūts vēža pacientēm ar negatīviem limfmezgliem, gan izplatīta krūts vēža pacientēm (9, 12). Hormonālā terapija, citotoksiskā ķīmijterapija un pēdējos gados arī bioloģiskā terapija tiek plaši pielietotas ikdienas praksē lielākai daļai agrīno stadiju krūts vēža pacienšu. Visām krūts vēža pacientēm sistēmiskā ārstēšana samazina recidīvu parādīšanās biežumu un mirstību. Šveicē, Santgalenā, 2005. gadā starptautiskā ekspertu simpozijā tika izstrādāts sistēmiskās ārstēšanas izvēles algoritms, kas balstās uz riska kategorijas un atsauksmes uz endokrīnu terapiju (23).

EBCTCG veikta 194 randomizēto pētījumu ilgtermiņa (10 un 15 gadi) rezultātu meta-analīze skaidri parādīja, ka adjuvanta ķīmijterapija uzlabo krūts vēža specifisko dzīvildzi un kopējo dzīvildzi agrīno stadiju krūts vēža pacientēm (24).

Van der Lests u.c. (*van der Leest et al.*) veica pētījumu, kura ietvaros tika pētīta ķīmijterapijas ietekme uz audzēja lokālo kontroli 758 pacientēm ar I un II krūts vēža stadiju, jaunākām par 40 gadiem, kuras saņēma krūti saudzējošo terapiju Nīderlandē no 1988. Līdz 2002. gadam (25). 5 un 10 gadu lokālā recidīva parādīšanās biežums bija 9,0% un 17,9% attiecīgi. Pēc multivariantās analīzes datiem adjuvanta sistēmiskā terapija samazina lokālā recidīva risku uz 53% un kontrolaterāla krūts ļaundabīga audzēja parādīšanās risku uz 54%. Pētījums parādīja, ka gados jaunajām agrīno stadiju krūts vēža pacientēm, kuras saņēma krūti saudzējošo terapiju, ķīmijterapijas pielietošana būtiski samazina lokālo recidīvu risku.

Pēdējos gados tika veikti pētījumi, kuros salīdzināja krūts vēža pacienšu grupas ar HER2-neu pozitīvo krūts vēzi, kuras saņēma lokoreģionālo ārstēšanu (operācija un staru terapija) un ķīmijterapiju ar un bez trastuzumaba (monoklonāla antivielas),

Herceptin, Roche) (26, 27). Šo pētījumu rezultāti parādīja, ka dzīvildze bez attālām metastāzēm būtiski pagarinās pacientēm, kuras saņēma trastuzumabu. Tomēr šie pētījumi arī parādīja sirds komplikāciju riska palielināšanos pacientēm, kuras saņēma monoklonālās antivielas.

Adjuvantai sistēmiskai ārstēšanai pēdējos gados biežāk pielieto antraciklinu saturošus ķīmijterapijas preparātus, kas toksiski iedarbojas uz sirdi (28). Biežāk tiek izmantota neoadjuvanta ķīmijterapija pacientēm ar operabliem krūts audzējiem (29, 30). Tas arī negatīvi ietekmē sirds sienas stāvokli pacientēm, kuras saņems sekojošo pēcoperācijas staru terapiju.

Slimības progresijas gadījumā – lokālā recidīva vai attālo metastāžu parādīšanās, – sievietei var tikt atkārtoti pielietota sistēmiskā ārstēšana, kas, iedarbojoties uz jau ar jonizējošo starojumu bojāto miokardu, var kļūt par iemeslu koronārās sirds slimības manifestēšanai (28).

Augstākminēto apsvērumu dēļ ir nepieciešams pēc iespējas mazināt jonizējošā starojuma iedarbību uz sirds sienu staru terapijas laikā, lai kombinētas vēža ārstēšanas sekas nekļūtu par smagas slimības vai nāves cēloni (31).

Ķīmijterapija un staru terapija pieder pie toksiskām ārstēšanas metodēm, ko pielieto cīņā pret vēzi. Katra no šīm ārstēšanas metodēm negatīvi ietekmē sieviešu organismu un krūts vēža kombinētas ārstēšanas gadījumā gan vienlaicīga, gan sekojošā staru-ķīmijterapija krasī palielina staru terapijas komplikāciju attīstības ātrumu un smaguma pakāpi (32, 33, 34, 35).

Slēdziens

Lielam pacienšu skaitam ar invazīvo krūts vēzi var pielietot krūti saudzējošo terapiju ar audzēja lokālo kontroli un dzīvildzi vienādiem ar radikālo mastektomiju. Staru terapija pēc krūti saglabājošās operācijas būtiski samazina lokālā recidīva parādīšanās biežumu un pagarina kopējo dzīvildzi. Lokālā recidīva parādīšanās biežums pēc orgānu saglabājošās operācijas ar sekojošu staru terapiju tiek novērtēts kā 1,0% gadā, bet bez staru terapijas pielietošanas 3,25% (13, 17). Pagaidām nav noteikta pacienšu grupa, ar akceptējamo zemu lokālā recidīva attīstīšanās risku pēc operācijas, kurai var neveikt pēcoperācijas staru terapiju. Tāpēc krūts staru terapija ir krūti saudzējošās terapijas neatņemama sastāvdaļa. Īpaši svarīgi ir veikt staru terapiju pacientēm jaunākām par 40 gadiem, jo lokālā recidīva parādīšanās biežums viņām ir vairāk par 1,0% gadā pat ar papildus dozu uz audzēja ložu.

Sistēmiskā ārstēšana uzlabo dzīvildzi agrīno stadiju krūts vēža pacientēm. Tomēr tas pielietošana krasi palielina staru terapijas komplikāciju attīstības ātrumu un smaguma pakāpi. Tas var negatīvi ietekmēt sievietes dzīves kvalitāti, izraisot nopietnas saslimšanas, un dažos gadījumos pat kļūt par nāves cēloni.

Agrīno stadiju krūts vēža staru terapija

Pēcoperācijas staru terapija ir neatņemama krūti saudzējošas terapijas sastāvdaļa. Saskaņā ar pašreiz eksistējošām klīniskām vadlīnijām, jonizējošā starojuma doza tiek pievadīta uz visu krūti (10, 12, 36). Krūti saglabājošās operācijas apstarojamajā apjomā var būt iekļauta ne tikai krūts, bet arī reģionālie limfmezgli pēc noteiktām indikācijām (10, 12, 36). Indikācijas reģionālo limfmezglu zonu apstarošanai ir parādītas 2. un 3. tabulās (37).

2. tabula

Indikācijas parasternālo limfmezglu apstarošanai

| | | |
|--------------------------|-------------|---|
| parasternālie limfmezgli | nav jāstaro | <ul style="list-style-type: none"> ♦ pēc radikālas negatīvas limfadenektomijas vai pēc negatīva sargmezgla izmeklējuma, ja audzējs lokalizējas augšējā ārējā kvadrantā |
| | jāstaro | <ul style="list-style-type: none"> ♦ pozitīvais sargmezgls padusē ar dubulto drenāžu uz parasternaliem limfmezgliem (pēc limfoscintigrāfijas datiem) |
| | diskutabli | <ul style="list-style-type: none"> ♦ pozitīva limfadenektomija vai pozitīvais sargmezgla izmeklējums un audzējs lokalizējas centrāli, iekšējos kvadrantos ♦ apakšējos kvadrantos ar pozitīviem paduses limfmezgliem |

Indikācijas paduses limfmezglu apstarošanai

| | | |
|--|-------------|--|
| I-II līmeņa paduses limfmezgli | nav jāstaro | <ul style="list-style-type: none"> ♦ radikāla limfadenektomija – visi negatīvie izņemtie limfmezgli ♦ negatīvais sargmezgla izmeklējums |
| | jāstaro | <ul style="list-style-type: none"> ♦ nav bijusi aksilāra limfadenektomija vai sargmezgla izmeklējums ♦ pozitīvais sargmezgla izmeklējums bez radikālas limfadenektomijas |
| | diskutabli | <ul style="list-style-type: none"> ♦ pēc radikālas limfadenektomijas 4 vai vairāk pozitīvie limfmezgli |
| III līmeņa paduses limfmezgli un supraklavikulārie l/m | nav jāstaro | <ul style="list-style-type: none"> ♦ radikāla negatīva limfadenektomija ♦ negatīvais sargmezgla izmeklējums |
| | jāstaro | <ul style="list-style-type: none"> ♦ pēc radikālas limfadenektomijas ir 4 vai vairāk pozitīvie limfmezgli |
| | diskutabli | <ul style="list-style-type: none"> ♦ pēc radikālas limfadenektomijas ir 3 vai mazāk pozitīvie limfmezgli |

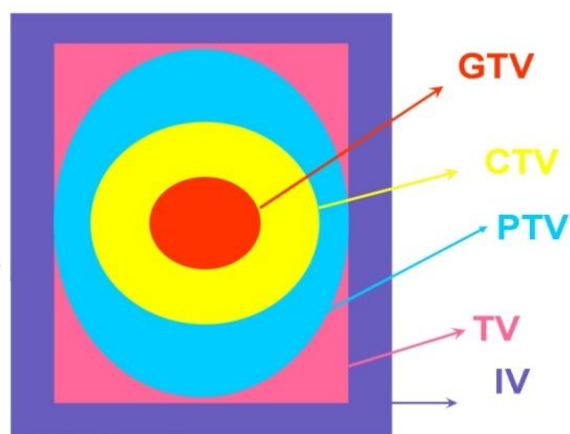
Pēcoperācijas staru terapijas doza veido vidēji 50 Gy, 2 Gy frakcijā, 5 frakcijas nedēļā (standarta fracionēšanas režīms) (10, 12, 36). Pēc indikācijām pacientei pēc visas krūts pēcoperācijas apstarošanas audzēja ložai var tikt pievadīta papildu doza vidēji 16 Gy (20).

Parasti staru terapiju veic ar diviem pretējiem tangenciāliem fotonu laukiem (12, 36). Mūsdienās visām pacientēm veic datortomogrāfisku topometriju (DT) (12). Ar darba stacijas palīdzību tiek izveidota trīsdimensiju anatomijas rekonstrukcija, un uz tās pamata apzīmē apstarojamos apjomus un kritiskos blakus orgānus (37, 38).

Starptautiskā Starojuma mērvienību un mērījumu komiteja (ICRU) izveidoja standarta definīcijas staru terapijas apjomu un robežu terminoloģijai un tās koncepcijai (39, 40). Saskaņā ar tām notiek staru terapijas nozīmēšana un plānošana visā pasaulē (41). Staru terapijas apjomi shematiski ir parādīti 4. attēlā.

Staru terapijas apjomi:

- ♦ **primārā audzēja apjoms (GTV)**, kas ir redzams jebkurā plānošanai izmantojamā attēlu sērijā. Daudzos gadījumos, lai noteiktu GTV, tiek izmantoti attēli no dažādām attēlu iekārtām ar to savstarpēju reģistrāciju. GTV nevar tikt noteikts, ja nav makroskopiskā audzēja (kā tas ir piem. pēcoperācijas staru terapijā)
- ♦ **klīniskais mērķa apjoms (CTV)**, ietver visus apjomus, kuros radiologs-terapeits vēlas piegādāt nozīmētās dozas. Tajā var iekļaut, piemēram, mikrometastazēšanās robežas apkārt GTV, limfātiskās sistēmas daļas, kurās ir aizdomas uz mikrometastazēšanos, u.c.
- ♦ **plānotais mērķa apjoms (PTV)**, tiek izveidots apkārt CTV vai GTV ņemot vērā visas ar attēlošanas metodiku saistītās neprecizitātes, kā arī ar dozu plānošanu, simulāciju saistītās, pacienta pozicionēšanu kursa laikā un iekšējās orgānu kustības katras procedūras laikā
- ♦ **ārstējamais apjoms (TV)**, apjoms, kas saņem dozu, kura ir vienāda vai lielāka par minimālo dozu PTV
- ♦ **apstarojamais apjoms (IV)**, apjoms, kas saņem terapeitiski nozīmīgu dozu.



4. attēls. Staru terapijas apjomi: GTV – redzamais audzēja apjoms; CTV – klīniskais mērķa apjoms; PTV – plānotais mērķa apjoms; TV – ārstējamais apjoms; IV – apstarojamais apjoms

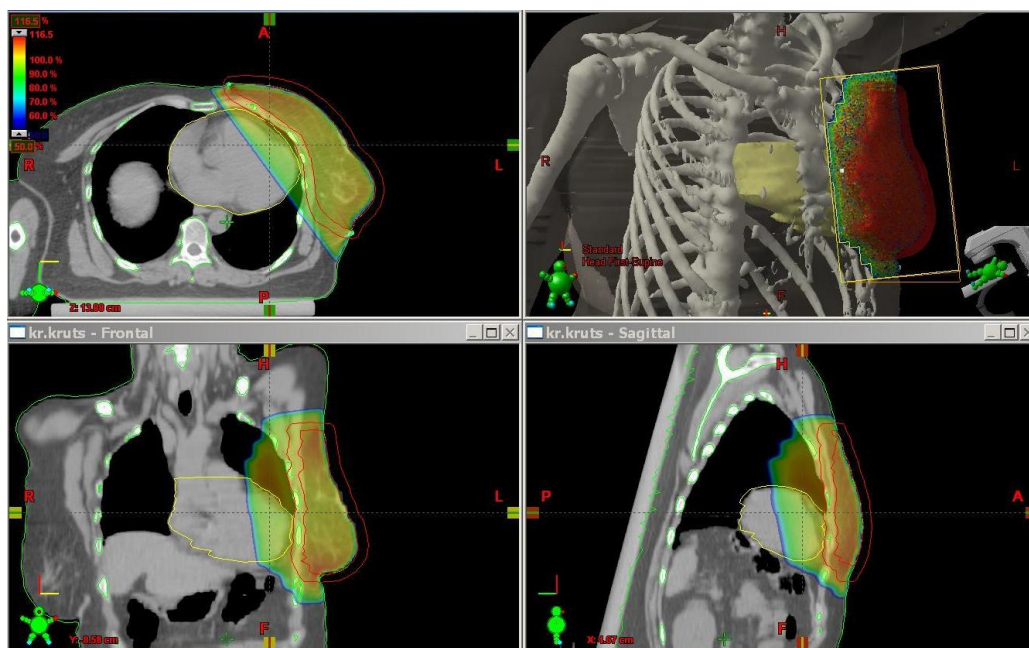
Lai kompensētu nenoteiktības ikdienas pozicionēšanā, pie CTV pieliek drošības robežu, veidojot PTV. Robežai starp CTV un PTV ir jābūt pietiekoši lielai, lai iekļautu pielaides gan uz starpfrakciju kustībām, gan uz kustībām frakciju laikā (42). Kustības

starp frakcijām pārsvarā ir saistītas ar izmaiņām pacienta pozicionēšanā, kamēr kustības frakcijas laikā pārsvarā ir saistītas ar elpošanu (40).

CTV agrīno stadiju krūts vēža gadījumā apzīmē visu ipsilaterālo krūti, ietverot krūšu kurvja priekšējo sienu līdz *m.pectoralis major* priekšējai virsmai (37). Lai ņemtu vērā gan pacienta pozicionēšanas kļūdas, gan elpošanas kustības apstāšanās laikā CTV – PTV robežai jābūt vismaz 1,0 cm visos virzienos (43).

Kā standartu parasti lieto trīsdimensiju dozu plānošanu ar individuālo dozu optimizāciju katrai pacientei (10, 12, 37).

5. attēlā ir parādīts krūts vēža standarta staru terapijas plāns. Jonizējošā starojuma laukā tika iekļauti arī blakus esošie orgāni: plauša un kreisās krūts apstāšanās gadījumā arī sirds (12). Daļa no šo orgānu apjoma saņem klīniski nozīmīgu jonizējošā starojuma dozu, kura var izraisīt nopietnas staru terapijas komplikācijas (44, 45, 46, 47). Lai atrastu komplikāciju riska samazināšanas iespējas, nepieciešams saprast komplikāciju rašanās radiobioloģiskos mehānismus (9).



5. attēls. krūts vēža standarta staru terapijas plāns

Radiobioloģija staru terapijā

Jonizējošā starojuma iedarbība uz bioloģisko objektu

Jonizējošais starojums izraisa izmaiņas šūnās, audos, orgānos un organismā kopumā (48, 49). Jebkuras bioloģiskās sistēmas apstāšanās ar jonizējošo starojumu

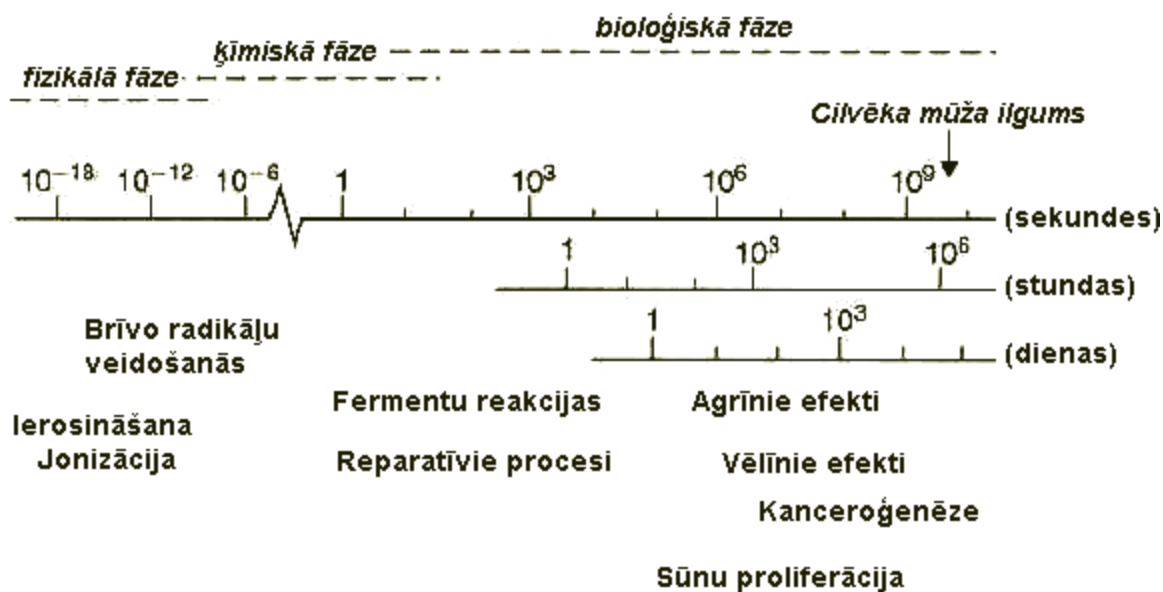
izraisa noteikta efekta attīstību noteiktā secībā. Jonizējošā starojuma iedarbību var sadalīt trīs lielās fāzēs (6. attēls) (49).

Sākumā jonizējošais starojums absorbējas dzīvā objektā, un sākas pirmā – fiziskā fāze. Lādētās daļiņas izraisa atoma jonizāciju un ierosināšanu. Jonizējošā starojuma doza 1 Gy var izraisīt 10^5 jonizāciju katrā šūnā. Fiziskā fāze ilgst ap 10^{-15} sekunžu.

Nākamajā – ķīmiskajā fāzē jonizētie un ierosinātie atomi un molekulas veido brīvos radikāļus, kuri reaģē ar šūnas komponentiem straujās ķīmiskās reakcijās. Jonu radikāļu dzīves ilgums ir ap 10^{-10} sekunžu, un brīvo radikāļu dzīves ilgums ir 10^{-5} sekundes.

Bioloģiskajā fāzē iekļauti visi turpmākie procesi, sākot ar fermentatīvām reakcijām pēc palikušiem ķīmiskiem bojājumiem un beidzot ar kancerogēni pēc vairākiem gadiem. Šajā fāzē sākas arī bojājumu reparācijas procesi. Lielākā daļa bojājumu veiksmīgi atjaunojas, tāpēc ne visi bojājumi var izraisīt šūnas bojāeju. Cilmes šūnu un nenobriedušo augošo šūnu bojāeja ar turpmāko šūnu skaita samazināšanos jonizējošā starojuma iedarbības rezultātā un diferencēto nobriedušo šūnu bojāeja normālā novecošanas procesa rezultātā, izraisa veselo audu bojājuma manifestāciju neilgi pēc apstarošanas (pirmā nedēļa, mēnesis) – tās ir agrīnas veselo audu reakcijas. Sekundārais šūnu bojāejas efekts ir kompensatori paaugstināta šūnu proliferācija, kura notiek gan veselos audos, gan audzējā. Pēc pusgada pēc staru terapijas pabeigšanas veidojas vēlīnās veselo audu reakcijas (fibroze, ādas teleangiektāzijas, muguras smadzeņu un asinsvadu bojājumi). Radiācijas kancerogēneses dēļ pēc ilgāka laika var manifestēties sekundārie audzēji. Bioloģiskā fāze ilgst no dažām minūtēm līdz pat vairākiem gadiem pēc apstarošanas.

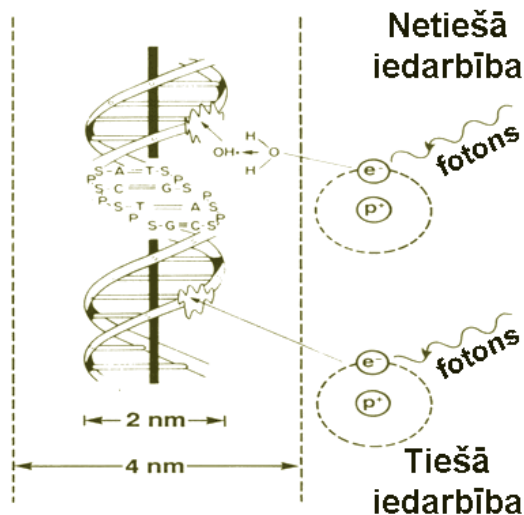
Starojums ietekmē visus šūnas dzīvības procesus, tomēr galvenā loma ir izmaiņām, kas rodas DNS struktūrā un genomā (12, 49), lai gan šūnā ir arī citas struktūras, kuru bojājums var izraisīt šūnas bojāeju (50). Jonizējošais starojums iedarbojas uz šūnas kritiskajām struktūrām tiešā un netiešā veidā (7. attēls). Iedarbojoties tieši, lādētās daļiņas izraisa DNS molekulas atomu jonizāciju ar DNS bojājumiem. Iedarbojoties netieši, DNS bojājumus izraisa brīvie radikāļi, kuri parādās pēc jonizējošā starojuma mijiedarbības ar ūdens molekulām.



6. attēls. Jonizējošā starojuma iedarbība uz bioloģisko objektu

Netiešajā iedarbībā lādētā daļiņa, virzoties cauri videi, iedarbojas uz atsevišķām ūdens molekulām, izraisot to jonizāciju vai ierosināšanu. Veidojas radiolīzes produkti, ieskaitot brīvos radikāļus: e_{aq}^- , H^* , OH^* . Apmēram 2/3 no fotonu starojuma bojājumiem zīdītāju DNS izraisa OH^* . Izšķīdušā skābekļa klātbūtnē notiek dažu brīvo radikāļu transformācija ($R^* + O_2 \rightarrow RO^*_2$). Šādi radikāļi ir stabilāki un ar ilgāku dzīves laiku, tāpēc spēj selektīvāk reaģēt ar šķīdumā esošajām organiskajām molekulām. Brīvie radikāļi reakcijās ar organiskajām vielām veido ūdeņraža peroksīdu, kas var turpināt reaģēt ar organiskajām vielām: $OH^* + OH^* \rightarrow H_2O_2$. Hipoksijas apstākļos radiojutība var krasī samazināties, savukārt ar skābekli pietiekami apgādātā vidē radiojutība paaugstinās – to sauc par *skābekļa efektu* (49). Skābekļa efekts ir atkarīgs no skābekļa spiediena vidē.

Galvenie bojājumi, kurus izraisa jonizējošais starojums DNS molekulā, ir vienas spirāles bojājums un dubultspirāles bojājums (8. attēls) (12, 49, 50). Lielākā daļa no tiem veiksmīgi atjaunojas specifiskos DNS procesos, bet plaši un neatjaunojami DNS bojājumi izraisa šūnu nāvi. Šūnas radiojutība ir paaugstināta M un G2 šūnas cikla fāzēs, bet viszemākā radiojutība ir S fāzē.



7. attēls. Jonizējošā starojuma tiešā un netiešā iedarbība uz DNS molekulu



8. attēls. DNS molekulas vienas spirāles bojājums un dubultspirāles bojājums

Šūnu bojājumi, ko izraisa jonizējošais starojums, tiek iedalīti trīs kategorijās (49, 50):

- 1) letālie bojājumi – neatgriezeniskie, neatjaunojamie, kas izraisa šūnu bojāeju;
- 2) subletālie bojājumi – var tikt atjaunoti dažu stundu laikā, ja netiks radīti papildu subletāli bojājumi, kas novedīs pie letāliem bojājumiem;
- 3) potenciāli letālie bojājumi – var tikt atjaunoti ar šūnu reparācijas mehānismiem, ja šūna aizkavējas interfāzē un nepāriet dalīšanās fāzē.

Dzīvajā organismā pēc jonizējošā starojuma iedarbības sākas atbildes reakcijas gan veselos, gan neoplastiskos audos. Galvenos bioloģiskos faktorus, kuri ietekmē veselo audu un audzēja audu atbildi uz radioterapiju, sauc par „staru terapijas četriem R” (49, 50):

- radioreparācija (*repair*) – atveseļošanās no apstarojuma, kurā normalizējas šūnu iekšējā vielmaiņa un struktūra;
- repopulācija (*repopulation*) – kompensatori palielinās šūnu proliferācijas spēja, tādēļ šūnas vairojas;
- reoksigenācija (*reoxygenation*) – pēc pirmās radiācijas dozas samazinās audzēja šūnu skaits, sevišķi perifērijā, kas savukārt uzlabo audzēja asinsapgādi un skābekļa piegādi audzējā, it sevišķi centrā, kur agrāk bija hipoksija. Pamatojoties uz minēto skābekļa efektu, palielinās audzēja radiojutība;
- pārgrupēšanās (*reassortment*) – šūnas, kas izdzīvojušas pēc pirmās radiācijas dozas, dažas stundas atrodas šūnas cikla radiorezistentā fāzē G0, bet pēc tam sinhronizēti pāriet šūnu ciklā – pret jonizējošo starojumu jutīgās fāzēs, kas nākamajā apstarošanas frakcijā ļaus iznīcināt vairāk audzēja šūnu.

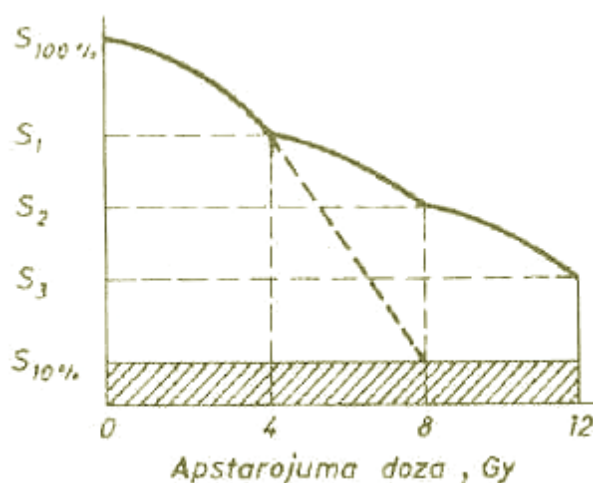
Radioreparācija un repopulācija pazemina audu radiojutību, bet reoksigenācija un pārgrupēšanās paaugstina radiojutību (49, 50).

Atveseļošanās reakcijas (radioreparācija) sākas šūnās tūlīt pēc apstarojuma, tādēļ šūnas var atjaunot subletālus bojājumus. Audzēja šūnas reparācijas mehānismi salīdzinājumā ar veselajām šūnām ir izmainīti, un tādēļ ļaundabīgajām šūnām ir paaugstināta radiojutība. Tomēr ļaundabīgais audzējs kopumā ir radiorezistents, jo tam ir neviendabīga asinsapgāde un skābekļa nepietiekamība (50).

Staru terapijas dozu parasti sadala daļās (frakcijās), atstājot starp tām zināmu laika intervālu. Šajā laikā šūnās notiek atveseļošanās reakcijas un daļa no pirmā apstarojuma radītajiem bojājumiem likvidējas. Jo ilgāks laiks paiet kopš pirmās apstarošanas, jo pilnīgāk šūnas atveseļojas no radītajiem bojājumiem. Arī starp frakcijām notiek šūnu repopulācija. Paralēli audzēja audos notiek reoksigenācija un sinhronizācija, kas palielina audzēja radiojutību (50).

Tipiskā šūnu izdzīvošanas līkne frakcionētai staru terapijai ir parādīta 9. attēlā (48). Ja šūnas nespēj atjaunoties no subletāla bojājuma, dozas–efekta sakarība tiek attēlota kā taisne, jo bojāgājušo šūnu skaits ir tieši proporcionāls apstarojuma dozai. Ja pēc apstarojuma šūnās notiek reparācijas procesi, tad dozas–efekta līkne izveido “pacēlumu”, kura lielums atkarīgs no reparācijas procesu apjoma. Tas ir raksturīgi, ja radioterapijā lieto frakcionēto apstarošanu. Frakcionētā starojuma efekts ir ievērojami mazāks par vienlaidu apstarojuma efektu, kaut gan apstarojuma doza ir vienāda. Dažos gadījumos terapeitiskais efekts uz audzēju būtu labāks, ja varētu pievadīt lielu dozu

vienā reizē, taču tas nav iespējams, jo nepieciešams pasargāt veselos blakus audus un orgānus. Tāpēc radioterapijā pārsvarā izmanto dažādus frakcionēšanas režīmus.



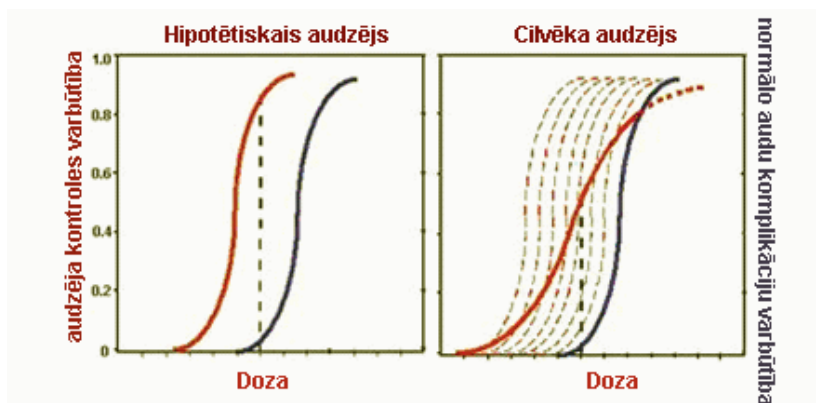
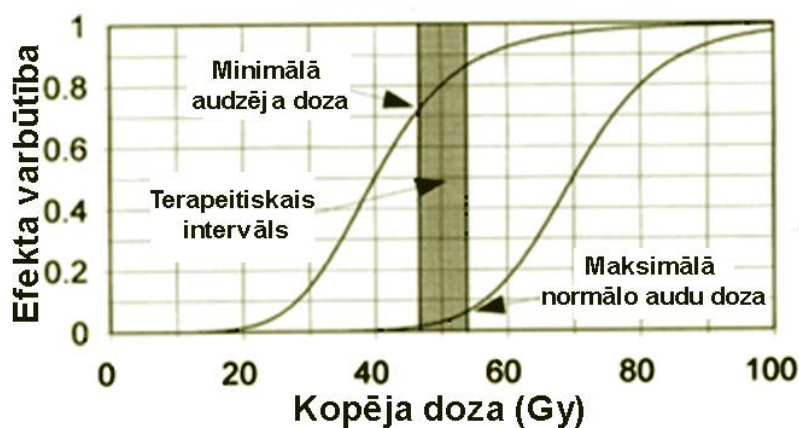
9. attēls. Šūnu populācijas mainība frakcionētās staru terapijas laikā (48)

Staru terapijas radiobioloģiskie pamati

Staru terapijas mērķis ir pievadīt pietiekami lielu starojuma dozu audzējam, lai to iznīcinātu, pasargājot veselos blakusesošos audus (12). Lai novērtētu veselo audu tolerances resursus un starojuma dozu audzēja iznīcināšanai, izmanto divus parametrus: audzēja kontroles varbūtību (TCP) un veselo audu komplikāciju risku (NTCP) (12, 49, 50, 51). Par audzēja kontroles varbūtību uzskata visu audzēja cilmes šūnu (klonogēnu), kas varētu izraisīt audzēja turpmāko augšanu, bojāejas varbūtību (12, 49, 50). Šo parametru grafisks attēlojums ir dozas–atbildes reakcijas līknes. 10. attēlā ir parādītas dozas–atbildes līknes normāliem audiem un hipotētiska audzēja ideālam modelim. Līkne pa kreisi atspoguļo audzēja šūnu bojāejas varbūtību atkarībā no pievadītās dozas. Līkne pa labi atspoguļo veselo blakus audu komplikāciju varbūtību. Klīniskajā praksē ir jāizvēlas tāda doza, no kuras iedarbības iet bojā iespējami daudz audzēja šūnu un maksimāli tiek pasargāti veseli blakus audi. Staru terapijā izmanto jonizējošā starojuma dozu terapeitisko intervālu, lai veselo audu komplikāciju varbūtība nepārsniegtu 5% piecu gadu laikā. Visiem normāliem audiem ir savs noteikts jonizējoša starojuma dozas sliksnis, kuru pārsniedzot, parādās neatgriezenisku staru terapijas komplikāciju attīstības varbūtība (10. attēls). Jonizējošo starojuma dozu, kādā

neatgriezenisko komplikāciju varbūtība ir klīniski pieņemama, sauc par tolerances dozu (TD) (49, 50).

Tik liela atšķirība šajās dozas–atbildes līknēs audzējam un veseliem audiem ir izskaidrojama ar palielināto audzēja radiojutību, kas saistīta ar straujo šūnu dalīšanos un citiem iepriekš minētiem radiobioloģiskiem faktoriem.



10. attēls. Dozas un atbildes līknes audzējam un normāliem audiem

Cilvēka audzējā ir šūnu grupas ar dažādu jutību pret jonizējošo starojumu (10. attēls). Tāpēc audzēja kontroles varbūtības līkne ir vidējā līkne visām audzēja šūnu populācijas grupām. Šai līknei būs mazāks pacēlums nekā veselo audu komplikāciju varbūtības līknei. Reālajā situācijā ar vienādām dozām un veselo audu komplikāciju varbūtībām audzēja kontroles varbūtība vienmēr būs mazāka nekā paredzēts, izmantojot hipotētiskos audzēja modeļus.

Pat izmantojot ļoti precīzas mūsdienu staru terapijas metodes, jonizējošā starojuma iedarbībai tiek pakļauti normālie audi. Blakus esošo veselo audu apjoms, kas saņem ārstniecisku dozu, var pārsniegt audzēja apjomu. Vēl lielāks ir veselo audu

apjoms, kas saņem starojuma dozu, kura ir mazāka par ārstniecisko, taču spēj izraisīt staru komplikācijas. Izmantojot staru terapiju vēža ārstēšanai, staru komplikācijas ir neizbēgamas, un galvenais uzdevums ir iespējami samazināt to smaguma pakāpi (12, 37, 49).

Staru terapijas komplikāciju radiobioloģiskie un klīniskie aspekti

Jonizējošā starojuma iedarbību uz normāliem audiem pēc reakcijas parādīšanās laika, attīstības mehānisma un sekām var iedalīt divās kategorijās: *agrīnās reakcijas* un *vēlīnās komplikācijas* (52).

Agrīnās reakcijas vairāk izpaužas ātri atjaunojošos audos, tādos kā āda, kuņģa–zarnu trakts, kaulu smadzenes. Tās parādās vidēji pēc 3–9 nedēļām no staru terapijas kursa sākuma. Agrīnās reakcijas ir pārejošas, to pamatā ir organisma aizsargreakcijas uz šūnu bojāeju (49).

Vēlīnās komplikācijas var parādīties visos normālajos blakus audos – tādos, kas atjaunojas gan ātri, gan lēni (plaušas, muguras smadzenes, galvas smadzenes, nieres). Vēlīnās komplikācijas sāk parādīties apmēram 90 dienas pēc radioterapijas kursa pabeigšanas, parasti 0,5–5 gadu laikā. Vēlīnās komplikācijas ir neatgriezeniskas (49). Kā atsevišķu apakšgrupu var izdalīt vēlīnās komplikācijas, kas attīstās pēc īpaši smagām agrīnām staru reakcijām: *konsekventās vēlīnās komplikācijas* (49).

Vēlīno komplikāciju attīstības mehānismi pilnībā nav noskaidroti pat līdz mūsdienām. Ilgus gadus viena no galvenajām teorijām komplikāciju attīstībai bija šūnu teorija – cilmes šūnu bojāeja un to atjaunošanās spēju samazināšanās. Pastāv viedoklis, ka paralēli šūnu mehānismiem organismā notiek arī humorālas reakcijas – eksistē iekaisuma mediatori un citokīnu kaskādes, kas iniciējas uzreiz pēc apstarošanas (53). Šīs teorijas pamatā ir dažādu šūnu mijiedarbība, kuru izraisa citokīnu un augšanas faktoru ietekme – humorālā teorija. Vēlīno komplikāciju attīstības patofizioloģiskie ceļi dažādos audos atšķiras, bet eksistē daži kopīgi mehānismi. Jonizējošā starojuma izraisīts endotēlija bojājums rada trombu veidošanos, kas savukārt palielina asinsvadu sienas caurlaidību un intersticiālo tūsku. Šīs izmaiņas var tikt izraisītas gan tieši, gan ar iekaisuma mediatoriem, kurus sintezē makrofāgi vai specifiskās parenhīmalās šūnas.

Komplikāciju attīstībai katrā orgānā ir savas īpatnības, kuras ir atkarīgas ne tikai no anatomiskās orgāna struktūras, bet arī no tā fizioloģijas (49). Strukturālā tolerance ir atkarīga no šūnu radiojutības un cilmes šūnu spējām uzturēt funkcionālo šūnu populāciju virs kritiskā līmeņa. Funkcionālā tolerance ir orgāna spēja pildīt savu

funkciju, un tā ir atkarīga gan no orgāna uzbūves, gan no šūnu jutības. Katram orgānam un audiem ir gan strukturālā tolerance, gan funkcionālā tolerance.

Staru terapijas komplikāciju smaguma pakāpi var ietekmēt audu apjoms, kas tiek pakļauts jonizējošā starojuma iedarbībai. Tādos gadījumos funkcionālā tolerance ir tieši atkarīga no apstarotā apjoma, taču strukturālā tolerance no tā nav atkarīga. Funkcionālās tolerances atkarību no apstarotā orgāna apjoma sauc par *tilpuma efektu* (54).

Funkcionālās tolerances noteikšanai tika ieviests nosacīts orgānu sadalījums pēc to strukturālās uzbūves: *orgāni ar paralēlo uzbūvi* un *orgāni ar virknes uzbūvi*.

Virknes uzbūves orgāna viena apakšelementa inaktivācija var izraisīt visa orgāna funkcijas zaudējumu. Šiem orgāniem eksistē sliekšņa doza, kuru pārsniedzot, iestājas pilna funkcijas zaudēšana. Pie šiem orgāniem pieder muguras smadzenes, *n. opticus*, zarnas.

Paralēlās uzbūves orgāniem maza funkcionālo apakšelementu daudzuma inaktivācija neizraisa orgāna funkcijas zaudēšanu. Funkcijas zaudēšana iestājas, kad tiek inaktivēts kritiskais funkcionālo apakšelementu daudzums. Šiem orgāniem eksistē sliekšņa apjoms, zem kura neattīstās funkcionālais bojājums pat pēc apstarošanas ar augstām dozām. Virs šī sliekšņa bojājumu pakāpes palielināšanās notiek pakāpeniski, līdz ar dozas palielināšanu. Bojājumu smagums ir atkarīgs no funkcionālo apakšelementu daudzuma, ko iznīcina ar jonizējošo starojumu. Komplikāciju attīstības risks ir atkarīgs no dozas sadalījuma visā orgānā, nevis tikai no maziem orgāna apjomiem, kuri saņem lielas dozas.

Staru terapijas komplikācijas apstarojot kreiso krūti

Riska orgāni pie kreisās krūts audzēja staru terapijas

Krūts apstarošanas gadījumā staru reakcijas var būt ādā, plaušās un kreisās krūts apstarošanas gadījumā arī sirdī (12, 37, 55). Ja mērķa apjomā tiek iekļautas arī reģionālo limfmezglu zonas, pie riska orgāniem piederēs arī supra- un infra-klavikulāro un paduses limfmezglu apstarošanas gadījumā *plexus brachialis* un lielie asinsvadi (*a.v.carotis*, *a.v.subclavia* u.c.) (56, 57). Parasternālo limfmezglu apstarošanas gadījumā krasi palielinās tas sirds apjoms, kas tiek iekļauts staru terapijas laukā, tā rezultātā pieaug jonizējošā starojuma doza sirdij (58, 59).

Lai novērotu un reģistrētu veselo audu reakcijas Staru terapijas onkoloģijas grupa (RTOG) izstrādāja unificēto staru terapijas akūto reakciju un vēlīno komplikāciju

klasifikācijas sistēmu katram orgānam (60). Šī sistēmā sadala veselo audu reakcijas 5 pakāpēs: 0. pakāpe – bez reakcijas; 5. pakāpe – nāve no jonizējošā starojuma izraisītām komplikācijām (60).

Staru terapijas komplikācijas ādā

Ādas tolerance ir augstāka par ārstnieciskām dozām, ko lieto krūts vēža ārstēšanā. Pēc 2–3 nedēļām no staru terapijas sākuma ādā parasti attīstās akūtas staru reakcijas, kas izpaužas kā apsārtums, pārejošais sausais vai mitrais dermatīts un ādas hiperpigmentācija. Vēlīnās komplikācijas ādā izpaužas kā fibroze, kas var attīstīties pēc 60–65 Gy un teleangiektāzijas, kas var attīstīties pēc 55–60 Gy (61).

Staru terapijas komplikācijas plaušās

Plaušas ir orgāns ar paralēlo strukturālo uzbūvi. Tās ir ļoti jutīgas pret visa orgāna apjoma apstarošanu, bet mazus apjomus var apstarot ar daudz lielākām dozām bez klīniskām sekām (61, 62, 63, 64, 65). 11. attēlā shematiski parādīta procentuālā komplikāciju attīstības varbūtība atkarībā no dozas un apstarotā plaušu apjoma (12). Tas izskaidrojams ar funkcionālā apjoma rezervi. Tikai ap 30% no orgāna ir nepieciešams, lai uzturētu atbilstošu elpošanas funkciju normālos fizioloģiskos apstākļos.

Plaušas pieder pie vidēji un vēlu reaģējošiem audiem. No vēlu reaģējošiem orgāniem plaušas ir visjutīgākās pret jonizējošo starojumu. Jonizējošais starojums izraisa divas dažādas reakcijas – akūto pneimonītu, kas parādās 2–6 mēnešus pēc staru terapijas beigšanas, un fibrozi, kas lēni attīstās vairākus mēnešus vai pat gadus (66). Plaušu fibroze tikai vienas krūts apstarošanas gadījumā, var tikt konstatēta veicot plaušu rentgenoloģisko izmeklējumu (nejaušā atradne), bet klīniski nemanifestēties (67, 68).

Makdonalda u.c. (*McDonald et al.*) dati parāda, ka krūts apstarošanas gadījumā rentgenogrāfiskās izmaiņas plaušās ir konstatētas 27–40% pacienšu, bet pneimonīta simptomi manifestējas tikai 0–10% pacienšu (68).

Novērtējot staru terapijas plānu no plaušu komplikāciju viedokļa, obligāti ir jāņem vērā sekojošie parametri (12, 37, 69):

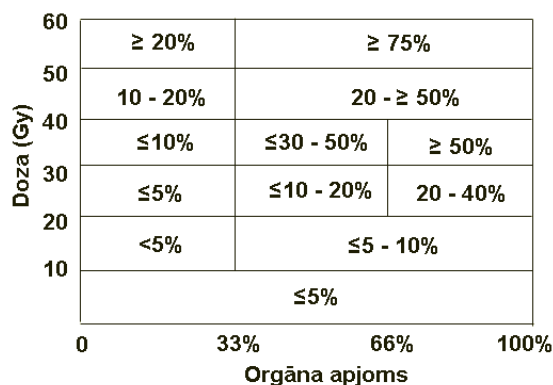
- D_{max} – maksimālā jonizējošā starojuma doza katrai plaušai atsevišķi un abām plaušām kopā;
- D_{mean} – vidējā jonizējošā starojuma doza katrai plaušai atsevišķi un abām plaušām kopā;
- MLD – maksimālais jonizējošā starojuma lauka dziļums plaušu audos;

- V_{20Gy} , V_{30Gy} – plaušu relatīvais apjoms (%), kas saņem jonizējošā starojuma dozu vienādu vai lielāku par 20 un 30 Gy attiecīgi.

Vidējā doza plaušās, V_{20Gy} un V_{30Gy} ir ļoti svarīgi staru terapijas plāna parametri plaušu komplikāciju prognozei. Vairāki pētījumi pierādīja, ka plaušu pneimonīta parādīšanās biežums un smaguma pakāpe tieši korelē ar V_{20Gy} , V_{30Gy} un MLD lielumu (65, 70, 71).

Rankati u.c. (*Rancati et al.*) Karolinskas Universitātes slimnīcā veica plaušu komplikāciju prospektīvo pētījumu krūts vēža pacientēm, kas saņēma adjuvanto pēcooperācijas staru terapiju no 1994. līdz 1998. gadam (72). Analīzē tika iekļautas 87 pacientes. Klīniskā pneimonīta aina manifestējās 28% pacienšu, bet 35% pacienšu tika konstatētas rentgenoloģiskas izmaiņas plaušās un 15% tika konstatētas plaušu audu blīvuma izmaiņas datortomogrāfijā.

Klīniskie dati pārliecinoši pierāda staru terapijas komplikāciju attīstību plaušās dažādā smaguma pakāpē pēc krūts vēža staru terapijas.



11. attēls. Procentuālā komplikāciju attīstības varbūtība atkarībā no dozas un apstarotā plaušu apjoma

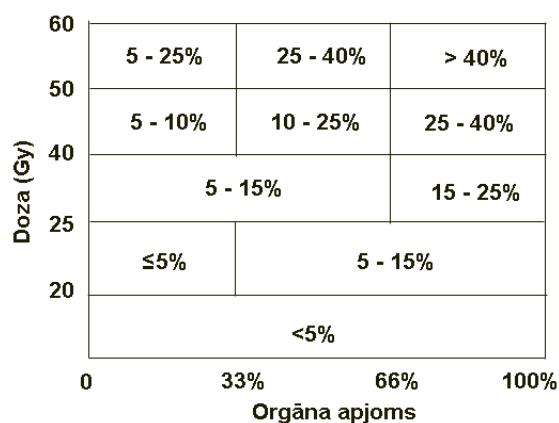
Staru terapijas komplikācijas sirdī

Akūtas reakcijas sirdī parasti gaidāmas no perikarda, tās izpaužas kā dažāda smaguma pakāpju perikardīti (73, 74). Šīs komplikācijas parādās diezgan ātri, un netiek bieži konstatētas klīniskajā praksē (12). Kreisās krūts vēža staru terapijas gadījumā sirds apjoms, kurš tiek iekļauts apstarojamā apjomā, nav tik liels, lai izraisītu nopietnu perikardītu vai pankardītu (75). Šajā gadījumā nozīmīgākas ir vēlīnās komplikācijas, kuras var izraisīt koronārās sirds slimības (KSS) attīstību (47, 74, 76, 77, 78).

Histopatoloģiski vēlīnās komplikācijas miokardā raksturo dominējoša difūza intersticiālā un perivaskulārā fibroze, kā arī kardiomiocītu daudzuma samazināšanās. Jonizējošais starojums izraisa kapilāru endoteliālo šūnu latentu bojājumu; nopietnas izmaiņas miokarda kapilāros, ieskaitot endoteliocītu membrānas neviendabīgumu/nestabilitāti, citoplazmas uzbrišanu, trombozi un sienīgas plīsumu (79).

12. attēlā shematiski parādīta procentuālā komplikāciju attīstības varbūtība atkarībā no dozas un apstarotā sirds apjoma (12).

Sirds ir orgāns ar jaukta tipa strukturālo uzbūvi (paralēlo-virknes uzbūvi) (12). Sirds staru terapijas komplikācijas ir atkarīgas gan no apstarotā sirds apjoma, gan no dozas, ko saņem miokards un koronārās artērijas (74). Ja vienādu starojuma dozu pieveda uz lielāku sirds apjomu, staru terapijas komplikāciju risks un smagums pieaug, salīdzinot ar gadījumu, kad šī doza ir pievadīta uz mazāku orgāna apjomu (61). No otras puses, ja uz mazu sirds apjomu pieveda klīniski nozīmīgu jonizējošā starojuma dozu, sirdī var attīstīties smagas vēlīnās komplikācijas (61, 74). Tās izraisa funkcionālo elementu (kardiomiocītu) daudzuma samazināšanos un aizvietošanu ar saistaudiem un koronāro asinsvadu, sīko arteriolu sklerozi un/vai trombozi, kas pasliktina miokarda apasiņošanu.



12. attēls. Procentuālā komplikāciju attīstības varbūtība atkarībā no dozas un apstarotā sirds apjoma

Pēdējā laikā ir parādījušies dati par palielinātu KSS un akūta miokarda infarkta (AMI) biežumu krūts vēža pacientēm, kuras saņēma staru terapiju (7, 80). Visā pasaulē

notiek kā prospektīvie, tā arī retrospektīvie pētījumi ar mērķi noskaidrot pēcoperācijas staru terapijas ietekmi uz sirds slimības attīstību (81).

Skandināvijas pētnieku dati parāda paaugstinātu KSS biežumu pacientēm, kuras saņēma pēcoperācijas apstarošanu, salīdzinājumā ar pacientēm, kurām tika veikta tikai ķirurģiskā ārstēšana. Ilgtermiņā novērotām pacientēm pierādīts, ka starojuma izraisītā KSS relatīvais risks ir 3,2 (47, 82).

Džagsi u.c. (*Jagsi et al.*) Mičiganas Universitātē ASV veica retrospektīvo pētījumu, kura ietvaros analizēja veselības stāvokli 828 sievietēm, kuras saņēma pēcoperācijas staru terapiju krūtij laika periodā no 1984. līdz 2000. gadam (83). Vidējais novērošanas laiks bija 6,8 gadi, vidējais sieviešu vecums ārstēšanas laikā – 55,7 gadi. Vismaz viens AMI bija 1,4% gadījumu un 2,4% gadījumu bija vismaz viens AMI vai KSS, kuru ārstēšanai nepieciešama ķirurģiskā iejaukšanās. Vidējais intervāls starp staru terapiju un pirmo sirds lēkmi bija 3,7 gadi. Šie dati tika salīdzināti ar standarta populācijas datiem. Daudzfaktoru analīzes dati parādīja, ka kreisās krūts vēža pacientēm, kuras saņēma staru terapiju, bīstamības attiecība (HR) bija 7,92 ($p = 0,049$), piemēram, ar cukura diabētu slimām sievietēm HR bija 4,42 ($p = 0,03$) un aktīvām smēķētājām HR bija 6,95 ($p = 0,004$). Autori secināja, ka risks saslimt ar KSS un AMI ir statistiski ticami palielināts pacientēm, kuras saņēma staru terapiju kreisās krūts vēža ārstēšanai. Tāpēc ir svarīgi veikt pētījumus, kas vērsti uz jaunu staru terapijas metodiku izstrādāšanu un kas ļautu samazināt KSS risku.

Interesantu pētījumu veica Guts u.c. (*Gutt et al.*) Pensilvānijas Universitātē ASV, ar mērķi izpētīt kreisās krūts apstarošanas ietekmi uz KSS progresiju sievietēm, kuras jau slimoja ar KKS, pirms vēža diagnozes noteikšanas (84). Tika retrospektīvi analizēti 41 sievietes dati, šīs sievietes no 1980. līdz 1994. gadam saņēma staru terapiju pēc I un II stadijas krūts vēža orgānu saudzējošas operācijas. Tika salīdzināti dati pacientēm ar kreisās un labās krūts vēzi. Vidējais novērošanas ilgums bija 9,6 gadi. Pēc analīzes datiem, vienīgais parametrs, kurš statistiski nozīmīgi atšķīrās, bija mirstība ar KSS, ieskaitot AMI. Pacientēm ar kreisās krūts vēzi tā bija 27% (49%, ja pieskaita pēkšņas nāves gadījumus) un ar labās krūts vēzi – 9% ($p = 0,08$). Šie dati atspoguļo staru terapijas nelabvēlīgo ietekmi uz jau esošas KSS gaitu.

Passats u.c. (*Paszat et al.*) veica multiklīnisko retrospektīvo pētījumu ar mērķi noskaidrot, kāds ir risks saslimt ar AMI pēc krūts vēža staru terapijas (80). Tika analizēti 6680 sieviešu dati, kuras ārstējās Ontārio, Kanādā no 1982. līdz 1988. gadam.

Pacientes iedalīja trīs grupās: ar elektrokardiogrāfijas metodi un asins enzīmu noteikšanu pierādīts AMI; ar AMI diagnozi, kas noteikta pēc nāves; bez AMI. Pētījuma mērķis bija noteikt riska faktorus, kas izraisa AMI pirmajām divām grupām. 191 sievietei AMI diagnoze tika verificēta, un 92 AMI diagnozes tika noteiktas pēc nāves. Tika atrasti trīs parametri, kas statistiski ticami palielina AMI risku: kreisās krūts vēzis (HR = 1,96), parasternālo limfmezglu zonas apstarošana ar taisno priekšējo lauku, kas ietver sirdi (HR = 1,9), un papildu doza uz audzēja ložu, kas atrodas mediālos kvadrantos vai centrāli (HR = 1,02/cm² no papildu dozas lauka platības). Autori secināja, ka AMI attīstības risks pēc staru terapijas atkarīgs no tā, kuras puses krūts vēzis tas ir, no papildu dozas lauka platuma kreisās krūts gadījumā un no parasternālās limfmezglu zonas apstarošanas. Dati parāda, ka sievietēm ar kreisās krūts vēzi pēc staru terapijas ir augsta KSS un AMI attīstības riska varbūtība.

EBCTCG 2005. gadā publicētajā 78 randomizēto pētījumu atjaunoto rezultātu analizē, kura ietvaros tika izpētīti 42 000 sieviešu dati, konstatēja būtisko ar krūts vēzi nesaistīto nāves gadījumu palielinājumu pacientēm, kuras saņēma staru terapiju (biežumu attiecība {RR} 1,18, 2p = 0,002) (16, 18). Šī palielinātā mirstība pārsvarā bija saistīta ar sirds slimībām (RR 1,27, 2p = 0,0001) un plaušu vēzi (RR 1,78, 2p = 0,0004).

Pētījumu, kas ietvēra vislielāko pacienšu skaitu veica Darbija u.c. (*Darby et al.*), kuri savā pētījumā analizēja 308 861 sievietes ārstētas sakarā ar agrīno stadiju krūts vēzi no 1973. līdz 2001. gadam ASV (85). Pētījuma mērķis bija noteikt riska faktorus pēc krūti saudzējošās terapijas, kas var būt saistīti ar pacienšu nāves biežumu. 115 165 pacientes (37%) tika saņēmušas staru terapiju. Pacientēm, kuras nesaņēma staru terapiju, audzēja atrašanās puse (audzējs kreisajā vai labajā krūtī) neietekmēja nāves biežumu. Pacientēm, kuras saņēma staru terapiju, audzēja lokalizācijā kreisajā krūtī, būtiski palielināja nāves no KSS vai AMI biežumu. Pacientēm ārstētām 1973.-1982. gados nāves biežumu attiecība (audzējs kreisajā pusē pret audzēju labajā pusē) bija 1,2 pirmos 10 gados pēc terapijas pabeigšanas, 1,42 – 10-14 gados pēc terapijas pabeigšanas un 1,58 – vairāk par 15 gadiem pēc terapijas pabeigšanas. Savukārt, pacientēm, saņēmušām staru terapiju ar uzlabotām metodēm, 1983.-1992. gados, nāves biežumu attiecība (audzējs kreisajā pusē pret audzēju labajā pusē) bija 1,04 pirmos 10 gados pēc terapijas pabeigšanas un 1,27 vairāk par 10 gadiem pēc terapijas pabeigšanas. Nāves no KSS vai AMI biežumu attiecība (audzējs kreisajā pusē pret audzēju labajā

pusē) pieaug ar laiku. Modernās apstarošanas metodikas samazināja nāves biežumu attiecību, bet starpība vēl joprojām ir klīniski nozīmīga. Tas vēlreiz pierāda, ka, neskatoties uz jauno un precīzāko staru terapijas metožu ieviešanu klīniskajā praksē, palielinātais ilgtermiņa mirstības risks no sirds slimībām ir nopietna problēma mūsdienu krūts saudzējošā terapijā. Autori uzsver nepieciešamību ieviest klīniskajā praksē jaunas saudzējošās staru terapijas metodes, kas ļautu būtiskāk samazināt jonizējošā starojuma dozas, ko saņem sirds pēcoperācijas staru terapijas laikā (85).

Saudzējošā staru terapija

Staru terapija

Mūsdienu staru terapija ir augsto tehnoloģiju medicīnas nozare, kas balstās uz pēdējiem sasniegumiem zinātnē un tehnoloģijā (86). Uzkrājoties zināšanām par vēzi, par vēža un veselo audu radiobioloģiju, kā arī attīstoties modernām tehnoloģijām diagnostiskajā radioloģijā un medicīnas fizikā, kļuva iespējama revolūcija staru terapijā – parēja no divdimensiju konvencionālās uz trīsdimensiju konformālo staru terapiju (3D-CRT). Kļuva iespējams individualizēt staru terapiju un pielāgot jonizējošā starojuma dozas sadalījumu katrai pacientei individuāli. Sasniegtajam attīstoties tālāk, klīniskajā praksē parādījās jaunas 3D-CRT tehnoloģijas: Intensitātes Modulētā Staru terapija (IMRT), ar attēliem vadītā staru terapija (IGRT), ar elpošanu sinhronizētā staru terapija (RGRT) vai četru dimensiju staru terapija (4D-RT) (87, 88).

Jaunas medicīnas tehnoloģijas strauji attīstās un arvien plašāk ienāk klīniskajā praksē. Staru terapijas klīniskais rezultāts vienmēr ir jāsabalansē ar sagaidāmām agrīnām un vēlīnām komplikācijām (16, 89, 90, 91, 92).

Saudzējošās staru terapijas koncepcija ir saglabāt vienādu ar standarta metodi terapeitisko rezultātu, samazinot ar jonizējošo starojumu izraisītas komplikācijas.

Pēc Murena u.c. (*Muren et al.*) pētījuma datiem sirds un plaušu komplikāciju daudzums, izmantojot standarta trīsdimensiju konformālo staru terapiju, būtiski samazinās salīdzinājumā ar divdimensiju konvencionālo staru terapiju (75). Tomēr joprojām sievietēm pēc pēcoperācijas staru terapijas kursa saņemšanas tiek novērota palielināta mirstība no sirds un asinsvadu slimībām, salīdzinājumā ar pārējo attiecīgā vecuma sieviešu populāciju (74).

Lai samazinātu vēlīno komplikāciju attīstības varbūtību, klīniskajā praksē tika ieviestas dažādas saudzējošas staru terapijas metodes, kas izmanto mūsdienu staru terapijas tehnoloģijas (86).

Ar elpošanu sinhronizēta staru terapija

Saudzējošās staru terapijas tehnoloģiju attīstības ceļš ir virzīts uz jonizējošā starojuma dozas minimalizāciju kritiskos riska orgānos (93, 94, 95).

Pateicoties mūsdienu tehnoloģiju ieviešanai klīniskajā praksē, parādījās iespēja izmantot ar elpošanu sinhronizēto staru terapiju pacientiem ar agrīno stadiju kreisās krūts vēzi (96). RGRT ir trīsdimensiju konformālā staru terapija saskaņota ar laiku (97, 98).

Ar elpošanu sinhronizētā staru terapija ļauj būtiski samazināt sirds un plaušu audu apjomu, kuru iekļauj augstas jonizējošā starojumā dozas apjomā (99, 100). Krūts ir ārējas lokalizācijas orgāns, kura kustības ir tieši saistītas ar pacienta elpošanas kustībām. Veicot apstarošanu elpošanas cikla dziļās ieelpas fāzē, palielinās plaušu apjoms, samazinās plaušu audu blīvums un līdz ar to samazinās plaušu audu masa, kas atrodas jonizējošā starojuma laukā. Tas ļauj būtiski samazināt kreisās krūts staru terapijas vēlīno komplikāciju biežumu un smaguma pakāpi plaušās. Elpošanas cikla dziļās ieelpas fāzē sirds un diafragma nolaižas kaudālā virzienā un plaušu apjoma palielināšanās dēļ attālinās no krūšu kurvja sienas. Tas ļauj būtiski samazināt jonizējošā starojuma dozu, ko saņem sirds struktūras, tādā veidā samazinot staru terapijas komplikāciju attīstības varbūtību sirdī.

Pedersens u.c. (*Pedersen et al.*) 2004. gadā Rigshospitalet, Kopenhagenā veica klīnisko datu analīzi 16 krūts vēža pacientēm ar metastāzēm paduses limfmezglos, pēc krūti saglabājošās operācijas (100). Katrai pacientei tika veikti DT izmeklējumi brīvas elpošanas laikā, dziļās ieelpas laikā un izelpas laikā. Katrai DT sērijai tika izveidots optimizēts 3D-CRT plāns. Mērķa apjomā tika iekļauti: krūts, parasternālie un supraklavikulārie limfmezgli. Veicot staru terapijas plānu analīzi un salīdzinājumu, tika pierādīts, ka apstarojamais sirds apjoms tiek samazināts kreisās krūts apstarošanas gadījumā, izmantojot ar dziļo ieelpu sinhronizēto staru terapijas metodi, salīdzinājumā ar standarta staru terapiju un ar izelpu sinhronizēto staru terapijas metodi. Papildus tika konstatēta nozīmīga jonizējošā starojuma dozas samazināšana plaušās veicot apstarošanu dziļā ieelpā gan labās, gan kreisās puses krūts audzējiem.

2005. gadā Koremana u.c. (*Korreman et al.*) publicēja krūts vēža pacienšu staru terapijas plānu datu analīzes rezultātus (96). Pētījumā tika iekļautas 17 krūts vēža pacientes ar metastāzēm paduses limfmezglos, pēc krūti saglabājošās operācijas, kuras saņēma staru terapiju uz krūti un visām reģionālo limfmezglu zonām. Pētījuma ietvaros tika salīdzināti staru terapijas plāni kas izveidoti uz brīvas elpošanas DT un uz DT pie dažādām elpošanas fāzēm. Analizējot staru terapijas plānus pēc dozimetriskiem parametriem (vidējā doza visā sirds apjomā, vidējā doza kreisās koronārās artērijas interventrikulārajam zaram un vidējā doza ipsilaterālajā plaušā); tika konstatēts dozimetrisko parametru uzlabojums pielietojot ar ieelpu sinhronizētās staru terapijas metodes, salīdzinājumā ar standarta staru terapiju.

2006. gadā Koremana u.c. (*Korreman et al.*) publicēja uz klīniskiem datiem balstīto pētījumu par sirds un plaušu komplikāciju varbūtības samazināšanu pielietojot ar elpošanu sinhronizēto staru terapiju krūts vēzim (¹⁰¹). Pētījumā tika iekļautas 33 krūts vēža pacientes ar metastāzēm paduses limfmezglos, pēc krūti saglabājošās operācijas, kuras saņēma staru terapiju uz krūti un visām reģionālo limfmezglu zonām. Pētījuma ietvaros tika salīdzināti: staru terapija brīvi elpojot (FB) ar staru terapiju ar elpas aizturi dziļā ieelpā (DIVBH); un staru terapiju brīvi elpojot ar apstarošanu ieelpas laikā (IG). Izmantojot radiobioloģisko modelēšanu, tika aprēķinātas veselo audu komplikāciju varbūtības sirdij un plaušām. Pētījuma rezultātā tika secināts, ka gan DIVBH, gan IG staru terapijas pielietošana augstā riska krūts vēža gadījumā, samazina gan mirstību no sirds slimībām, gan pneimonītu risku pēc staru terapijas, salīdzinājumā ar standarta staru terapiju.

Slēdziens

1. Krūts vēzis ir visbiežāk sastopams ļaundabīgais audzējs Eiropā.
2. Pieaug sieviešu skaits ar krūts vēzi agrīnā stadijā.
3. Krūti saudzējošā terapija pie agrīno stadiju krūts vēža pēc dzīvildzes ir ekvivalenta mastektomijai.
4. Pēcoperācijas krūts apstarošana ir krūti saudzējošās terapijas neatņemama sastāvdaļa.
5. Ķīmijterapija uzlabo dzīvildzes rādītājus, bet palielina staru terapijas komplikācijas.
6. Staru terapijas komplikācijas ir atkarīgas no veselo audu apjoma, kas saņem nozīmīgu jonizējošā starojuma dozu un no šīs dozas lieluma.
7. Vēlīnās staru terapijas komplikācijas ir neatgriezeniskas.
8. Kreisās krūts apstarošanas gadījumā klīniski nozīmīgas staru terapijas komplikācijas attīstās sirdī un plaušās.
9. Staru terapijas komplikācijas sirdī palielina mirstību no KSS un AMI.
10. Saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā staru terapija ļauj samazināt sirds un plaušu audu apjomu, kuru iekļauj augstas jonizējošā starojumā dozas apjomā.

Darba mērķis

Noteikt saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās pēcoperācijas staru terapijas ietekmi uz vēlīno plaušu un sirds jonizējošā starojuma izraisīto komplikāciju attīstību agrīno stadiju kreisās krūts vēža pacientēm.

Darba uzdevumi

1. Salīdzināt standarta un saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās pēcoperācijas staru terapijas metodes pēc terapeitiskās efektivitātes.
2. Salīdzināt standarta un saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas metodes pēc jonizējošā starojuma dozas sadalījuma riska orgānos.
3. Veikt radiobioloģisko modelēšanu un salīdzināt vēlīno komplikāciju attīstības risku sirdī un plaušās pēc standarta un saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas.
4. Izpētīt saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas metodes drošību pēc jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes.
5. Salīdzināt saudzējošās staru terapijas apstarošanas sinhronizācijas ar elpošanu veidus pēc staru terapijas plānu klīniskiem parametriem, veselo audu staru terapijas komplikāciju riska, audzēja lokālās kontroles varbūtības un jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes.

Aizstāvēšanai izvirzītā hipotēze

Saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā pēcoperācijas staru terapija samazina sirds un plaušu komplikāciju attīstības risku, saglabājot vienādu ar standarta staru terapiju audzēja lokālo kontroli, agrīno stadiju kreisās krūts vēža pacientēm.

Materiāli un metodes

Pētījuma tips, ētikas komisijas atļauja

Darbs pēc sava rakstura ir prospektīvs pētījums.

Darbam ir Latvijas Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komisijas atļauja.

Pētījuma populācija

Pētījumā tika iekļautas 66 sievietes ar histoloģiski verificētu agrīno stadiju (I-II) kreisās krūts vēzi.

Kritēriji iekļaušanai pētījumā:

- Invazīvais kreisās krūts vēzis
- pT1-2
- pN0-pN1 (pēc paduses limfadenektomijas vai pēc sargmezgla izmeklējuma)
- M0
- Orgānu saglabājošā operācija

No kreisās krūts vēža pacientēm, kuras saņēma pēcoperācijas staru terapiju Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikā Latvijas Onkoloģijas centrs no 2006. gada novembra līdz 2008. gada novembrim, tika izveidotas divas pacienšu grupas, kuru dati tika izmantoti savstarpējai salīdzināšanai. Saudzējošās staru terapijas grupa tika izveidota no pacientēm, kuras piekrita un bija spējīgas saņemt ar elpošanu sinhronizēto staru terapiju. Kontroles grupā tika iekļautas pacientes, kuras saņēma standarta staru terapiju.

Saudzējošās un standarta pēcoperācijas krūts vēža staru terapijas tehnoloģijas

Pacienšu imobilizācija

Visas pacientes tika apstarotas pozīcijā guļot uz muguras ar paceltu un saliektu aiz galvas kreiso roku (13. attēls). Tas ir nepieciešams lai ipsilaterālā roka nebūtu jonizējošā starojuma laukā.

Staru terapijas rezultāts ir atkarīgs no jonizējošā starojuma dozas piegādes ģeometriskās precizitātes, tāpēc ir nepieciešams gan ierobežot pacientes kustības staru terapijas procedūras laikā, gan nodrošināt pozīcijas atkārtojamību visā staru terapijas kursa laikā.

Abu grupu pacienšu pozicionēšanai un izvēlētās pozas uzturēšanai tika pielietoti individuālās imobilizācijas līdzekļi. Pacienšu ķermeņa imobilizācijai tika izmantoti individuāli sagatavoti vakuuma maisi (13. attēls).

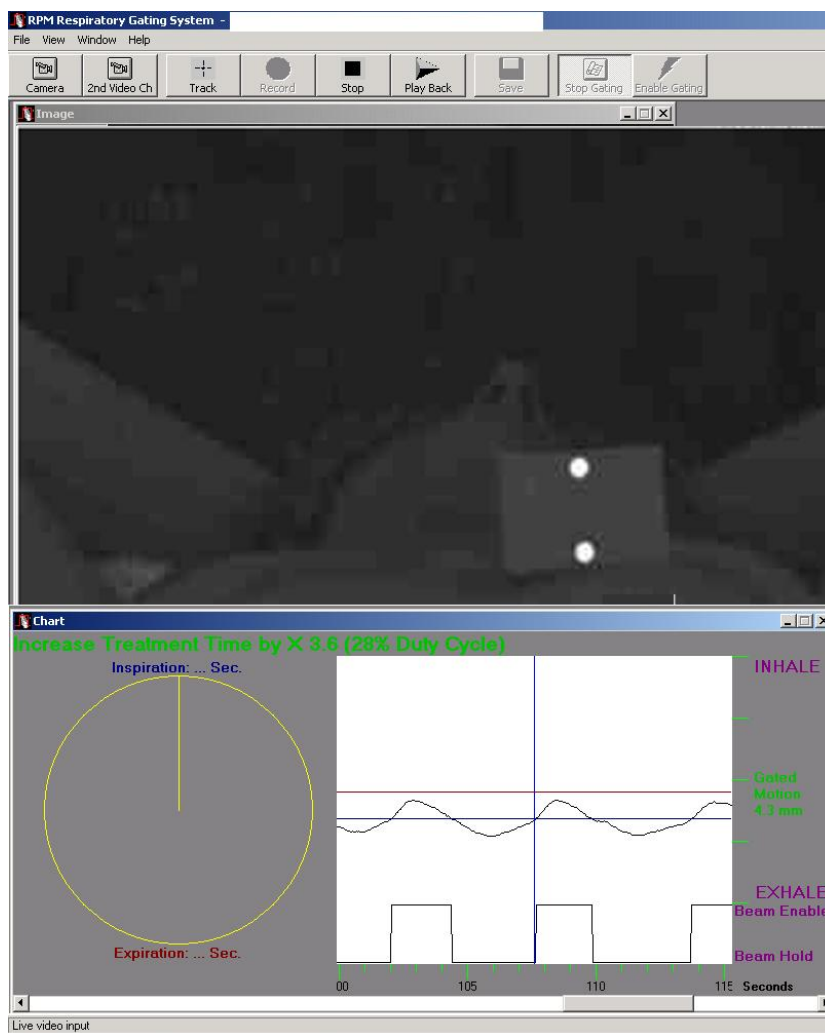


13. attēls. Pacienšu pozīcija staru terapijas procedūras laikā

Attēlošanas un apstarošanas sinhronizācija ar pacientes elpošanas kustībām saudzējošās staru terapijas grupā

Saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm DT attēlu iegūšana dozu plānošanai un jonizējošā starojuma dozas piegāde tika veiktas dziļās ieelpās laikā.

Pacienšu elpošanas kustību reģistrēšana tika veikta ar komerciāli pieejamo sistēmu *Real Time Position Management System (RPM GatingTM, Varian Medical Systems, ASV)* (102). Šī sistēma balstās uz ārējā elpošanas kustību marķiera pārvietošanās uztveršanu ar infrasarkanās kameras palīdzību reālajā laikā. RPM sistēma nodrošina kustību uztveršanu ar precizitāti $\pm 0,5$ mm (96). Sistēma aprēķina un attēlo grafiskā veidā krūšu kurvja sienas kustības *anterior-posterior* virzienā, kā arī elpošanas cikla fāzēs (14. attēls). Specializēta programmatūra ļauj reālajā laikā saskaņot ar izvēlēto pacientes elpošanas cikla fāzi gan DT attēlošanas procedūru, gan jonizējošā starojuma dozas piegādi no lineārā paātrinātāja.

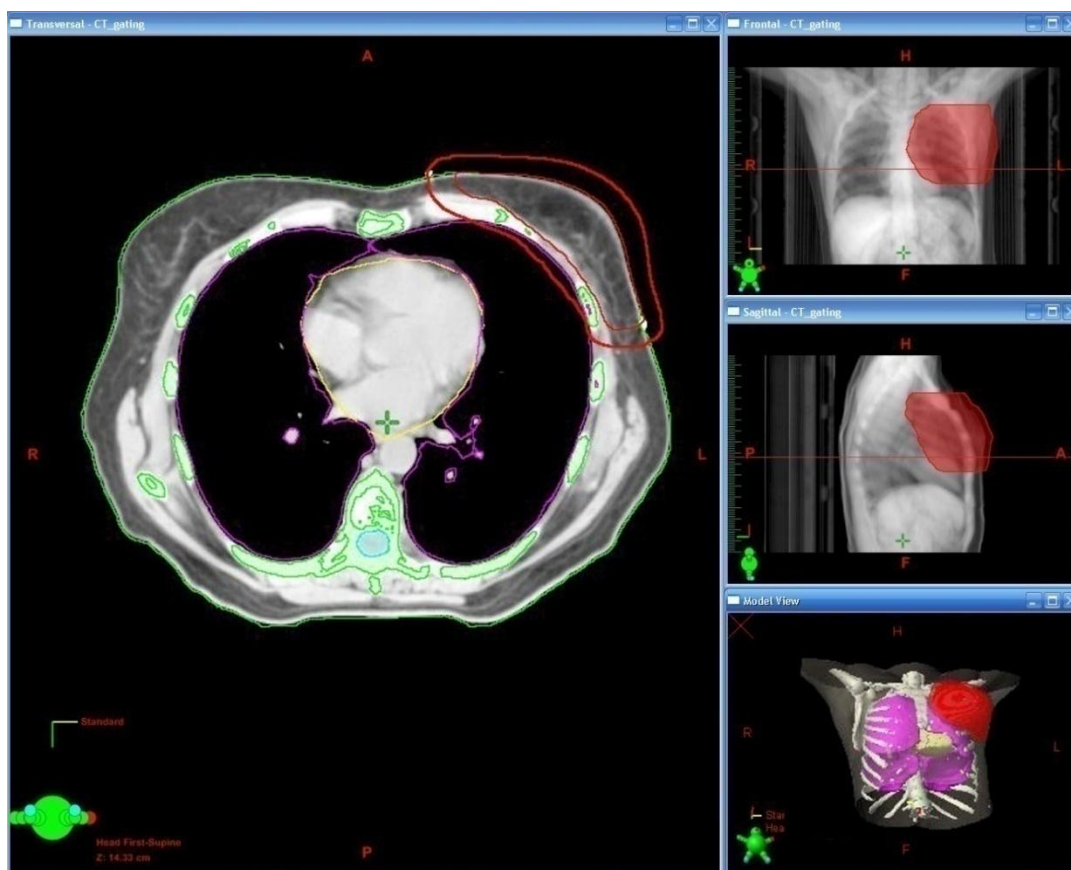


14. attēls. *RPM Gating* sistēmas programnodrošinājuma darba logs

RPM Gating sistēma ļauj veikt elpošanas kustību vadību ar audio vai/un video kontroles palīdzību. Visā attēlošanas un staru terapijas procedūru laikā iegūtā informācija tiek saglabāta vienotā datu bāzē.

Attēlu iegūšana staru terapijas plānošanai

3D-CRT plānošanai visām pacientēm veica datortomogrāfiju apstarošanai paredzētajā pozīcijā, izmantojot individualizētus imobilizācijas līdzekļus. Visām pacientēm datortomogrāfijas attēlošanu veica izmantojot specializēto staru terapijas plānošanas datortomogrāfu *LightSpeed RT (General Electric Medical Systems, ASV)*, ar virtuālās simulācijas iespējām. Abās grupās bija vienāds DT attēlošanas reģions: no apakšžokļa līdz augšējiem jostas skriemeļiem (lai ietvertu visu krūti un visu plaušu apjomu) (15. attēls).



15. attēls. Dozu plānošanas DT sērija ar trīsdimensiju pacienta ķermeņa rekonstrukciju

DT izmeklējuma laikā uz pacientu ādas tika atzīmēti atskaites punkti tālākai pozicionēšanai staru terapijas kursa laikā. Saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm papildus tika atzīmēta ārējā elpošanas kustību marķiera pozīcija (virs labā riba loka) (16. attēls).



16. attēls. Pozicionēšanas atskaites punkti un ārējās elpošanas kustību marķieris

Visām pacientēm tika veikta DT attēlošana pie brīvas elpošanas.

Saudzējošās staru terapijas grupā papildus tika veikta DT attēlošana sinhronizēta ar pacientes elpošanu. Attēlošanas sinhronizācija ar pacientes elpošanu tika veikta divos veidos (17. attēls):

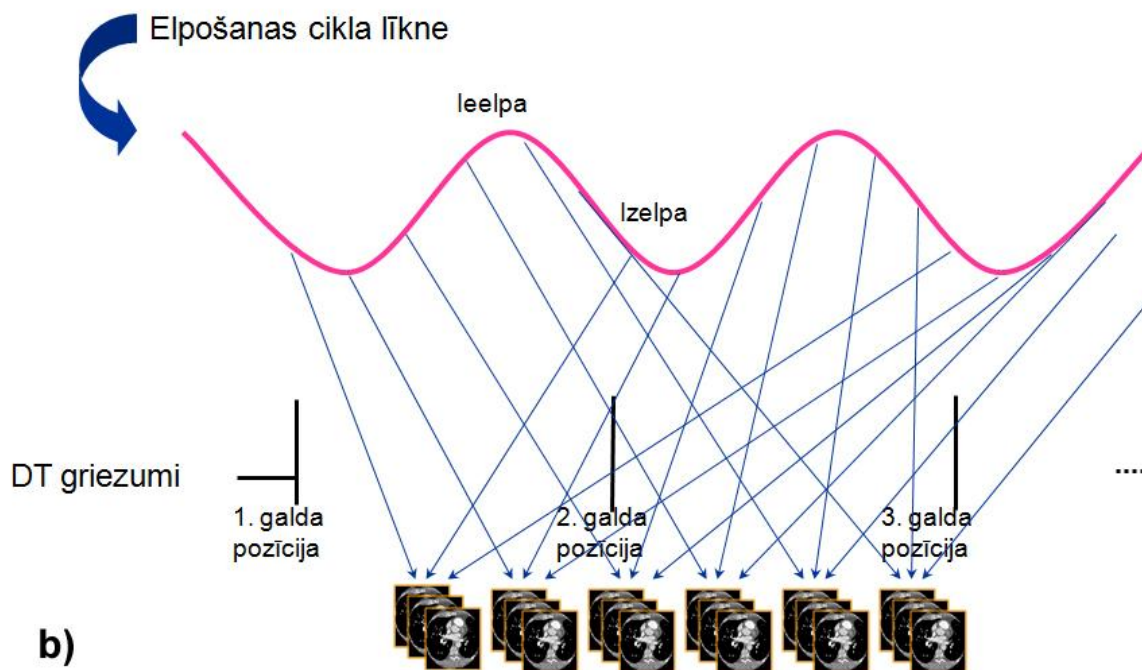
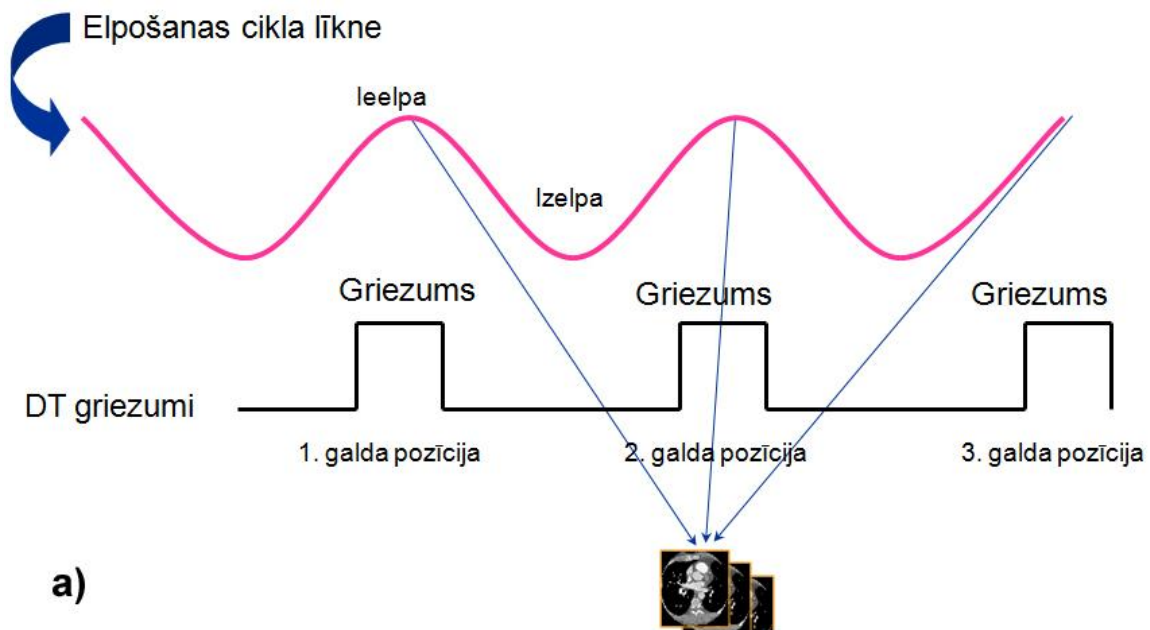
1. prospektīvā sinhronizācija ar dziļo ieelpu ar elpas aizturi
 - retrospektīvā sinhronizācija ar dziļo ieelpu brīvi elpojot.

Atkarībā no attēlošanas un apstarošanas sinhronizācijas ar dziļo ieelpu saudzējošās staru terapijas grupas pacientes tika sadalītas divās apakšgrupās:

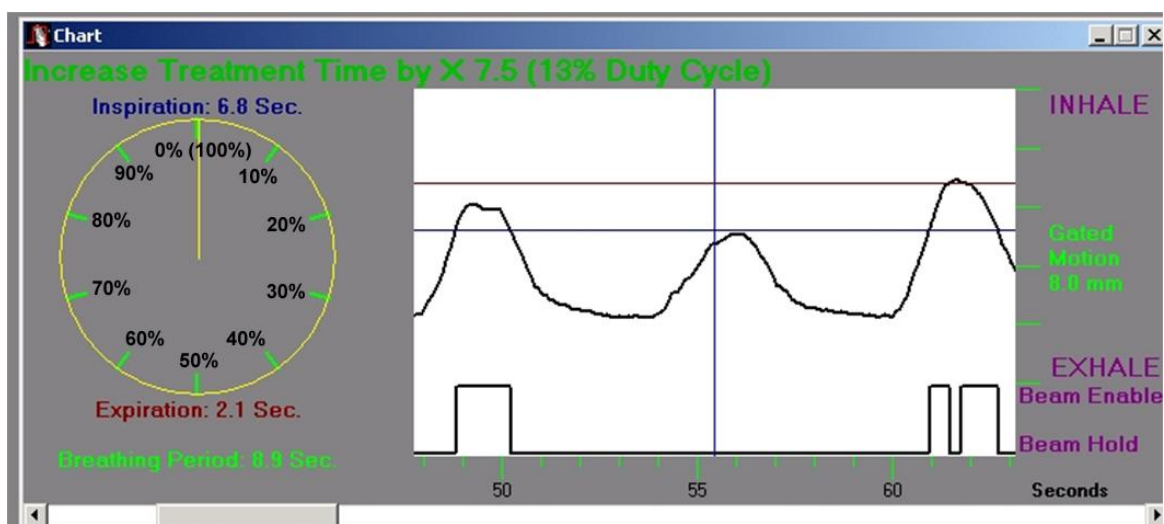
- Sinhronizācijas apakšgrupa aizturot elpu
- Sinhronizācijas apakšgrupa brīvi elpojot.

Sinhronizācijas apakšgrupai aizturot elpu attēlošana tika veikta tikai elpas aiztures laikā dziļās ieelpas fāzē.

Pacientēm, kuras nevarēja aizturēt elpu atbilstoši prasībām, tika veikta retrospektīvā sinhronizācija. Attēlošana tika veikta visās elpošanas cikla fāzēs katrai DT galda pozīcijai. Viss elpošanas cikls tika pieņemts par 100% – maksimālā ieelpa tika definēta kā 100%, maksimālā izelpa kā 50% (18. attēls). Elpošanas cikls tika nosacīti sadalīts 10 posmos, ik pa 10%. Pilna elpošanas cikla rekonstrukcijai tomogrāfs katrā galda pozīcijā, viena elpošanas cikla laikā uzņēma 10 attēlus, un pārvietojās nākamajā pozīcijā, kamēr netika noskenēts viss izvēlētais ķermeņa reģions. No uzņemtajiem DT attēliem, izmantojot *Advantage 4D* darba staciju (*General Electric Medical Systems, ASV*), tālākai dozu plānošanai tika izvēlēti attēli, kas iegūti pie ieelpas (parasti 95 – 5% no elpošanas cikla).



17. attēls. a) prospektīvā attēlošanas sinhronizācija ar pacienta elpošanu; b) retrospektīvā attēlošanas sinhronizācija ar pacienta elpošanu



18. attēls. Elpošanas cikla fāzes

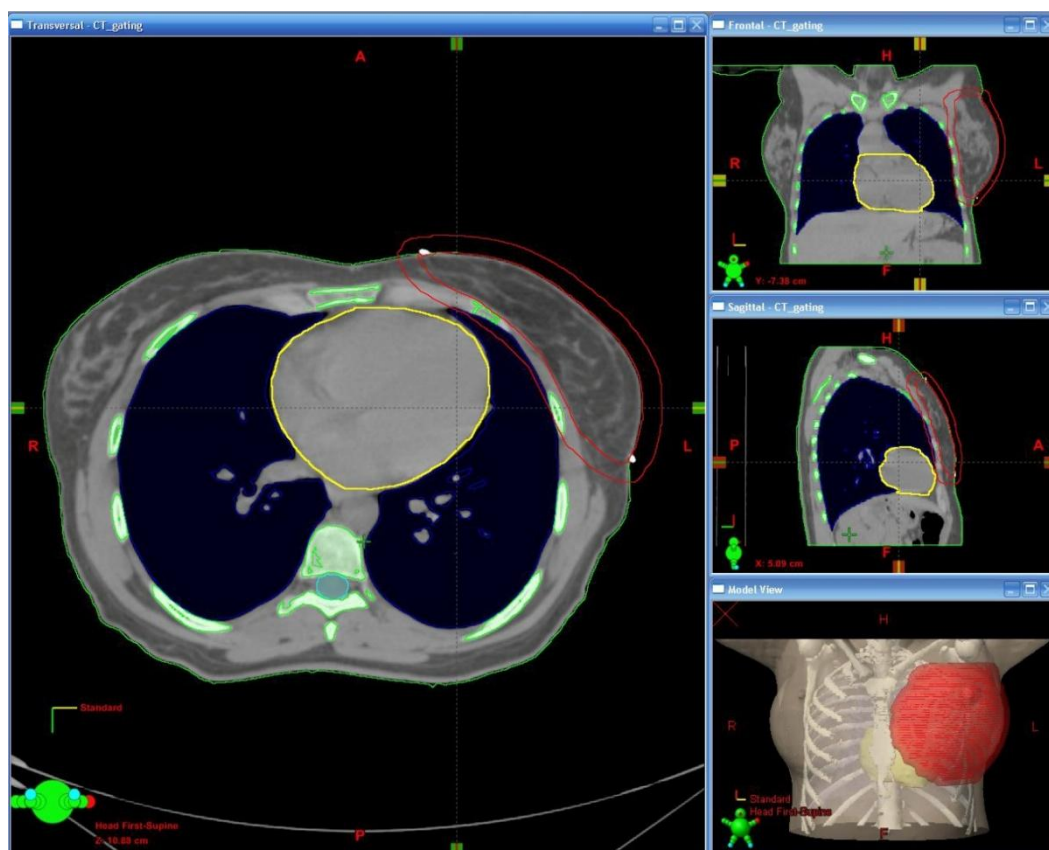
Mērķa apjoma un riska orgānu apzīmēšana

Pēc DT attēlu sērijas, kas uzņemta pie brīvas elpošanas, visām pacientēm, izmantojot dozu plānošanas sistēmu *Eclipse (Varian Medical Systems, ASV)*, tika izveidotas trīsdimensiju ķermeņa rekonstrukcijas. Saudzējošās staru terapijas grupai papildus tika izveidotas trīsdimensiju ķermeņa rekonstrukcijas, izmantojot DT attēlu sērijas, kas uzņemtas pie dziļas ieelpas.

Rezultātā abās grupās tika izveidotas 99 DT rekonstrukcijas: 33 – uzņemtas pie dziļas ieelpas (saudzējošās staru terapijas grupa) un 66 pie brīvas elpošanas (33 – standarta staru terapijas grupa, 33 – saudzējošās staru terapijas grupa ar brīvas elpošanas DT).

Katrai izveidotai DT rekonstrukcijai, katrā griezumā, izmantojot plānošanas sistēmas darbarīkus, tika apzīmēti gan mērķa apjoms, gan riska orgāni (19. attēls). Kā klīniskā mērķa apjomu (CTV) apzīmēja kreiso krūti līdz *m.pectoralis major* priekšējai virsmai, ietverot krūts ādu. Plānotā mērķa apjomu (PTV) veidoja apliekot CTV ar 1 cm drošības robežu visos virzienos.

Kā riska orgānus apzīmēja plaušas un sirdi.



19. attēls. Pacientes DT rekonstrukcija ar apzīmētu mērķa apjomu un riska orgāniem

Nozīmētās jonizējošā starojuma dozas

Abās pētījuma grupās visām pacientēm bija nozīmēti vienādi staru terapijas kursi ar reizes dozu 2 Gy, un kopējo dozu 50 Gy. Apstarošana tika veikta 5 reizes nedēļā, 5 nedēļu laikā.

Staru terapijas kursa plānošana

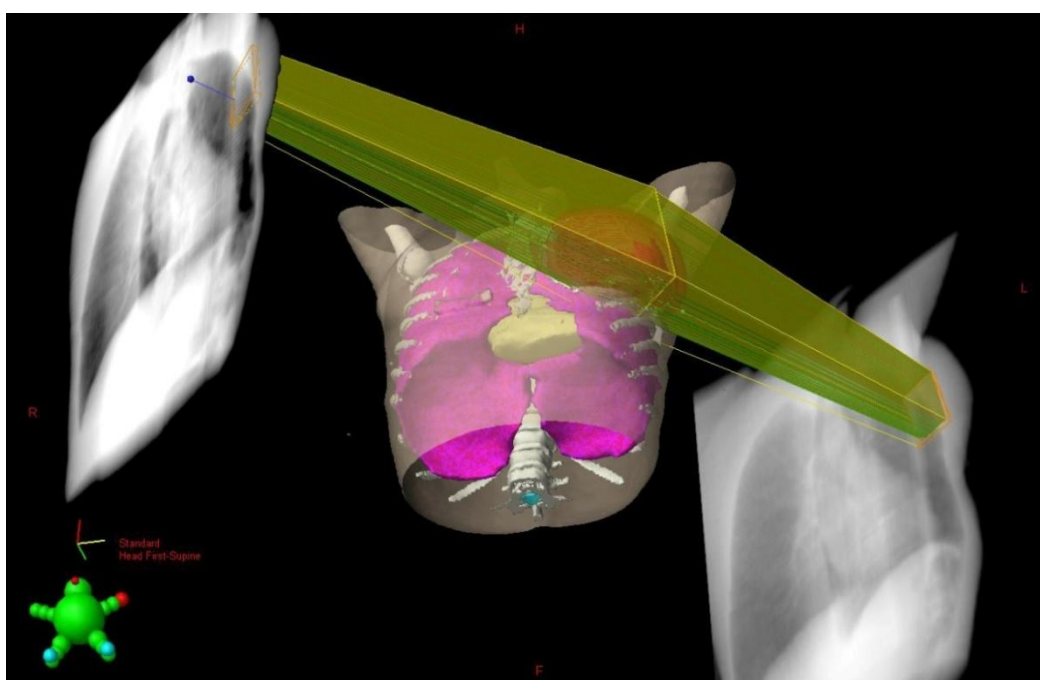
Dozu plānošana visām pacientēm tika veikta izmantojot dozu plānošanas sistēmu *Eclipse (Varian Medical Systems, ASV)*.

Standarta staru terapijas grupā klīniskā plāna izveidošana notika pēc brīvas elpošanas DT sērijas. Saudzējošās staru terapijas grupā katrai pacientei izveidoja divus staru terapijas plānus – ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas plāns tika izveidots uz DT sērijas uzņemtas dziļā ieelpā, un standarta staru terapijas plānu izveidoja uz DT sērijas uzņemtas pie brīvas elpošanas.

Saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm standarta staru terapijas plānu veidoja lai būtu rezerves plāns, pirmkārt gadījumam, ja paciente kādu iemeslu dēļ

nevarēs turpināt ar elpošanu sinhronizētas staru terapijas kursu, otrkārt – lai savstarpēji salīdzinātu staru terapijas metodes.

Visos gadījumos tika izmantota 3D-CRT dozu plānošanas metodika. Katrs plāns tika individuāli optimizēts, lai izveidotu viendabīgu jonizējošā starojuma dozas sadalījumu mērķa apjomā un lai pēc iespējas tiktu pasargāti riska orgāni. Visu staru terapijas plānu optimizācijai abās pētījuma grupās tika izmantoti jonizējošā starojuma lauka modifikatori: dinamiskie un metāliskie ķīļi, kā arī daudzslāpņu diafragma. Visos plānos krūts apstarošana tika veikta ar diviem slīpiem fotonu laukiem ar lineāro paātrinātāju (20. attēls).



20. attēls. Pēcoperācijas staru terapijas klīniskais plāns

Virtuālā simulācija

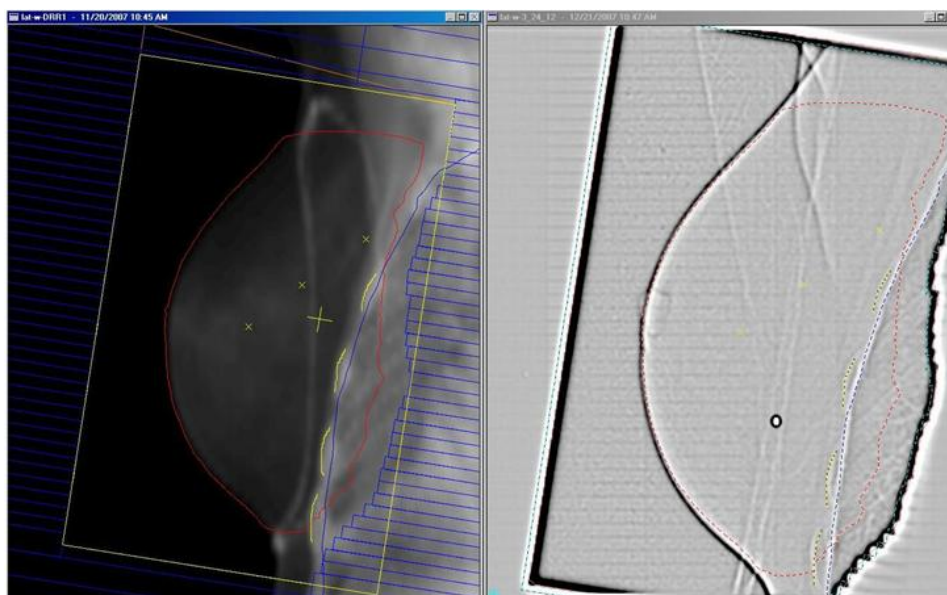
Pēc izveidotā klīniskā staru terapijas plāna datiem, no sākotnējiem atskaites punktiem, tika aprēķināta plāna izocentra pozīcija un izvēlētas jauno atskaites punktu pozīcijas uz pacientes ķermeņa. Paciente tiek pozicionēta uz DT galda ar visiem iepriekš sagatavotiem imobilizācijas līdzekļiem. Trīs kustīgo lāzeru sistēmas lāzera starus savienoja ar sākotnējiem atskaites punktiem uz pacientes ādas. Pēc veiktajiem aprēķiniem lāzeru sistēma automātiski pārvietojās uz jaunajiem atskaites punktiem, kas tika atzīmēti uz pacientes ādas.

Staru terapijas procedūra

Staru terapijas procedūras realizēšana sākas ar pacientes pozicionēšanu uz lineārā paātrinātāja galda, ar visiem iepriekš sagatavotiem imobilizācijas līdzekļiem. Savieno trīs lāzeru sistēmu ar atskaites punktiem uz pacientes ādas. Saudzējošās staru terapijas grupā pirms procedūras uzsākšanas virs pacientes labā ribu loka iepriekš atzīmētajā vietā piestiprina ārējo elpošanas kustības marķieri.

Pacienšu ķermeņa pozīcija un ieelpas dziļums saudzējošās staru terapijas grupā tika pārbaudīti un koriģēti katrā frakcijā katram jonizējošā starojuma laukam, procedūras laikā salīdzinot lauka portāla attēlu ar references attēlu no plānošanas sistēmas un veicot nepieciešamās korekcijas (21. attēls).

Standarta staru terapijas grupā attēlošana tika veikta saskaņā ar standarta Latvijas Onkoloģijas centra klīnisko protokolu – staru terapijas plānu lauku attēli tika uzņemti 3 pirmajās frakcijās un pēc tam 2 reizes nedēļā.



Digitālā rekonstruētā
rentgenogramma

Staru terapijas lauka attēls

21. attēls. Staru terapijas lauka attēla salīdzināšana ar references attēlu no plānošanas sistēmas

Visiem uzņemtajiem attēliem tika veikta retrospektīvā verifikācija.

Standarta staru terapijas grupā pēc ķermeņa pozīcijas verifikācijas notika jonizējošā starojuma piegāde saskaņā ar izveidoto klīnisko staru terapijas plānu.

Saudzējošās staru terapijas grupā, pēc ķermeņa pozīcijas verifikācijas, jonizējošā starojuma piegāde notika automātiski sinhronizējot apstarošanu ar pacientes dziļo ieelpu.

Datu iegūšanas metodes

Pētījuma datu iegūšanai tika izmantoti: pacientes medicīniskā dokumentācija, staru terapijas plāni, lauku portālu attēlošanas dati.

Pacienšu dati

Detalizētā informācija par slimības gaitu, stadiju, audzēja morfoloģiskām īpatnībām, receptoru stāvokli, saņemto ārstēšanu un citi dati tika iegūti no slimības vēsturēm, ambulatoriskām kartēm un Latvijas Vēža slimnieku reģistra.

Krūti saudzējošās ārstēšanas rezultāti

Lokālā recidīva un staru terapijas komplikāciju novērtēšanai tika izmantoti objektīvo izmeklējumu rezultāti, kas bija veikti LOC poliklīnikā onkologa uzraudzībā atbilstoši Latvijā pieņemtām vadlīnijām.

Staru terapijas plānu parametri

No staru terapijas plāniem tālākai analīzei un radiobioloģiskai modelēšanai tika ņemti parametri, kas atspoguļo jonizējošā starojuma sadalījumu mērķa apjomā un riska orgānos.

Visiem 99 staru terapijas plāniem tika aprēķinātas dozas apjoma histogrammas, no kurām plānu savstarpējai salīdzināšanai tika noteikti sekojošie klīniskie parametri:

- Minimālā un maksimālā doza CTV;
- Maksimālā doza pacientes ķermeņa apjomā;
- Dozu sadalījuma parametri riska orgānos
 - abās plaušās un katrā plaušā atsevišķi – $V_{20\text{Gy}}$, $V_{30\text{Gy}}$, $V_{40\text{Gy}}$, $V_{47,5\text{Gy}}$, D_{max} , D_{mean}
 - sirdī – $V_{20\text{Gy}}$, $V_{30\text{Gy}}$, $V_{40\text{Gy}}$, $V_{47,5\text{Gy}}$, D_{max} , D_{mean} .

Radiobioloģiskā modelēšana

Lai novērtētu audzēja lokālās kontroles varbūtību un riska orgānu staru terapijas komplikāciju attīstības risku, tika veikta radiobioloģisko efektu modelēšana ar matemātiskām metodēm (radiobioloģiskā modelēšana). Radiobioloģiskai modelēšanai tika izmantoti riska orgānu un klīniskā mērķa apjoma dozas apjoma histogrammu dati,

kas tika apstrādāti ar Latvijas Onkoloģijas centrā izveidoto radiobioloģiskā efekta modelēšanas programmnodrošinājuma palīdzību.

Audzēja lokālās kontroles varbūtības modelēšana

Audzēja lokālās kontroles varbūtība tika aprēķināta no izdzīvojošās audzēja cilmes šūnu frakcijas S , pielietojot Puasona statistiku (103):

$$TCP = e^{-k \cdot S}, \quad (1)$$

kur k – sākotnējais audzēja cilmes šūnu skaits;

S – izdzīvojušā audzēja cilmes šūnu frakcija.

Izdzīvojušā audzēja cilmes šūnu frakcija tika noteikta izmantojot lineāri-kvadrātisko modeli kā (104,105,106):

$$S = e^{-[\alpha D + \beta G D^2 - \gamma T]}, \quad (2.)$$

kur S – izdzīvojušā audzēja cilmes šūnu frakcija;

D – kopēja jonizējošā starojuma doza (Gy);

α un β – koeficienti, kas raksturo audzēja šūnu radiojutību (Gy^{-1} un Gy^{-2} attiecīgi);

G – jonizējošā starojuma dozas fracionēšanas koeficients ($G = 1/n$, kur n – frakciju skaits);

γ – efektīvais audzēja šūnu repopulācijas ātrums ($\gamma = \ln(2)/T_d$, T_d – audzēja šūnu skaita dubultošanās laiks) (dienas^{-1});

T – staru terapijas kursa ilgums (dienas).

Klīniskās distances staru terapijas gadījumā dažādas klīniskā mērķa apjoma daļas saņem dažādas jonizējošā starojuma dozas. Šajā gadījumā izdzīvojušā audzēja cilmes šūnu frakcija tika noteikta kā:

$$S = \sum_{i=1}^M \frac{v_i}{V} S(D_i), \quad (3)$$

kur M – dozu apjoma histogrammas punktu skaits (aprēķinos pieņemts 1000);

$S(D_i)$ – izdzīvojušā audzēja cilmes šūnu frakcija katrā apjoma elementā;

$\Delta v_i = v_i/V$, kur v_i ir katra DVH elementa apjoms un V kopējais klīniskā mērķa apjoms.

Šajā darbā tika izmantoti lineāri kvadrātiskā modeļa parametri, kas novērtēti pēc klīniskiem datiem: $\alpha = 0,3 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0,03 \text{ Gy}^{-2}$ (107), un audzēja šūnu skaita dubultošanās laiks novērtēts pēc *in vitro* mērījumiem: $T_d = 15$ dienas (108). Audzēja cilmes šūnu daudzums k agrīno stadiju krūts vēža pēcoperācijas staru terapijai citi autori

novērtēja kā 200 (109). Visām pacientēm kopējā jonizējošā starojuma doza D bija vienāda ar 50 Gy, staru terapijas frakciju skaits $n = 25$, staru terapijas kursa ilgums $T = 33$ dienas.

Riska orgānu staru terapijas komplikāciju riska modelēšana

Veselo audu staru terapijas komplikāciju attīstības varbūtība tika aprēķināta izmantojot relatīvās serialitātes (RS) radiobioloģisko modeli (110). Sirdij tika aprēķināts risks palielinātai mirstībai no sirds un asinsvadu slimībām salīdzinājumā ar pārējo attiecīgā vecuma sieviešu populāciju (111). Plaušām tika aprēķināts pneimonīta attīstības risks (ar klīnisko ainu un RTG vai DT verificēts, pakāpe > 2 pēc RTOG kritērijiem) (60, 112). RS modelis ļauj noteikt saistību starp bojājuma apjomu un orgāna spēju veikt savu funkciju. Tas balstās uz Puasona statistikā sadalījuma un ņem vērā anatomisko orgāna struktūru un tas funkciju, izmantojot relatīvās serialitātes parametru „s”. Parametrs „s” atspoguļo pie kāda funkcionālās tolerances tipa pieder orgāns – paralēlā, virknes vai jauktā tipa.

Klīniskās distances staru terapijas gadījumā dažādas riska orgāna daļas saņem dažādas jonizējošā starojuma dozas. Šajā gadījumā staru terapijas komplikāciju varbūtība (NTCP) tiek noteikta kā:

$$NTCP = \{1 - \prod_{i=1}^M [1 - P(D_i)^s]^{\Delta v_i}\}^{\frac{1}{s}}, \quad (4)$$

kur: M – dozu apjoma histogrammas punktu skaits (aprēķinos pieņemts 1000);

D_i – jonizējošā starojuma doza katrā dozu apjoma histogrammas punktā (Gy);

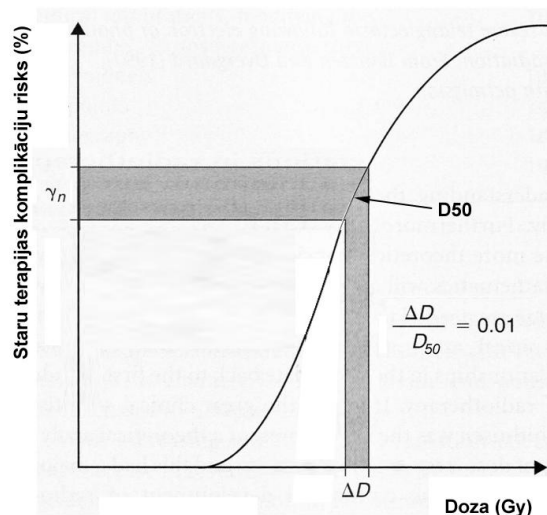
$\Delta v_i = v_i/V$, kur v_i ir katra DVH elementa apjoms un V kopējais orgāna apjoms.

$P(D)$ ir Puasona dozas-atsauksmes saistība:

$$P(D) = 2^{-exp\left(\gamma\left(1 - \frac{D}{D_{50}}\right)\right)}, \quad (5)$$

kur: D_{50} – jonizējošā starojuma dozas vērtība, kuru jāpiegādā visa orgāna apjomam, lai izraisītu staru terapijas komplikācijas 50% gadījumos (varbūtība 50%) (Gy);
 γ – dozas atsauksmes līknes slīpums pie D_{50} (22. attēls).

Mūsu darbā tika izmantotas Galjardi u.c. (Gagliardi et al.) iegūtās RS modeļa parametru vērtības plaušām un sirdij pēc lielu klīnisko pētījumu datiem (4. tabula.) (111, 112).



22. attēls. Dozas-atsaukmes likne

4. tabula

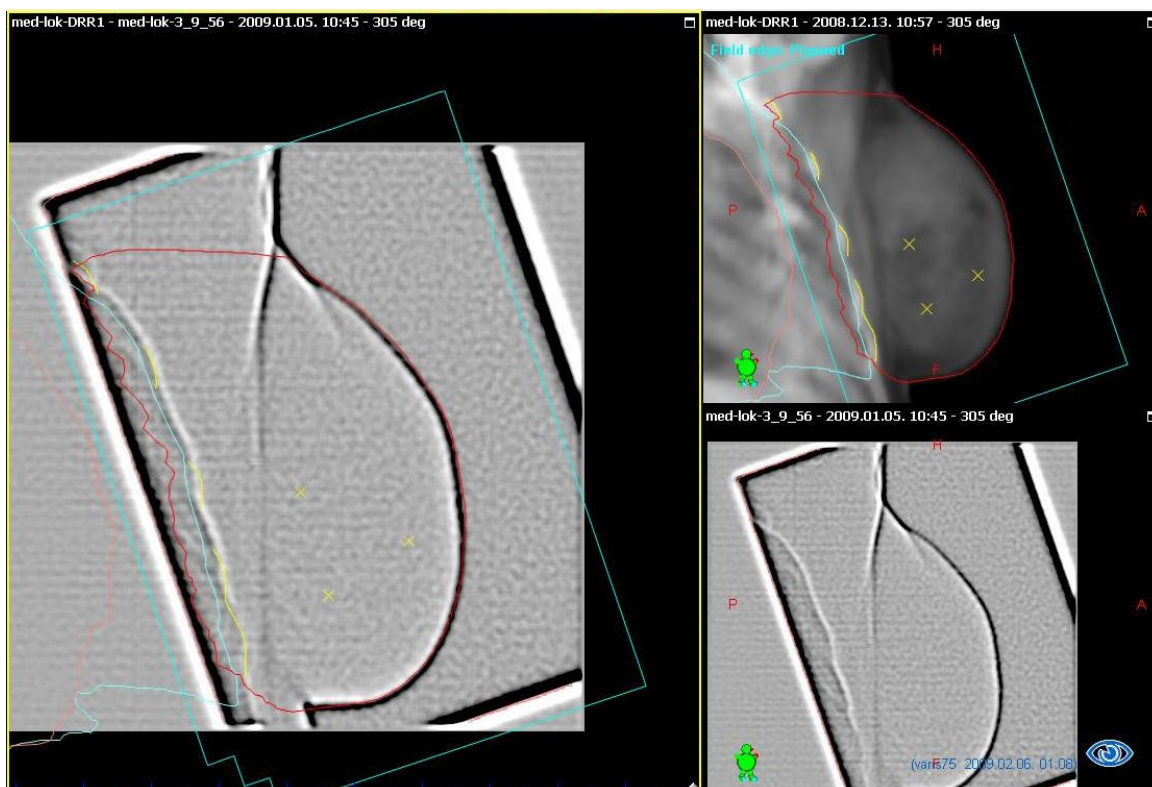
Relatīvās serialitātes radiobioloģiskā modeļa parametri

| Modeļa parametrs | Riska orgāns | |
|----------------------|---|---|
| | Sirds | Plaušas |
| D ₅₀ (Gy) | 52,3 | 30,1 |
| γ | 1,280 | 0,966 |
| s | 1,000 | 0,012 |
| α/β (Gy) | 3,0 | 3,0 |
| Komplikācija | palielināta mirstība no sirds un asinsvadu slimībām, salīdzinājumā ar pārējo attiecīgā vecuma sievietu populāciju | pneimonīts ar klīnisko ainu un RTG vai DT verificēts, pakāpe pēc RTOG > 2 |

Dozas piegādes precizitātes novērtēšana

Dozas piegādes precizitātes novērtēšanai izmantoja staru terapijas lauku attēlus, kas iegūti jonizējošā starojuma dozas piegādēs brīdī. Staru terapijas lauku digitālie attēli tika salīdzināti ar references attēliem no dozu plānošanas sistēmas (DRR), veicot savstarpējo attēlu reģistrāciju. Attēlu koreģistrācija tika veikta vadoties pēc krūts ārējās kontūras un ribu kontūriem (23. attēls). Tās rezultātā tika iegūtas pacientes ķermeņa pozicionēšanas novirzes skaitliskās vērtības AP un CC virzienos.

Iegūtās pacientes ķermeņa pozicionēšanas novirzes skaitliskās vērtības atspoguļo sistemātisko un nejaušo pozicionēšanas kļūdu kombināciju. Sistemātiskā pozicionēšanas kļūda ir novirze, kas saglabājas pacientei visā staru terapijas kursa laikā un ir saistīta ar staru terapijas kursa sagatavošanas procesu. Nejaušā pozicionēšanas kļūda ir novirze, kas ir saistīta ar pacientes ķermeņa vai orgānu kustībām katras staru terapijas procedūras laikā.



23. attēls. Staru terapijas lauka digitālā attēla un references attēla no dozu plānošanas sistēmas savstarpējā reģistrācija

Sistemātiskā pozicionēšanas kļūda tika novērtēta katrai pētījuma grupai aprēķinot katras pacientes staru terapijas kursa vidējo noviržu standartnovirzi:

$$SN_{sist} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}, \quad (6.)$$

kur: SN_{sist} – katras pacientes staru terapijas kursa vidējo noviržu standartnovirze (mm);

N – pacienšu skaits pētījuma grupā;

x_i – katras pacientes vidējā pozicionēšanas novirze staru terapijas kursa laikā (mm);

x – visu grupas pacienšu vidējā pozicionēšanas novirze (mm).

Nejaušas pozicionēšanas kļūdas tika novērtētas aprēķinot katras pētījuma grupas pozicionēšanas kļūdu standartnoviržu kvadrātisko vidējo vērtību:

$$SN_{nejauš} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sigma_i^2}, \quad (7.)$$

kur: $SN_{nejauš}$ – pētījuma grupas pozicionēšanas kļūdu standartnovirzes kvadrātiskā vidējā vērtība (mm);

N – pacienšu skaits pētījuma grupā;

σ_i – katras pacientes noviržu staru terapijas kursa laikā standartnovirze (mm).

Katrai pētījuma grupai tika novērtētas CTV – PTV drošības robežas skaitliskās vērtības AP, LL un CC virzienos (mm), izmantojot klīniskajā praksē plaši pielietojamu formulu, ko piedāvā Van Herks u.c. (*Van Herk et al.*), lai 90% gadījumu CTV saņemtu jonizējošā starojuma dozu lielāku vai vienādu ar 95% no nozīmētās (113, 114):

$$Robeža = (2,5 \times SN_{sist}) + (0,7 \times SN_{nejauš}). \quad (8.)$$

Statistiskā un matemātiskā pētījuma datu apstrāde

Datu analīzes mērķis bija izvērtēt saudzējošās pēcoperācijas krūts vēža staru terapijas ietekmi uz jonizējošā starojuma dozas sadalījumu mērķa apjomā un riska orgānos, veselo audu staru terapijas komplikāciju risku, audzēja lokālās kontroles varbūtību un jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitāti.

Tika veikta pētījuma grupu savstarpēja salīdzināšana pēc pacienšu vecuma, audzēja klīniskiem parametriem, saņemtās sistēmiskās terapijas, laika intervāla starp operāciju un staru terapijas uzsākšanu ar mērķi noteikt vai abas pētījuma grupas drīkst salīdzināt savā starpā, jo tās ir līdzvērtīgas pēc krūts vēža lokālā recidīva attīstības riska faktoriem.

Veikta pacienšu novērošanas rezultātu statistikā analīze.

Starp pētījuma grupām tika salīdzināti staru terapijas plānu klīniskie parametri, veselo audu staru terapijas komplikāciju risks, audzēja lokālās kontroles varbūtība un pacientu pozicionēšanas kļūdas staru terapijas kursa laikā. Saudzējošās staru terapijas pētījuma grupā savā starpā tika salīdzināti brīvas elpošanas un dziļas ieelpas DT sēriju plāni pēc sekojošiem parametriem: plānu klīniskie parametri, veselo audu staru terapijas komplikāciju risks un audzēja lokālās kontroles varbūtība.

Saudzējošās staru terapijas pētījuma grupas sinhronizācijas apakšgrupām tika salīdzināti staru terapijas plānu klīniskie parametri, veselo audu staru terapijas

komplīkāciju risks, audzēja lokālās kontroles varbūtība un pacienšu pozicionēšanas kļūdas staru terapijas kursa laikā.

Visu parametru salīdzināšanai tika izmantoti neparametriskie testi (115). Parametru salīdzināšana starp pētījuma grupām un sinhronizācijas apakšgrupām tika veikta izmantojot Manna-Vitneja (*Mann-Whitney*) U testu (115). Saudzējošās staru terapijas grupas brīvas elpošanas un dziļas ieelpas DT sēriju plāniem parametru salīdzinājums tika veikts izmantojot Vilkoksona (*Wilcoxon*) testu (115).

Lai noteiktu starpības esamību starp pētījuma grupām, tika aprēķināts nulles hipotēzes noraidīšanas nozīmības līmenis p (115). Datu analīzē tika pieņemts nulles hipotēzes noraidīšanas līmenis 5% ($p < 0,05$).

Datu analīze tika veikta izmantojot sekojošās datorprogrammas: *IgorPro 6.0* (*Wavemetrics INC, ASV*), *SPSS 13.0* un *16.0* (*SPSS Inc, ASV*), *Excel 2003* un *2007* (*Microsoft Corporation, ASV*).

Pētījuma grupu raksturošanai tika pielietotas vairākas aprakstošas statistikas metodes. Tika aprēķināti centrālās tendences rādītāji (vidējais aritmētiskais, mediāna) un datu izkliedes rādītāji (standartnovirze, vērtību diapazons, standartnovirzes kvadrātiskā vidējā vērtība) (115).

Rezultāti

Lai noteiktu saudzējošās pēcooperācijas krūts vēža staru terapijas ietekmi uz vēlīno plaušu un sirds komplikāciju attīstību, tika salīdzināta saudzējošās staru terapijas 33 pacienšu grupa ar 33 pacienšu standarta staru terapijas grupu. Tabulās un attēlos abas grupas kopā apzīmētas ar terminu „pētījuma grupas”.

Saudzējošās un standarta staru terapijas pacienšu grupu salīdzinājums

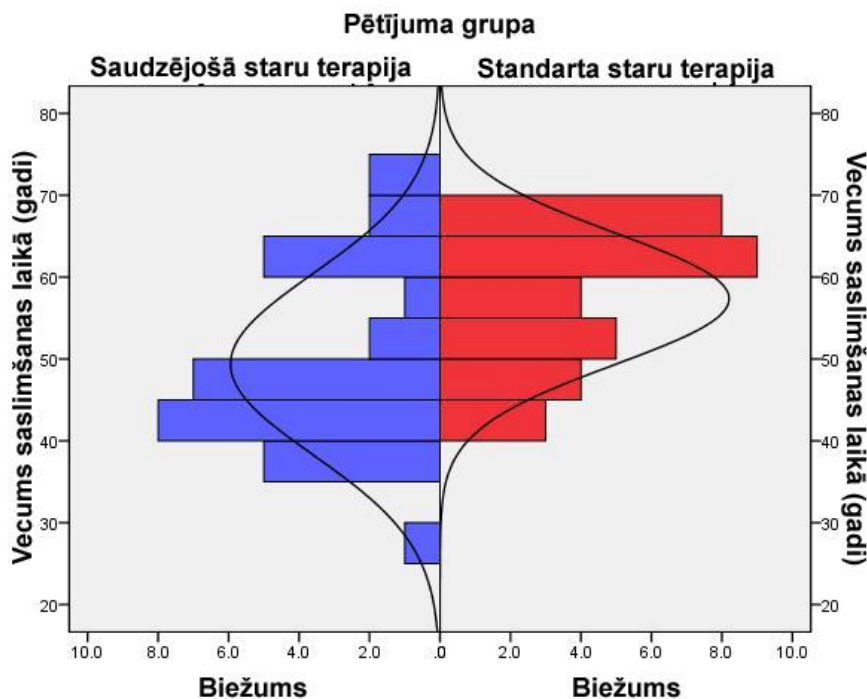
Salīdzinājums pēc vecuma

Pētījumā iekļauto krūts vēža pacienšu vidējais vecums ārstēšanas uzsākšanas laikā bija $53,4 \pm 10,4$ gadi (5. tabula). Tika atrasta statistiski ticama atšķirība pacienšu vecumā pētījuma grupās ($p = 0,002$). 24. attēls parāda pacienšu vecuma biežuma sadalījumu pētījuma grupās.

5. tabula

Saudzējošās un standarta staru terapijas grupu pacienšu vecums ārstēšanas kursa sākumā

| Pētījuma grupa | Pacienšu skaits | Vidējais vecums (gadi) | Vecuma robežas (gadi) | SN (gadi) |
|---------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|-----------|
| Saudzējošā staru terapija | 33 | 49,4 | 27 – 72 | 11,1 |
| Standarta staru terapija | 33 | 57,4 | 41 – 67 | 8,0 |
| Abas pētījuma grupas | 66 | 53,4 | 27 – 72 | 10,4 |



24. attēls. Pētījumu grupu paciešu vecuma histogramma ārstēšanas sākumā

Salīdzinājums pēc audzēja klīniskajiem parametriem

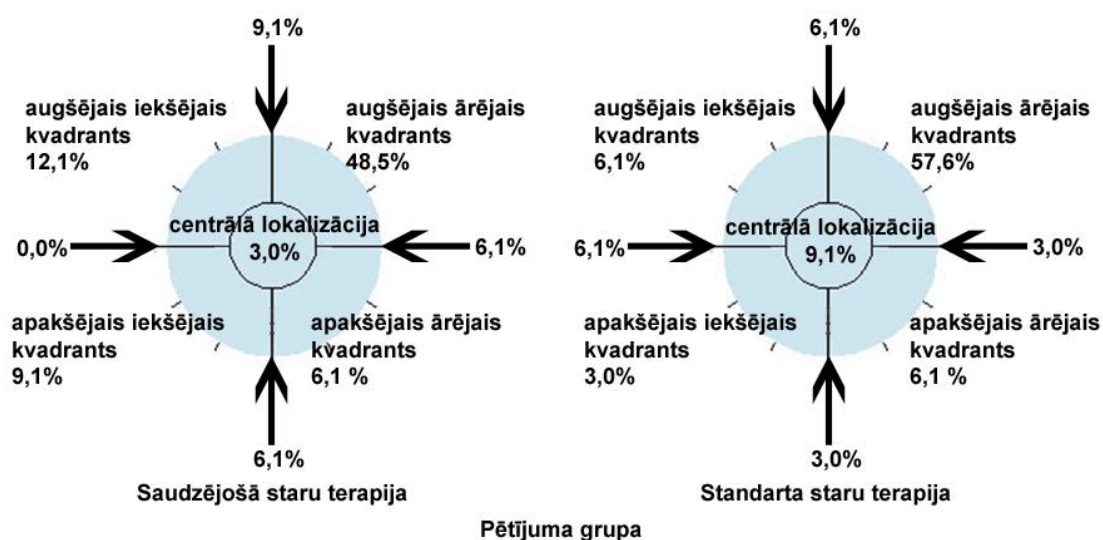
Visām pacientēm pētījuma grupās bija histoloģiski verificēts invazīvais kreisās krūts vēzis. Visām pacientēm tika veikta krūti saglabājošā operācija. Primārā audzēja izmērs nepārsniedza 5 cm lielākajā mērijumā ($\leq T2$). Pacienšu sadalījums pēc audzēja izmēra ir parādīts 6. tabulā. Statistiski ticama atšķirība audzēja izmērā starp pētījuma grupām netika atrasta ($p = 0,579$).

6. tabula

Pacienšu sadalījums pēc audzēja izmēra pētījuma grupās

| Audzēja izmērs (T) | Pacienšu skaits | | Kopā, n (%) |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------|
| | Saudzējošā staru terapija, n (%) | Standarta staru terapija, n (%) | |
| ≤ 2 cm (T1) | 26 (78,8%) | 28 (92,4%) | 54 (81,8%) |
| > 2 cm $\leq 5,0$ cm (T2) | 7 (21,2%) | 5 (7,6%) | 12 (18,2%) |
| Kopā | 33 (100,0%) | 33 (100,0%) | 66 (100,0%) |

Pacienšu sadalījums pēc audzēja lokalizācijas kreisajā krūtī ir parādīts 25. attēlā. Visbiežāk sastopamā lokalizācija abās pētījuma grupās bija augšējais ārējais kvadrants: 53,0%, 57,6% un 48,5% gadījumu abās pētījuma grupās, kontroles grupā un saudzējošās staru terapijas grupā attiecīgi. Netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp pētījuma grupām pēc skartā kvadranta ($p = 0,929$).



25. attēls. Pacienšu sadalījums pēc audzēja lokalizācijas kreisajā krūtī

Visām pacientēm tika noteikta paduses limfmezglu iesaiste. Saudzējošās staru terapijas grupā kreisās paduses limfadenektomija tika veikta 21 pacientei (63,6%) un sargmezgla izmeklējums – 12 pacientēm (36,4%). Standarta staru terapijas grupā kreisās paduses limfadenektomija tika veikta 25 pacientēm (75,8%) un sargmezgla izmeklējums – 8 pacientēm (24,2%). Abās pētījuma grupās kopā paduses limfadenektomija tika veikta 46 pacientēm (69,7% gadījumu) un sargmezgla izmeklējums tika veikts 20 pacientēm (30,3% gadījumu). Netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp pētījuma grupām pēc pielietotas paduses limfmezglu stāvokļa noteikšanas metodes ($p = 0,291$).

Abās pētījuma grupās 4 pacientēm tika konstatētas audzēja metastāzes paduses limfmezglos (7. tabula). Visos gadījumos tās bija pozitīvas mikrometastāzes vienā paduses limfmezglā, kas tika traktēti kā pN1mi. Netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp pētījuma grupām pēc limfmezglu iesaistes ($p = 0,310$).

7. tabula**Pacienšu sadalījums pēc paduses limfmezglu iesaistes**

| Limfmezglu stāvoklis (N) | Pacienšu skaits | | Abās pētījuma grupās, n (%) |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Saudzējošā staru terapija, n (%) | Standarta staru terapija, n (%) | |
| Negatīvie (N0) | 32 (97,0%) | 30 (90,9%) | 62 (93,9%) |
| Pozitīvas (pN1mi) | 1 (3,0%) | 3 (9,1%) | 4 (6,1%) |
| Kopā | 33 (100,0%) | 33 (100,0%) | 66 (100,0%) |

Pacienšu sadalījums pēc klīniskās stadijas pētījuma grupās ir parādīts 8. tabulā. Pētījuma grupās bija statistiski ticami vienāds pacienšu sadalījums pēc klīniskās stadijas ($p = 1,000$).

8. tabula**Pacienšu sadalījums pēc klīniskās stadijas pētījuma grupās**

| Klīniskā stadija | Pacienšu skaits | | Abās pētījuma grupās, n (%) |
|------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Saudzējošā staru terapija, n (%) | Standarta staru terapija, n (%) | |
| I | 25 (75,8%) | 25 (75,8%) | 50 (75,8%) |
| II | 8 (24,2%) | 8 (24,2%) | 16 (24,2%) |
| Kopā | 33 (100,0%) | 33 (100,0%) | 66 (100,0%) |

Dati par audzēja malignitātes pakāpi tika iegūti 59 pacientēm (89,4% gadījumos). Pacienšu sadalījums pēc audzēja malignitātes pakāpes pētījuma grupās ir parādīts 9. tabulā. Netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp pētījuma grupām ($p = 0,124$).

9. tabula**Pacienšu sadalījums pēc audzēja malignitātes pakāpes pētījuma grupās**

| Audzēja malignitātes pakāpe (G) | Pacienšu skaits | | Abās pētījuma grupās, n (%) |
|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Saudzējošā staru terapija, n (%) | Standarta staru terapija, n (%) | |
| Nav zināma | 6 (18,2%) | 1 (3,0%) | 7 (10,6%) |
| G1 | 0 (0,0%) | 3 (9,1%) | 3 (4,5%) |
| G2 | 8 (24,2%) | 12 (36,4%) | 20 (30,3%) |
| G3 | 19 (57,6%) | 17 (51,5%) | 36 (54,5%) |
| Kopā | 33 (100,0%) | 33 (100,0%) | 66 (100,0%) |

Progesterona un estrogēnu receptoru ekspresija audzēja audos tika noteikta 63 pacientēm (95,5% gadījumu). Abās pētījuma grupās estrogēnu receptoru ekspresija (ER+) tika novērota 77,3%, bet progesterona receptoru (PR+) – 72,7% gadījumu (10., 11. tabula). Netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp estrogēnu un progesterona receptoru ekspresiju pētījuma grupās ($p = 0,952$ un $p = 0,825$ attiecīgi).

10. tabula**Estrogēnu receptoru ekspresija audzēja audos atkarībā no pētījuma grupas**

| Estrogēnu receptoru ekspresija | Pacienšu skaits | | Abās pētījuma grupās, n (%) |
|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Saudzējošā staru terapija, n (%) | Standarta staru terapija, n (%) | |
| Nav noteikta | 1 (3,0%) | 2 (6,1%) | 3 (4,5%) |
| Negatīva | 6 (18,2%) | 6 (18,2%) | 12 (18,2%) |
| Pozitīva | 26 (78,8%) | 25 (75,8%) | 51 (77,3%) |
| Kopā | 33 (100,0%) | 33 (100,0%) | 66 (100,0%) |

11. tabula**Progesterona receptoru ekspresija audzēja audos atkarībā no pētījuma grupas**

| Progesterona receptora ekspresija | Pacienšu skaits | | Abās pētījuma grupās, n (%) |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Saudzējošā staru terapija, n (%) | Standarta staru terapija, n (%) | |
| Nav noteikta | 1 (3,0%) | 2 (6,1%) | 3 (4,5%) |
| Negatīva | 8 (24,2%) | 7 (21,2%) | 15 (22,7%) |
| Pozitīva | 24 (72,7%) | 24 (72,7%) | 48 (72,7%) |
| Kopā | 33 (100,0%) | 33 (100,0%) | 66 (100,0%) |

HER2 olbaltuma ekspresija audzēja audos tika noteikta 62 pacientēm (93,9% gadījumu). Abās pētījumā grupās HER2 pārekspresija (3+ HER2 pozitīvs) tika novērota 12,1% gadījumu (12. tabula). Netika atrasta statistiski ticama atšķirība HER2 receptoru ekspresijā starp pētījuma grupām ($p = 0,110$).

12. tabula**HER2 olbaltuma ekspresija audzēja audos atkarībā no pētījuma grupas**

| HER2 ekspresija | Pacienšu skaits | | Abās pētījuma grupās, n (%) |
|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Saudzējošā staru terapija, n (%) | Standarta staru terapija, n (%) | |
| Nav noteikta | 3 (9,1%) | 1 (3,0%) | 4 (6,1%) |
| Negatīva | 24 (72,7%) | 30 (90,9%) | 54 (81,8%) |
| Pozitīva | 6 (18,2%) | 2 (6,1%) | 8 (12,1%) |
| Kopā | 33 (100,0%) | 33 (100,0%) | 66 (100,0%) |

Salīdzinājums pēc saņemtās sistēmiskās terapijas

Abās pētījuma grupās 53,0% pacientu saņēma adjuvanto ķīmijterapiju (13. tabula). Saudzējošās staru terapijas grupā biežāk tika pielietota ķīmijterapija nekā standarta staru terapijas grupā: 63,6% un 42,4% attiecīgi. Tomēr atšķirība nav statistiski ticama ($p = 0,087$).

13. tabula**Ķīmijterapijas pielietošana pētījuma grupās**

| Ķīmijterapija | Pacienšu skaits | | Abās pētījuma grupās, n (%) |
|----------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Saudzējošā staru terapija, n (%) | Standarta staru terapija, n (%) | |
| Nav pielietota | 12 (36,4%) | 19 (57,6%) | 31 (47,0%) |
| Ir pielietota | 21 (63,6%) | 14 (42,4%) | 35 (53,0%) |
| Kopā | 33 (100,0%) | 33 (100,0%) | 66 (100,0%) |

Adjuvantā endokrīnā terapija tika pielietota 63,6% gadījumu abās pētījuma grupās (14. tabula). Saudzējošās staru terapijas grupā retāk tika pielietota endokrīnā terapija nekā standarta staru terapijas grupā: 54,5% un 72,7% attiecīgi. Tomēr atšķirība nav statistiski ticama ($p = 0,129$).

14. tabula**Endokrīnās terapijas pielietošana pētījuma grupās**

| Endokrīnā terapija | Pacienšu skaits | | Abās pētījuma grupās, n (%) |
|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | Saudzējošā staru terapija, n (%) | Standarta staru terapija, n (%) | |
| Nav pielietota | 15 (45,5%) | 9 (27,3%) | 24 (36,4%) |
| Ir pielietota | 18 (54,5%) | 24 (72,7%) | 42 (63,6%) |
| Kopā | 33 (100,0%) | 33 (100,0%) | 66 (100,0%) |

Salīdzinājums pēc laika intervāla starp operāciju un staru terapijas uzsākšanu

Netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp grupām laika intervālā starp operāciju un staru terapijas uzsākšanu (15. tabula) ($p = 0,339$).

Multivariantās analīzes rezultātā, tika atrasta šī parametra saistība vienīgi ar ķīmijterapijas pielietošanu pacientēs ārstēšanai ($p < 0,001$). Abās pētījuma grupās kopā, pacientēm, kuras saņēma ķīmijterapiju, laika intervāls starp operāciju un staru terapijas uzsākšanu bija 29,2, kuras nesaņēma – 8,4 nedēļas.

15. tabula**Laika intervāls starp operāciju un staru terapijas uzsākšanu pētījuma grupās**

| Pētījuma grupa | Intervāls starp operāciju un staru terapiju (nedēļas) | | |
|---------------------------|---|---------|------|
| | vidējais | robežas | SN |
| Saudzējošā staru terapija | 21,0 | 2 – 43 | 11,9 |
| Standarta staru terapija | 17,8 | 3 – 43 | 12,7 |
| Abās pētījuma grupās | 19,4 | 2 – 43 | 12,3 |

Novērošanas rezultāti

Saudzējošās staru terapijas grupā vidējais novērošanas ilgums bija 54,9 nedēļas un 52,5 nedēļas standarta staru terapijas grupā (16. tabula). Netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp grupām novērošanas laika periodā (16. tabula) ($p = 0,581$).

16. tabula**Novērošanas laiks pēc staru terapijas pabeigšanas pētījuma grupās**

| Pētījuma grupa | Novērošanas laiks (nedēļas) | | |
|---------------------------|-----------------------------|---------|------|
| | vidējais | robežas | SN |
| Saudzējošā staru terapija | 54,89 | 0 – 104 | 35,1 |
| Standarta staru terapija | 52,48 | 0 – 91 | 27,9 |
| Abās pētījuma grupās | 53,69 | 0 – 104 | 31,5 |

Visām 66 pacientēm tika novērotas akūtas ādas reakcijas, kas bija I – II pakāpes pēc RTOG kritērija. Vēlīnas staru terapijas komplikācijas ādā pēc onkologa objektīvas apskates datiem netika atzīmētas.

Pēc klīniskiem datiem novērošanas laikā nevienai pacientei abās pētījuma grupās netika novērotas klīniskā pneimonīta ainas. Pēc staru terapijas pabeigšanas 42 pacientēm pēc 6 mēnešiem, tika veikts plaušu rentgenoloģiskais izmeklējums, kura laikā netika konstatētas plaušu staru terapijas komplikācijas. Plaušu fibroze netika konstatēta nevienai pacientei.

Akūtas, kā arī vēlīnas sirds komplikācijas netika novērotas nevienai pacientei.

Lokālais recidīvs novērošanas laikā netika konstatēts nevienai pacientei.

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti

Klīnisko parametru analīzes rezultāti sirdij

17. tabulā ir parādīti staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti sirdij abās pētījuma grupās. Visi klīniski nozīmīgie jonizējošā starojuma dozas sadalījuma parametri bija statistiski ticami mazāki saudzējošās staru terapijas grupā. Relatīvais sirds apjoms, kas saņēma klīniski nozīmīgu jonizējošā starojuma dozu, saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu, samazinājās vismaz par 60%. Saudzējošās staru terapijas grupā bija statistiski ticami mazāka maksimālā un vidējā doza sirdij, tā samazinājās par 38% un 54%, attiecīgi ($p < 0,001$ un $p < 0,001$ attiecīgi).

17. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti sirdij abās pētījuma grupās

| Parametrs | Pētījuma grupa | | | | | | Vidējā parametra izmaiņas | p |
|-------------------------|---------------------------|------|-----------|--------------------------|-----|-----------|---------------------------|---------|
| | Saudzējošā staru terapija | | | Standarta staru terapija | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| V _{20Gy} (%) | 1,4 | 2,8 | 0,0-12,3 | 5,7 | 3,3 | 0,0-12,8 | -76% | < 0,001 |
| V _{30Gy} (%) | 1,0 | 2,3 | 0,0-10,4 | 4,4 | 2,9 | 0,0-11,1 | -78% | < 0,001 |
| V _{40Gy} (%) | 0,7 | 1,9 | 0,0-8,5 | 3,2 | 2,4 | 0,0-9,0 | -77% | < 0,001 |
| V _{47,5Gy} (%) | 0,3 | 1,0 | 0,0-5,7 | 0,8 | 0,9 | 0,0-3,9 | -60% | < 0,001 |
| D _{max} (Gy) | 30,2 | 18,8 | 2,7-52,5 | 48,6 | 3,5 | 30,5-51,0 | -38% | < 0,001 |
| D _{mean} (Gy) | 2,1 | 1,7 | 0,8-8,0 | 4,5 | 1,5 | 1,7-7,7 | -54% | < 0,001 |

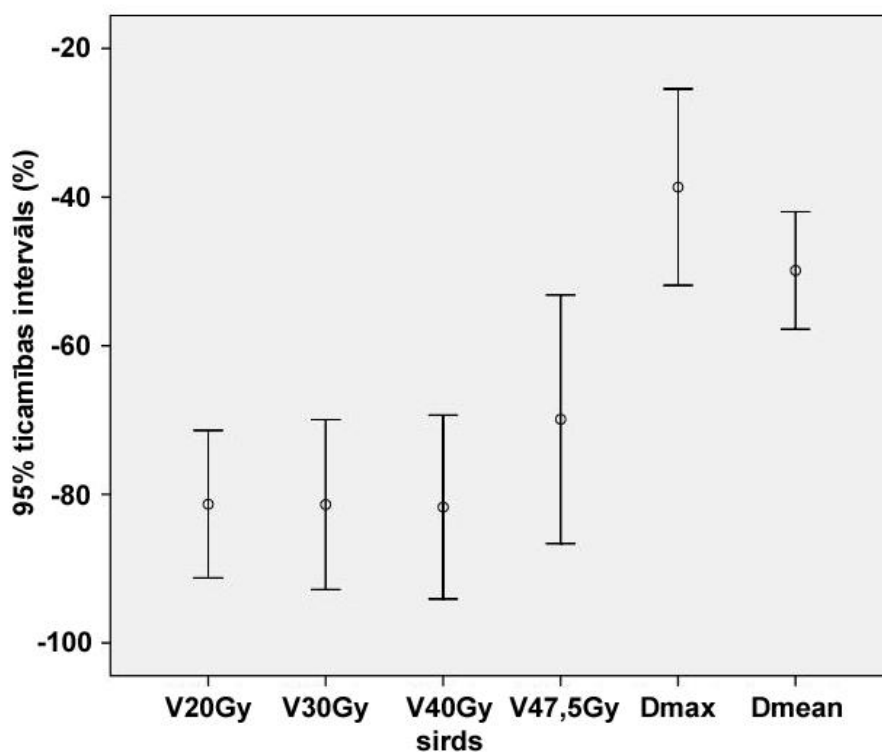
Saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinot klīniskos parametrus staru terapijas plāniem, ko izveidoja izmantojot DT sērijas uzņemtas pie dziļas ieelpas un pie brīvas elpošanas, tika konstatēts statistiski ticams samazinājums visiem izskatītajiem parametriem (18. tabula).

Katra parametra izmaiņu vidējā vērtība ar 95% ticamības intervālu ir parādīta 26. attēlā. Visām pacientēm, pielietojot staru terapiju ar apstarošanu dziļā ieelpā, tika sasniegta klīniski nozīmīga dozu sadalījuma parametru samazināšana salīdzinājumā ar apstarošanu pie brīvas elpošanas.

18. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti sirdij saudzējošās staru terapijas grupā dziļas ieelpas un brīvas elpošanas plāniem

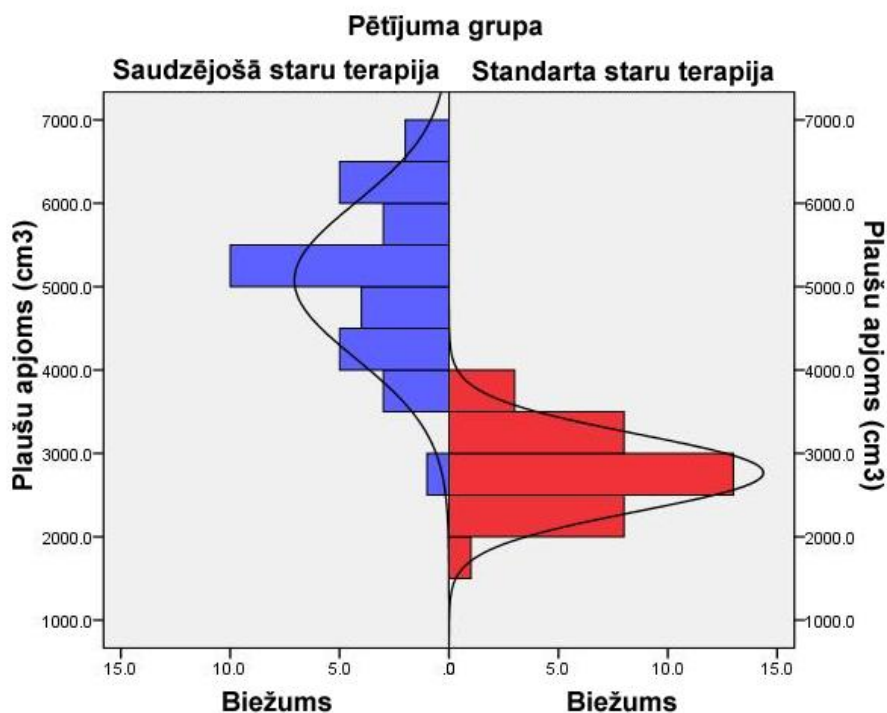
| Parametrs | Saudzējošās staru terapijas grupa | | | | | | Parametra vidējās izmaiņas | p |
|-------------------------|-----------------------------------|------|-----------|------------------------|-----|-------------|----------------------------|---------|
| | dziļas ieelpas plāni | | | brīvas elpošanas plāni | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| V _{20Gy} (%) | 1,4 | 2,8 | 0,0-12,3 | 6,2 | 5,7 | 0,0-22,8 | -81% | < 0,001 |
| V _{30Gy} (%) | 1,0 | 2,3 | 0,0-10,4 | 4,9 | 4,8 | 0,0-19,7 | -81% | < 0,001 |
| V _{40Gy} (%) | 0,7 | 1,9 | 0,0-8,5 | 3,6 | 3,9 | 0,0-17,4 | -82% | < 0,001 |
| V _{47,5Gy} (%) | 0,3 | 1,0 | 0,0-5,7 | 1,5 | 2,5 | 0,0 – 13,1 | -70% | < 0,001 |
| D _{max} (Gy) | 30,2 | 18,8 | 2,7-52,5 | 49,3 | 5,5 | 23,6 – 53,4 | -39% | < 0,001 |
| D _{mean} (Gy) | 2,1 | 1,7 | 0,8-8,0 | 4,4 | 2,6 | 1,6 – 12,2 | -50% | < 0,001 |



26. attēls. Sirds klīnisko parametru izmaiņu vidējā vērtība saudzējošās staru terapijas grupā ar uzrādīto 95% ticamības intervālu

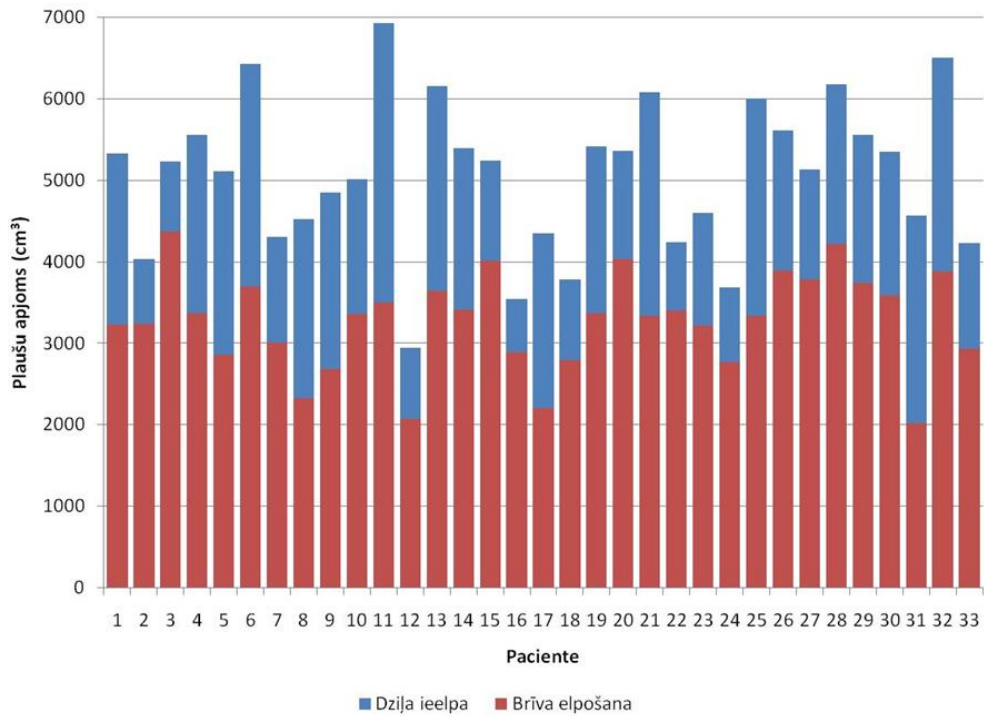
Klinisko parametru analīzes rezultāti plaušām

27. attēlā ir parādīta abu pētījuma grupu kopējā plaušu apjoma histogramma. Vidējais plaušu apjoms saudzējošās staru terapijas grupā bija lielāks par 83%, salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu. Šī atšķirība bija statistiski ticama ($p < 0,00001$).

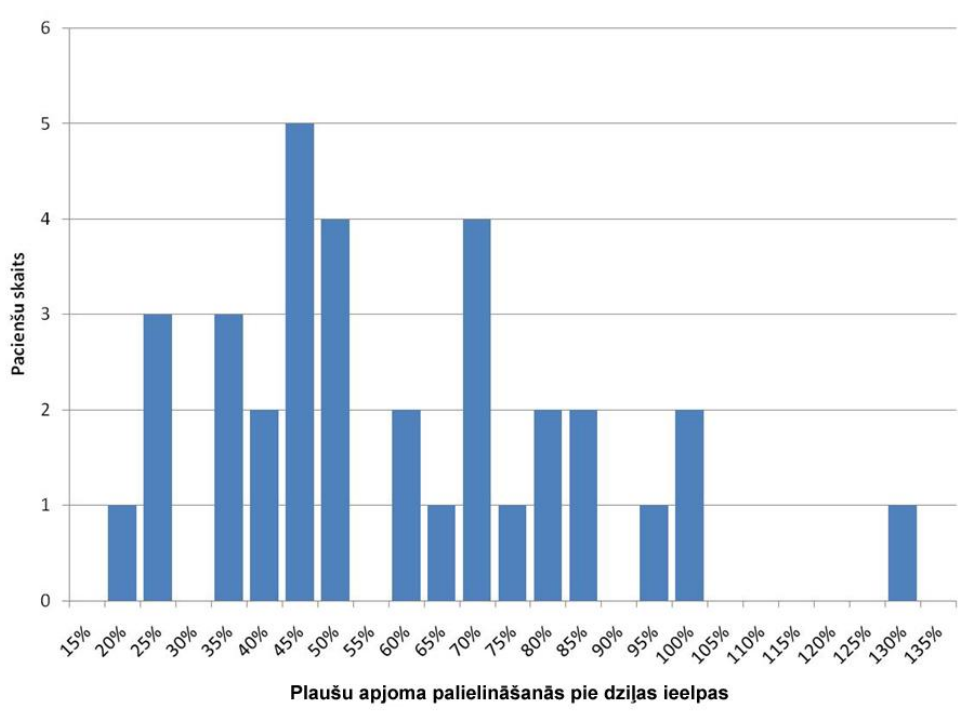


27. attēls. Plaušu apjoma histogramma pētījuma grupās

28. attēlā ir parādīts kopējais plaušu apjoms saudzējošās staru terapijas grupas staru terapijas plāniem, kuri izveidoti izmantojot dziļas ieelpas un brīvas elpošanas DT sērijas. Katrai pacieni tika konstatēta plaušu apjoma palielināšanās. Pie dziļas ieelpas plaušu apjoms palielinājās vidēji par 56%, salīdzinot ar brīvās elpošanas DT sēriju, (29. attēls). Šīs izmaiņas bija statistiski ticamas ($p < 0,001$).



28. attēls. Plaušu apjoms saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm dziļas ieelpas un brīvas elpošanas DT sērijās



29. attēls. Plaušu apjoma palielināšanās histogramma saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinot brīvas elpošanas un dziļas ieelpas DT sērijās

19. tabulā ir parādīti staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti kreisajai plaušai abās pētījuma grupās. Statistiski ticamas atšķirības starp pētījuma grupām tika atrastas sekojošos parametros: relatīvais kreisās plaušas apjoms, kas saņēma jonizējošā starojuma dozu lielāku vai vienādu ar 30 Gy; relatīvais kreisās plaušas apjoms, kas saņēma jonizējošā starojuma dozu lielāku vai vienādu ar 40 Gy; maksimālā doza kreisajā plaušā; vidēja doza kreisajā plaušā. Saudzējošās staru terapijas grupā bija statistiski ticami par 21% mazāka vidējā doza kreisajā plaušā ($p = 0,006$), bet maksimālā doza palielinājās par 3% ($p < 0,001$). Relatīvais kreisās plaušas apjoms, kas saņēma jonizējošā starojuma dozu lielāku vai vienādu ar 40 Gy, saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu, samazinājās par 82% ($p < 0,001$). Savukārt, relatīvais kreisās plaušas apjoms, kas saņēma jonizējošā starojuma dozu lielāku vai vienādu ar 30 Gy, saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu, palielinājās par 27% ($p = 0,002$).

19. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti kreisajai plaušai abās pētījumā grupās

| Parametrs | Pētījuma grupa | | | | | | Vidējā parametra izmaiņas | p |
|-------------------------|---------------------------|-----|-----------|--------------------------|------|-----------|---------------------------|---------|
| | Saudzējošā staru terapija | | | Standarta staru terapija | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| V _{20Gy} (%) | 11,0 | 3,6 | 5,0-18,3 | 9,2 | 4,4 | 0,2-18,0 | 20% | 0,119 |
| V _{30Gy} (%) | 9,7 | 3,4 | 4,1-16,8 | 7,6 | 8,3 | 0,0-49,8 | 27% | 0,002 |
| V _{40Gy} (%) | 8,4 | 3,1 | 3,2-15,1 | 47,1 | 14,6 | 0,8-53,7 | -82% | < 0,001 |
| V _{47,5Gy} (%) | 6,4 | 2,7 | 1,8-12,3 | 8,5 | 8,0 | 0,0-49,8 | -25% | 0,102 |
| D _{max} (Gy) | 53,0 | 1,2 | 50,9-55,5 | 51,7 | 1,6 | 45,6-53,7 | 3% | 0,001 |
| D _{mean} (Gy) | 6,2 | 2,1 | 0,6-10,2 | 7,8 | 2,4 | 2,0-12,8 | -21% | 0,006 |

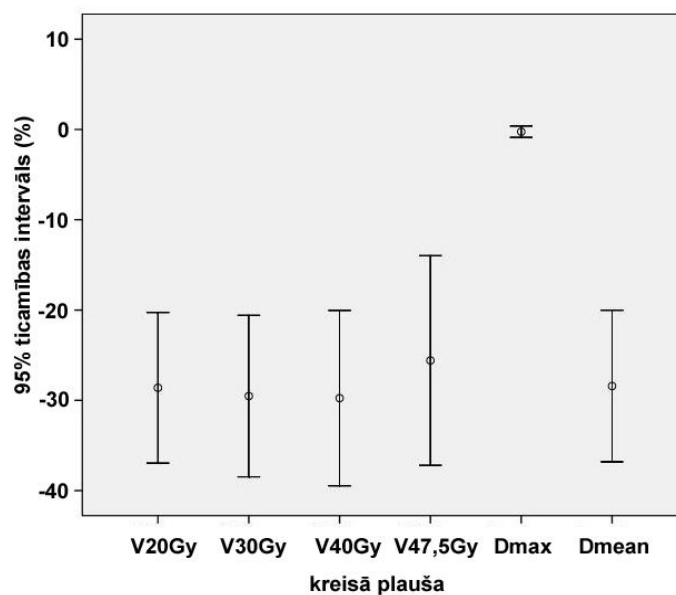
Saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinot klīniskos parametrus staru terapijas plāniem, izveidotiem, izmantojot DT sērijas uzņemtas pie dziļas ieelpas un pie brīvas elpošanas, tika konstatēta statistiski ticams samazinājums visiem izvērtētajiem kreisās plaušas parametriem, izņemot maksimālo dozas vērtību, kas palika nemainīga (20. tabula).

20. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti kreisajai plaušai saudzējošās staru terapijas grupā dziļas ieelpas un brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Saudzējošās staru terapijas grupa | | | | | | Parametra vidējais izmaiņas | p |
|-------------------------|-----------------------------------|-----|-----------|------------------------|-----|-----------|-----------------------------|---------|
| | dziļas ieelpas plāni | | | brīvas elpošanas plāni | | | | |
| | Vidēja vērtība | SN | Intervāls | Vidēja vērtība | SN | Intervāls | | |
| V _{20Gy} (%) | 11,0 | 3,6 | 5,0-18,3 | 16,0 | 4,0 | 7,9-23,9 | -29% | < 0,001 |
| V _{30Gy} (%) | 9,7 | 3,4 | 4,1-16,8 | 14,3 | 3,7 | 6,8-21,9 | -30% | < 0,001 |
| V _{40Gy} (%) | 8,4 | 3,1 | 3,2-15,1 | 12,4 | 3,5 | 5,8-19,8 | -30% | < 0,001 |
| V _{47,5Gy} (%) | 6,4 | 2,7 | 1,8-12,3 | 9,2 | 3,4 | 3,2-17,0 | -26% | < 0,001 |
| D _{max} (Gy) | 53,0 | 1,2 | 50,9-55,5 | 53,1 | 1,4 | 50,7-55,9 | 0% | 0,642 |
| D _{mean} (Gy) | 6,2 | 2,1 | 0,6-10,2 | 8,8 | 2,0 | 4,8-12,9 | -28% | < 0,001 |

Katra parametra izmaiņu vidējā vērtība ar 95% ticamības intervālu ir parādīta 30. attēlā. Visām pacientēm, pielietojot staru terapiju ar apstarošanu dziļā ieelpā, tika sasniegta klīniski nozīmīga dozu sadalījuma parametru samazināšana salīdzinājumā ar apstarošanu pie brīvas elpošanas.



30. attēls. Kreisās plaušas klīnisko parametru izmaiņu vidējā vērtība saudzējošās staru terapijas grupā ar uzrādīto 95% ticamības intervālu

21. tabulā ir parādīti staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti abās plaušās abās pētījuma grupās. Statistiski ticamas atšķirības starp pētījuma grupām tika atrastas sekojošos parametros: relatīvais plaušu apjoms, kas saņēma jonizējošā starojuma dozu lielāku vai vienādu ar 20 Gy; maksimālā doza plaušās; vidējā doza plaušās. Saudzējošās staru terapijas grupā bija statistiski ticami par 16% mazāka vidējā doza plaušās ($p = 0,019$), bet maksimālā doza palielinājās par 3% ($p < 0,001$). Relatīvais plaušu apjoms, kas saņēma jonizējošā starojuma dozu lielāku vai vienādu ar 20 Gy, saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu, samazinājās par 16% ($p < 0,046$).

21. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti abām plaušām abās pētījuma grupās

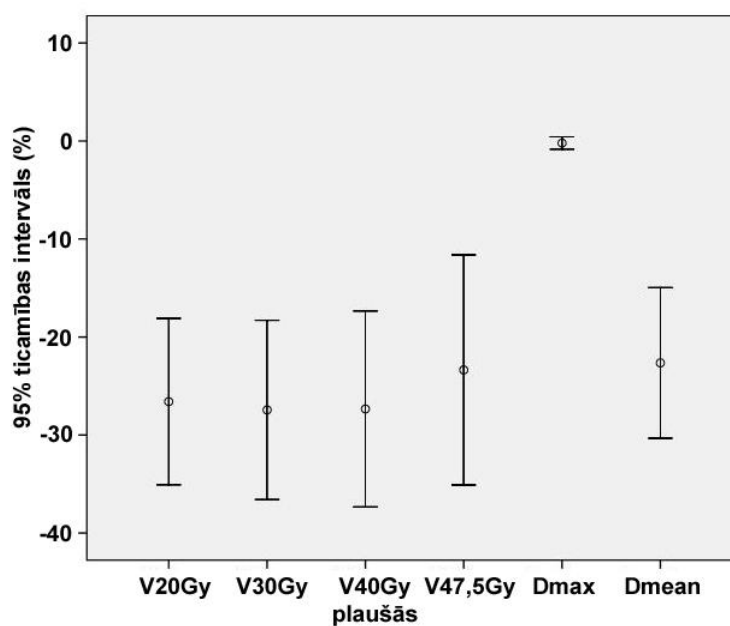
| Parametrs | Pētījuma grupa | | | | | | Vidējā parametra izmaiņas | p |
|-------------------------|---------------------------|-----|-----------|--------------------------|-----|-----------|---------------------------|---------|
| | Saudzējošā staru terapija | | | Standarta staru terapija | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| V _{20Gy} (%) | 5,2 | 1,7 | 2,1-8,8 | 6,2 | 2,3 | 0,7-10,9 | -16% | 0,046 |
| V _{30Gy} (%) | 4,6 | 1,6 | 1,8-8,1 | 5,5 | 2,2 | 0,4-10,0 | -16% | 0,055 |
| V _{40Gy} (%) | 4,0 | 1,5 | 1,4-7,3 | 4,6 | 2,0 | 0,1-9,0 | -14% | 0,108 |
| V _{47,5Gy} (%) | 3,0 | 1,3 | 0,8-5,9 | 3,1 | 1,8 | 0,0-7,5 | -3% | 0,928 |
| D _{max} (Gy) | 53,0 | 1,2 | 50,9-55,5 | 51,7 | 1,6 | 45,6-53,7 | 3% | < 0,001 |
| D _{mean} (Gy) | 3,2 | 0,9 | 1,8-5,2 | 3,8 | 1,1 | 1,2-6,3 | -16% | 0,019 |

Saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinot klīniskos parametrus staru terapijas plāniem, izveidotiem izmantojot DT sērijas uzņemtas pie dziļas ieelpas un pie brīvas elpošanas, tika konstatēts statistiski ticams samazinājums visiem izskatītajiem abu plaušu parametriem, izņemot maksimālās dozas vērtību, kas palika nemainīga (22. tabula).

**Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti abām plaušām
saudzējošās staru terapijas grupā dziļās ieelpas un brīvas elpošanas plāniem**

| Parametrs | Saudzējošās staru terapijas grupa | | | | | | Parametra vidējās izmaiņas | p |
|-------------------------|-----------------------------------|-----|-----------|------------------------|-----|-----------|----------------------------------|---------|
| | dziļās ieelpas plāni | | | brīvas elpošanas plāni | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| V _{20Gy} (%) | 5,2 | 1,7 | 2,1-8,8 | 7,3 | 1,9 | 3,4-11,0 | -27% | < 0,001 |
| V _{30Gy} (%) | 4,6 | 1,6 | 1,8-8,1 | 6,6 | 1,8 | 3,0-10,1 | -27% | < 0,001 |
| V _{40Gy} (%) | 4,0 | 1,5 | 1,4-7,3 | 5,7 | 1,7 | 2,4-9,2 | -27% | < 0,001 |
| V _{47,5Gy} (%) | 3,0 | 1,3 | 0,8-5,9 | 4,2 | 1,6 | 1,5-8,0 | -23% | 0,001 |
| D _{max} (Gy) | 53,0 | 1,2 | 50,9-55,5 | 53,1 | 1,4 | 50,7-55,9 | 0% | 0,707 |
| D _{mean} (Gy) | 3,2 | 0,9 | 1,8-5,2 | 4,3 | 1,0 | 2,3-6,2 | -23% | < 0,001 |

Katra parametra izmaiņu vidējā vērtība ar 95% ticamības intervālu ir parādīta 31. attēlā. Visām pacientēm, pielietojot staru terapiju ar apstarošanu dziļā ieelpā, tika sasniegta klīniski nozīmīga dozu sadalījuma parametru samazināšana salīdzinājumā ar apstarošanu pie brīvas elpošanas.



31. attēls. Plaušu parametru izmaiņu vidējā vērtība saudzējošās staru terapijas grupā ar uzrādīto 95% ticamības intervālu

23. tabulā ir parādīti staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti labajai plaušai abās pētījuma grupās. Visām pacientēm abās grupās labās plaušas apjoms, kas saņēma klīniski nozīmīgu jonizējošā starojuma dozu, bija vienāds ar 0%. Saudzējošās staru terapijas grupā bija statistiski ticami par 15% mazāka vidējā doza labajā plaušā ($p = 0,003$), bet maksimālā doza palielinājās par 480% ($p < 0,001$).

23. tabula

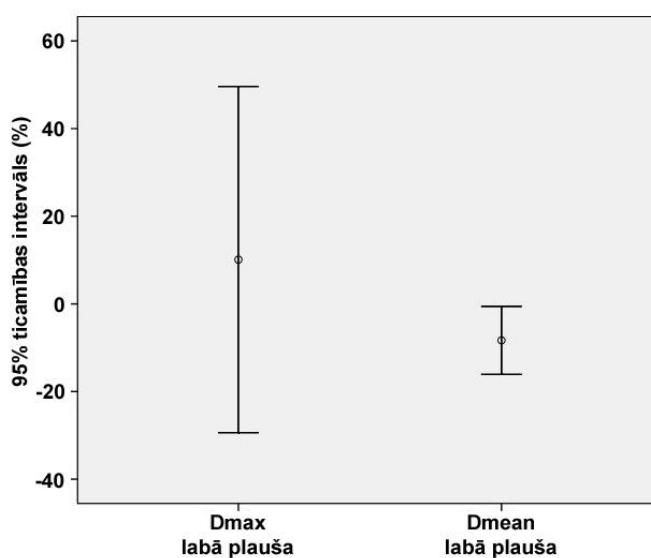
Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti labajai plaušai abās pētījuma grupās

| Parametrs | Pētījuma grupa | | | | | | Vidējā parametra izmaiņas | p |
|------------------------|---------------------------|------|-----------|--------------------------|-----|-----------|---------------------------|---------|
| | Saudzējošā staru terapija | | | Standarta staru terapija | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| D_{\max} (Gy) | 17,1 | 19,5 | 1,9-54,0 | 2,9 | 0,6 | 1,9-4,2 | 480% | < 0,001 |
| D_{mean} (Gy) | 0,4 | 0,1 | 0,2-0,7 | 0,5 | 0,1 | 0,3-0,6 | -15% | 0,003 |

Saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinot klīniskos parametrus dziļas ieelpas un brīvas elpošanas DT sēriju staru terapijas plāniem, tika konstatēts statistiski ticams vidējās dozas labajā plaušā samazinājums par 8% ($p = 0,003$) (24. tabula). Pielietojot staru terapiju ar apstarošanu dziļā ieelpā, palielinājās par 10% dozas maksimums labajā plaušā, tomēr šī parametra izmaiņa nebija statistiski ticama ($p = 0,140$). Abu parametra izmaiņu vidējā vērtība ar 95% ticamības intervālu ir parādīta 32. attēlā.

**Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti labajai plaušai
saudzējošās staru terapijas grupā dziļas ieelpas un brīvas elpošanas plāniem**

| Parametrs | Saudzējošās staru terapijas grupa | | | | | | Parametra vidējās izmaiņas | p |
|------------------------|-----------------------------------|------|-----------|------------------------|------|-----------|----------------------------------|-------|
| | dziļas ieelpas plāni | | | brīvas elpošanas plāni | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| D _{max} (Gy) | 17,1 | 19,5 | 1,9-54,0 | 18,7 | 18,0 | 2,1-53,7 | 10% | 0,140 |
| D _{mean} (Gy) | 0,4 | 0,1 | 0,2-0,7 | 0,5 | 0,1 | 0,3-0,9 | -8% | 0,003 |



32. attēls. Labās plaušas parametru izmaiņu vidējā vērtība saudzējošās staru terapijas grupā, ar uzrādīto 95% ticamības intervālu

Vidējās dozas analīzes rezultāti klīniskā mērķa apjomā

Abās pētījuma grupās tika konstatēts homogēns jonizējošā starojuma dozas sadalījums klīniskā mērķa apjomā. Netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp pētījuma grupām vidējā dozā klīniskā mērķa apjomā (25. tabula) ($p = 0,612$).

25. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti klīniskā mērķa apjomam abās pētījuma grupās

| Parametrs | Pētījuma grupa | | | | | | Vidējā parametra izmaiņas | p |
|------------------------|---------------------------|-----|-----------|--------------------------|-----|-------------|---------------------------|-------|
| | Saudzējošā staru terapija | | | Standarta staru terapija | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| D _{mean} (Gy) | 49,4 | 1,3 | 47,4-51,9 | 49,5 | 1,0 | 47,1 – 51,3 | 0% | 0,612 |

Saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinot klīniskos parametrus dziļas ieelpas un brīvas elpošanas DT sēriju staru terapijas plāniem, netika konstatētas statistiski ticamas izmaiņas vidējā dozā klīniskā mērķa apjomā ($p = 0,381$) (26. tabula).

26. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti klīniskā mērķa apjomam saudzējošās staru terapijas grupā, dziļas ieelpas un brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Saudzējošās staru terapijas grupa | | | | | | Parametra vidējās izmaiņas | p |
|------------------------|-----------------------------------|-----|-----------|------------------------|-----|-----------|----------------------------|-------|
| | dziļas ieelpas plāni | | | brīvas elpošanas plāni | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| D _{mean} (Gy) | 49,4 | 1,3 | 47,4-51,9 | 49,0 | 1,0 | 46,6-51,1 | 1% | 0,381 |

Jonizējošā starojuma dozas maksimālās vērtības pacientu ķermenī analīzes rezultāti

Analizējot jonizējošā starojuma dozas sadalījuma klīniskos parametrus, tika konstatēts, ka visām pacientēm abās pētījuma grupās jonizējošā starojuma dozas maksimums atrodas klīniskā mērķa apjomā. Saudzējošās staru terapijas grupā jonizējošā starojuma dozas maksimālā vērtība bija mazāka par 1%, salīdzinot ar standarta staru terapijas grupu (27. tabula). Tomēr šī starpība nebija statistiski ticama ($p = 0,308$).

27. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti jonizējošā starojuma dozas maksimālai vērtībai abās pētījumā grupās

| Parametrs | Pētījuma grupa | | | | | | Vidējā parametra izmaiņas | p |
|-----------------------|---------------------------|-----|-------------|--------------------------|-----|-------------|---------------------------|-------|
| | Saudzējošā staru terapija | | | Standarta staru terapija | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| D _{max} (Gy) | 54,8 | 1,3 | 52,4 – 57,2 | 55,1 | 1,2 | 52,4 – 58,5 | -1% | 0,308 |

Saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinot klīniskos parametrus dziļas ieelpas un brīvas elpošanas DT sēriju staru terapijas plāniem, tika konstatētas statistiski ticamas izmaiņas jonizējošā starojuma dozas maksimālās vērtības samazināšana par 1% ($p = 0,007$) (26. tabula).

28. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti jonizējošā starojuma dozas maksimālai vērtībai saudzējošās staru terapijas grupā, dziļas ieelpas un brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Saudzējošās staru terapijas grupa | | | | | | Parametra vidējās izmaiņas | p |
|-----------------------|-----------------------------------|-----|-------------|------------------------|-----|-------------|----------------------------|-------|
| | dziļas ieelpas plāni | | | brīvas elpošanas plāni | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| D _{max} (Gy) | 54,8 | 1,3 | 52,4 – 57,2 | 55,2 | 1,2 | 53,1 – 57,4 | -1% | 0,007 |

Radiobioloģiskās modelēšanas rezultāti

Izmantojot datus par jonizējošā starojuma dozas sadalījumu pacientes ķermeņa audos, katrai pacientei abās pētījuma grupās tika veikta radiobioloģiskā modelēšana. Tās rezultātā tika iegūtas stohastisko procesu, ko izraisa jonizējošā starojuma mijiedarbība noteiktā ķermeņa reģionā, attīstības varbūtības skaitliskās vērtības. Modelēšanas rezultātā katram no 99 staru terapijas plāniem tika iegūti sekojošie parametri: audzēja lokālās kontroles varbūtība un vēlino sirds un plaušu staru terapijas komplikāciju attīstības risks.

Audzēja lokālās kontroles varbūtības salīdzinājuma rezultāti

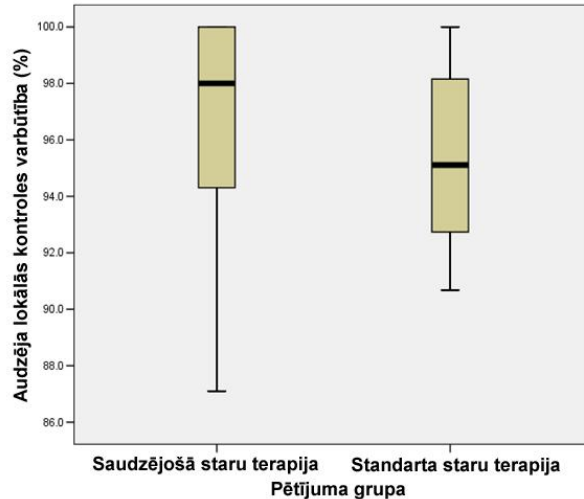
29. tabulā ir parādītas audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības saudzējošās un standarta staru terapijas pētījuma grupās. Saudzējošās staru terapijas grupā audzēja lokālās kontroles varbūtības vidējā vērtība bija lielākā par 1%, salīdzinot ar standarta staru terapijas grupu. Šī starpība bija statistiski ticama ($p = 0,045$).

29. tabula

Audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības saudzējošās un standarta staru terapijas pētījuma grupām

| Parametrs | Pētījuma grupa | | | | | | Vidējā parametra izmaiņas | p |
|-----------|---------------------------|-----|------------|--------------------------|-----|------------|---------------------------|-------|
| | Saudzējošā staru terapija | | | Standarta staru terapija | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| TCP (%) | 96,4 | 4,2 | 87,1-100,0 | 95,3 | 2,9 | 90,7-100,0 | 1% | 0,045 |

Audzēja lokālās kontroles varbūtības biežuma sadalījuma grafiskais attēlojums ir parādīts 33. attēlā. Neskatoties uz lielāko vērtību izkliedi saudzējošās staru terapijas grupā, 50% vērtību atrodas diapazonā 94,0% - 100,0%, kamēr standarta staru terapijas grupā tās ir diapazonā 93,0% – 98,0%. Tas atspoguļo, to ka tikai dažām pacientēm saudzējošās staru terapijas grupā tika konstatētas audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības mazākas par 94,0%, kamēr standarta staru terapijas grupā tikai dažām pacientēm audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtība sasniedza 100,0%.



33. attēls. Audzēja lokālās kontroles varbūtības biežuma sadalījums saudzējošās un standarta staru terapijas pētījuma grupās

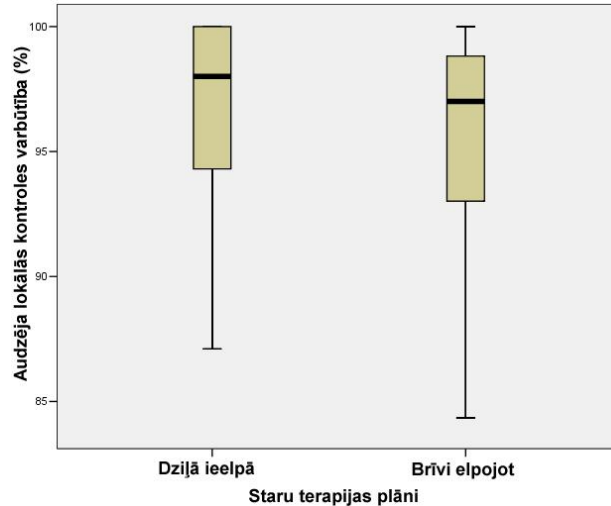
Saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinot audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības dziļas ieelpas un brīvas elpošanas DT sēriju plāniem, netika konstatētas statistiski ticamas audzēja lokālās kontroles izmaiņas ($p = 0,865$) (30. tabula).

30. tabula

Audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības saudzējošās staru terapijas grupā dziļas ieelpas un brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Saudzējošās staru terapijas grupa | | | | | | Parametra vidējās izmaiņas | p |
|-----------|-----------------------------------|-----|------------|------------------------|-----|------------|----------------------------|-------|
| | dziļas ieelpas plāni | | | brīvas elpošanas plāni | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| TCP (%) | 96,4 | 4,2 | 87,1-100,0 | 95,7 | 3,7 | 84,3-100,0 | 1% | 0,865 |

Audzēja lokālās kontroles varbūtības biežuma sadalījuma saudzējošās staru terapijas grupā grafiskais attēlojums ir parādīts 34. attēlā. Dziļas ieelpas DT sēriju plāniem ir mazāka vērtību izkliede, 50% vērtību atrodas diapazonā 94,0% - 100,0%, kamēr brīvas elpošanas DT sēriju plāniem tās ir diapazonā 93,0% – 98,0%. Tas atspoguļo to, ka tikai dažos gadījumos dziļas ieelpas plāniem tika konstatētas audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības mazākas par 94,0%, bet brīvas elpošanas plāniem tikai dažos gadījumos audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtība sasniedza 100,0%.



34. attēls. Audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības saudzējošās staru terapijas grupas plāniem dziļā ieelpā un brīvi elpojot

Sirds un plaušu vēlino staru terapijas komplikāciju attīstības riska salīdzinājuma rezultāti

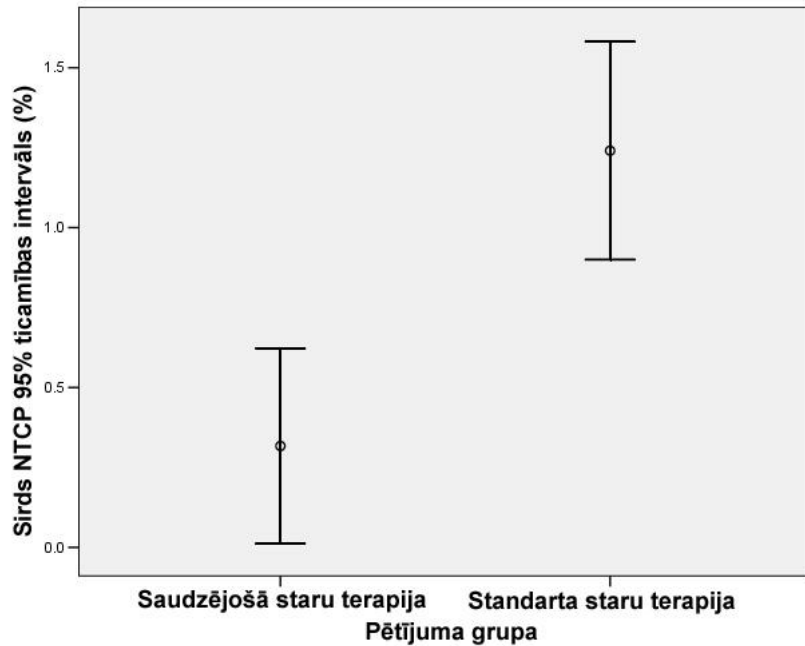
31. tabulā ir parādītas veselo audu komplikāciju attīstības riska vērtības sirdij un plaušām saudzējošās un standarta staru terapijas pētījuma grupām.

Vidējā NTCP vērtība sirdij saudzējošās staru terapijas grupā bija 0,3% un standarta staru terapijas grupā 1,2%. Šī starpība bija statistiski ticama ($p < 0,001$). NTCP samazināšanās saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu, bija 74%. Pētījuma grupu sirds NTCP vidējās vērtības ar 95% ticamības intervālu ir parādītas 35. attēlā.

31. tabula

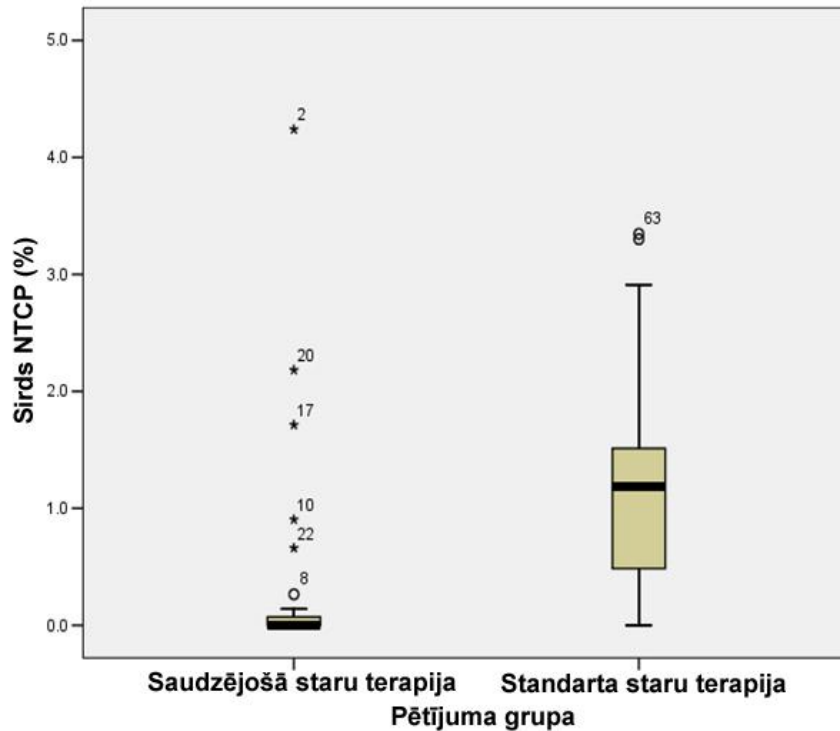
Veselo audu komplikāciju attīstības riska (NTCP) vērtības sirdij un plaušām saudzējošās un standarta staru terapijas pētījuma grupām

| Parametrs | Pētījuma grupa | | | | | | Vidējā parametra izmaiņas | p |
|-----------------|---------------------------|-----|-----------|--------------------------|-----|-----------|---------------------------|---------|
| | Saudzējošā staru terapija | | | Standarta staru terapija | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| NTCP sirds, % | 0,3 | 0,9 | 0,0-4,2 | 1,2 | 1,0 | 0,0-3,3 | -74% | < 0,001 |
| NTCP plaušas, % | 0,4 | 0,4 | 0,0-1,6 | 0,8 | 0,8 | 0,0-3,4 | -49% | 0,019 |



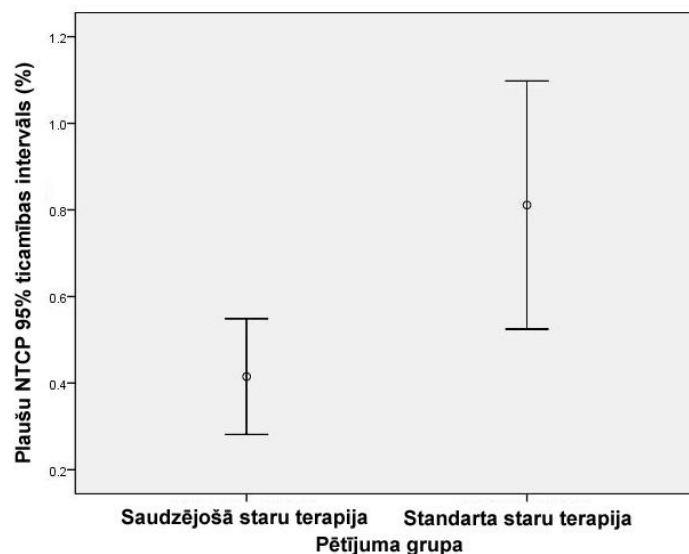
35. attēls. Pētījuma grupu veselo audu komplikāciju attīstības riska vidējās vērtības sirdij ar 95% ticamības intervālu

Sirdij veselo audu komplikāciju attīstības riska biežuma sadalījuma pētījuma grupās grafiskais attēlojums ir parādīts 36. attēlā. Saudzējošās staru terapijas grupā ir mazāka vērtību izkliede, 50% datu atrodas vērtību diapazonā 0,0 – 0,1%, kamēr standarta terapijas grupā tās ir diapazonā 0,5% – 1,5%. Saudzējošās staru terapijas grupā vienas pacientes NTCP vērtība pārsniedza maksimālo NTCP vērtību standarta staru terapijas grupā. 5 pacientēm saudzējošās staru terapijas grupā NTCP vērtības būtiski atšķiras no biežāk sastopamām vērtībām.



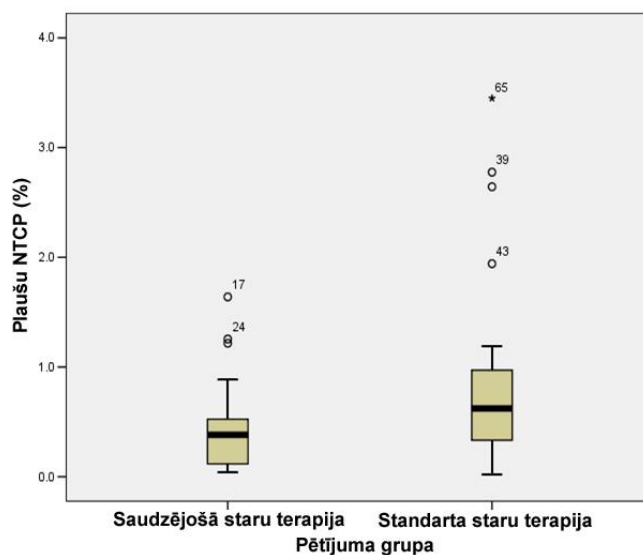
36. attēls. Sirds komplikāciju attīstības riska biežuma sadalījums abās pētījuma grupās

Vidējā NTCP vērtība plaušām saudzējošās staru terapijas grupā bija 0,4% un standarta staru terapijas grupā 0,8%. Šī starpība bija statistiski ticama ($p < 0,019$). NTCP vērtību samazināšana saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu, bija 49%. Pētījuma grupu plaušu NTCP vidējās vērtības ar 95% ticamības intervālu ir parādītas 37. attēlā.



37. attēls. Pētījuma grupu veselo audu komplikāciju attīstības riska vidējās vērtības plaušām ar 95% ticamības intervālu

Veselo audu komplikāciju attīstības riska plaušām biežuma sadalījuma pētījuma grupās grafiskais attēlojums ir parādīts 38. attēlā. Saudzējošās staru terapijas grupā ir mazāka vērtību izkliede, 50% vērtību atrodas diapazonā 0,1 – 0,5%, bet standarta terapijas grupā tās ir diapazonā 0,3% – 1,0%. 1 pacientei standarta staru terapijas grupā NTCP vērtība būtiski atšķiras no biežāk sastopamām vērtībām.



38. attēls. Plaušu komplikāciju attīstības riska biežuma sadalījums abās pētījuma grupās

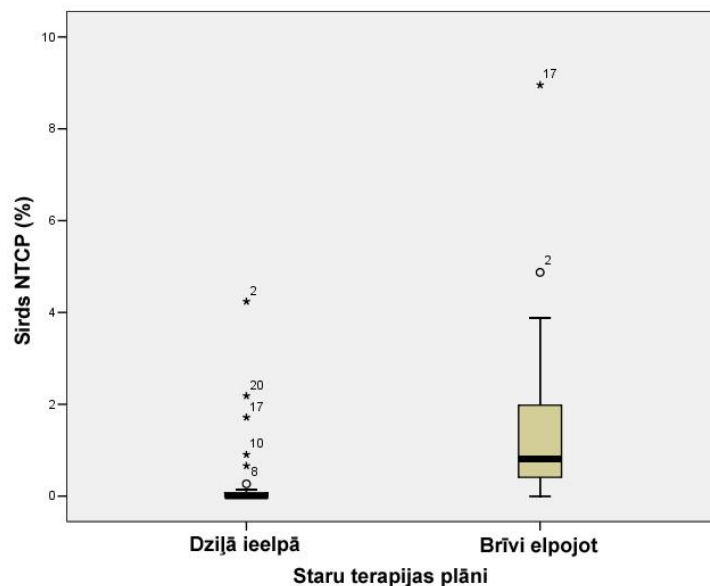
Veselo audu komplikāciju attīstības riska vērtības saudzējošās staru terapijas grupā audzēja plāniem, izveidotiem izmantojot DT sērijas, kas uzņemtas pie dziļas ieelpas un pie brīvas elpošanas ir parādītas 32. tabulā. Tika konstatēta statistiski ticama sirds NTCP vērtību samazināšana par 79% ($p < 0,001$) un plaušu NTCP vērtību samazināšana par 44% ($p < 0,001$) pielietojot apstarošanas sinhronizāciju dziļas ieelpas elpošanas cikla fāzē.

32. tabula

Veselo audu komplikāciju attīstības riska vērtības saudzējošās staru terapijas grupā dziļas ieelpas un brīvas elpošanas plāniem

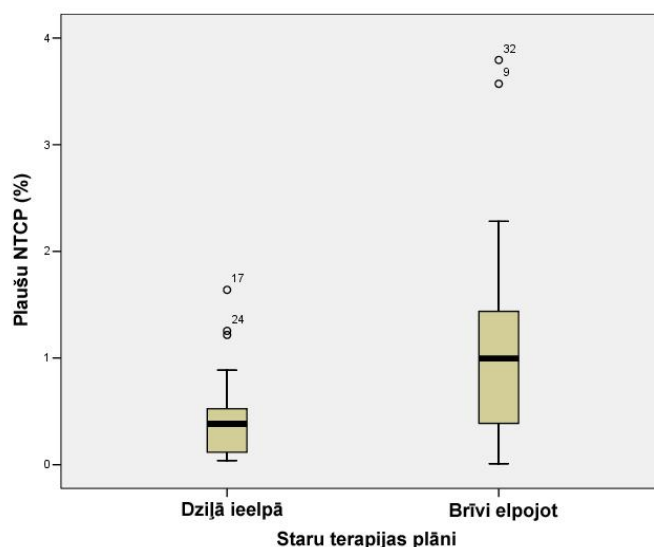
| Parametrs | Saudzējošās staru terapijas grupa | | | | | | Parametra vidējās izmaiņas | p |
|------------------|-----------------------------------|-----|-----------|------------------------|-----|-----------|----------------------------|---------|
| | dziļas ieelpas plāni | | | brīvas elpošanas plāni | | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | | |
| NTCP sirds (%) | 0,3 | 0,9 | 0,0-4,2 | 1,5 | 1,8 | 0,0-9,0 | -79% | < 0,001 |
| NTCP plaušas (%) | 0,4 | 0,4 | 0,0-1,6 | 1,1 | 0,9 | 0,0-3,8 | -44% | < 0,001 |

Veselo audu komplikāciju attīstības riska sirdij biežuma sadalījuma saudzējošās staru terapijas grupā grafiskais attēlojums ir parādīts 39. attēlā. Dziļas ieelpas DT sēriju plāniem ir mazāka vērtību izkliede, 50% datu atrodas vērtību diapazonā 0,0 – 0,1%, kamēr brīvas elpošanas DT sēriju plāniem tās ir diapazonā 0,4% – 2,0%. 5 dziļas ieelpas DT sēriju plāniem un 1 brīvas elpošanas DT sēriju plānam NTCP vērtība būtiski atšķiras no biežāk sastopamām vērtībām.



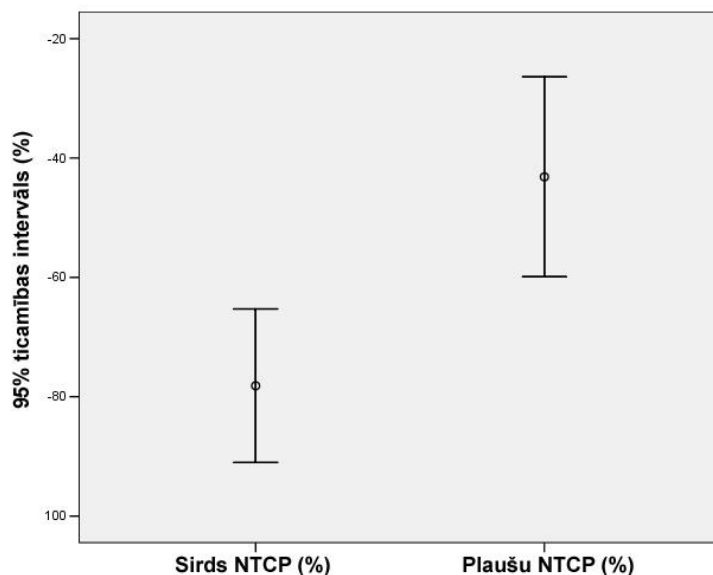
39. attēls. Sirds komplikāciju attīstības riska biežuma sadalījums saudzējošās staru terapijas grupas plāniem dziļā ieelpā un brīvi elpojot

Veselo audu komplikāciju attīstības riska plaušām biežuma sadalījuma saudzējošās staru terapijas grupā grafiskais attēlojums ir parādīts 40. attēlā. Dziļas ieelpas DT sēriju plāniem ir mazāka vērtību izkliede, 50% datu atrodas vērtību diapazonā 0,1 – 0,5%, kamēr brīvas elpošanas DT sēriju plāniem tās ir diapazonā 0,4% – 1,4%.



40. attēls. Plaušu komplikāciju attīstības riska biežuma sadalījums saudzējošās staru terapijas grupas plāniem dziļā ieelpā un brīvi elpojot

Sirds un plaušu komplikāciju attīstības riska izmaiņas saudzējošās staru terapijas grupas plāniem dziļā ieelpā un brīvi elpojot ar 95% ticamības intervālu ir parādītas 41. attēlā.



41. attēls. NTCP parametru izmaiņas saudzējošās staru terapijas grupas plāniem dziļā ieelpā un brīvi elpojot

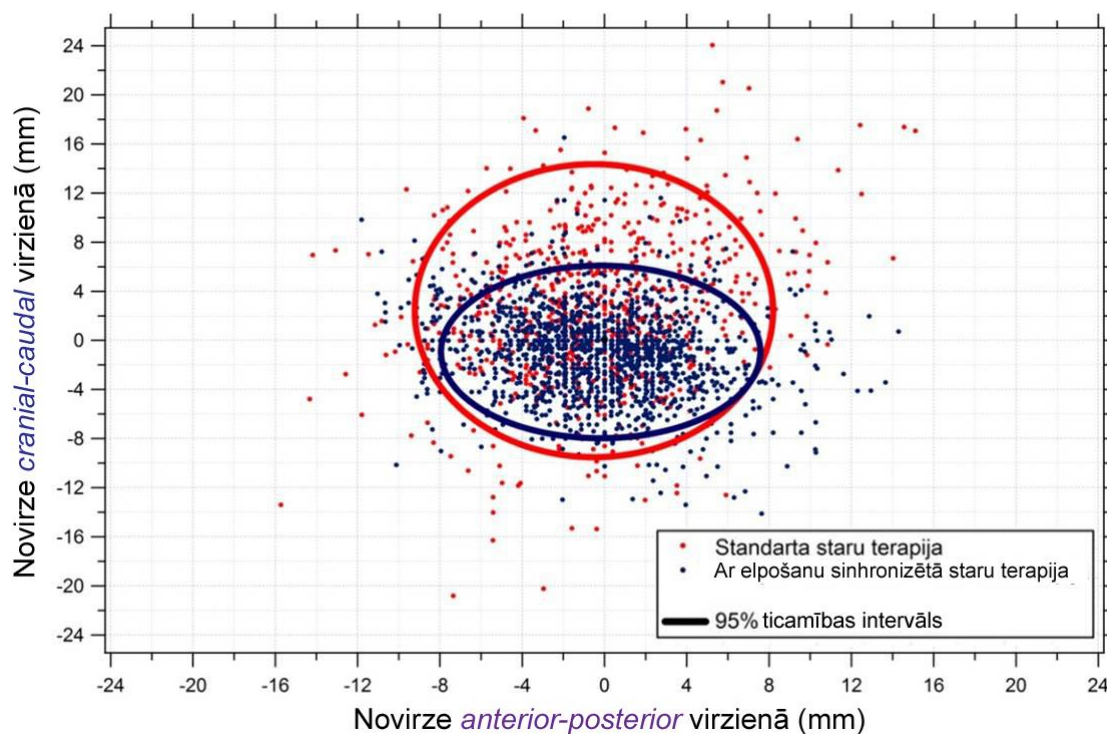
Jonizējošā starojuma piegādes precizitātes novērtēšana un drošības robežas noteikšana

Abās pētījuma grupās tika iegūti 2338 staru terapijas lauku attēli (33. tabula). No tiem saudzējošās staru terapijas grupā 1540 attēli un standarta staru terapijas grupā 798 attēli. Saudzējošās staru terapijas grupā vidēji katrai pacientei tika analizēti 47 attēli, un standarta staru terapijas grupā 24 attēli. Vidējais attēlu skaits katrā staru terapijas frakcijā bija 1,9 un 1,0 saudzējošās staru terapijas grupā un standarta staru terapijas grupā attiecīgi. 33. tabulā ir parādītas pacientu pozīcijas vidējās novirzes staru terapijas laikā abās pētījuma grupās AP un CC virzienos, kā arī to vērtību intervāls.

Vidējās pacienšu pozicionēšanas kļūdas staru terapijas kursa laikā

| Pētījuma grupa | Lauku attēlu skaits grupā | Lauku attēlu vidējais skaits vienā frakcijā | Vidējā novirze grupā AP virzienā (mm) | Intervāls (mm) | Vidējā novirze grupā CC virzienā (mm) | Intervāls (mm) |
|-----------------------------|---------------------------|---|---------------------------------------|----------------|---------------------------------------|----------------|
| Saudzējošās staru terapijas | 1540 | 1,9 | -0,4 | -11,8-14,3 | -0,8 | -14,1-16,5 |
| Standarta staru terapijas | 798 | 1,0 | -0,7 | -15,7-15,1 | 2,5 | -20,8-24,1 |

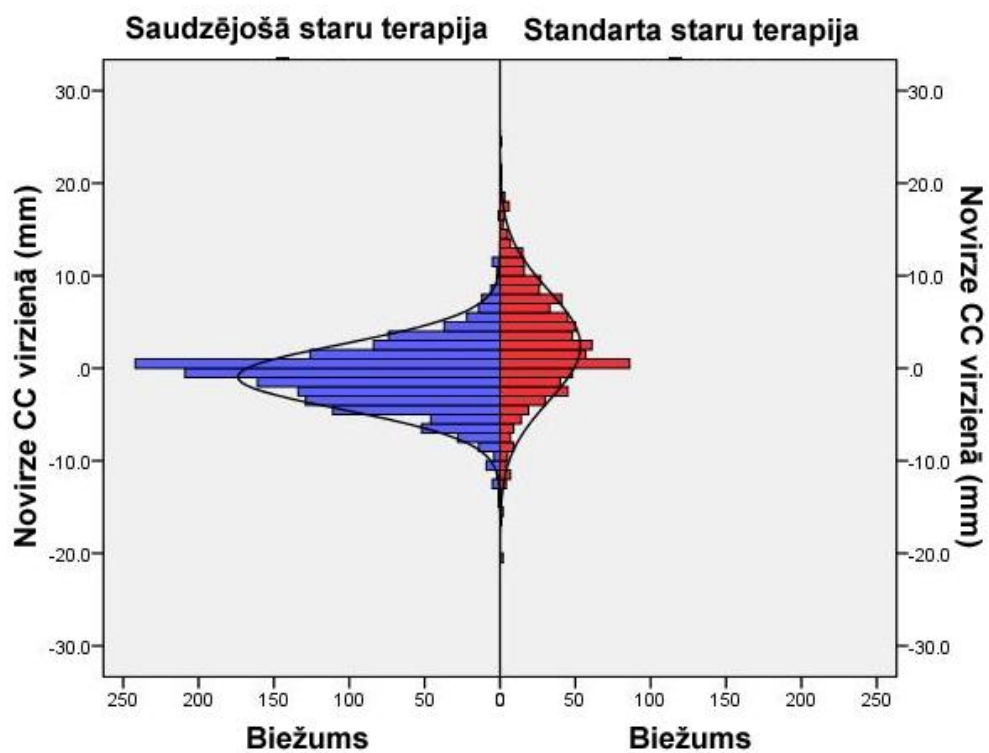
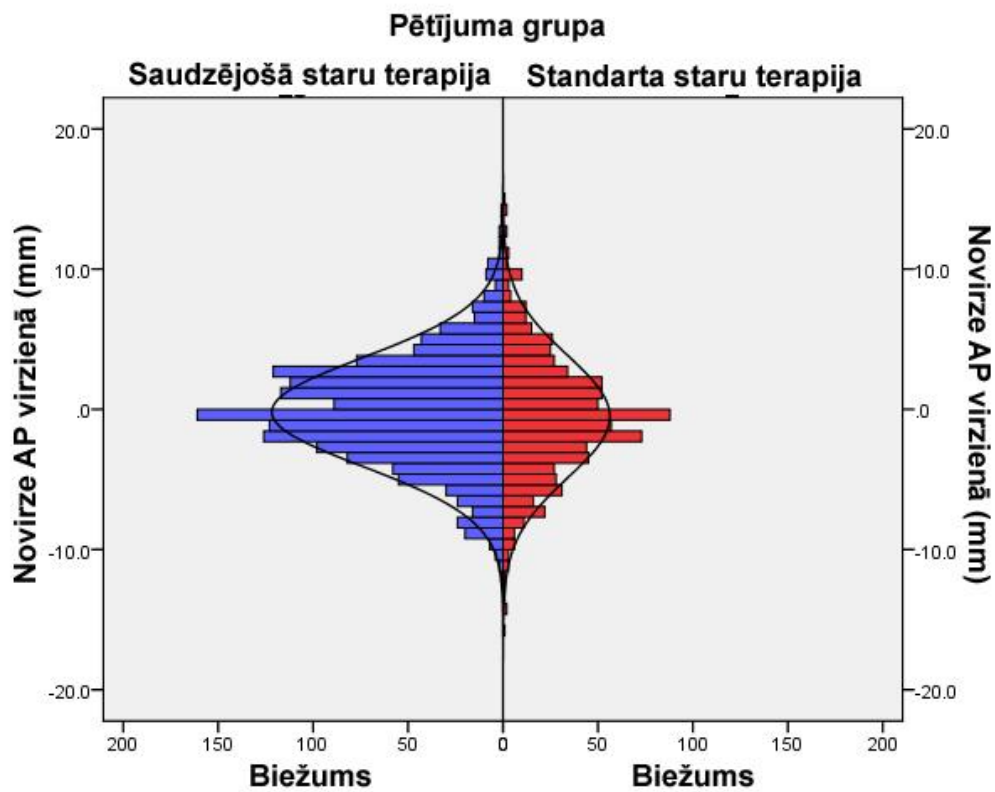
Abu pētījuma grupu staru terapijas ārstēšanas lauku attēlu analīzes rezultāti ir parādīti grafiskā veidā 42. attēlā. Katrs punkts uz grafika atspoguļo novirzes vērtību (mm) no precīzās ķermeņa pozīcijas katrai pacientei katrā analizētajā staru terapijas laukā. Tas atbilst pacienšu pozicionēšanas sistemātisko un nejaušo kļūdu kombinācijai. Ar elipsēm tika apzīmēti 95% ticamības intervāli katrai pētījuma grupai. Elipšu garās asis, kas atspoguļo novirzes AP virzienā, ir praktiski vienādas abās grupās. Elipšu īsās asis, kas atspoguļo novirzes CC virzienā, atšķiras.



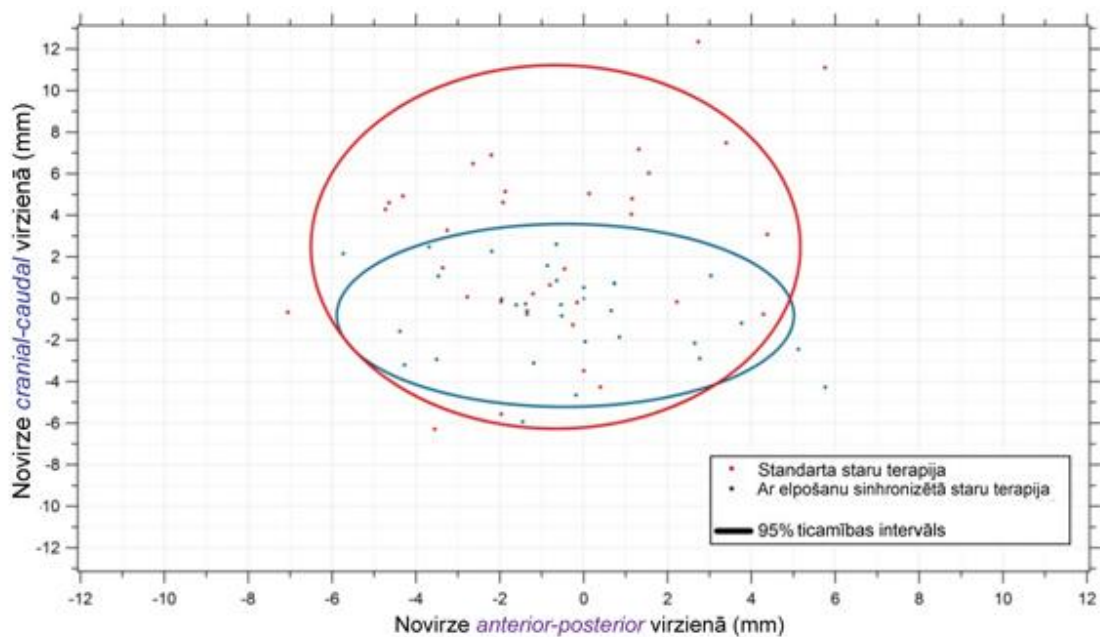
42. attēls. Pozicionēšanas novirzes katrā uzņemtā staru terapijas lauka attēlā abās pētījuma grupās

43. attēlā ir parādītas pozicionēšanas noviržu AP un CC virzienos histogrammas abām pētījuma grupām. Histogrammas atspoguļo noviržu parādīšanās biežumu un to izkliedi katrā grupā. Grafikos ir uzrādītas atbilstošā normālā sadalījuma līknes.

Katrai pacientei abās pētījuma grupās tika aprēķināta vidējā pozicionēšanas novirze visam staru terapijas kursam. 44. attēlā ir parādīts vidējo pozicionēšanas noviržu grafiskais attēlojums. Katrs punkts uz grafika atspoguļo novirzes vērtību (mm) no precīzās ķermeņa pozīcijas katrai pacientei staru terapijas kursa laikā. Tas atbilst pacienšu pozicionēšanas sistemātiskām kļūdām. Ar elipsēm tika apzīmēti 95% ticamības intervāli katrai pētījuma grupai. Elipšu garās asis, kas atspoguļo novirzes AP virzienā, ir praktiski vienādas abās grupās. Elipšu īsās asis, kas atspoguļo novirzes CC virzienā, atšķiras.



43. attēls. Pozicionēšanas noviržu histogrammas AP un CC virzienos abās pētījuma grupās



44. attēls. Vidējās pacienšu pozicionēšanas novirzes visa staru terapijas kursa laikā abās pētījuma grupās

Vidējā pacientu pozīcijas novirze saudzējošās staru terapijas grupā AP virzienā bija -0,4 mm un standarta staru terapijas grupā -0,7 mm (34. tabula). Tomēr netika konstatēta statistiski ticama starpība starp pētījuma grupām ($p = 0,773$). Saudzējošās staru terapijas grupā pozicionēšanas kļūdu standartnovirzes kvadrātiskā vidējā vērtība AP virzienā bija mazāka nekā standarta staru terapijas grupā, un tā bija 2,8 un 3,5 mm attiecīgi. Tomēr netika konstatēta statistiski ticama starpība starp pētījuma grupām ($p = 0,073$).

34. tabula

Pacienšu pozicionēšanas kļūdu analīzes rezultāti, ar aprēķināto CTV – PTV robežu AP un LL virzienos

| Parametrs | Pētījuma grupa | | p |
|--|---------------------------|--------------------------|-------|
| | Saudzējošā staru terapija | Standarta staru terapija | |
| Vidējā novirze grupa AP virziena \pm SN (mm) | -0,4 \pm 2,7 | -0,7 \pm 2,9 | 0,773 |
| Grupas pozicionēšanas kļūdu standartnovirzes kvadrātiskā vidējā vērtība AP virziena (mm) | \pm 2,8 | \pm 3,5 | 0,073 |
| Aprēķinātā CTV – PTV robeža AP un LL virziena (mm) | 9,0 | 10,0 | - |

Vidējā pacientu pozīcijas novirze saudzējošās staru terapijas grupā CC virzienā bija -0,8 mm un standarta staru terapijas grupā 2,5 mm (35. tabula). Tika konstatēta statistiski ticama starpība starp pētījuma grupām ($p = 0,001$). Saudzējošās staru terapijas grupā pozicionēšanas kļūdu standartnovirzes kvadrātiskā vidējā vērtība CC virzienā bija mazāka nekā standarta staru terapijas grupā, un tā bija 3,0 un 4,7 mm attiecīgi. Tika konstatēta statistiski ticama starpība starp pētījuma grupām ($p < 0,001$).

35. tabula

Pacienšu pozicionēšanas kļūdu analīzes rezultāti, ar aprēķināto CTV – PTV robežu CC virzienā

| Parametrs | Pētījuma grupa | | p |
|--|-----------------------------|---------------------------|---------|
| | Saudzējošās staru terapijas | Standarta staru terapijas | |
| Vidējā novirze grupa CC virzienā \pm SN (mm) | -0,8 \pm 2,2 | 2,5 \pm 4,4 | 0,001 |
| Grupas pozicionēšanas kļūdu standartnovirzes kvadrātiskā vidējā vērtība CC virzienā (mm) | \pm 3,0 | \pm 4,7 | < 0,001 |
| Aprēķinātā CTV – PTV robeža CC virzienā (mm) | 8,0 | 14,0 | - |

Izmantojot pacientu pozicionēšanas noviržu datus, kas iegūti staru terapijas lauku attēlu analīzes rezultātā, tika aprēķinātas klīniskā mērķa apjoma drošības robežas

(34., 35. tabulas). Aprēķinātā drošības robeža starp CTV un PTV AP un LL virzienos bija 9 mm saudzējošās staru terapijas grupā un 10 mm standarta staru terapijas grupā. Aprēķinātā drošības robeža starp CTV un PTV CC virzienā bija 8 mm saudzējošās staru terapijas grupā un 14 mm standarta staru terapijas grupā.

Saudzējošās staru terapijas apstarošanas sinhronizācijas ar elpošanu divu veidu salīdzināšanas rezultāti

Saudzējošās staru terapijas grupā 8 pacientēm tika veikta staru terapija ar apstarošanas sinhronizāciju dziļā ieelpā pacientei brīvi elpojot un 25 pacientēm – ar apstarošanas sinhronizāciju dziļā ieelpā aizturot elpu. Tabulās un attēlos abi sinhronizācijas veidi kopā apzīmēti ar terminu „sinhronizācijas apakšgrupas”.

Tika veikts divu dažādu apstarošanas sinhronizācijas veidu 66 staru terapijas plānu salīdzinājums saudzējošās staru terapijas pētījuma grupas pacientēm.

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti sinhronizācijas apakšgrupās

Klīnisko parametru analīzes rezultāti sirdij sinhronizācijas apakšgrupās

36. tabulā ir parādīti staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti sirdij sinhronizācijas apakšgrupās. Statistiski ticama atšķirība starp sinhronizācijas apakšgrupām tika atrasta relatīvajā sirds apjomā, kas saņēma jonizējošā starojuma dozu lielāku vai vienādu ar 20 Gy.

36. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti sirdij sinhronizācijas apakšgrupām

| Parametrs | Sinchronizācijas apakšgrupa | | | | | | p |
|-----------------------|-----------------------------|------|------------|----------------|------|------------|-------|
| | Aizturot elpu | | | Brīvi elpojot | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | |
| V ₂₀ (%) | 0,8 | 1,7 | 0 - 7 | 3,1 | 4,7 | 0 - 12,3 | 0,038 |
| V ₃₀ (%) | 0,5 | 1,2 | 0 - 5,5 | 2,4 | 4,1 | 0 - 10,4 | 0,136 |
| V ₄₀ (%) | 0,4 | 0,9 | 0 - 3,9 | 1,9 | 3,3 | 0 - 8,5 | 0,123 |
| V _{47,5} (%) | 0,1 | 0,4 | 0 - 1,7 | 0,8 | 2,0 | 0 - 5,7 | 0,288 |
| D _{max} (Gy) | 27,0 | 18,8 | 2,7 - 51,7 | 40,1 | 16,1 | 4,2 - 52,5 | 0,110 |

| | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----------|-----|-----|---------|-------|
| D _{mean} (Gy) | 1,7 | 0,9 | 0,8 - 5,2 | 3,2 | 2,8 | 1,2 - 8 | 0,120 |
|------------------------|-----|-----|-----------|-----|-----|---------|-------|

37. tabulā ir parādītas sirds parametru izmaiņas sinhronizācijās apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem.

Tika atrasta statistiski ticama starpība starp sinhronizācijas apakšgrupām V_{40Gy}, D_{max}, un D_{mean} izmaiņas. Šo parametru samazināšanās bija lielāka sinhronizācijas apakšgrupā aizturot elpu.

37. tabula

Sirds parametru izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | P |
|------------------------|----------------------------|---------------|-------|
| | Aizturot elpu | Brīvi elpojot | |
| V ₂₀ (%) | -84,03% | -72,90% | 0,064 |
| V ₃₀ (%) | -86,78% | -64,47% | 0,071 |
| V ₄₀ (%) | -87,78% | -62,80% | 0,046 |
| V _{47,5} (%) | -81,27% | -34,35% | 0,062 |
| D _{max} (Gy) | -45,01% | -18,83% | 0,044 |
| D _{mean} (Gy) | -55,45% | -32,41% | 0,023 |

Klīnisko parametru analīzes rezultāti plaušām sinhronizācijas apakšgrupās

38. tabulā ir parādīti staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti kreisajai plaušai sinhronizācijas apakšgrupās. Visu parametru vērtības bija mazākas sinhronizācijas apakšgrupā aizturot elpu. Statistiski ticama atšķirība starp sinhronizācijas apakšgrupām tika atrasta visos parametros, izņemot maksimālo jonizējošā starojuma dozas vērtību kreisajā plaušā.

38. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti kreisajai plaušai, saudzējošās staru terapijas pētījuma grupas apakšgrupām

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | | | | | P |
|------------------------|----------------------------|-----|-------------|----------------|-----|------------|-------|
| | Aizturot elpu | | | Brīvi elpojot | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | |
| V ₂₀ (%) | 10,3 | 3,5 | 5 - 18,3 | 13,2 | 3,0 | 8,1 - 17,7 | 0,026 |
| V ₃₀ (%) | 9,0 | 3,3 | 4,1 - 16,8 | 11,8 | 2,9 | 6,8 - 15,8 | 0,023 |
| V ₄₀ (%) | 7,7 | 3,1 | 3,2 - 15,1 | 10,3 | 2,7 | 5,4 - 13,7 | 0,026 |
| V _{47,5} (%) | 6,0 | 2,7 | 1,8 - 12,3 | 7,5 | 2,6 | 2,2 - 10,3 | 0,141 |
| D _{max} (Gy) | 53,0 | 1,1 | 50,9 - 55,5 | 52,8 | 1,4 | 51 - 55,4 | 0,705 |
| D _{mean} (Gy) | 5,7 | 2,1 | 0,6 - 10,2 | 7,4 | 1,5 | 5,2 - 9,6 | 0,026 |

39. tabulā ir parādītas kreisās plaušas parametru izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem.

Visu parametru samazināšanās bija lielāka sinhronizācijas apakšgrupā aizturot elpu. Tika atrasta statistiski ticama starpība starp sinhronizācijas apakšgrupām visu parametru izmaiņās, izņemot D_{max}.

39. tabula

Kreisās plaušas parametru izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | p |
|------------------------|----------------------------|---------------|-------|
| | Aizturot elpu | Brīvi elpojot | |
| V ₂₀ (%) | -35,1% | -8,3% | 0,004 |
| V ₃₀ (%) | -36,8% | -6,7% | 0,003 |
| V ₄₀ (%) | -37,9% | -4,3% | 0,002 |
| V _{47,5} (%) | -35,3% | 4,6% | 0,004 |
| D _{max} (Gy) | -0,4% | 0,3% | 0,355 |
| D _{mean} (Gy) | -35,6% | -6,0% | 0,002 |

40. tabulā ir parādīti staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti abām plaušām sinhronizācijas apakšgrupās. Visu parametru vērtības, izņemot maksimālo jonizējošā starojuma dozas vērtību, bija mazākas sinhronizācijas apakšgrupā aizturot elpu. Statistiski ticama atšķirība starp sinhronizācijas apakšgrupām tika atrasta visos parametros, izņemot maksimālo jonizējošā starojuma dozas vērtību abās plaušās un relatīvo plaušu apjomu, kas saņem jonizējošā starojuma dozu lielāku par 47,5 Gy.

40. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti abām plaušām, saudzējošās staru terapijas pētījuma grupas apakšgrupām

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | | | | | p |
|-------------------------|----------------------------|-----|-------------|----------------|-----|-------------|-------|
| | Aizturot elpu | | | Brīvi elpojot | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | |
| V _{20Gy} (%) | 4,9 | 1,7 | 2,1 - 8,8 | 6,1 | 1,3 | 3,8 - 7,8 | 0,04 |
| V _{30Gy} (%) | 4,3 | 1,6 | 1,8 - 8,1 | 5,5 | 1,2 | 3,2 - 6,9 | 0,04 |
| V _{40Gy} (%) | 3,7 | 1,5 | 1,4 - 7,3 | 4,8 | 1,2 | 2,6 - 6 | 0,048 |
| V _{47,5Gy} (%) | 2,9 | 1,3 | 0,8 - 5,9 | 3,5 | 1,2 | 1,0 - 4,8 | 0,166 |
| D _{max} (Gy) | 53,0 | 1,1 | 50,9 - 55,5 | 52,8 | 1,4 | 51,0 - 55,4 | 0,705 |
| D _{mean} (Gy) | 3,1 | 0,9 | 1,8 - 5,2 | 3,7 | 0,6 | 2,7 - 4,5 | 0,044 |

41. tabulā ir parādītas abu plaušu parametru izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem.

Visu parametru samazināšanās bija lielāka sinhronizācijas apakšgrupā aizturot elpu. Tika atrasta statistiski ticama starpība starp sinhronizācijas apakšgrupām visu parametru izmaiņās, izņemot maksimālo jonizējošā starojuma dozas vērtību.

41. tabula

Abu plaušu parametru izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | p |
|------------------------|----------------------------|---------------|-------|
| | Aizturot elpu | Brīvi elpojot | |
| V ₂₀ (%) | -33,1% | -6,3% | 0,006 |
| V ₃₀ (%) | -34,7% | -4,7% | 0,004 |
| V ₄₀ (%) | -35,6% | -1,5% | 0,004 |
| V _{47,5} (%) | -33,0% | 6,8% | 0,005 |
| D _{max} (Gy) | -0,4% | 0,3% | 0,401 |
| D _{mean} (Gy) | -28,7% | -3,9% | 0,005 |

42. tabulā ir parādīti staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti labajai plaušai sinhronizācijas apakšgrupās. Statistiski ticama atšķirība starp sinhronizācijas apakšgrupām netika atrasta.

42. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti labajai plaušai, saudzējošās staru terapijas pētījuma grupas apakšgrupām

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | | | | | p |
|------------------------|----------------------------|------|------------|----------------|------|------------|-------|
| | Aizturot elpu | | | Brīvi elpojot | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | |
| D _{max} (Gy) | 16,5 | 19,4 | 1,9 – 54,0 | 18,9 | 21,3 | 2,7 - 49,4 | 0,769 |
| D _{mean} (Gy) | 0,4 | 0,1 | 0,2 - 0,7 | 0,4 | 0,1 | 0,3 - 0,5 | 0,450 |

43. tabulā ir parādītas labās plaušas parametru izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem.

Vidējās dozas samazināšanās labajā plaušā bija statistiski ticami lielāka sinhronizācijas apakšgrupā aizturot elpu ($p = 0,011$). Netika atrasta statistiski ticama starpība starp sinhronizācijas apakšgrupām maksimālās dozas izmaiņās labajā plaušā.

43. tabula

Labās plaušas parametru izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | p |
|------------------------|----------------------------|---------------|-------|
| | Aizturot elpu | Brīvi elpojot | |
| D _{max} (Gy) | 15,2% | -6,0% | 0,690 |
| D _{mean} (Gy) | -13,3% | 7,3% | 0,011 |

Vidējās dozas klīniskā mērķa apjomā analīzes rezultāti sinhronizācijas apakšgrupās

Netika atrasta statistiski ticama starpība starp sinhronizācijas apakšgrupām vidējā jonizējošā starojuma dozā klīniskā mērķa apjomā (44. tabula).

44. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti klīniskā mērķa apjomam sinhronizācijas apakšgrupām

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | | | | | p |
|------------------------|----------------------------|-----|-------------|----------------|-----|-------------|-------|
| | Aizturot elpu | | | Brīvi elpojot | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | |
| D _{mean} (Gy) | 49,4 | 1,4 | 47,4 - 51,9 | 49,2 | 0,8 | 47,9 - 50,2 | 0,933 |

45. tabulā ir parādītas vidējās jonizējošā starojuma dozas izmaiņas klīniskajā mērķa apjomā sinhronizācijas apakšgrupām salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem. Netika konstatēta šī parametra izmaiņu statistiski ticama atšķirība starp sinhronizācijas apakšgrupām.

45. tabula

Klīniskā mērķa apjoma parametru izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | p |
|------------------------|----------------------------|---------------|-------|
| | Aizturot elpu | Brīvi elpojot | |
| D _{mean} (Gy) | 1,3% | -0,5% | 0,153 |

Jonizējošā starojuma dozas maksimālās vērtības pacientu ķermenī analīzes rezultāti sinhronizācijas apakšgrupās

Netika atrasta statistiski ticama starpība starp sinhronizācijas apakšgrupām jonizējošā starojuma dozas maksimālajā vērtībā (46. tabula).

46. tabula

Staru terapijas plānu klīnisko parametru analīzes rezultāti jonizējošā starojuma dozas maksimālajai vērtībai, saudzējošās staru terapijas pētījuma grupas apakšgrupām

| Parametrs | Pētījuma grupa | | | | | | p |
|-----------------------|---------------------------|-----|-------------|--------------------------|-----|-------------|-------|
| | Saudzējošā staru terapija | | | Standarta staru terapija | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | |
| D _{max} (Gy) | 54,7 | 1,3 | 52,4 - 57,2 | 55,0 | 1,1 | 53,5 - 56,6 | 0,450 |

47. tabulā ir parādītas vidējās jonizējošā starojuma dozas maksimālās vērtības izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupām salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem. Netika konstatēta šī parametra izmaiņu statistiski ticama atšķirība starp sinhronizācijas apakšgrupām.

47. tabula

Jonizējošā starojuma dozas maksimālās vērtības izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | p |
|-----------------------|----------------------------|---------------|-------|
| | Aizturot elpu | Brīvi elpojot | |
| D _{max} (Gy) | -0,6% | -0,8% | 0,721 |

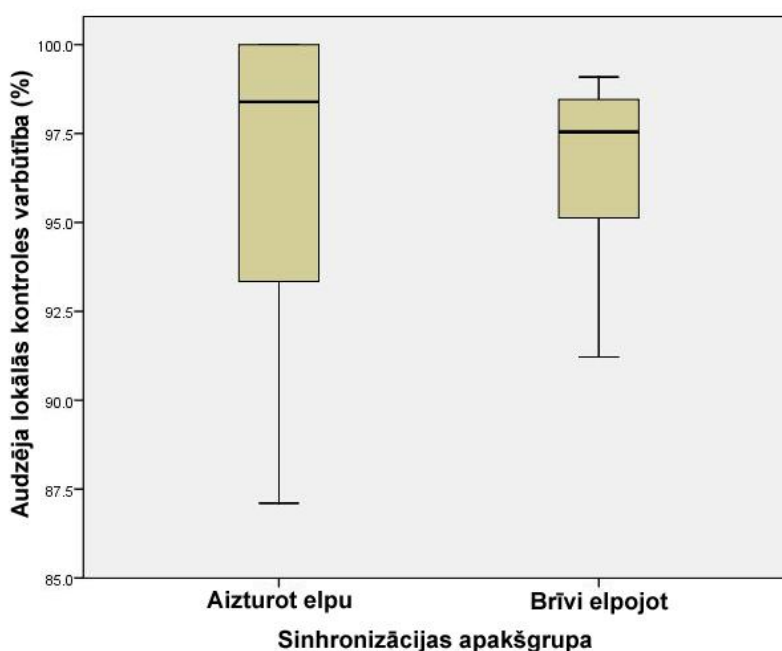
Audzēja lokālās kontroles varbūtības salīdzinājuma rezultāti sinhronizācijas apakšgrupās

48. tabulā ir parādītas audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības sinhronizācijas apakšgrupām. Netika konstatēta statistiski ticama atšķirība šajā parametrā starp sinhronizācijas apakšgrupām ($p = 0,334$).

Audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības sinhronizācijas apakšgrupām

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | | | | | p |
|-----------|----------------------------|-----|--------------|----------------|-----|-------------|-------|
| | Aizturot elpu | | | Brīvi elpojot | | | |
| | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | Vidējā vērtība | SN | Intervāls | |
| TCP, % | 96,3 | 4,6 | 87,1 - 100,0 | 96,6 | 2,7 | 91,2 – 99,1 | 0,334 |

Audzēja lokālās kontroles varbūtības biežuma sadalījuma grafiskais attēlojums ir parādīts 45. attēlā. Apakšgrupā ar sinhronizāciju aizturot elpu ir lielāka vērtību izkliede, salīdzinājumā ar apakšgrupu ar sinhronizāciju brīvi elpojot.



45. attēls. Audzēja lokālās kontroles varbūtības biežuma sadalījums sinhronizācijas apakšgrupās

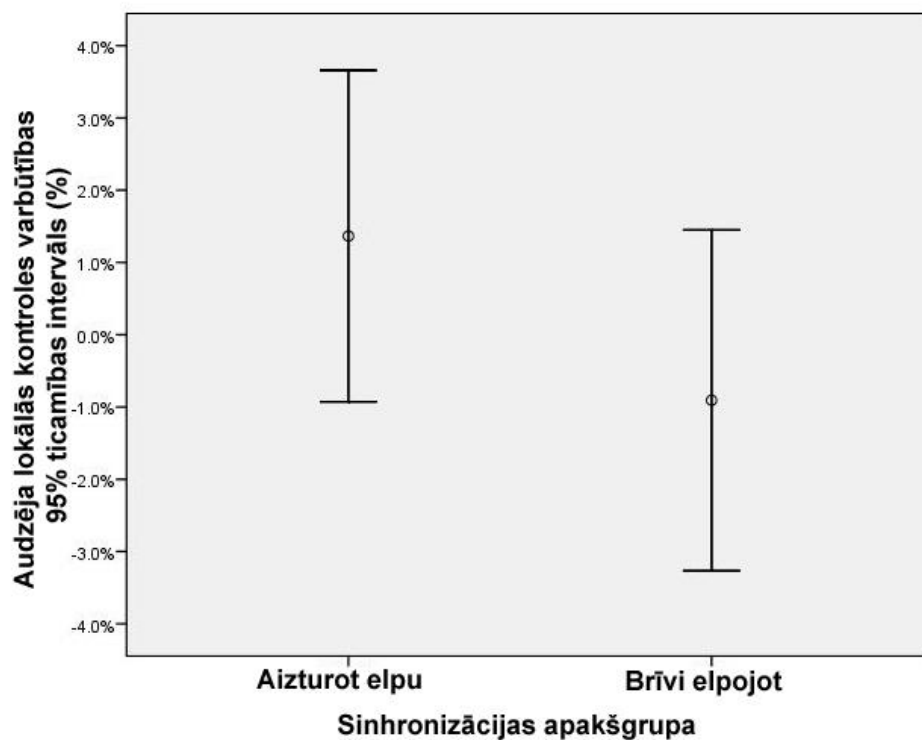
49. tabulā ir parādītas audzēja lokālās kontroles varbūtības izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupām salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem. Netika konstatēta šī parametra izmaiņu statistiski ticama atšķirība starp sinhronizācijas apakšgrupām ($p = 0,208$).

49. tabula

Audzēja lokālās kontroles varbūtības izmaiņas sinhronizācijas apakšgrupām salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem

| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | p |
|-----------------|----------------------------|---------------|-------|
| | Aizturot elpu | Brīvi elpojot | |
| TCP izmaiņas, % | 1,4% | -0,9% | 0,208 |

Audzēja lokālās kontroles varbūtības izmaiņu vidējā vērtība ar 95% ticamības intervālu ir parādīta 46. attēlā.



46. attēls. Audzēja lokālās kontroles varbūtības izmaiņu sinhronizācijas apakšgrupām salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem vidējā vērtība ar uzrādīto 95% ticamības intervālu

Sirds un plaušu vēlino staru terapijas komplikāciju riska salīdzinājuma rezultāti sinhronizācijas apakšgrupās

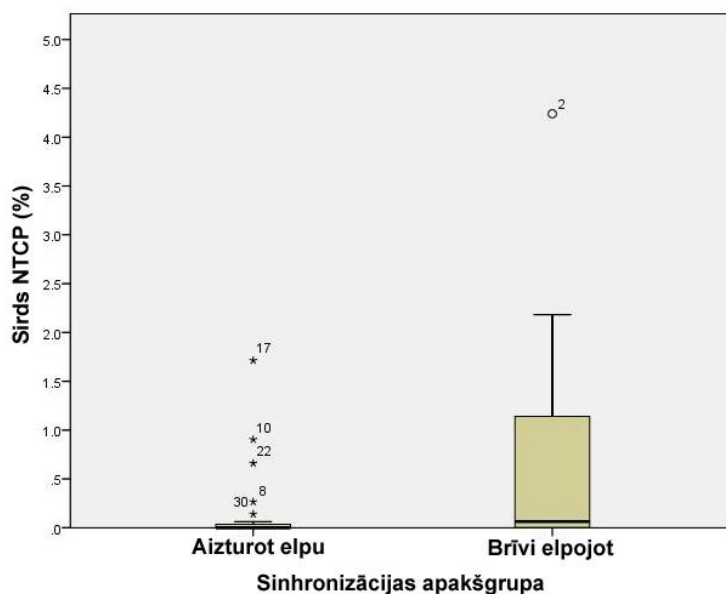
50. tabulā ir parādītas veselo audu komplikāciju attīstības riska vērtības sirdij un plaušām sinhronizācijas apakšgrupās. Vidējā NTCP vērtība sirdij apakšgrupā ar sinhronizāciju aizturot elpu bija par 82% mazāka salīdzinājumā ar apakšgrupu ar sinhronizāciju brīvi elpojot. Tomēr šī starpība nebija statistiski ticama ($p = 0,071$). Vidējā NTCP vērtība plaušām apakšgrupā ar sinhronizāciju aizturot elpu bija par 40% mazāka salīdzinājumā ar apakšgrupu ar sinhronizāciju brīvi elpojot. Šī starpība bija statistiski ticama ($p = 0,023$).

50. tabula

Veselo audu komplikāciju attīstības riska (NTCP) vērtības sirdij un plaušām, saudzējošās staru terapijas pētījuma grupas apakšgrupām

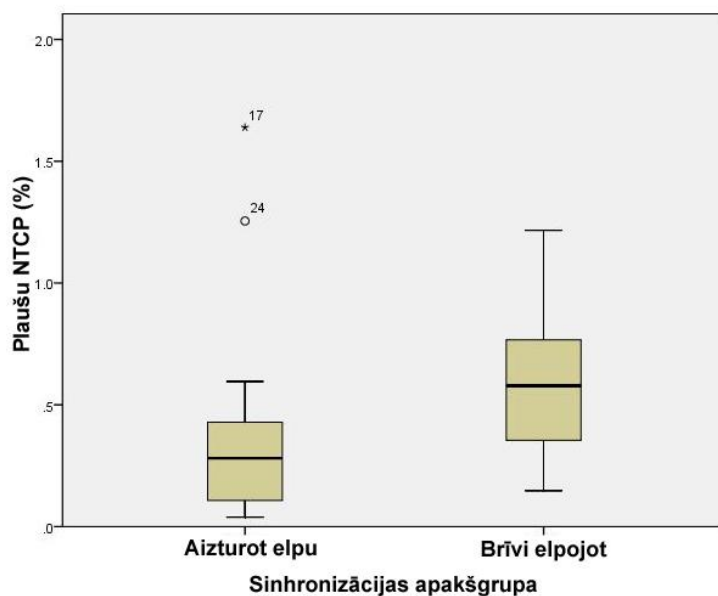
| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | | | | | p |
|-----------------|----------------------------|-----|-----------|----------------|-----|-----------|-------|
| | Aizturot elpu | | | Brīvi elpojot | | | |
| | Vidējā vērtība | SD | Intervāls | Vidējā vērtība | SD | Intervāls | |
| NTCP sirds, % | 0,2 | 0,4 | 0,0 – 1,7 | 0,8 | 1,6 | 0,0 – 4,2 | 0,071 |
| NTCP plaušas, % | 0,4 | 0,4 | 0,0 – 1,6 | 0,6 | 0,3 | 0,1 – 1,2 | 0,023 |

Veselo audu komplikāciju attīstības riska sirdij biežuma sadalījuma sinhronizācijas apakšgrupās grafiskais attēlojums ir parādīts 47. attēlā. Apakšgrupā ar sinhronizāciju aizturot elpu ir mazāka vērtību izkliede salīdzinājumā ar apakšgrupu ar sinhronizāciju brīvi elpojot. Visbiežāk sastopamās vērtības abās sinhronizācijas apakšgrupās iz zemākas par 0,2%.



47. attēls. Sirds komplikāciju attīstības riska sadalījums sinhronizācijas apakšgrupās

Veselo audu komplikāciju attīstības riska plaušām biežuma sadalījuma sinhronizācijas apakšgrupās grafiskais attēlojums ir parādīts 48. attēlā. Apakšgrupā ar sinhronizāciju aizturot elpu visbiežāk sastopamā vērtība ir zemāka salīdzinājumā ar apakšgrupu ar sinhronizāciju brīvi elpojot.



48. attēls. Plaušu komplikāciju attīstības riska sadalījums sinhronizācijas apakšgrupās

51. tabulā ir parādītas veselo audu komplikāciju attīstības riska izmaiņas sirdij un plaušām sinhronizācijas apakšgrupās salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem.

Apakšgrupā ar sinhronizāciju brīvi elpojot sirds NTCP vērtība statistiski ticami samazinājās salīdzinājumā ar brīvas elpošanas DT sērijas plāniem ($p = 0,012$). Netika atrasta statistiski ticama starpība plaušu NTCP vērtība salīdzinājumā ar brīvas elpošanas DT sērijas plāniem ($p = 0,401$). Apakšgrupā ar sinhronizāciju aizturot elpu gan sirds, gan plaušu NTCP vērtība samazinājās salīdzinājumā ar brīvas elpošanas DT sērijas plāniem ($p < 0,001$ un $p < 0,001$, attiecīgi).

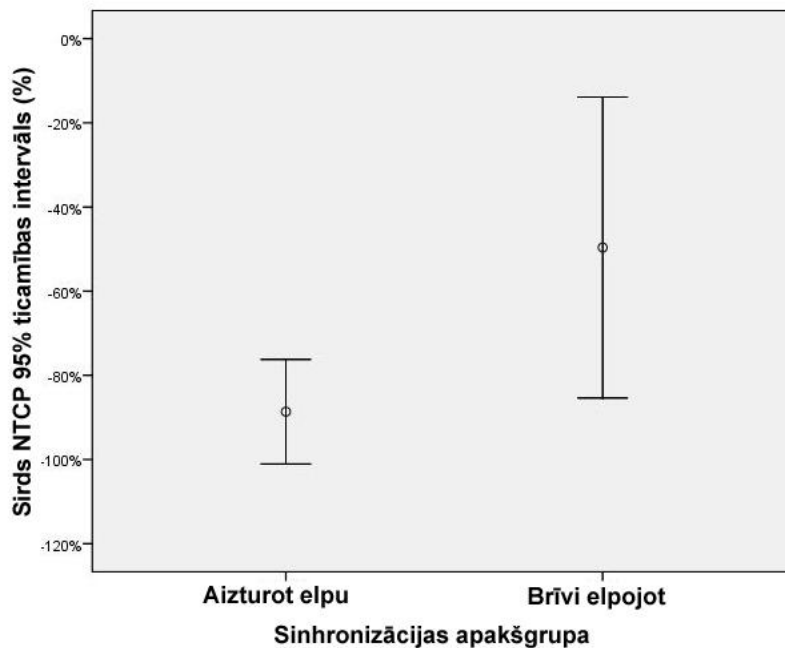
Sirds NTCP samazinājums bija statistiski ticami lielāks sinhronizācijas apakšgrupā aizturot elpu ($p = 0,003$). Plaušu NTCP samazinājums bija statistiski ticami lielāks sinhronizācijas apakšgrupā aizturot elpu ($p = 0,033$).

51. tabula

Veselo audu komplikāciju attīstības riska (NTCP) izmaiņas sirdij un plaušām sinhronizācijas apakšgrupās, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas plāniem

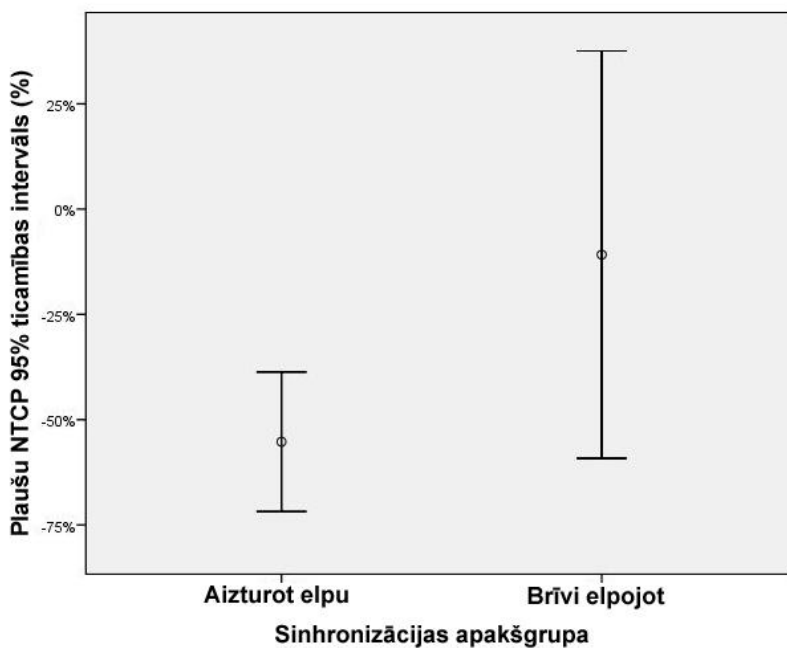
| Parametrs | Sinhronizācijas apakšgrupa | | p |
|-------------------------|----------------------------|---------------|-------|
| | Aizturot elpu | Brīvi elpojot | |
| Sirds NTCP izmaiņas, % | -88,6% | -49,6% | 0,003 |
| Plaušu NTCP izmaiņas, % | -55,3% | -10,8% | 0,033 |

Sinhronizācijas apakšgrupu sirds NTCP vidējās vērtības ar 95% ticamības intervālu ir parādītas 49. attēlā.



49. attēls. Sinhronizācijas apakšgrupu komplikāciju attīstības riska sirdī vidējās vērtības ar uzrādīto 95% ticamības intervālu

Sinhronizācijas apakšgrupu plaušu NTCP vidējās vērtības ar 95% ticamības intervālu ir parādītas 49. attēlā.



50. attēls. Sinhronizācijas apakšgrupu komplikāciju attīstības riska plaušās vidējās vērtības ar uzrādīto 95% ticamības intervālu

Staru terapijas lauku attēlu analīzes rezultāti sinhronizācijas apakšgrupām

Pacienšu pozicionēšanas kļūdu salīdzinājuma rezultāti sinhronizācijas apakšgrupās ir parādīti 52. tabulā. Netika konstatēta šo parametru atšķirība starp apakšgrupām AP virzienā ($p = 0,715$). CC virzienā vidējā pozicionēšanas kļūda bija statistiski ticami vienāda abās apakšgrupās ($p = 0,969$).

52. tabula

Pacienšu pozicionēšanas kļūdu salīdzinājuma rezultāti sinhronizācijas apakšgrupās

| Sinhronizācijas apakšgrupa | Vidējā novirze AP virzienā (mm) | Intervāls | Vidējā novirze CC virzienā (mm) | Intervāls |
|----------------------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| Aizturot elpu | -0,3 | -5,7 – 5,8 | -0,8 | -4,6 – 2,6 |
| Brīvi elpojot | -1,1 | -3,5 – 0,0 | -0,9 | -5,9 – 1,6 |

Diskusija

Grupu raksturojums

Saslimšanas vecums

Vidējais vecums ārstēšanas uzsākšanas brīdī abās pētījuma grupās kopā bija $53,4 \pm 10,4$ gadi. Agrīno stadiju krūts vēža krūti saudzējošās ārstēšanas lielajos multiklīniskajos pētījumos, kas pētīja metodes efektivitāti, vidējais pacienšu vecums bija līdzīgs, tā Veronesi u.c. pētījumā 352 pacientēm tas bija $50 \pm 10,4$ gadi (14).

Saudzējošās pēcooperācijas staru terapijas grupā vidējais vecums ārstēšanas uzsākšanas brīdī bija statistiski ticami mazāks salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu ($49,4 \pm 11,1$ un $57,4 \pm 8,0$ gadi attiecīgi). Vecuma intervāls saudzējošās staru terapijas grupā bija pat lielāks nekā standarta staru terapijas grupā (27–72 gadi un 41–67 gadi attiecīgi). Lai veiktu ar elpošanu sinhronizēto saudzējošo staru terapiju ir nepieciešama pacientes vēlēšanās, metodes būtības saprašana un spēja sadarboties ar ārstniecisko personālu visa staru terapijas kursa laikā. Sākot no 2006. gada novembra Latvijas Onkoloģijas centrā visām pacientēm ar invazīvo I-II stadijas kreisās krūts vēzi pēc orgānu saglabājošās operācijas ar labu vispārējo stāvokli tika piedāvāts veikt ar elpošanu sinhronizēto saudzējošo pēcooperācijas staru terapiju. Piecas patientes atteicās, jo uzskatīja ka metode ir pārāk apgrūtināša, vai ka standarta staru terapija ir pietiekoši laba. Jaunās metodes pielietošanai piekrita sociāli aktīvas sievietes, kuras izrādīja interesi par aktīvu piedalīšanos ārstēšanas procesā un iespēju uzlabot ārstēšanas rezultātus. Divas patientes gribēja veikt ar elpošanu sinhronizēto staru terapiju, tomēr nevarēja izpildīt izvirzītās prasības elpošanai. Lai veiktu dziļo elpošanu un/vai elpas aizturi sievietei jābūt fiziski sagatavotai. Ne tikai vecums, bet arī blakus saslimšanas var to ietekmēt. Tas izskaidro to, kāpēc saudzējošās staru terapijas grupā vidējais pacienšu vecums bija mazāks nekā standarta staru terapijas grupā.

Audzēja klīniskie parametri

Analizējot abu grupu pacienšu datus, tika pētīti audzēja klīniskie parametri, kuri ietekmē lokālā recidīva attīstību. Pēc visiem izskatītajiem audzēja klīniskiem parametriem netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp pētījuma grupām. Ļoti svarīgi ir tas, ka grupas bija statistiski ticami vienādas pēc klīniskās stadijas ($p = 1,000$). Tas pierādīja, ka pētījuma grupas ir līdzvērtīgas pēc lokālā recidīva attīstības riska.

Saņemtā sistēmiskā terapija

Saudzējošās staru terapijas grupā ķīmijterapija tika pielietota biežāk nekā standarta staru terapijas grupā (63,6% un 42,4% gadījumu attiecīgi). Turpretim endokrīnā terapija tika pielietota saudzējošās staru terapijas grupā retāk nekā standarta staru terapijas grupā (54,5% un 72,7% gadījumu attiecīgi). Tāda adjuvantās terapijas izvēle var būt izskaidrojama ar lielāko menopauzes pacientu īpatsvaru standarta staru terapijas pētījuma grupā. Tomēr netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp grupām pēc pielietotās adjuvantās ārstēšanas.

Laika intervāls starp operāciju un staru terapijas uzsākšanu

Starp pētījuma grupām nebija statistiski ticamas atšķirības pēc laika intervāla starp operāciju un staru terapiju. Vidējais laika intervāls saudzējošās un standarta staru terapijas grupās bija 21,0 un 17,8 nedēļas attiecīgi. Multivariantās analīzes rezultāti parādīja, ka laika intervāla garums starp operāciju un staru terapiju abās pētījuma grupās bija atkarīgs tikai no adjuvantās ķīmijterapijas pielietošanas. Tā abās pētījuma grupās kopā, pacientēm, kuras saņēma ķīmijterapiju, laika intervāls starp operāciju un staru terapijas uzsākšanu bija 29,2, kuras nesaņēma – 8,4 nedēļas.

Literatūras dati parāda, ka laika intervāla garums starp operāciju un staru terapijas uzsākšanu ir svarīgs faktors, kas ietekmē lokālā recidīva parādīšanās biežumu (116, 117). Ja šis laika intervāls pārsniedz 35 nedēļas pacientēm, kuras saņem adjuvanto ķīmijterapiju un 7 nedēļas pacientēm bez ķīmijterapijas, tas negatīvi ietekmē ārstēšanas rezultātu.

Pacientu novērošanas rezultāti

Lokālais recidīvs netika konstatēts nevienai pacientei novērošanas laikā. Tas ļauj secināt, ka abas pēcooperācijas staru terapijas metodes pēc terapeitiskās efektivitātes ir līdzvērtīgas. Pēc literatūras datiem lokālā recidīva parādīšanās risks viena gada laikā pirmajos desmit gados pēc operācijas paliek nemainīgs un ir 3,25% bez staru terapijas pielietošanas un 0,71% ar adjuvanto staru terapiju (17).

Staru terapijas agrīno un vēlīno plaušu un sirds komplikāciju klīniskā manifestēšanās netika konstatēta nevienai pacientei abās pētījuma grupās. Tas atbilst citu pētījumu rezultātiem (118, 119).

Pacientēm, kurām novērošanas ilgums pārsniedza 6 mēnešus, tika veikts plaušu rentgenoloģiskais izmeklējums, kura rezultātā netika konstatētas plaušu komplikācijas. Staru terapijas komplikāciju (pneimonīta un fibrozes) noteikšanai izmanto

datortomogrāfijas izmeklējumu, lai kvantitatīvi noteiktu plaušu audu blīvuma izmaiņas (119). Kontroles datortomogrāfijas izmeklējums visam pacientēm bez sūdzībām netika iekļauts standarta krūts vēža pacientu novērošanas protokolā.

Staru terapijas komplikācijas sirdī, kas vēl nemanifestējas klīniski, var novērtēt tikai izmantojot sirds muskuļa perfūzijas kodolmedicīnas izmeklējumu ar viena fotona emisijas datortomogrāfijas (SPECT) gamma kameru (120). Sirds muskuļa SPECT izmeklējums Latvijā nav plaši pieejama diagnostikas metode. Pētījumā iekļauto pacientu kardiālais stāvoklis novērošanas laikā tika novērtēts ar EKG, bet ar tās palīdzību nevar noteikt sirds muskuļa agrīnos bojājumus.

Staru terapijas plānu klīniskie parametri

Sirds

Visi klīniski nozīmīgie jonizējošā starojuma dozas sadalījuma parametri sirdij bija statistiski ticami mazāki vismaz par 60% saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu. Saudzējošās ar elpošanu sinhronizētas staru terapijas pielietošana ļauj samazināt vidējo un maksimālo dozu sirdij par 38% un 54%, attiecīgi. Līdzīgi literatūras dati netika atrasti, jo mūsu pētījums bija pirmais, kas savā starpā salīdzināja staru terapijas plānu parametrus saudzējošās staru terapijas un standarta staru terapijas pacientu grupām.

Saudzējošās staru terapijas grupā katrai pacientei tika izveidoti un savstarpēji salīdzināti divi staru terapijas plāni DT sērijās: ar brīvo elpošanu un ar dziļo ieelpu. Pielietojot apstarošanu dziļas ieelpas laikā, tiek sasniegta visu sirdij klīniski nozīmīgo dozas sadalījuma parametru samazināšana. Vidējā un maksimālā doza sirds apjomā, pielietojot apstarošanu dziļas ieelpas laikā, tika samazināta vidēji pa 50% un 39% attiecīgi. Sirds apjoms, kas saņēma dozu 30 Gy un vairāk samazinājās vidēji pa 81%. Līdzīgus rezultātus 2004. gadā publicēja Pedersens u.c. (*Pedersen et al.*) (100). Savā pētījumā Pedersens u.c. veica staru terapijas plānu salīdzinājumu 7 pacientēm, kuras saņēma pēcooperācijas staru terapiju uz kreiso krūti un reģionālajām limfmezglu zonām. Darbā tika salīdzināti apstarošanas plāni, kas tika izveidoti brīvi elpojot un dziļas ieelpas DT sērijās. Krūts un parasternālo limfmezglu apstarošana tika veikta ar diviem slīpiem tangenciāliem fotonu laukiem, ar kopējo dozu 48 Gy. Sirds apjoms, kas saņēma 50% no kopējās dozas (24 Gy), pielietojot apstarošanu dziļas ieelpas laikā, salīdzinājumā ar apstarošanu brīvi elpojot, samazinājās vidēji pa 87.5%.

Iegūtie dati pierāda darbā izvirzīto hipotēzi, ka dziļas ieelpas fāzē mainās sirds pozīcija krūšu kurvī; sirds mehāniski attālinās no kreisās krūts audiem, līdz ar to dziļas ieelpas laikā pievadītā jonizējošā starojuma doza sirdij būtiski samazinās.

Plaušas

Plaušu apjoms saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu palielinājās vidēji par 83%. Saudzējošās staru terapijas grupā plaušu apjoms palielinājās par 56%, salīdzinot brīvās elpošanas un dziļās ieelpas DT sērijas (intervāls 20% - 130%).

Remočamps u.c. (*Remouchamps et al.*) publicēja līdzīgus rezultātus, kad dziļā ieelpā 5 agrīno krūts vēža pacientēm tika sasniegta ipsilaterālās plaušas apjoma palielināšanās vidēji par 102% (intervāls 85% - 122%) (121). Tik liela plaušu apjoma palielināšanās var būt izskaidrojama ar mazo pacientu skaitu pētījuma grupā, un mērķtiecīgo pacienšu atlasīti pētījumam (visām pacientēm bija labs fiziskais stāvoklis). Čongs u.c. (*Cheung et al.*) veica plaušu apjoma salīdzinājumu brīvās elpošanas un dziļās ieelpas DT sērijām 10 nesīkšūnu plaušu vēža pacientiem, izmantojot manuālo elpošanas sinhronizācijas iekārtu, kas balstās uz spirometrijas metodes (122). Dziļi ieelpojot tika konstatēta plaušu apjoma palielināšanās vidēji par 42%.

Lielā plaušu apjoma palielināšanās atšķirība (absolūtā atšķirība 27%) starp pētījuma grupu savstarpējās salīdzināšanas datiem un saudzējošās staru terapijas grupas plānu salīdzināšanas datiem ir izskaidrojama ar statistiski ticamo atšķirību starp pētījuma grupām pacienšu vecumā. Pēc literatūras datiem gados vecākām pacientēm ir konstatējama mazāka plaušu apjomu palielināšanās pie ieelpas (saistīta ar plaušu funkciju samazināšanos), kas izskaidro mazāko vidējo plaušu apjomu (123).

Salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu, saudzējošās staru terapijas grupā kreisajā plaušā ir lielāks zemas jonizējošā starojuma dozas apjoms V_{30Gy} , bet mazāks augstas jonizējošā starojuma dozas apjoms V_{40Gy} un vidējā doza kreisajā plaušā. Kopējā plaušu apjomā saudzējošās staru terapijas grupā ir statistiski ticami mazāki V_{20Gy} un vidējā doza abās plaušās par 16%, kā arī V_{30Gy} ir mazāks par 16%, bet šī atšķirība nebija statistiski ticama. Kopējais plaušu apjoms, kas saņem jonizējošā starojuma dozu vienādu ar vai lielāku par 20 Gy pēc RTOG 9311 protokola ir svarīgs prognostiskais faktors jonizējošā starojuma izraisīta pneimonīta attīstībai (124). Vidējā doza kopējā plaušu apjomā ir viegli noteicams un klīniski plaši pielietojams jonizējošā

starojuma izraisīta pneimonīta attīstības riska rādītājs. Šo faktu savā multiklīniskajā pētījumā pierādīja Kva u.c. (*Kwa et al.*), veicot datu analīzi 540 pacientiem (65).

Saudzējošās staru terapijas grupā dziļas ieelpas DT sērijas plāniem samazinājās visi klīniski nozīmīgie dozu sadalījuma parametri kreisajai plaušai, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas DT sērijas plāniem. V20 samazināšana bija 29%, un vidējās dozas kreisajā plaušā samazināšana bija 28%. Kahana u.c. (*Kahan et al.*), izmeklējot 52 agrīno stadiju krūts vēža pacientus, kurām tika pielietota standarta staru terapija, noteica V20 un vidējās dozas ipsilateralajā plaušā tiešo korelāciju ar pneimonīta vai plaušu fibrozes attīstību (119). Interesants fakts, ka V_{20Gy} un MLD skaitliskās vērtības mūsu brīvās sērijas plāniem un Kahanas u.c. pētījumā pilnīgi sakrīt: V_{20Gy} bija 16,0±4,0% un 16,2±0,8%, un MLD 8,8±2,0Gy un 8,8±0,4Gy attiecīgi.

Saudzējošās staru terapijas grupā dozu sadalījuma klīnisko parametru izmaiņas kopējā plaušu apjomā dziļas ieelpas DT sērijas plāniem pilnīgi sakrīt ar parametru izmaiņām kreisajā plaušā.

Iegūtie rezultāti parāda, ka, salīdzinot standarta un saudzējošās pēcoperācijas staru terapijas metodes pēc jonizējošā starojuma dozas sadalījuma riska orgānos, ievērojami samazinās klīniski nozīmīgie jonizējošā starojuma dozas sadalījuma rādītāji. Šos rādītājus izmanto staru terapijas plānu jonizējošā starojuma dozas toksicitātes novērtēšanai. Saudzējošā staru terapija salīdzinājumā ar standarta staru terapiju samazina jonizējošā starojuma toksisko iedarbību uz sirds un plaušām.

Mērķa apjoms

Vidējā dozā klīniskajā mērķa apjomā netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp pētījuma grupām. Saudzējošās staru terapijas grupā dziļas ieelpas DT sērijas plāniem netika konstatētas izmaiņas vidējā dozā klīniskajā mērķa apjomā, salīdzinājumā ar brīvas elpošanas DT sērijas plāniem. Tas liecina, ka izmantojot abas pēcoperācijas staru terapijas metodes var līdzvērtīgi pievadīt nozīmēto terapeitisko jonizējošā starojuma dozu mērķa apjomam.

Radiobioloģiskā modelēšana

Audzēja lokālās kontroles varbūtība

Dažādu staru terapijas metožu terapeitiskās efektivitātes novērtēšanai gan krūts vēža, gan citu ļaundabīgo audzēju ārstēšanai klīniskajā praksē izmanto audzēja lokālās kontroles varbūtību (109, 125, 126, 127). Pēc Bentzena (*Bentzen*) veiktā literatūras datu apkopojuma, kas iegūti lielu klīnisku pētījumu ar ilgādošo novērošanu rezultātā,

audzēja lokālās kontroles varbūtība agrīno stadiju krūts vēzim pēc saņemtas krūts saudzējošās ārstēšanas ir virs 93% (128). Saudzējošās un standarta staru terapijas pētījuma grupās vidējās TCP vērtības ir 96,4% un 95,3% attiecīgi, kas atbilst literatūras datiem. Saudzējošās staru terapijas grupā plāniem, kas izveidoti uz brīvas elpošanas DT vidējā TCP vērtība arī pārsniedz 93% un ir 95,7%.

Saudzējošās staru terapijas grupā, salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu TCP bija statistiski ticami lielākā ($p = 0,045$), bet izmaiņas nebija klīniski nozīmīgas (96,4% un 95,3% saudzējošās un standarta staru terapijas grupās attiecīgi). Starp saudzējošās staru terapijas grupas dziļas elpošanas DT plāniem un brīvas elpošanas DT plāniem netika konstatēta statistiski ticama atšķirība TCP vērtības ($p = 0,865$).

Audzēja lokālās kontroles varbūtības statistiskās analīzes rezultāti ļauj secināt, ka pēc terapeitiskās efektivitātes saudzējošā staru terapija un standarta staru terapija ir līdzvērtīgas. Audzēja lokālās kontroles analīzes rezultāti parāda, ka saudzējošās staru terapijas grupas dziļas elpošanas DT plāni un brīvas elpošanas DT plāni ir līdzvērtīgi pēc terapeitiskās efektivitātes.

Tas pierāda izvirzīto hipotēzi, ka pēc audzēja lokālās kontroles saudzējošā staru terapija ir ekvivalenta standarta staru terapijai.

Sirds un plaušu vēlino staru terapijas komplikāciju attīstības risks

Standarta staru terapijas komplikāciju novērtēšanai ikdienas klīniskajā praksē izmanto audu un orgānu tolerances apkopotās tabulas (61). Jonizējošā starojuma dozas tolerances vērtības tika iegūtas apkopojot klīniskos datus, kas iegūti līdz 1980. gadam (61). Mūsdienu konformālās individualizētās staru terapijas gadījumā, standarta tolerances tabulas nevar precīzi atspoguļot komplikāciju attīstības risku (129, 130). Radiobioloģiskās modelēšanas rezultātā var tikt iegūtas veselo audu staru terapijas komplikāciju attīstības riska skaitliskās vērtības. Mūsdienās NTCP klīniskajā praksē izmanto gan staru terapijas plānu klīniskai novērtēšanai, gan dažādu staru terapijas metožu salīdzināšanai (12).

NTCP modelēšanas rezultāti standarta staru terapijas grupā sakrīt ar citu autoru standarta staru terapijas metodiku NTCP modelēšanas rezultātiem (8, 75, 111, 112). Murens u.c. (*Muren et al.*) savā pētījumā veica sirds un plaušu NTCP modelēšanu 24 pacientēm, kuras saņēma visas krūts standarta pēcooperācijas staru terapiju (75). Murens ar līdzautoriem veica radiobioloģisko modelēšanu, izmantojot, tāpat kā mūsu pētījumā,

relatīvās serialitātes modeli ar Galjardi u.c. (*Gagliardi et al.*) iegūtiem koeficientiem (75, 111, 112). Sirds NTCP vidējā vērtība Murena u.c. pētījumā bija 0,7% (vērtību diapazons 0,0%–1,5%); plaušu NTCP–0,15% (vērtību diapazons 0,0%–1,0%). Mūsu pētījuma standarta staru terapijas grupas pacientēm sirds NTCP vidējā vērtība bija 1,2% (vērtību diapazons 0,0%–3,3%) un plaušu NTCP–0,8% (vērtību diapazons 0,0%–3,4%). Saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm brīvas elpošanas plāniem sirds NTCP vidējā vērtība bija 1,5% (vērtību diapazons 0,0%–9,0%) un plaušu NTCP–1,1% (vērtību diapazons 0,0%–3,8%). Murena u.c. darbā sirds NTCP vērtības ir zemākas salīdzinājumā ar mūsu iegūtiem datiem. Tas ir izskaidrojams ar to, ka Murena u.c. pētījumā tika iekļautas 10 pacientes ar labās krūts vēzi, kam sirds nesaņēma nozīmīgu jonizējošā starojuma dozu. Plaušu NTCP vērtības Murena u.c. pētījumā arī ir zemākas, to var izskaidrot ar dozu plānošanas nosacījumiem. Murens u.c. klīniski akceptēja staru terapijas plānus, ja staru terapijas lauka maksimālais dziļums plaušā nepārsniedza 3 cm. Ja maksimālais dziļums plaušā pārsniedza 3 cm, tad plaušu audi tika piesegti ar diafragmu, kas samazināja jonizējošā starojuma dozu mērķa apjomā. Mūsu pētījumā klīniski akceptēja plānus ar mērķa apjoma aptveršanu ne mazāku par 95% no nozīmētās jonizējošā starojuma dozas.

Pašreiz literatūrā netika atrasti dati par sirds un plaušu NTCP vērtībām ar elpošanu sinhronizētas staru terapijas pielietošanas gadījumā agrīno stadiju krūts vēža pacientēm pēcoperācijas staru terapijai.

Pirmā publikācija par saudzējošās ar elpošanu sinhronizētas staru terapijas krūts vēža ārstēšanā NTCP analīzes datiem publicēja Koremana u.c. (*Korremman et al.*) 2006. gadā (101). Koremana u.c. katrai no 33 pacientēm ar lokāli izplatīto kreisās krūts vēzi ar augstu lokoreģionālā recidīva risku, izveidoja un salīdzināja, izmantojot NTCP, standarta staru terapijas plānu un saudzējošās staru terapijas sinhronizētās ar elpošanu plānu. Visām pacientēm mērķa apjomā bija iekļauti kreisā krūts un visas reģionālās limfmezglu zonas. Koremana u.c. secināja, ka ar dziļo ieelpu sinhronizētā staru terapija nozīmīgi samazina sirds un plaušu NTCP pētījuma pacientēm.

Mūsu pētījumā tika iekļautas 66 pacientes ar agrīno stadiju kreisās krūts vēzi pēc orgānu saglabājošās operācijas, kurām staru terapijas mērķa apjoms bija tikai kreisā krūts. Pašreiz mūsu pētījums ir pirmais, kā ietvaros tika randomizētas pacientes un savā starpā tika salīdzinātas saudzējošās un standarta staru terapijas metodes (99, 101, 131).

Mūsu pētījumā arī bija stingri noteikti un ievēroti mērķa un veselo orgānu apjomu apzīmēšanas kritēriji.

Saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu sirds NTCP bija mazāks par 74% ($p < 0,001$) un plaušu NTCP bija mazāks par 49% ($p = 0,019$). Sirds NTCP nozīmīga samazināšana (no 1,2% līdz 0,3%) ļauj secināt, ka prognozējamais dzīves ilgums saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm netiks saīsināts sirds staru terapijas komplikāciju dēļ. Plaušu NTCP samazināšana no 0,8% līdz 0,4%, ļauj secināt ka pacienšu dzīves kvalitāte būs labākā saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm. Klīniskajā praksē saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā staru terapijas metode ir adjuvantas staru terapijas izvēles metode.

Saudzējošās staru terapijas pētījuma grupas brīvas elpošanas un dziļas ieelpas plānu NTCP analīze parādīja statistiski ticamu sirds un plaušu staru terapijas komplikāciju riska samazināšanu dziļas ieelpas plāniem.

Izmantojot apstarošanu, kas sinhronizēta ar dziļo ieelpu, sirds NTCP vērtības samazinājās vidēji par 79%, salīdzinot ar tās pašas pacientes brīvas elpošanas plānu ($p < 0,001$). Maksimālā sirds NTCP vērtība brīvas elpošanas DT sēriju plāniem bija 9,0%, kas pielietojot apstarošanu sinhronizēto ar dziļu ieelpu tika samazināta līdz 0,6%. Plaušu NTCP, pielietojot apstarošanu pie dziļas ieelpas, tika samazināta vidēji par 44% ($p < 0,001$).

Remočamps u.c. (*Remouchamps et al.*) 2003. gadā un Koremana u.c. (*Koremann et al.*) 2006. gadā publicēja divu NTCP novērtēšanas klīnisko pētījumu rezultātus ar elpošanu sinhronizētai staru terapijai krūts vēža gadījumā (99, 101). Remočampta u.c. pētījums parādīja nozīmīgu sirds un plaušu komplikāciju riska samazināšanu katrai no 9 pacientēm, izmantojot ar dziļo ieelpu sinhronizēto apstarošanu, salīdzinājumā ar standarta staru terapiju (99). Izmantojot sinhronizēto ar vidēji dziļo (75% no vitālas plaušu kapacitātes pēc spirometrijas mērījumiem) elpas aizturi apstarošanu, sirds NTCP tika samazināts vidēji par 85%, un plaušu NTCP vidēji par 66%. Koremanas u.c. pētījums parādīja Reumočampta u.c. pētījumam līdzīgus rezultātus – NTCP vērtības tika samazinātas vidēji par 94% un 81% sirdij un plaušām attiecīgi, pielietojot ar elpošanu sinhronizēto staru terapiju.

Abi augstākminētie autori savos pētījumos sirds komplikāciju riska novērtēšanai izmantoja radiobioloģisko modelēšanu ar relatīvās serialitātes modeļa palīdzību, vienādiem ar mūsu pētījumā izmantotajiem parametriem. Sakarā ar vienādu NTCP

aprēķina metodi mēs varam salīdzināt sava un šo pētījumu rezultātus – 79% mūsu pētījumā, 85% Remočamps u.c. pētījumā un 94% Koremanas u.c. pētījumā. Koremana u.c. un Remočamps u.c. pacientēm staru terapija tika veikta iekļaujot parasternālos limfmezglus mērķa apjomā, kas palielināja sirds un plaušu audu apjomu staru terapijas laukos (99, 101). Tas izskaidro lielāku sirds un plaušu komplikāciju riska samazināšanu salīdzinājumā ar mūsu pētījuma rezultātiem.

Plaušu audu komplikāciju riska novērtēšanai gan Remočamps u.c., gan Koremana u.c. izmantoja citu radiobioloģisko modeli (99, 101), ar Kva u.c. (*Kwa et al.*) iegūtiem parametriem, kas apkopojā klīniskos datus pēc staru terapijas pacientēm ar dažādām ļaundabīgo audzēju lokalizācijām, kas, izņemot krūts vēzi, iekļāva plaušu vēzi un Hodžkina slimību (65). Sakarā ar šo mēs nevaram salīdzināt plaušu NTCP vērtības un to izmaiņas ar Remočamps u.c. un Koremanas u.c. datiem.

Statistiski ticama sirds un plaušu NTCP samazināšana, pielietojot saudzējošo ar elpošanu sinhronizēto staru terapiju, ir nozīmīgs mūsu pētījuma rezultāts.

Saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā staru terapija samazina veselo audu komplikāciju attīstības risku, neietekmējot audzēja lokālo kontroli, salīdzinājumā ar standarta staru terapiju.

Staru terapijas lauku attēlu analīze un drošības robežas noteikšana

Pasaulē ir veikti vairāki klīniskie pētījumi ar mērķi noteikt krūts vēža pacienšu pozicionēšanas precizitātes novirzes un aprēķināt optimālās drošības robežas apkārt klīniskajam mērķa apjomam. Pozicionēšanas precizitātes kļūda sastāv no sistemātisko un nejaušo kļūdu kombinācijas. Apkopojot 11 pētījumu datus aprēķinājām vidējo sistemātisko kļūdu vērtību: AP virzienā 2,8 mm, CC virzienā 3,8 mm, un vidējo nejaušo kļūdu vērtību: 3,1 mm un 3,2 mm attiecīgi (132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142). Visos 11 pētījumos pacienšu pozicionēšanai izmantoja dažādas imobilizācijas ierīces. Tāpēc pozicionēšanas precizitātes kļūdu skaitliskās vērtības nav korekti izmantot klīniskajā praksē, bet var izmantot dažādu pētījumu rezultātu salīdzināšanai. Sakarā ar lielo apkopojumā iekļauto pacienšu skaitu, vidējā pozicionēšanas kļūda atspoguļo vidējo kļūdu lielai krūts vēža pacienšu populācijai.

Mūsu pētījumā izmantotā pacientes ķermeņa pozīcija un imobilizācijas ierīces bija līdzīgas ar Feina u.c. (*Fein et al.*) izmantotajām (135). Feins ar līdzautoriem veica 4450 staru terapijas lauku attēlu analīzi pacientēm, kuras saņēma krūts apstarošanu pēc orgānu saglabājošas operācijas. Novērtētās sistemātiskās pozicionēšanas kļūdas

standartnovirze bija 5,4 mm *anterior-posterior* virzienā un 6,1 mm *cranial-caudal* (CC) virzienā, savukārt nejaušās pozicionēšanas kļūdas standartnovirzes vērtības bija 4,4 mm un 6,3 mm *anterior-posterior* un *cranial-caudal* virzienā attiecīgi.

Mūsu pētījuma ietvaros veikto staru terapijas lauku attēlu analīzes rezultāti parāda, ka standarta staru terapijas grupā sistemātiskās pozicionēšanas kļūda AP virzienā bija praktiski vienāda ar pētījumu apkopojuma rezultātiem – 2,9 mm un 2,8 mm attiecīgi. Šī kļūda bija arī par 46% mazāka nekā Feina u.c. pētījumā. CC virzienā sistemātiskās pozicionēšanas kļūda standarta staru terapijas grupā bija 4,4 mm. Tā bija par 15% lielāka salīdzinājumā ar pētījumu apkopojuma rezultātiem, un par 28% mazāka salīdzinājumā ar Feina u.c. rezultātiem. Saudzējošās staru terapijas grupā sistemātiskā pozicionēšanas kļūda AP virzienā statistiski ticami neatšķirās no šī parametra vērtības standarta staru terapijas grupā ($p = 0,773$). Tikmēr CC virzienā saudzējošās staru terapijas grupā sistemātiskās pozicionēšanas kļūda bija par 50% mazāka nekā standarta staru terapijas grupā, un šī atšķirība bija statistiski ticama ($p = 0,001$).

Nejaušo pozicionēšanas kļūdu vērtībās tika novērotas līdzīgas tendences. Standarta staru terapijas grupā šī parametra vērtība AP virzienā bija 3,5 mm. Tā bija par 13% lielāka nekā salīdzinājumā ar apkopojuma rezultātiem, un par 20% mazāka salīdzinājumā ar Feina u.c. rezultātiem. Standarta staru terapijas grupā nejaušo pozicionēšanas kļūdu CC virzienā vērtība bija 4,7 mm. Tā bija par 47% lielāka salīdzinājumā ar apkopojuma rezultātiem, un par 25% mazāka nekā Feina u.c. rezultāti. Saudzējošās staru terapijas grupā nejaušā pozicionēšanas kļūda AP virzienā bija par 20% mazāka nekā standarta staru terapijas grupā, bet šī atšķirība nebija statistiski ticama ($p = 0,073$). CC virzienā saudzējošās staru terapijas grupā nejaušā pozicionēšanas kļūda bija par 37% mazāka nekā standarta staru terapijas grupā, un šī atšķirība bija statistiski ticama ($p < 0,001$).

Pašreiz zinātniskajā literatūrā nav daudz datu par sinhronizētās ar elpošanu staru terapijas ietekmi un krūts vēža pacientu pozicionēšanas precizitāti. Remouchamps u.c. (Remouchamps et al.) 2003. gadā publicēja datus par staru terapijas lauku portālu analīzes rezultātiem 5 agrīno stadiju krūts vēža pacientēm, kuras saņēma pēcooperācijas staru terapiju sinhronizēto ar vidēji dziļo ieelpu (121). Remouchamps u.c. novērtēja sistemātisko pozicionēšanas kļūdu kā 1,9 mm un 3,4 mm, un nejaušo pozicionēšanas kļūdu kā 2,4 mm un 3,3 mm AP un CC virzienos attiecīgi. Salīdzinājumā ar mūsu pētījumu, saudzējošās staru terapijas grupu sistemātiskā pozicionēšanas kļūda AP

virzienā bija par 30% mazāka, bet CC virzienā par 55% lielāka. Nejaušās pozicionēšanas kļūda Remočampa u.c. pētījumā AP virzienā bija par 14% mazāka, bet CC virzienā par 10% lielāka. Rezultātu nesakritība var būt izskaidrojama, pirmkārt, ar mazo pacienšu skaitu Remočampa u.c. pētījumā, un otrkārt, ar atšķirīgajām tehnoloģijām. Remočamps u.c. pētījumā elpošanas sinhronizācijai izmantoja spirometrijas metodi, kā arī citas, nekā mūsu pētījumā, pacientes ķermeņa imobilizācijas ierīces (121).

Saudzējošās staru terapijas grupā sistemātiskās un nejaušās pacienšu pozicionēšanas kļūdas neatšķirās no standarta staru terapijas grupas pozicionēšanas kļūdām AP virzienā un ir statistiski ticami mazākas CC virzienā. Pozicionēšanas kļūdu samazināšanās CC virzienā var izskaidrot ar saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas tehnisko īpašību – jonizējošā starojuma piegāde notiek iepriekš izvēlētajā elpošanas cikla fāzē. Tas nozīmē, ka krūts tiek fiksēta laikā. Sakarā ar to ģeometriskā kļūda, ko izraisa pacientes elpošanas kustības, būtiski samazinās. Augstākminētais pierāda, ka saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā staru terapija ir droša metode pēc jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes.

Saudzējošās staru terapijas sinhronizācijas metodikas

Mūsu pētījuma ietvaros tika salīdzināti divi ar dziļu ieelpu sinhronizētas apstarošanas veidi – aizturot elpu dziļā ieelpā un katras dziļās ieelpas laikā brīvi elpojot. Salīdzinot sinhronizācijas apakšgrupas pēc jonizējošā starojuma dozas sadalījuma parametriem sirdī, statistiski ticama atšķirība atrasta tikai vienā parametrā V_{20Gy} , kas bija par 73% mazāks sinhronizācijas apakšgrupā ar elpas aizturi ($p = 0,038$). Salīdzinot sinhronizācijas apakšgrupu dziļās ieelpas plānus ar brīvas elpošanas plāniem, konstatējām, ka jonizējošā starojuma dozas parametru sirdī lielāka samazināšanās tika sasniegta ar apstarošanas sinhronizāciju aizturot elpu. Statistiski ticami samazinājās sekojoši parametri: V_{40Gy} ($p = 0,046$), D_{max} ($p = 0,044$), D_{mean} ($p = 0,023$).

Salīdzinot sinhronizācijas apakšgrupas pēc jonizējošā starojuma dozas sadalījuma parametriem, kreisajā plaušā statistiski ticama atšķirība atrasta parametros V_{20Gy} , V_{30Gy} , V_{40Gy} un D_{mean} , kas bija par 22%, 24%, 25%, un 23% attiecīgi mazāki sinhronizācijas apakšgrupā ar elpas aizturi ($p = 0.026$, $p = 0.023$, $p = 0.026$ un $p = 0.026$ attiecīgi). Salīdzinot sinhronizācijas apakšgrupu dziļās ieelpas plānus ar brīvas elpošanas plāniem, konstatējām, ka jonizējošā starojuma dozas parametru kreisajā

plaušā lielāka samazināšanās tika sasniegta ar apstarošanas sinhronizāciju aizturot elpu. Statistiski ticami samazinājās visi izskatītie parametri, izņemot D_{\max} .

2005. gadā Koremana u.c. (*Korreman et al.*) publicēja pētījuma rezultātus, kura ietvaros 17 krūts vēža pacientēm tika izveidoti un savstarpēji salīdzināti pieci staru terapijas plāni – brīvi elpojot, ar apstarošanas sinhronizāciju ar izelpu, ar apstarošanas sinhronizāciju ar izelpu aizturot elpu, ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu un ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu aizturot elpu (96). Koremana u.c. salīdzināja staru terapijas plānus pēc ipsilateralās plaušas un sirds audu apjoma, kas saņem jonizējošā starojuma dozu lielāku par 24 Gy.

Koremanas u.c. pētījumā kreisās krūts vēža pacientēm plāniem ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu sirds apjoms, kas saņēma dozu lielāku par 24 Gy samazinājās vidēji par 85% salīdzinājumā ar brīvās elpošanas plāniem. Savukārt plāniem ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu aizturot elpu šī samazināšana bija 90%. Tomēr Koremana u.c. nekonstatēja statistiski ticamas starpības starp sinhronizācijas metodēm ($p > 0,1$). Līdzīgi mūsu pētījumā V_{20Gy} un V_{30Gy} samazināšanās nebija statistiski ticamas starpības starp sinhronizācijas apakšgrupām. Bet salīdzinot D_{\max} un D_{mean} mūsu pētījumā, tika konstatēts, kā apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu nodrošina lielāko šo parametru samazināšanu.

Koremanas u.c. pētījumā ipsilateralās plaušas apjoma, kas saņem jonizējošā starojuma dozu lielāku par 24 Gy, samazināšana salīdzinājumā ar brīvās elpošanas plāniem bija 27% un 49% plāniem ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu un ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu aizturot elpu attiecīgi. Tomēr starpība starp sinhronizācijas metodēm nebija statistiski ticama. Koremana u.c. secināja, ka abas ar dziļo ieelpu sinhronizētas apstarošanas metodes ir līdzvērtīgas pēc plaušu un sirds pasargāšanas no jonizējošā starojuma dozās. Mūsu pētījuma rezultāti ļauj secināt, ka apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu, nodrošina lielāko jonizējošā starojuma dozās samazināšanu riska orgānos.

Mūsu pētījuma ietvaros tika salīdzinātas audzēja lokālās kontroles varbūtības vērtības abām sinhronizācijas apakšgrupām. Statistiski ticama atšķirība netika atrasta ($p = 0,334$), tāpēc varam secināt, ka abas pētījumā iekļautās sinhronizācijas metodes ir līdzvērtīgas pēc terapeitiskās efektivitātes.

2006. gadā Koremana u.c. (*Korreman et al.*) publicēja cita sava pētījuma rezultātus, kura ietvaros salīdzināja 19 krūts vēža pacientēm veselo audu komplikāciju risku sirdij un plaušām plāniem ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu un ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu aizturot elpu (143). Visas pacientes bija ar kreisās krūts vēzi, un visām pacientēm mērķa apjomā tika iekļauta krūts un visas reģionālo limfmezglu zonas. Koremana u.c. pētījumā plaušu veselo audu komplikāciju risks plāniem ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu aizturot elpu bija vidēji par 86% mazāks salīdzinājumā ar plāniem ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu. Sirds veselo audu komplikāciju risks plāniem ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu aizturot elpu bija mazāks vidēji par 70%. Mūsu pētījumā katrai saudzējošās staru terapijas apakšgrupas pacientei tika izveidots tikai viens ar elpošanu sinhronizētas staru terapijas plāns, un mēs nevaram salīdzināt līdzīgi Koremanai u.c. relatīvās izmaiņas katrai pacientei pielietojot dažādas apstarošanas sinhronizācijas metodes. Tomēr mūsu pētījuma rezultāti arī parāda statistiski ticami labāku sirds un plaušu komplikāciju riska samazināšanu ($p = 0.003$ un $p = 0.034$ attiecīgi) ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas plāniem pētījuma apakšgrupā ar apstarošanas sinhronizāciju ar dziļo ieelpu aizturot elpu.

Tādēļ, ka starp pētījuma apakšgrupām netika atrastas statistiski ticamas starpības pozicionēšanas kļūdas vērtībās AP virzienā ($p = 0,715$) un tām bija statistiski ticami vienādas vērtības CC virzienā ($p = 0,969$), varam secināt, ka abas pētījumā iekļautās sinhronizācijas metodes ir līdzvērtīgas pēc jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes.

Abas saudzējošās staru terapijas apstarošanas sinhronizācijas ar elpošanu metodes ir līdzvērtīgas pēc jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes un terapeitiskās efektivitātes, tomēr apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu nodrošina mazākas sirds un plaušu dozas un komplikāciju risku. Klīniskajā praksē saudzējošajai pēcooperācijas staru terapijai apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu ir pirmā izvēles metode.

Secinājumi

1. Mūsu pētījumā veikto objektīvo izmeklējumu rezultāti un audzēja lokālās kontroles varbūtības statistiskās analīzes rezultāti ļauj secināt, ka abas pēcooperācijas staru terapijas metodes pēc terapeitiskās efektivitātes ir līdzvērtīgas.
2. Iegūtie rezultāti parāda, ka salīdzinot standarta un saudzējošās pēcooperācijas staru terapijas metodes pēc jonizējošā starojuma dozas sadalījuma riska orgānos, ievērojami samazinās klīniski nozīmīgi jonizējošā starojuma dozas sadalījuma rādītāji.
3. Saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā staru terapija salīdzinājumā ar standarta staru terapiju samazina jonizējošā starojuma toksisko iedarbību uz sirdi un plaušām. Veiktās radiobioloģiskās modelēšanas rezultāti parādīja ka: saudzējošās staru terapijas grupā salīdzinājumā ar standarta staru terapijas grupu sirds NTCP bija mazāks par 74% un plaušu NTCP bija mazāks par 49%; Sirds NTCP nozīmīga samazināšana (no 1,2% līdz 0,3%) ļauj secināt, ka prognozējamais dzīves ilgums saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm netiks saīsināts sirds staru terapijas komplikāciju dēļ; Plaušu NTCP samazināšana no 0,8% līdz 0,4%, ļauj secināt ka pacienšu dzīves kvalitāte būs labāka saudzējošās staru terapijas grupas pacientēm.
4. Staru terapijas lauku attēlu analīzes rezultāti ļauj secināt, ka saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā staru terapija ir droša metode pēc jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes.
5. Apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu un apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu pie brīvas elpošanas ir līdzvērtīgas pēc jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes un terapeitiskās efektivitātes. Apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu nodrošina mazākas sirds un plaušu dozas un komplikāciju risku. Klīniskajā praksē saudzējošajai pēcooperācijas staru terapijai apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu ir pirmā izvēles metode.

Darba rezultātā apstiprinājās izvirzītā hipotēze: saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā pēcooperācijas staru terapija samazina veselo audu komplikāciju attīstības risku, saglabājot vienādu ar standarta staru terapiju audzēja lokālo kontroli, agrīno stadiju kreisās krūts vēža pacientēm.

Darba zinātniskā novitāte

1. Pirmo reizi tika noteikta saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās pēcoperācijas staru terapijas ietekme uz vēlīno plaušu un sirds jonizējošā starojuma izraisīto komplikāciju attīstību agrīno stadiju kreisās krūts vēža pacientēm.
2. Pirmo reizi tika veikts pētījums, kura ietvaros tika salīdzinātas pēc vairākiem klīniskiem parametriem divas līdzvērtīgas pēc lokālā recidīva attīstības riska I un II stadijas kreisās krūts vēža pacientu grupas, kur tika pielietota saudzējošā un standarta pēcoperācijas staru terapija.
3. Pirmo reizi tika noteikta saudzējošās ar elpošanu sinhronizētās staru terapijas metodes jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitāte.
4. Pirmo reizi agrīno stadiju krūts vēža pacientēm tika salīdzināti saudzējošās staru terapijas apstarošanas sinhronizācijas ar elpošanu veidi pēc staru terapijas plānu klīniskiem parametriem, veselo audu staru terapijas komplikāciju riska, audzēja lokālās kontroles varbūtības un jonizējošā starojuma dozas piegādes precizitātes.

Darba praktiskā nozīme

1. Darba rezultātā ir pierādīts, ka klīniskajā praksē saudzējošā ar elpošanu sinhronizētā staru terapija ir adjuvantas staru terapijas izvēles metode agrīno stadiju kreisās krūts vēža pacientēm.
2. Darba rezultātā tika konstatēts, ka klīniskajā praksē saudzējošajai pēcoperācijas staru terapijai apstarošanas sinhronizācija ar dziļo ieelpu aizturot elpu ir pirmā izvēles metode.
3. Darba rezultātā abām pēcoperācijas staru terapijas grupām tika novērtētas jonizējošā starojuma dozas piegādes kļūdas un noteiktas drošības robežas apkārt klīniskā mērķa apjomam.
4. Darba rezultātā tika izstrādātas praktiskās rekomendācijas un klīniskie protokoli saudzējošās pēcoperācijas staru terapijas klīniskai pielietošanai Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikā Latvijas Onkoloģijas centrs.

Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu

Pilni raksti recenzējamās izdevumos:

- Kepka L., Danilova V., Saghatelyan T., Bajcsay A., Utehina O., Stojanovic S., Yalman D., Demiral A., Bondaruk O., Kuddu M., Jeremic B. (2007) International Atomic Energy Agency (IAEA). Resources and management strategies for the use of radiotherapy in the treatment of lung cancer in Central and Eastern European countries: results of an International Atomic Energy Agency (IAEA) survey. Lung Cancer;56(2):235 – 245.
- O. Utehina, S. Popovs, D. Puriņa, I. Šlosberga, I. Vēvere, D. Emziņš, J. Berziņš. (2009) „Analysis of cardiac and pulmonary complication probabilities in radiation therapy for early stage breast cancer patients”. Medicina, Lietuva; pieņemts publikācijai.
- O. Utehina, S. Popovs, J. Bērziņš. (2007) Standarta distances terapijas plānu analīze pēc orgānsaudzējošas operācijas krūts vēža agrīno stadiju gadījumā. Rīgas Stradiņa universitāte, Zinātniskie raksti 2006, Rīga, RSU, 108 – 112.
- O. Utehina, S. Popovs, D. Puriņa, L. Koškina, I. Vēvere, Dz. Emziņš, J. Bērziņš. (2008) Staru terapijas komplikāciju attīstība pēc krūts vēža ārstēšanas: radiobioloģiskie aspekti. Latvijas Universitātes raksti. 735. sēj. Medicīna. 136 – 150.
- O. Utehina, S. Popovs, D. Puriņa, L. Koškina, I. Vēvere, Dz. Emziņš, J. Bērziņš. (2008) Agrīno stadiju krūts vēža saudzējoša staru terapija: ar elpošanu sinhronizētas apstarošanas metode. Rīgas Stradiņa universitāte, Zinātniskie raksti 2007. RSU. 166 – 170.
- O. Utehina, S. Popovs, D. Puriņa, I. Šlosberga, I. Vēvere, Dz. Emziņš, J. Bērziņš. (2009) Sirds un plaušu komplikāciju samazināšana, izmantojot ar elpošanu sinhronizēto staru terapiju agrīnu stadiju krūts vēzim. Zinātniskie raksti 2008. RSU; pieņemts publikācijai.

Tēzes:

- O. Utehina, S. Popovs, J. Bezins. Analysis of whole breast radiotherapy for treatment of early stage breast cancer. Abstracts, 4. Baltic Congress of Oncology, May 25 – 27, 2006, Tartu, Estonia, p.101.

- Utehina O., Popovs S., Berzins J. Possibility of Replacement of Whole Breast Radiotherapy with Accelerated Partial Breast Irradiation for Treatment of Early Stage Breast Cancer. Radiother Oncol, Abstracts of ESTRO 25 meeting, Leipzig, Germany, 2006.
- O. Utehina, S. Popovs, J. Bērziņš. Modernās radioterapijas metodes krūts vēža agrīno stadiju ārstēšanā, RSU Medicīnas nozares 2006. gada zinātniskās konferences tēzes. Rīga, 2006, 109. lpp.
- О. Утехина, С. Попов, Л. Кошкина, Д. Пурина, Ю. Берзиньш, Д. Эмзиньш. Применение лучевой терапии синхронизированной с дыханием при лечении рака груди ранних стадий. Тезисы XI Российского онкологического конгресса. Москва, 2007. 140. lpp.
- Utehina O., Popovs S., Koškina L. u.c. Ar elpošanu sinhronizēta agrīno stadiju krūts vēža staru terapija. RSU Medicīnas nozares 2007. gada zinātniskās konferences tēzes. – Rīga, 2007. – 184. lpp.
- Utehina O., Popovs S., Koškina L. u.c. Pēcooperācijas saudzējošā staru terapija krūts vēža ārstēšanā: ar elpošanu sinhronizētas staru terapijas dažādu metodiku klīniskais salīdzinājums. RSU Medicīnas nozares 2008. gada zinātniskās konferences tēzes. – Rīga, 2008. – 166. lpp.
- O. Utehina, S. Popov, D. Purina, I. Slosberga, I. Vevere, D. Emzins, J. Berzins. Clinical Comparison of the Free Breathing Inspiration Gated and Deep Inspiration Voluntary Breath Hold Respiratory-Gated Radiotherapy Techniques for Early Stage Breast Cancer Patients. Radiother Oncol 2008;88(S2):S195-S196.
- D. Purina, O. Utehina, S. Popov, I. Slosberga, I. Vevere, D. Emzins, J. Berzins. Inverse-Planned Respiratory-Gated Intensity Modulated Radiotherapy for Treatment of High-risk Breast Cancer Patients. Radiother Oncol 2008;88(S2):S448

Ziņojumi par pētījuma tēmu:

- O. Utehina, Sergejs Popovs, Juris Bezins. Analysis of whole breast radiotherapy for treatment of early stage breast cancer, 4. Baltic Congress of Oncology, May 25 – 27, 2006, Tartu, Estonia

- Utehina O., Popovs S., Berzins J. Possibility of Replacement of Whole Breast Radiotherapy with Accelerated Partial Breast Irradiation for Treatment of Early Stage Breast Cancer. ESTRO 25 meeting, Leipzig, Germany, 2006.
- O. Utehina, S. Popovs, Juris Bērziņš. Modernās radioterapijas metodes krūts vēža agrīno stadiju ārstēšanā, RSU Medicīnas nozares 2006. gada zinātniskā konference, Rīga, 2006.
- O. Utehina, J. Bērziņš, S. Popovs. Modernās radioterapijas metodes agrīno stadiju krūts vēža ārstēšanā. Daļēja paātrināta krūts apstarošana: priekšrocības, indikācijas, veidi. Latvijas Universitātes 64. zinātniskā konference, Rīga, 2006.
- О. Утехина, С. Попов, Л. Кошкина, Д. Пурина, Ю. Берзиньш, Д. Эмзиньш. Применение лучевой терапии синхронизированной с дыханием при лечении рака груди ранних стадий. XI Российский онкологический конгресс, Москва, 2007.
- O. Utehina, S. Popovs, L. Koškina, G. Boka, J. Bērziņš, Dz. Emziņš Agrīno stadiju krūts vēža saudzējoša staru terapija: ar elpošanu sinhronizēta staru terapija. Latvijas Universitātes 65. zinātniskā konference, Rīga, 2007.
- Utehina O., Popovs S., Koškina L. u.c. Ar elpošanu sinhronizēta agrīno stadiju krūts vēža staru terapija. RSU Medicīnas nozares 2007. gada zinātniskā konference, Rīga, 2007.
- Utehina O., Popovs S., Koškina L. u.c. Pēcoperācijas saudzējošā staru terapija krūts vēža ārstēšanā: ar elpošanu sinhronizētas staru terapijas dažādu metodiku klīniskais salīdzinājums. RSU Medicīnas nozares 2008. gada zinātniskā konference, Rīga, 2008.
- O. Utehina, S. Popov, D. Purina, I. Slosberga, I. Vevere, D. Emzins, J. Berzins. Clinical Comparison of the Free Breathing Inspiration Gated and Deep Inspiration Voluntary Breath Hold Respiratory-Gated Radiotherapy Techniques for Early Stage Breast Cancer Patients. ESTRO 27 meeting, Goteborg, Sweden, 2008.
- D. Purina, O. Utehina, S. Popov, I. Slosberga, I. Vevere, D. Emzins, J. Berzins. Inverse-Planned Respiratory-Gated Intensity Modulated Radiotherapy for Treatment of High-risk Breast Cancer Patients. ESTRO 27 meeting, Goteborg, Sweden, 2008.

- O. Utehina, S. Popovs, D. Puriņa, I. Šlosberga, I. Vēvere, J. Bērziņš, D. Emziņš. Saudzējoša staru terapija agrīno stadiju krūts vēža slimnieču ārstēšanā. Latvijas Universitātes 67. zinātniskā konference, Rīga, 2009.

Reģistrētas medicīniskās tehnoloģijas

Darba rezultātā Latvijas ārstniecībā izmantojamo medicīnisko tehnoloģiju datu bāzē tika reģistrētas divas medicīniskās tehnoloģijas:

MT 09–007: Ar elpošanu sinhronizētā staru terapija krūts vēža ārstēšanai

MT 09–008: Ar elpošanu sinhronizētā intensitātes modulētā staru terapija krūts vēža ārstēšanai

Darba aprobācija

Zinātniskais darbs tika prezentēts:

1. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas gadskārtējā zinātniskā konferencē „Onkoloģijas jaunumi 2008” 07.11.2008.
2. Latvijas Terapeitiskās radioloģijas asociācijas pilnsapulcē 26.02.2009.
3. Latvijas Onkologu asociācijas sēdē 27.02.2009.

Literatūra

- 1 Ferlay J., Autier P., Boniol M., et al. (2007) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*; 18(3):581 – 592.
- 2 Levi F., Bosetti C., Lucchini F., et al. (2005) Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev* 14:6497 – 502.
- 3 Tyczynski JE, Plesko I, Aareleid T, et al. (2004) Breast cancer mortality patterns and time trends in 10 new EU member states: mortality declining in young women, but still increasing in the elderly. *Int J Cancer*;112:61056 – 61064.
- 4 IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 7, Breast Cancer Screening. (2002) IARC Press, Lyon.
- 5 Atskaite onkoloģijā, Valsts SIA „Latvijas Onkoloģijas centrs”, Latvijas Republikas Veselības ministrija, 2006. gads.
- 6 Atskaite onkoloģijā, „Latvijas Onkoloģijas centrs”, Latvijas Republikas Veselības ministrija, 2007. gads.
- 7 Borger J.H., Hooning M.J., Boersma L.J., et al. (2007) Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 15;69(4):1131 – 1138.
- 8 Gagliardi G., Lax I., Söderström S., et al. (1998) Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiother Oncol.*; 46(1):63 – 71.
- 9 Breast cancer Management and Molecular Medicine: Towards Tailored Approaches. (2006) Piccart M., Wood W.C., Hung M.-C., Solin L.J., Cardoso F. editors. Springer, Heidelberg, 1027. lpp.
- 10 Budach W., Dunst J., Feyer P., et al. (2006) Mannheim Radiotherapie des Mammakarzinoms (DEGRO 2005). *Strahlentherapie und Onkologie*; 182(I): 1 – 28.
- 11 Veronesi U. (1990) NIH consensus meeting on early breast cancer. *Eur J Cancer*; 26:843 – 844.
- 12 Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., et al. (2008) Principles and Practice of Radiation Oncology. – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2106. lpp.
- 13 Poortman P. (2007) Evidence based radiation oncology: Breast Cancer. *Radiother Oncol.*; 84:84 – 101.

- 14 Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.*; 347:1227 – 1232.
- 15 Fisher B., Anderson S., Bryant J., et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.*; 347:1233 – 1241.
- 16 EBCTCG. (1995) Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of randomised trials. *N Engl J Med.*; 333: 1444 – 1455.
- 17 Veronesi U., Marubini E., Mariani L., et al. (2001) Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.*;12(7):997 – 1003.
- 18 Clarke M, Collins R, Darby S, et al. (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*;366:2087-2106.
- 19 Bartelink H., Horiot J.-C., Poortmans P., Struikmans H., et al. (2001) The European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation. *N Engl J Med.*; 345: 1378 – 1387.
- 20 Antonini N., Jones H., Horiot J.-C., et al. (2007) Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881–10882. *Radiother Oncol.*; 82: 265 – 271.
- 21 Hughes K.S., Schnaper L.A., Berry D., et al. (2004) Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. *N Engl J Med.*;351:971 – 977.
- 22 Fyles A.W., McCready D.R., Manchul L.A., et al. (2004) Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. *N Engl J Med.*;351:963 – 970.
- 23 Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D., et al. (2005) Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.*;16:1569 – 1583.

- 24 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*;365:1687 – 1717.
- 25 van der Leest M., Evers L., van der Sangen M.J., et al. (2007) The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged < or = 40 years. *Cancer*; 109(10):1957 – 1964.
- 26 Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., et al. (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.*;353:1659 – 1672.
- 27 Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., et al. (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.*;353:1673 – 1684.
- 28 Bird B.R.J., Swain S.M. (2008) Cardiac Toxicity in Breast Cancer Survivors: Review of Potential Cardiac Problems. *Clin Cancer Res.*;14(1): 14 – 24.
- 29 Esteva F.J., Hortobagyi G.N. (2008) Can early response assessment guide neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer? *J Natl Cancer Inst.*;100(8):521 – 523.
- 30 von Minckwitz G., Kummel S., Vogel P., et al. German Breast Group. (2008) Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst.*;100(8):552 – 562.
- 31 Theodoulou M., Seidman A.D. (2003) Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer. *Semin Oncol.*;30(6):730-739.
- 32 Bria E., Cuppone F., Fornier M., et al. (2008) Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.*;109(2):231 – 239.
- 33 Telli M.L., Hunt S.A., Carlson R.W., et al. (2007) Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.*;25(23):3525 – 3533.
- 34 Gallucci G., Capobianco A.M., Coccaro M., et al. (2008) Myocardial perfusion defects after radiation therapy and anthracycline chemotherapy for left breast cancer: a possible marker of microvascular damage. Three cases and review of the literature. *Tumori*;94(1): 129 – 133.

- 35 Shapiro C.L., Hardenbergh P.H., Gelman R., et al. (1998) Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol.*;16(11):3493 – 3501.
- 36 Bethesda handbook of clinical oncology. (2005) Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ (Eds.) 2nd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 687 p.
- 37 Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. (2005) Chao K.S.C. (Ed.) Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 362 p.
- 38 Treatment planning in radiation oncology. Second Edition. (2007) F.M. Khan (Ed.) Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 527. lpp.
- 39 International Commission on Radiation Units and Measurements. (1993) ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU.
- 40 International Commission on Radiation Units and Measurements. (1999) ICRU Report 62. (Supplement to ICRU Report 50) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU.
- 41 Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. (2005) Podgorsak E.B. (Ed.). Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency, pp. 657.
- 42 British Institute of Radiology. (2003) Geometric Uncertainties in Radiotherapy. Defining the Planning Target Volume. Oxford, UK: Alden Group Limited, 145. p.
- 43 Böhmer D., Feyer P., Harder C., et al. (1998) Verification of set-up deviations in patients with breast cancer using portal imaging in clinical practice. *Strahlenther Onkol.*;174 Suppl 2:36 – 39.
- 44 Ooi G.C., Kwong D.L., Ho J.C., et al. (2001) Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: A prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;50:411– 419.
- 45 Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, et al. (2001) Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat.*;68:199 – 210.
- 46 Landberg T. (1995) The role of radiotherapy in breast conserving treatment. *Acta Oncol.*;34:675 – 680.
- 47 Rutqvist L.E., Lax I., Fornander T., et al. (1992) Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;22:887 – 896.

- 48 Millers A, Rūse I. (1995) Vispārīgā radiobioloģija un praktiskā radioekoloģija, Rīga: Latvijas Universitāte, p. 313.
- 49 Basic clinical radiobiology. (2002) Gordon Steel G. (Ed.) London: Arnold, p. 262.
- 50 Hall E.K. (2000) Radiobiology for Radiologist, Fifth Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins, p. 588.
- 51 Brahme A. (1999) Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives. *Semin Radiat Oncol.*, 9:35 – 47.
- 52 Klīniskā onkoloģija. (1999) Baltiņa D. (Ed.) Rīga: Zvaigzne ABC, p. 533.
- 53 Rubin P., Johnston C.J., Williams J.P., et al. (1995) A perpetual cascade of cytokines postradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 33: 99 – 109.
- 54 Withers H.R., Taylor J.M.G., Maciejewski B. (1988) Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 14(4):751 – 759.
- 55 Archambeau J.O., Pezner R., Wasserman T. (1995) Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 31: 1171 – 1185.
- 56 Nilsson G., Holmberg L., Garmo H., et al. (2005) Increased incidence of stroke in women with breast cancer. *Eur J Cancer.*;41(3): 423 – 429.
- 57 Wouter van Es H., Engelen A.M., Witkamp T.D., et al. (1997) Radiation-induced brachial plexopathy: MR imaging. *Skeletal Radiol.*;26(5):284 – 288.
- 58 Arthur D.W., Arnfield M.R., Warwicke L.A., et al. (2000) Internal mammary node coverage: An investigation of presently accepted techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;48:139 – 146.
- 59 Freedman G.M., Fowble B.L., Nicolaou N., et al. (2000) Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;46(4):805-14.
- 60 Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;31(5):1341 – 1346.
- 61 Emami B., Lyman J., Brown A., et al. (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;21: 109 – 122.
- 62 Lind P.A.R.M., Marks L.B., Hardenbergh P.H., et al. (2002) Technical factors associated with radiation pneumonitis after local ± regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 52: 137 – 143.

- 63 Lingos T.I., Recht A., Vicini F., et al. (1991) Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 21: 355 – 360.
- 64 Graham M.V., Purdy J.A., Emami B., et al. (1999) Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 45: 323 – 329.
- 65 Kwa S.L., Lebesque J.V., Theuws J.C. et al. (1998) Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 42: 1 – 9.
- 66 Fajardo L.F., Berthrong M., Anderson R.E. (2001) Radiation pathology. New York: Oxford University Press.
- 67 Vagane R, Bruland O.S., Fossa S.D., et al. (2008) Radiological and functional assessment of radiation-induced pulmonary damage following breast irradiation. *Acta Oncol.*;47(2):248 – 254.
- 68 McDonald S., Rubin P., Phillips T.L., et al. (1995) Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;31(5): 1187 – 1203.
- 69 Salvi G., Arcangeli S., Ciresa M., et al. (2005) Dose and volume as predictive factors of pulmonary toxicity. *Trodella L, Ramella S, Rays.*;30(2):175 – 180.
- 70 Yorke E.D., Jackson A., Rosenzweig K.E., et al. (2005) Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;63(3):672 – 682.
- 71 Yorke E.D., Jackson A., Rosenzweig K.E., et al. (2002) Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 54(2):329-39.
- 72 Rancati T., Wennberg B., Lind P., et al. (2007) Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol.*; 82: 308–316.
- 73 Keefe D.L. (2000) Cardiovascular emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol.*; 27(3): 244 – 255.

- 74 Schultz-Hector S., Trott K.R. (2007) Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*;67(1): 10 – 18,
- 75 Muren L.P., Maustad G., Hafslund R., et al. (2002) Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in Standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol.*;62(2):173 – 183.
- 76 Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L., et al. (1994) Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol.*;12 : 447 – 453.
- 77 Hust H., Brennhovd I.O., Loeb M. (1986) Postoperative radiotherapy in breast cancer – long-term results from the Oslo study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*;12:727 – 732.
- 78 Rutqvist L.E., Johansson H. (1990) Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br. J. Cancer.*;61:866 – 868.
- 79 Fajardo L.F., Stewart J.R. (1973) Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest.*; 29: 244 – 257.
- 80 Paszat L.F., Vallis K.A., Benk V.M.A., et al. (2007) A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol*; 82: 294 – 300.
- 81 Hooning M.J., Aleman B.M.P., Van Rosmalen A.J.M., et al. (2006) Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;64(4): 1081 – 1091.
- 82 Host H., Brennhovd I.O., Loeb M. (1986) Postoperative radiotherapy in breast cancer: long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 12: 727 – 732.
- 83 Jagsi R., Griffith K.A., Koelling T., et al. (2007) Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*; 109(4): 650 – 657.
- 84 Gutt R., Correa C.R., Hwang W.T. (2008) Cardiac morbidity and mortality after breast conservation treatment in patients with early-stage breast cancer and preexisting cardiac disease. *Clin Breast Cancer*;8(5): 443 – 448.

- 85 Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., et al. (2005) Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.*; 6: 557. – 565.
- 86 Mundt A.J., Roeske J.C. (2005) Intensity modulated radiation therapy. A clinical perspective. – London: BC Decker Inc, 648 pp.
- 87 Modern technology of radiation oncology. (1999) J. Van Dyk (Ed.) Medical Physics Publishing, Madison, WI: USA, 1072 pp.
- 88 The Modern Technology of Radiation Oncology, Vol. 2. (2005) J. Van Dyk (Ed.) Medical Physics Publishing, Madison, WI: USA, 514 pp.
- 89 Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J., et al. (1997) Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial. *N Engl J Med.*; 337:949 – 955.
- 90 Overgaard M., Jensen M.B., Overgaard J., et al. (1999) Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*; 353: 1641 – 1648.
- 91 Ragaz J., Jackson S.M., Le N., et al. (1997) Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.*; 337: 956 -962.
- 92 Van de Steen J., Soete G., Storme G. (2000) Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol.*; 55: 263 – 272.
- 93 Maughan R.L., Van den Heuvel F., Orton C.G. (2008) Point/Counterpoint. Within the next 10-15 years protons will likely replace photons as the most common type of radiation for curative radiotherapy. *Med Phys.*;35(10):4285 – 4288.
- 94 Levin W.P., Kooy H., Loeffler J.S., DeLaney T.F. (2005) Proton beam therapy. *Br J Cancer.*;93(8):849 – 854.
- 95 Korreman S.S., Juhler-Nottrup T., Fredberg Persson G., et al. (2008) The role of image guidance in respiratory gated radiotherapy. *Acta Oncol.*;47(7) : 1390 – 1396.

- 96 Korreman S.S., Pedersen A.N., Nottrup T.J., et al. (2005) Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: Comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiother Oncol.*; 76 : 311 – 318.
- 97 Rietzel E., Rosenthal S.J., Gierga D.P., et al. (2004) Moving targets: detection and tracking of internal organ motion for treatment planning and patient set-up. *Radiother Oncol.*; 73 (S2): S68 – S72.
- 98 Keall P. (2004) 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol.*; 14(1) : 81 – 90.
- 99 Remouchamps V.M., Vicini F.A., Sharpe M.B., et al. (2003) Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;55(2):392 – 406.
- 100 Pedersen A.N., Korreman S., Nyström H., et al. (2004) Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: Reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol.* ;72(1):53-60.
- 101 Korreman S.S., Pedersen A.N., Aarup L.R., et al. (2006) Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;65(5):1375 – 1380.
- 102 RPM Respiratory Gating System Reference Guide. Varian Medical Systems, Las Vegas, 2004., pp. 210.
- 103 Webb S., Nahum A.E. (1993) A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol.*; 38 : 653 – 666.
- 104 Dale R.G. (1985) The application of the linear–quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol.*; 58 : 515 – 528.
- 105 Dale R.G. (1989) Radiobiological assessment of permanent implants using tumor repopulation factors in linear–quadratic model. *Br J Radiol.*; 62 : 241 – 244.
- 106 Thames H.D. (1985) An incomplete-repair model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int J Radiat Biol.*;47:319 – 339.
- 107 Guerrero M., Li X.A. (2003) Analysis of a large number of clinical studies for breast cancer radiotherapy: estimation of radiobiological parameters for treatment planning. *Phys Med Biol.*;48:3307 – 3326.

- 108 Haustermans K., Fowler J., Geboes K., et al. (1998) Relationship between potential doubling time (Tpot), labeling index and duration of DNA synthesis in 60 esophageal and 35 breast tumors: is it worthwhile to measure Tpot?. *Radiother Oncol.*;46:157 – 167.
- 109 Bovi J., Qi S., White J., Li X.A. (2007) Comparison of three accelerated partial breast irradiation techniques: Treatment effectiveness based upon biological models. *Radiother Oncol.*;84(3):226 – 232.
- 110 Kallman P., Agren A., Brahme A. (1992) Tumor and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol*;62:249 – 262.
- 111 Gagliardi G., Lax I., Ottolenghi A., et al. (1996) Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer - application of the relative seriality model. *Br J Radiol*;69:839 – 846.
- 112 Gagliardi G., Bjohle J., Lax I., et al. (2000) Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;46:373 – 381.
- 113 van Herk M., Remeijer P., Rasch C., et al. (2000) The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;47(4):1121 – 1135.
- 114 van Herk M. (2004) Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.*; 14(1) : 52 – 64.
- 115 Dodge Y. (2008) *The Concise Encyclopedia of Statistics*. Springer, pp. 616.
- 116 Ampil F.L., Burton G.V., Li B.D., et al. (1999) Radiotherapy with and without chemotherapy after breast conservation surgery for early stage breast cancer: a review of timing. *Eur J Gynaecol Oncol.*;20(4):254 – 257.
- 117 Hickey B.E., Francis D., Lehman M.H. (2006) Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*; (4):CD005212.
- 118 Delouche G., Bachelot F., Premont M., et al. (1987) Conservation treatment of early breast cancer: long term results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;13(1):29 – 34.
- 119 Kahan Z., Csenki M., Varga Z., et al. (2007) The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;68(3):673 – 681.

- 120 Prosnitz R.G., Hubbs J.L., Evans E.S., et al. (2007) Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer*.;110(8):1840 – 1850.
- 121 Remouchamps V.M., Letts N., Vicini F.A., et al. (2003) Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.;56(3):704 – 715.
- 122 Cheung P.C., Sixel K.E., Tirona R., et al. (2003) Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.;57(5):1437 – 1442.
- 123 Ostrowski S., Grzywa-Celinska A., Mieczkowska J., et al. (2005) Pulmonary function between 40 and 80 years of age. *J Physiol Pharmacol*.;56(S4):127 – 133.
- 124 Bradley J., Graham M.V., Winter K., et al. (2005) Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.;61(2):318 – 328.
- 125 Rosenstein B.S., Lymberis S.C., Formenti S.C. (2004) Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.;60(5):1393 – 1404.
- 126 Slosarek K., Zajusz A., Szlag M. (2008) Comparison of traditional and simultaneous IMRT boost technique basing on therapeutic gain calculation. *Med Dosim*.;33(4):299 – 302.
- 127 Li J., Xiong W., Freedman G.M., et al. (2004) Comparison of TCP and NTCP between conventional and hypofractionated breast treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.;60(1):S395.
- 128 Bentzen S.M. (2004) High-Tech in Radiation Oncology: Should There be a Ceiling? *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*.;58(2):320 – 330.
- 129 Burman C.M. (2002) Fitting of tissue tolerance data to analytic function: improving the therapeutic ratio. *Front Radiat Ther Oncol*.;37:151 – 162.
- 130 Milano M.T., Constine L.S., Okunieff P. (2007) Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol*.;17(2):131 – 140.

- 131 Stranzl H, Zurl B. (2008) Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. *Strahlenther Onkol.*;184(7): 354 – 358.
- 132 Carter D.L., Marks L.B., Bentel G.C. (1997) Impact of setup variability on incidental lung irradiation during tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;38:109 – 115.
- 133 Creutzberg C.L., Althof V.G., Huizenga H., et al. (1993) Quality assurance using portal imaging: the accuracy of patient positioning in irradiation of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;25:529 – 539.
- 134 Dobbs H.J. (2000) Radiation therapy for breast cancer at the millenium. *Radiother Oncol.*;54:191 – 200.
- 135 Fein D.A., McGee K.P., Schuitheiss T.E., et al. (1996) Intra- and interfractional reproducibility of tangential breast field: a prospective on—line portal imaging study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;34:733 – 740.
- 136 Lirette A., Pouliot J., Aubin M., et al. (1995) The role of electronic portal imaging in tangential breast irradiation: a prospective study. *Radiother Oncol.*;37:241 – 245.
- 137 Mitine C., Dutreix A., van der Schueren E. (1991) Tangential breast irradiation: influence of technique of set-up on transfer errors and reproducibility. *Radiother Oncol.*;22:308 – 331.
- 138 Nalder C.A., Bidmead A.M., Mubata C.D., et al. (2001) Influence of a vac—fix immobilisation device on the accuracy of patient positioning during routine breast radiotherapy. *Br J Radiol.*;74:249 – 254.
- 139 Pradier O., Schmidberger H., Weiss E., et al. (1999) Accuracy of alignment in breast irradiation: a retrospective analysis of clinical practice. *Br J Radiol.*;72:685 – 690.
- 140 Thilmann C., Adamietz I.A., Saran F., et al. (1998) The use of standardised positioning support cushion during daily routine of breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;41:459 – 463.
- 141 Valdagni R., Italia C. (1991) Early breast cancer irradiation after conservation surgery: quality control by portal localization films. *Radiother Oncol.*;22:311 – 333.
- 142 Van Tienhoven G., Lanson J.H., Crabeels D., et al. (1991) Accuracy in tangential breast treatment set-up: a portal imaging study. *Radiother Oncol.*;22:317 – 322.

143 Korreman S.S., Pedersen A.N., Josipovic M., et al. (2006) Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer patients after routine end-inspiration gated radiotherapy. *Radiother Oncol.*;80(2):257 – 262.