

ЛЕКЦІЯ

Особенности патогенеза, факторы риска и возможности профилактики поздних лучевых повреждений сердца у больных раком грудной железы

² Окунцев Дмитрий Витальевич,

¹ Крутилина Нина Ивановна

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск,

²УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

Peculiarities of pathogenesis, risk factors and possible prevention of late radiation damage to the heart in patients with breast cancer

Доказана потенціальна можливість радіаційного пошкодження серця при комбінованому лікуванні раку грудної залози. Історичні зміни доз у пухлині і серці представлені поряд із розвитком і удосконаленням методів і способів опромінення. Оцінено індивідуальні та фармакологічні фактори ризику відносно їх впливу на частоту і ступінь променевого ушкодження серця. Радіобіологічні механізми радіоіндукованих серцево-судинних захворювань вивчені тільки частково, внаслідок наявності в серці різних структур, що відрізняються за радіочутливістю і топографічною гетерогенністю. Крім того, індивідуальні анатомічні особливості можуть збільшити або зменшити ризик пізніх променевих ушкоджень серця чи кардіальної смерті. Механізми і радіобіологічні особливості променевого ушкодження серця представлені з урахуванням дозиметричних і біологічних параметрів.

Ключевые слова: радіоіндуковані серцево-судинні захворювання, лучева терапія, рак грудної залози, дозиметричне планування, радіобіологічні параметри.

Доведено потенційну можливість радіаційного ушкодження серця при комбінованому лікуванні раку грудної залози. Історичні зміни доз у пухлині і серці представлені поряд із розвитком і удосконаленням методів і способів опромінення. Оцінено індивідуальні та фармакологічні фактори ризику відносно їх впливу на частоту і ступінь променевого ушкодження серця. Радіобіологічні механізми радіоіндукованих серцево-судинних захворювань вивчені тільки частково, внаслідок наявності в серці різних структур, що відрізняються за радіочутливістю і топографічною гетерогенністю. Крім того, індивідуальні анатомічні особливості можуть збільшити або зменшити ризик пізніх променевих ушкоджень серця чи кардіальної смерті. Механізми і радіобіологічні особливості променевого ушкодження серця представлені з урахуванням дозиметричних і біологічних параметрів.

Ключові слова: радіоіндуковані серцево-судинні захворювання, променева терапія, рак грудної залози, дозиметричне планування, радіобіологічні параметри.

Введение

Рак грудной железы — наиболее распространенная локализация и основная причина смерти от рака среди женщин во всем мире [1]. Органо-сохраняющее лечение (ОСЛ) с послеоперацион-

ной лучевой терапией (ЛТ) для женщин, больных раком грудной железы (РГЖ) I–IIA стадии, являются альтернативой радикальной мастэктомии [2–4]. Однако поздние лучевые повреждения (ПЛП) сердца до сих пор являются серьезной клинической проблемой при комбинированном лечении РГЖ [5].

В истории лечения РГЖ, по мере развития радиационной онкологии, менялись режимы фракционирования, диапазон суммарных очаговых доз (СОД) в оставшейся части грудной железы и сердце. Значительные изменения произошли после внедрения в клиническую практику линейных ускорителей и новых способов облучения (3D и IMRT), а также усовершенствования методик визуализации и построения контуров [6]. Поздние лучевые повреждения (ПЛП) сердца коррелируют с СОД в нем, а по частоте и степени тяжести значительно отличаются в зависимости от стороны локализации опухоли [7, 8].

В исследовании Early Breast Cancer Trials Collaborative Group (EBCTCG) проанализировано отношение между дозой в сердце, риском кардиальной смерти и риском сердечной заболеваемости. Учитывались случаи смерти от общих болезней и радиоиндуцированных болезней сердца (РИБС), таких как застойная сердечная недостаточность (ЗСН) и острый инфаркт миокарда (ОИМ). По данным этого анализа, время до появления радиоиндуцированных кардиальных заболеваний составляет от нескольких месяцев для перикардитов, до десятилетий для ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда. Относительные риски этих клинически значимых болезней, по данным рандомизированных клинических исследований, сравнивающих группы пациенток с ЛТ и без нее, находятся в пределах диапазона 1,2–3,5 при использовании комбинированного лечения [9].

Радиационное повреждение кардиальной микро- и/или макрососудистой сети является патофизиологической причиной РИБС [10]. И хотя при расчете толерантных доз использовались различные математические модели, большинство из них оценивают корреляцию СОД в сердце и вероятность развития кардиальной патологии. Но ожидаемая потенциальная выгода с точки зрения локорегионарного контроля и увеличения сроков полного выживания у больных с РГЖ I–II стадии после комбинированного лечения должна быть оценена и с учетом потенциального риска летальности от РИБС в отдаленные сроки после окончания ЛТ [5, 11–13].

За последнее время в радиационной онкологии появились современные цифровые радиотерапевтические комплексы, позволяющие реа-

лизовать любые методы и способы облучения. При лечении РГЖ, особенно I–IIА стадии, хирурги стали более широко выполнять органосохраняющие операции, на которые приходится более 25 % от числа всех операций, выполняемых у больных РГЖ. Данные тенденции свидетельствуют о возможности улучшения как непосредственных результатов комбинированного лечения РГЖ за счет косметических выгод, так и обеспечения высокого качества жизни в течение всей ее продолжительности у этой категории больных за счет минимизации риска поздних лучевых повреждений сердца.

Но в тоже время существует недостаток информации по проблеме поздних кардиальных осложнений, их патогенезу, методам диагностики и предупреждения. Цель данной статьи — обзор, в том числе и в историческом контексте, доступной нам литературы, в которой обсуждается данная проблема.

История развития лучевой терапии рака грудной железы

До 50-х годов XX века при облучении грудной железы (ГЖ), сердце не подвергалось воздействию больших доз радиации, поскольку используемые в то время аппараты для ЛТ генерировали рентгеновское излучение относительно низких энергий, с ограниченной проникающей способностью [14]. Появление и начало использования гамма-аппаратов (Co-60) и первых линейных ускорителей в конце 1950-х годов повлекло увеличение СОД в сердце с последующим увеличением клинически значимых кардиальных эффектов, как показано в исследовании Stewart и Fajardo [15].

Наоборот, в 70-х годах с началом использования новых методов ЛТ (3D ЛТ), кардиальная доза была уменьшена, и ожидалось соответствующее уменьшение риска РИБС [16]. Однако серьезность проблемы РИБС не признавалась до 1990-х годов, до тех пор, пока данные рандомизированных исследований показали, что частота и тяжесть ПЛП сердца и высокий риск смерти от РИБС у больных с РГЖ почти полностью перевешивают полученную выгоду от увеличения сроков общего и безрецидивного выживания [17].

В 1992 г. Rutqvist et al. в Стокгольмском исследовании показали, что риск смерти от ишемической болезни сердца среди женщин, получивших

облучение тангенциальными полями, в 3,2 раза выше ($p < 0,05$), чем у необлученных пациенток контрольной группы [16].

В 2007 г. Taylor et al. изучили наиболее распространенные режимы облучения грудной стенки, ГЖ с подмышечными и внутренними грудными лимфатическими узлами или без них в различных странах в 1950–1990 годах. В этом исследовании были воспроизведены 2D-планы облучения, использованные в предыдущие десятилетия, на основе компьютерной томографии (КТ) с трехмерной реконструкцией использованного дозиметрического 2D-плана лечения. Для каждого случая на основе гистограмм доза–объем (DVH) в сердце и в области левой передней коронарной артерии (ЛПКА) были рассчитаны средние дозы, а также биологические эффективные дозы (BED). Средние дозы в сердце составляли 0,9–14,0 Гр при облучении тангенциальными полями ГЖ (после органосохраняющей операции) или грудной стенки (после мастэктомии) и 2,7–16,7 Гр при облучении внутренних грудных лимфатических узлов слева. Для любых использованных способов облучения ГЖ или грудной стенки средняя доза в области ЛПКА превышала среднюю дозу в сердце. При тангенциальном облучении слева средние дозы в области ЛПКА были приблизительно 20 Гр, а часть передней коронарной артерии получала дозу > 50 Гр. При облучении внутренних грудных лимфатических узлов слева средняя доза в области ЛПКА также приближалась к 20 Гр. Это исследование, проведенное в период между 1950-ми и 1990-ми годами, показало широкий диапазон доз в сердце и в области ЛПКА во всем мире [18].

В 2009 г. в другой статье Taylor et al. [6] опубликовали вычисленные средние дозы в сердце и в области ЛПКА для оценки частоты РИБС у женщин с РГЖ I–II стадии в Швеции. В этот период (1950–1990-е годы), кроме технологии облучения, изменились клинические подходы для послеоперационного облучения, а также режимы фракционирования и суммарные очаговые дозы. Последние возросли с 19,1 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 3,5–7,0 Гр в 50-х годах до 48,6 Гр при РОД = 2,0 Гр в 90-х годах. Кроме этого, технология облучения в течение этих 40 лет прошла путь от использования рентгеновских аппаратов и кобальтовых гамма-аппаратов в 50–

60-х годах до цифровых линейных ускорителей с многопластинчатыми коллиматорами в 90-х годах. Объем облучения в 70-х годах обычно включал большой объем тканей (грудная стенка, ГЖ, внутренние грудные лимфатические узлы) по сравнению с последующими десятилетиями. Дозы в сердце были оценены у 358 пациенток, получивших послеоперационную ЛТ начиная с 1958 года. Несмотря на увеличение СОД в 80–90-е годы, средние дозы в сердце и в области ЛПКА уменьшились с 7,0 до 3,0 Гр в сердце и с 21,6 до 12,0 Гр в области ЛПКА. В 50–70-е годы, когда СОД были более низкими, средние дозы в сердце и в области ЛПКА оказались выше: 5,1 и 10,5 Гр; 10,2 и 22,2 Гр соответственно.

В другом недавно опубликованном исследовании [19] сравнивались средние дозы в сердце и ЛПКА у датских и шведских женщин, получивших ЛТ в 1977–2001 годах. Хотя в Швеции СОД увеличилась с 38,7 до 46,6 Гр, средние дозы в сердце и области ЛПКА уменьшились с 12,0 до 7,3 Гр и от 23,6 до 18,8 Гр соответственно для левосторонней локализации РГЖ. В Дании, где средние СОД и средние дозы в передней коронарной артерии увеличились от 40,6 до 53,8 Гр и от 16,4 до 20,9 Гр соответственно, средняя доза в сердце оставалась приблизительно 6 Гр для левосторонней локализации РГЖ. Различие состоит в том, что большинство датских женщин получило сочетанную ЛТ с использованием стандартных тангенциальных полей фотонами с энергией 4–22 МэВ и электронов с энергией 9–18 МэВ (boost). Большинство шведских женщин облучались с использованием только фотонов 4–10 МэВ или кобальтовых аппаратов. В общей сложности было идентифицировано 1018 случаев болезней сердца у больных РГЖ, получивших ЛТ, начиная с середины 1970-х годов (основная группа), и 1437 облученных больных РГЖ, у которых не зарегистрированы заболевания сердца (контрольная группа). Полученные результаты позволили сделать вывод, что риск радиоиндуцированной сердечной патологии при средней дозе в сердце 5 Гр по сравнению с дозой ≥ 5 –14 Гр увеличился на 15 и 108% соответственно.

Конформная лучевая терапия

Понимание проблемы РИБС способствовало уменьшению доз в сердце путем применения новых технологий облучения, режимов фракциони-

рования, изменений объемов облучения и новых систем дозиметрического планирования [20]. Однако, несмотря на это, нужно признать, что облучение некоторого объема сердца является неизбежным, особенно при левосторонней локализации РГЖ. Чтобы определить величину средних доз в сердце и в области ЛПКА при современной 3D-конформной ЛТ, Taylor et al. проанализировали данные 55 больных РГЖ, получивших облучение в Британском центре лучевой терапии в течение 2006-го года, и сравнили их с данными шведских пациенток, лечившихся в 70–90-е годы. Для этих больных с левосторонней локализацией рака ГЖ средняя доза была больше на 2,3 Гр в сердце и на 7,6 Гр — в области ЛПКА. В сравнении со шведским режимом облучения в 70–90-е годы, средние дозы уменьшились значительно и составили в 70-х, 90-х и 2006-м году: 13,3, 4,7 и 2,3 Гр в сердце и 31,8, 21,9 и 7,6 Гр в области ЛПКА соответственно. Но все же исследователи установили, что небольшая часть сердца получает дозу > 20 Гр у $\approx 50\%$ пациенток с левосторонним РГЖ. Отмечено, что эти изменения наблюдаются во многих странах мира, и при использовании современных методов и способов ЛТ, таких как IMRT, необходимо стремиться максимально уменьшать кардиальные дозы, снижая тем самым риск РИБС.

В проспективном исследовании McGale et al. [21] проанализированы 34825 больных РГЖ, которые получили ЛТ в течение длительного периода (1976–2006 годы в Дании и Швеции). Наблюдение вели до 30 лет, по его данным риск развития стенокардии, перикардита и патологии клапанов сердца наиболее высок в течение первого десятилетия после ЛТ, в то время как риск ОИМ значительно возрастает только через 15 лет после нее. Кроме того, риск для женщин, страдающих ишемической болезнью сердца перед началом лечения, значительно выше, чем у остальных членов группы.

В Стокгольмском университетском госпитале послеоперационная ЛТ была проведена пациенткам с левосторонним РГЖ так, что расчетная вероятность осложнения нормальной ткани для поздней кардиальной летальности, основанной на математической модели, не превысила 1%. Это ограничение уменьшило дозу в сердце и в области ЛПКА, снизив тем самым риск РИБС.

Средние дозы в сердце и в области ЛПКА, оцененные в 2008 г. у пациенток с РГЖ I стадии, уменьшились приблизительно до 2,8 и 3,3 Гр соответственно [6]. Использование ЛТ с управляемым ритмом дыхания (respiratory-gated radiation therapy — RGRT) также привело к статистически значительному сокращению NTCP для сердца. Не так давно литовские специалисты обнародовали исследование, в котором сравнивались группы пациентов, облучавшихся с использованием RGRT и получавших стандартную 3D-ЛТ. Они доказали, что NTCP была уменьшена по сравнению с контрольной группой на 83% ($p < 0,00001$) для РИБС [22].

В одном из последних исследований современные способы и методы ЛТ, такие как IMRT, томотерапия (ТТ), сравнили друг с другом и с 3D-конформной ЛТ. Был выполнен расчет и анализ дозного распределения в сердце [23, 24]. С целью оценки дозы в сердце при облучении левой ГЖ Schubert et al. сравнили дозиметрические планы для каждого способа облучения. При использовании ТТ максимальные дозы в сердце ($p = 0,02$; $D_{\max} = 33,9 \pm 7,7$ Гр) были самыми низкими, но более высокими — средние дозы по сравнению с IMRT ($p = 0,039$; $D_{\text{cp}} = 3,9 \pm 1,3$ Гр). Кроме того, при ТТ меньше V_{20} для сердца по сравнению с 3D-ЛТ и IMRT, но более высокая V_5 по сравнению с IMRT ($p = 0,039$; V_5 больше на $26,5 \pm 18,4\%$).

Распределение дозы при 3D-конформной терапии с электронными компенсаторами ткани (ЭКТ), IMRT и томотерапии сравнили Caudell et al. [25]. Они показали, что использование ЭКТ приводит к лучшему распределению дозы как в клиническом объеме облучения (СТV), так и в нормальной ткани (сердце, легкое и противоположная ГЖ) при сравнении с ТТ и IMRT.

Частичное облучение грудной железы (partial breast irradiation — PBI), как новое клиническое направление в органосохраняющем комбинированном лечении рака ГЖ I–II стадии, с облучением меньших объемов тканей ГЖ может значительно сократить дозы в сердце, как показали Lettmaier et al. [26]. В своем исследовании они сделали попытку дозиметрического сравнения между ускоренным частичным облучением (УЧО) ГЖ при брахитерапии и стандартной дистанционной 3D-ЛТ с облучением всей ГЖ.

В случае сердца $D_{0,1}$, то есть 0,1 см³ ткани — максимальная доза в органе риска, полученная в точечном объеме) были 12,59 Гр при УЧО, в то время как для 3D-ЛТ — 45,60 Гр. При этом V_{10} и V_5 , которые указывают на объем сердца, подвергшийся воздействию низких доз радиации (10 и 5 Гр соответственно), были для V_{10} при УЧО и 3D-ЛТ 64,11 см³ против 242,05 см³, а для V_5 208,89 см³ против 416,0 см³ соответственно.

Использование новых передовых способов ЛТ позволяет добиться хорошей однородности дозы в СТВ при удовлетворительном распределении ее в органах риска (ОР). «Горячие» зоны уменьшились, но объем сердца, получающий низкие дозы, увеличился [10, 27]. Вероятно, при воздействии более низких доз, но на больший объем сердца, латентный период или, другими словами, период ожидания РИБС, будет намного удлинен (возможно, больше, чем одно десятилетие). Но следует отметить, что природа изменений в сердце и степень риска развития сердечной патологии после воздействия низких доз не изучена, и не ясно, существует ли пороговая доза, ниже которой нет никакого риска [28].

Лучевая терапия

при раке левой грудной железы

В 2007 г. Taylor et al. [18] сравнили дозы в сердце при облучении левой ГЖ и правой ГЖ у женщин с РГЖ при старых способах ЛТ, использовавшихся во всем мире с 50-х до 90-х годов. Дозы в сердце при облучении ГЖ (или грудной стенке + внутренние грудные лимфатические узлы) слева были выше, чем таковые при облучении справа, и составили 3–17 Гр для левосторонней и 2–10 Гр для правосторонней локализации опухоли.

Лучевая терапия у больных РГЖ в 70–80-х годах проводилась со значительной дозовой нагрузкой на сердце и дозы были выше при локализации мишени в левой ГЖ. Выказывалось предположение, что это различие приведет к большей летальности от сердечно-сосудистых заболеваний после облучения [7].

По данным исследования ученых Швеции [30], у женщин с левосторонним РГЖ, получивших ЛТ в период 1970–1985 гг., отмечено повышение уровня смертности от ОИМ по сравнению с больными, имеющими правосторонние опухоли [29].

French Radiation Epidemiology Group (CESP) исследовали отдаленную летальность от сердеч-

ной патологии 4456 женщин с РГЖ, которые получили ЛТ на ГЖ или грудную стенку между 1954–1984-м годами. Средний срок наблюдения составил 28 лет. Результаты подтверждают, что ЛТ до середины 80-х годов увеличивала риск смерти от РИБС у женщин с левосторонней локализацией РГЖ, даже при использовании 3D-ЛТ с тангенциальными полями в течение 20 лет после окончания лучевого лечения.

Летальность от ИБС после облучения ГЖ вычисляли Giordano et al. [31], сравнивая женщин, лечившихся в 1973–1979, 1980–1984, и 1985–1989 годы. Результаты этого исследования показали, что у женщин с левосторонним РГЖ, лечившихся в 1973–1979 гг. различия в летальности от ИБС через 15 лет были статистически значимы в сравнении с летальностью больных с правосторонним РГЖ (13,1 против 10,2%). Но не было выявлено различий у женщин, лечившихся в 1980–1984 (9,4 против 8,7%) и в 1985–1989 гг. (5,8 против 5,2%). При этом после 1979 года опасность смерти от ИБС среди женщин с левосторонним РГЖ, по сравнению с правосторонним, уменьшилась на 6%.

В другом исследовании были проанализированы результаты лечения женщин с РГЖ I–II стадии (с левосторонней или правосторонней локализацией опухоли), получивших ЛТ в течение 1973–2001 гг. Летальность от РИБС оказалась более высокой среди женщин с левосторонними опухолями ГЖ, чем у больных с правосторонними, и это увеличение было больше в течение второго десятилетия после завершения ЛТ, чем во время первого [32].

Пенсильванское исследование анализировало отдаленную кардиальную летальность и заболеваемость после облучения ГЖ у пациенток, лечившихся между 1977 и 1994 годами. На основании полученных данных сделан вывод, что облучение левой ГЖ не связано с более высоким риском кардиальной смерти в течение первых 20 лет после окончания лечения, но ведет к увеличению уровня ИБС и ОИМ по сравнению с больными с облучением правой ГЖ [8].

Ранее упомянутое исследование McGale et al. [21] очень важно, потому что связанный с облучением риск был изучен при сравнении женщин с левосторонними и правосторонними опухолями. Отношение уровня летальности при опухоли

левой по сравнению с правой ГЖ для ОИМ было 1,22 (95% ДИ [1,06–1,42]), и пропорциональное увеличение отношения этого уровня было самым большим через 15 лет после облучения. Для ИБС это составило 1,25 (95% ДИ [1,05–1,49]), и пропорциональное увеличение отношения уровня достигало максимума в первые 4 года после завершения ЛТ. Для перикардита это составило 1,61 (95% ДИ [1,06–2,43]), а для патологии клапанов сердца — 1,54 (95% ДИ [1,11–1,54]), в то время как пропорциональное увеличение отношения уровня было наибольшим в течение 5–9 лет после облучения.

В ретроспективном исследовании Seddon et al. [33] оценили дефекты перфузии миокарда с использованием эмиссионной компьютерной томографии больных РГЖ I–II стадии, которые получили 3D-конформную ЛТ. Сравнивали две группы женщин: слево- и правосторонним РГЖ не менее чем через 5 лет после ЛТ. Исследование показало, что облучение левой ГЖ было связано с большим числом расстройств перфузии миокарда вследствие ЛТ, чем правой ГЖ (71 против 17% соответственно).

При анализе Patt et al. [34] историй болезни 8603 женщин с левосторонним РГЖ и 7907 с правосторонним РГЖ при средней длительности наблюдения 9,5 лет (1–15 лет) не выявлено статистически значимых различий между группами с ИБС (9,9 против 9,7%), заболеваниями клапанов сердца (2,9 против 2,8%), аритмиями (9,7 против 9,6%), и с сердечной недостаточностью (9,7 против 9,7%).

Кардиальную летальность больных с локализацией опухоли во внутренних и наружных квадрантах обеих ГЖ сравнили Bouchardy et al. [35]. Длительность наблюдения составила 7,7 лет. При этом не выявлено различия между частотой кардиальной смертности пациентов с левосторонним РГЖ и с правосторонними опухолями. Но в то же время ЛТ опухолей грудной железы, локализующихся во внутренних квадрантах, была связана со статистически значимым увеличением РИБС. Исследователи объясняют это более высокими дозами в сердце вследствие близкого расположения зоны ложа опухоли к сердечному объему.

Используя цифровую коронарную ангиографию, Wang et al. [36] измерили процент стеноза

коронарных артерий, средние диаметры каждого сегмента ЛПКА и правой коронарной артерии у больных, перенесших ЛТ при левосторонней и правосторонней локализации РГЖ. Среднее время после окончания ЛТ составило 4,2 года. При этом не получено статистически значимого различия между двумя указанными группами женщин относительно частоты, степени стеноза и среднего диаметра артерий.

При исследовании регионарной сократимости миокарда с использованием эхокардиографии у 20 женщин с левосторонней и 10 — с правосторонней локализацией РГЖ, получавших ЛТ с облучением ГЖ или грудной стенки, Erven et al. доказали сокращение регионарной кардиальной функции сразу после ЛТ и через 2 месяца только у женщин с левосторонним РГЖ [37].

Факторы риска сердечной токсичности

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что облучение является независимым фактором риска для смерти от сердечно-сосудистых заболеваний спустя более 10 лет после окончания ЛТ у больных РГЖ, но данные свидетельствуют, что риск РИБС выше в случае наличия сердечных заболеваний до начала ЛТ и использования в протоколах лечения кардиотоксичной химиотерапии.

Некоторые факторы могут значительно увеличивать риск постлучевых болезней сердца, прежде всего возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышенный холестерин, наличие в семье раннего ОИМ в возрасте < 60 лет, курение и некоторые другие [38, 39].

Системные методы лечения РГЖ I–II стадии с использованием антрациклинов, таргетных препаратов, таксанов, тамоксифена и другие, появившиеся за минувшие десятилетия, также могут потенцировать поздние токсические кардиальные эффекты облучения [40].

Многоцентровое исследование женщин через 10 лет после ЛТ показало, что курение и ЛТ синергично увеличивают уровень фатального ОИМ: отношение рисков 3,04 против некурящих женщин [41]. Подобный синергизм был отмечен между артериальной гипертензией и облучением левой ГЖ для ИБС (11,4) [8]. Влияние возраста неясно, но некоторые исследования, сравнивающие женщин в возрасте более 60 лет с женщинами в возрасте 50–60 лет, показали повышен-

ный риск ОИМ после ЛТ в старшей возрастной группе [41, 42].

Высокий уровень некоторых фракций холестерина является фактором риска ИБС для обоих полов. Для женщин повышенный уровень липопротеидов очень низкой плотности, а также триглицеридов, предположительно, является дополнительным фактором риска при ИБС после ЛТ, но точных данных для такого утверждения пока недостаточно [43].

В доступной нам литературе имеется немного исследований, в которых анализируется роль начальных кардиальных факторов риска в увеличении риска болезни сердца спустя многие годы после облучения у женщин с РГЖ I–II стадии. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, чтобы определить степень риска последствий ЛТ у этой значительной части женского населения.

Однако, химиотерапия может быть важным дополнительным фактором риска. Антрациклин-содержащие режимы полихимиотерапии при лечении РГЖ используются достаточно часто. Даже без ЛТ у антрациклинов, как известно, есть кумулятивный эффект с повышенным риском развития кардиомиопатии с застойной сердечной недостаточностью (1–5 %) при дозах < 550 мг/м² для doxorubicin и < 900 мг/м² для epirubicin, при резком увеличении риска после превышения уровня этих доз [44]. Химиоиндуцированная сердечная недостаточность может быть полностью или частично обратима при использовании совместно с такими препаратами как, например, β-блокаторы [45].

В немногих проспективных исследованиях анализировались потенциальные синергичные эффекты ЛТ и кардиотоксичной полихимиотерапии у больных РГЖ. В единственном исследовании ретроспективно оценена кардиотоксичность у больных, которые получили 10 и 5 циклов doxorubicin (A) (45 мг/м²) и cyclophosphamide (C) (500 мг/м²) в виде химиотерапии, при среднем сроке наблюдения 6 лет. В подгруппе пациентов, получавших ЛТ, выявлено значительное увеличение кардиальных заболеваний при 10 циклах химиотерапии и ЛТ, по сравнению с предполагаемым расчетным риском [46].

Кроме того, дополнительный риск застойной сердечной недостаточности при ЛТ в комбина-

ции с не содержащей антрациклинов химиотерапией (схема CMF) был приведен в результатах ретроспективного исследования Hooning et al. и составил 1,85 по сравнению с только ЛТ [41].

Состояние больных раком ГЖ, которые перенесли ЛТ и содержащую антрациклины полихимиотерапию, проанализировали Harrigan et al. Они пришли к заключению, что дозы облучения, поглощенные сердцем, в сочетании с доксорубицином, увеличили риск развития кардиального повреждения (ASTRO, 1996).

Trastuzumab, включенный в схему полихимиотерапии, улучшает результат при раке грудной железы [47, 48]. Belkacemi et al. [49] выявили у пациентов, получавших ЛТ и trastuzumab, уменьшение фракции выброса левого желудочка после ЛТ 1 и 2 степени в 10 % и 6 % случаев соответственно.

Halyard et al. [50] проанализировали 1503 облученных женщин с РГЖ I–II стадии с позитивными рецепторами HER2. Пациенток рандомизировали на группы с различными комбинациями доксорубицина и циклофосфана, сопровождаемыми еженедельным введением паклитаксела и, позже, — trastuzumab. Лучевое лечение начали через 5 недель после полихимиотерапии. Срок наблюдения после ЛТ составил в среднем 3,7 года, ЛТ с trastuzumab не увеличивала частоту кардиальной токсичности. Но исследователи подчеркивают, что срок наблюдения после окончания терапии был коротким и более длительное наблюдение может изменить результаты.

В исследовании Magne et al. [51] были включены 64 женщины с РГЖ II–III стадии. Ни у одной из них не было в анамнезе заболеваний сердца или изменений, выявленных при эхокардиографии. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) была оценена перед началом, во время, в конце химиотерапии и в конце ЛТ, а впоследствии — во время наблюдения. Средний срок наблюдения составлял 6 лет. Снижение ФВЛЖ зарегистрировано у 21 пациентки (в среднем на 10%) в период после ЛТ. Но все больные сохранили нормальную кардиальную функцию.

В большом исследовании (фаза III) выполнена оценка эффективности ингибитора ароматазы в сравнении с тамоксифеном. Отмечено увеличение кардиальной токсичности в группе женщин, получавших ингибитор ароматазы, при длитель-

ности среднего наблюдения 26 месяцев. Такая тенденция сохранилась и в сроки до 51 месяца, но в этом исследовании не анализировались частота и степень кардиальной токсичности в группах женщин, получавших гормональную терапию с ЛТ, и только ЛТ [52, 53].

Патогенез радиоиндуцированного кардиального повреждения

Радиоиндуцированные болезни сердца включают острый и отсроченный перикардит, панкардит с перикардальным или миокардиальным фиброзом, ишемическую болезнь сердца (ИБС), и приобретенные болезни клапанов. С функциональной точки зрения самым значительным радиоиндуцированным повреждением является миокардиальное, которое следует за снижением кровотока в коронарной артерии или нарушениями на микроциркулярном уровне с диффузным внутритканевым фиброзом, способствующим, прежде всего, диастолической дисфункции [54]. Патогенез изменений, которые приводят к диастолической дисфункции и сердечной недостаточности, обусловленный заменой миокарда фиброзной тканью, до конца не изучен, но это не может быть объяснено прямым повреждением миокардиоцитов излучением, так как они — хорошо дифференцированные и высокорезистентные клетки [55, 56]. На основании экспериментальных данных можно предположить, что РИБС — результат косвенного побочного эффекта миоцитов, вызванного радиационным повреждением микро- и макрососудов сердца [28, 57]. Кардиотоксичная химиотерапия (антрациклины) действует принципиально по-другому, оказывая прямое токсическое влияние на миоциты [54–56, 58].

Установлено, что повреждение капилляров начинается с первичного повреждения радиацией эндотелиальных клеток кровеносных капилляров. Повреждение эндотелия приводит к острой воспалительной реакции и активации механизма коагуляции с последующим отложением фибрина. Активация макрофагов и моноцитов во время воспалительного процесса заканчивается непрерывной секрецией цитокинов и факторов роста, включая Tumor Necrosis Factor (TNF), интерлейкинов (Interleukin — IL) IL-1, IL-6, IL-18, моноцитарного хемотаксического фактора, позже — тромбоцитарного фактора роста (Platelet-

Derived Growth Factor — PDGF) и трансформирующего фактора роста (Transforming Growth Factor (TGF-p) [59]. Эти ранние эффекты сопровождаются пролиферацией эндотелиальных клеток с обструкцией полости капилляров [60]. В последней фазе прогрессирующая обструкция полости сосуда с формированием тромбов фибрина и тромбоцитов, как показали исследования облученной сердечной мышцы при электронной микроскопии, заканчиваются ишемией и последующим некрозом миокардиоцитов [61]. А так как миокардиоциты лишены возможности деления (пролиферации), эти процессы приводят к постепенной замене мышечной ткани сердца фиброзной тканью. Если этот процесс обширен, он может стать причиной сердечной недостаточности [33, 59, 60, 62].

При этом цитокины и факторы роста, вероятно, играют ведущую роль в этом процессе и в частности TGF-p1, TGF-p2, и TGF-p3 — плейотропные цитокины, секретируемые всеми типами клеток. Молекулы TGF-p, как предполагается, регулируют такие процессы, как иммунная функция, пролиферация и эпителиально-мезенхимальная дифференцировка. TGF-p1 — изоформа, наиболее часто вовлеченная в фиброзно-пролиферативный процесс, и это, по-видимому, ключ и основной регулятор фиброзной трансформации, связанной с кардиальной токсичностью у больных РГЖ, которые получали антрациклины [58].

Исследования пострадиационной патологии на крысах показывают снижение активности щелочной фосфатазы в облученных областях, наблюдаемое в течение нескольких недель после облучения сердца. Этот факт указывает на гиповаскулярные зоны с пролиферацией эндотелия сосудов и обструкцию капилляров. Постепенно первоначально маленькие фокусы увеличиваются в размере, при этом прогрессивно уменьшается плотность капилляров, развивается ишемия, некроз и реконструктивный фиброз [28, 57, 63].

Таким образом, экспериментальные исследования показывают, что радиационное поражение капиллярной сети — основная и самая важная причина миокардиальной дегенерации, и это согласуется с клиническими исследованиями относительно дефектов перфузии у больных РГЖ [33]. Кроме того, в исследованиях на животных

оценивались различные фармакологические препараты с точки зрения их радиопротекторного действия. Экспериментально проверенные лекарства, такие как метилпреднизолон, ибупрофен [64], каптоприл [65], амифостин [66] и комбинация пентоксифилина с α -токоферолом [67] показали потенциальную возможность профилактики радиационного миокардиального повреждения, но клиническая значимость полученных результатов требует дальнейшего изучения.

Хотя повреждение эндотелия капилляров — главная первопричина РИБС, радиация также действует на крупные артерии, приводя к ускоренному развитию возрастного атеросклероза. Пусковым механизмом пострадиационного атеросклероза также является повреждение эндотелиальных клеток и инфильтрация интимы моноцитами с последующим фагоцитозом липопротеинов малой плотности и формированием атеросклеротических бляшек [68, 69]. Как показано в исследованиях на мышах, условием для запуска этого механизма является гиперхолестеринемия во время облучения. Атеросклеротические поражения встречались только у мышей на диете с высоким содержанием жира во время облучения [70].

Эти данные свидетельствуют о том, что радиация вызывает воспалительную реакцию и повреждение эндотелия крупных сосудов, что в комбинации с высоким холестерином и усиленным окислением липопротеинов малой плотности, фагоцитированных макрофагами, вызывает запуск развития атеросклеротического процесса. Как только он начинает развиваться, клетки секретируют воспалительные цитокины и факторы роста, которые стимулируют дальнейшую пролиферацию. Атерома сосуда может прогрессировать с развитием массивного фиброза стенки сосуда или без такового. Экспериментальные исследования показали, что радиация не только запускает процесс атеросклероза у животных с гиперхолестеринемией, но также и предрасполагает к формированию воспалительной атеросклеротической бляшки с высокими уровнями металлопротеиназ и других протеолитических ферментов, что способствует кровоизлияниям внутри самой бляшки [71, 72]. Эти поражения в сочетании с воспалительной инфильтрацией могут вызывать развитие тромбов и уменьшение просвета артерии, а это, в свою очередь, имеет след-

ствием клинически значимую ИБС: стабильную или нестабильную стенокардию, ОИМ или хроническую ИБС. В некоторых случаях описанные изменения могут частично восстанавливаться, но этот процесс никогда не бывает полным и остается стенозированная в той или иной мере коронарная артерия [33, 55, 56, 73–75]. Таким образом, механизм повреждения коронарных артерий после облучения подобен таковому при развитии атеросклероза коронарных артерий у населения в целом, хотя развивается в более молодом возрасте и часто у больных без «классических» факторов риска [76].

Эффективность препаратов, таких как ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел в этом процессе проверил Stewart et al. [71, 72] и пришел к заключению что клопидогрел ингибирует формирование атеросклероза у необлученных мышей. Ацетилсалициловая кислота увеличивала стабильность атеросклеротической бляшки, но не сокращала количество или размер поражений у облученных мышей. При этом противовоспалительное лечение и антикоагулянты были менее эффективными при ингибировании пострадиационного атеросклероза, чем при возрастном атеросклерозе.

С функциональной точки зрения самые значительные РИБС это коронаротромбоз и миокардит, которые вызывают, прежде всего, диастолическую дисфункцию миокарда [54]. Но радиационное повреждение может также затронуть миокардиальные клетки, связанные с проведением импульсов, приводя к аритмиям. Кроме того, повреждения перикарда может вызывать перикардиальный выпот, с последующим обширным фиброзным утолщением, развитием перикардиальных спаек и, наконец, перикардита [61].

Повреждение клапанов сердца обычно представлено как их утолщение, фиброз и кальциноз краев и/или стенки клапана. Патогенез этого процесса плохо изучен и в настоящее время нет прямых экспериментальных исследований. Развитие радиоиндуцированных пороков клапанов происходит после очень длинного периода после ЛТ, превышающего 20 лет, и на этом основании можно предположить, что патогенез данного повреждения отличается от других механизмов кардиальных осложнений [78]. Изменения клапанов сердца, предположительно, могут быть

связаны с миокардиальным фиброзом смежных с кольцами клапана зон. При этом фиброз может приводить к их механической деформации и, как следствие, к функциональным нарушениям [61]. Важно заметить, что пострадиационные изменения клапанов не могут быть объяснены непосредственно капиллярным повреждением, так как у клапанов сердца нет кровеносных сосудов [77].

Наконец, понимание биохимических и клеточных механизмов РИБС нуждается в дальнейшем исследовании: European Cardiovascular Radiation Risk Research Project (CARDIORISK) предполагает исследовать эти механизмы. В настоящее время в Амстердаме и в Дрездене CARDIORISK выполняет исследование с высокоточным местным облучением сердца у мышей низкой (0,2 Гр), обычной (2,0 Гр) и высокой (12–20 Гр) дозой, с последующим наблюдением в течение 18 месяцев после облучения [79].

Радиобиология

Радиобиология повреждения сердца до конца не изучена из-за наличия различных структур с очень разной радиочувствительностью и топографической гетерогенностью. Ныне имеются ограниченные данные относительно повреждения только сердечной мышцы в пределах их клинического значения [54]. Кроме того, анатомия крупных сосудов сердца, которые пересекают сердце, очень вариабельна и взаимовлияние различных структур, таких как желудочки, клапаны, пучки Гиса, является весьма сложным. Соответственно, дозное распределение в соответствующих подобластях сердца, рассчитанное по данным КТ без контрастного усиления, неточно и ни одна методика визуализации четко не показывает эти структуры. Более новые инструменты визуализации, такие как магнитнорезонансная томография (МРТ), могут лучше идентифицировать кардиальные подобласти, но их применение в планировании ЛТ еще пока очень ограничено. Кроме того, абсолютно неизвестно, какая область сердца является функционально самой важной для оценки токсичности [80].

Другой важный вопрос: какая доза ответственна за РИБС: относительно высокая доза облучения в небольшом объеме (например, верхушка сердца) или низкая доза, но во всем объеме сердца? Скорее всего, риск кардиальной токсичности у пациентов с РГЖ после ЛТ связан как с вели-

чиной дозы, так и сердечным объемом, получившим эту дозу, 3D-планирование облучения — очень важный инструмент для коррекции соотношения доза/объем в плане минимизации ПЛП сердца [77].

В 1991 г. группа исследователей [81] объединила свой клинический опыт и информацию относительно переносимых доз органов и издала «рекомендации Emami». Перикардит был выбран в качестве конечного критерия оценки кардиального повреждения из-за его распространенности и клинической важности. Величина толерантной суммарной дозы (Total dose — TD50/5) была не доказана, а дозы 70 Гр (для 1/3 сердечного объема), 55 Гр (для 2/3 сердечного объема), и 50 Гр для целого органа взяты из доступной в то время литературы и клинического опыта врачей, участвовавших в этом соглашении. «Рекомендации Emami» часто критиковали за отсутствие научных обоснований величин толерантных доз в органах риска, которые были приблизительными, но в то же время ими восхищались, потому что они явились первым официально изданным руководящим документом, целью которого была помощь практическим врачам в выборе относительно безопасных планов лечения.

Современные методы лечения позволяют значительно уменьшить объем сердца, получающий высокие дозы. Однако избежать полностью облучения сердца невозможно, и часть миокарда и сегмент ЛПКА в пределах облучаемого объема неизбежно попадают в зону облучения [20, 27, 82].

В течение прошлых 18 лет немного исследований сообщили о зависимости между дозиметрическими параметрами и сердечными клиническими осложнениями. Различные модели использовались для оценки риска сердечных осложнений, но, как правило, они основаны на анализе DVH. Однако DVH не является идеальным представлением трехмерного распределения доз, поскольку они предполагают, что все области сердца имеют равное функциональное значение и часто не рассматривают изменения дозы за фракцию для органа риска. Степень реакции сердца зависит от размера дозы за фракцию, эту переменную учитывает линейно-квадратичная модель (LQ) [83]. Кроме того, принятое отношение α/β для сердца сомнительно. Для целого

сердца его величина равна 2,5 Гр, тогда как для коронарных сосудов она вообще неизвестна [61].

Самые простые модели оценки риска используют такие данные, как максимальная или средняя доза в сердце, в то время как математические модели оценивают вероятность пострadiационного кардиального повреждения, и некоторые из них теперь доступны на системах дозиметрического планирования ЛТ. Наиболее широко используемые модели — Lyman-Kutcher-Burman (LKB) [11], NTCP, RS [5, 12] и модель gEUD (generalized equivalent uniform dose) [13].

Связь между дозой облучения и его действием в сердечном объеме может быть описана отношениями реакции на дозу, которые выражают вероятность определенного эффекта (например, контроль опухоли ГЖ и повреждение сердца). Модель NTCP основана на понятии функциональных подгрупп и их организации в пределах органа. Но в модели NTCP для сердца предполагается, что объем последнего имеет гомогенную радиочувствительность. Строго говоря, это неправильно, поскольку полости желудочков содержат значительный объем циркулирующей крови, составляющий приблизительно 30–40% всего сердечного объема. Параметры, оцененные в модели RS, были выполнены на очень малом количестве случаев кардиальной смерти и показали, что доза, приводящая к 50% вероятности осложнений (D50) составляла 52,3 Гр для всего сердца и 52,2 Гр для миокарда.

Позже в литературе появились данные, рассматривающие отдельно основные клинические осложнения с позиций отношения объема и величины дозы для ПЛП сердца [84]. Основными клиническими осложнениями были: летальность от ИБС и уменьшение перфузии миокарда. В этих исследованиях объемами, которые оценивались, были или все сердце [5], или только левый желудочек [85].

В своем исследовании для оценки риска РИБС Gagliardi et al. [84] использовали максимальное сердечное расстояние (MCP) и максимальный размер сердца (MP) при 3D-конформном планировании ЛТ. MCP — это максимальное расстояние от заднего края тангенциальных полей до переднего края сердечного контура, MP — размер сердца по гипотенузе прямоугольного треугольника, образованного тремя точками (изоцентр

КТ, точка пересечения вертикальной оси с контуром тела, и точка пересечения горизонтальной оси с правым контуром тела). Хотя корреляция между рассчитанной с использованием модели NTCP риска кардиальной летальности и MCP наблюдалась ($R^2 = 0,808$) [87], но не обнаружена корреляция между MP и риском РИБС.

Расчеты, основанные на модели NTCP показали, что $V_{25} < 10\%$ (при РОД = 2 Гр) будет связан с $< 1\%$ -й вероятностью кардиальной летальности спустя приблизительно 15 лет после ЛТ [84]. Однако, при использовании модели NTCP, пользователь должен знать, как определен орган риска, четко представлять режим фракционирования и алгоритм вычисления дозы, а также доверительный интервал. Если модели NTCP используются для оценки риска кардиальной летальности, нужно четко отдавать себе отчет, что полученные данные могут использоваться только как рекомендации, и их нужно рассматривать с точки зрения вероятности контроля опухоли и учитывать дополнительные риски, такие как, например, сопутствующая кардиальная патология [9, 84].

При более строгом подходе ограничения дозы должны быть такими, чтобы вероятность поздней кардиальной летальности была менее 1%. Для такой вероятности Pili et al. рекомендуют ограничения $V_{30} < 20\text{ см}^3$, $V_{40} < 10\text{ см}^3$ и $V_{50} < 2\text{ см}^3$ для дозы и дозу в 2 см^3 меньше 42 Гр, а в 1 см^3 менее 44 Гр [24].

Внескольких недавно опубликованных работах авторы предлагают рассматривать сердце как последовательный орган. Кроме того, этот подход обоснован и поддерживается математическим анализом, но это должно быть подтверждено физиологическими данными [24, 88, 89]. В конечном счете, к настоящему времени группа экспертов QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) суммировала доступные данные литературы рандомизированных исследований, и уточнила рекомендации Emami et al. с учетом современных возможностей и требований клинической радиационной онкологии [84].

Потенциальные инструменты для ранней диагностики пострadiационных кардиальных повреждений

В прошлые годы в многочисленных научных исследованиях пытались определить потенци-

альные маркеры для оценки индивидуальной радиочувствительности с помощью исследований различных анатомических, биохимических параметров, а также инструментальных методов (эхокардиографии, сцинтиграфии, компьютерной эмиссионной томографии).

В сравнительном исследовании методы ЛТ при РГЖ Pili et al. [24] проанализировали два геометрических и анатомических параметра: МР (или Lmax в редакции исследователей), который указывает, насколько близко сердечный контур расположен по отношению к планируемому объему облучения, и отношение ширины/толщины грудной клетки (X/Y). Эти геометрические параметры использовали, чтобы попытаться прогнозировать вероятности осложнений для сердца, но статистически значимой корреляции выявлено не было. Максимальное сердечное расстояние (МНД в редакции исследователей) было предложено как критерий оценки облучаемого сердечного объема в области высокой дозы, так как большинство больных облучались с использованием тангенциальных полей. O. Noh et al. [87] установили, что наблюдалась корреляция между МСР и НТСР для кардиальной летальности.

В других исследованиях [90, 91] проанализированы соотношения между эффектами химиолучевой терапии и уровнем кардиальных биохимических маркеров (БМ), таких как Т-ропонин I, (Tn I), миоглобин и С-реактивный белок, которые, как предполагалось, должны быть чувствительными при миокардиальном радиационном повреждении. Perik et al. [92] пришли к заключению, что нет никакой ясной зависимости между концентрацией БМ в плазме крови и частотой ПЛП при облучении ГЖ и грудной стенки слева. Хотя химиотерапия может способствовать некрозу миокардиоцитов, в клинической практике, по утверждению Nellessen et al. [93], анализ уровня Tn I, миоглобина и С-реактивного белка в плазме крови является малоинформативным, при оценке возможного риска кардиальных осложнений после химиолучевого лечения.

В ретроспективном исследовании D'Errico et al. [89] приведены результаты анализа отношения между уровнем Tn I и миоглобина и дозой в сердце и желудочках сердца при облучении больных слева РГЖ с химиотерапией или без нее. Они также не выявили статистически

значимой связи БМ в плазме с частотой и степенью тяжести ПЛП сердца. Но результаты этого исследования показали, что самым важным дозиметрическим параметром является не средняя доза в сердце, а объем последнего, получающий максимальную дозу. При этом исследователи сделали вывод, что сердце ведет себя как последовательный, а не параллельный орган риска. Отмечено, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить информативность серологических факторов как ранних маркеров радиационного повреждения сердца.

В ранее упомянутой работе Ergven et al. [37] изучили возможности эхокардиографии с доплером (Doppler ECG), для оценки вероятности возникновения ранних пострадиационных изменений сократимости миокарда. Полученные данные были сопоставлены с регионарным распределением дозы облучения в сердце. Авторы выявили зависящие от величины дозы зоны гипокинеза миокарда после ЛТ, особенно выраженного в тех сегментах сердечной мышцы, которые получили СОД > 3 Гр. Были сделаны выводы, что Doppler ECG является информативным инструментом в оценке ранней кардиальной токсичности при использовании современных методов ЛТ.

Поскольку у больных с левожелудочковой дисфункцией прежде всего уменьшается фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [94, 95], Perik et al. [92], в ранее упомянутом исследовании, определяли ФВЛЖ, используя радионуклидную вентрикулографию у пациентов с левосторонним РГЖ, получивших ЛТ. Через 2,7 года после химиотерапии и облучения ГЖ уменьшение ФВЛЖ наблюдалось приблизительно у 13% из 54 обследованных пациентов.

В последних исследованиях доказано, что ухудшение микроциркуляции миокарда возникает вскоре после облучения сердца. В 1998 году Prosnitz et al. [96] начал проспективное исследование с целью выявить влияние ЛТ на микроциркуляцию в сердце, используя SPECT. По данным исследователей, нарушения перфузии миокарда были диагностированы у 50–63% женщин спустя 6–24 месяца после ЛТ. Объем левого желудочка, попавший в зону облучения, коррелировал со степенью нарушения микроциркуляции миокарда. При облучении 1–5% объема левого желудочка

тангенциальными полями дефекты перфузии выявлены у 25% пациенток, а при облучении 5% его объема количество пациенток возросло до 55%.

В исследовании из Северной Каролины [97] был использован СПЕКТ для оценки количественных данных левожелудочковой регионарной миокардиальной перфузии, сократительной функции миокарда (СФМ) и ФВЛЖ. Они показали, что ЛТ вызывает снижение показателей регионарной перфузии приблизительно у 40% из 114 пациентов с левосторонним РГЖ спустя 6–24 месяца после ЛТ. Изменения перфузии были более выражены у больных с большими объемами левого желудочка в области высокой дозы, даже когда эти объемы являлись относительно небольшой частью миокарда: $\approx 5\%$ объема левого желудочка или 2–3% объема всего сердца. Исследование показало, что уровень снижения показателей регионарной перфузии был четко связан с объемом левого желудочка, включенного в поле излучения: для объемов левого желудочка $< 5\%$ и $> 5\%$, перфузия миокарда уменьшалась на 10–20% и 50–60% соответственно. Степень нарушения сократительной функции миокарда чаще определялась у больных с расстройствами перфузии, чем у тех, у кого эти показатели были в пределах нормы, а локализация зон гипомоторики миокарда совпадала с областями высокой дозы. Вместе с тем авторы не обнаружили корреляции между наличием или отсутствием дефектов перфузии и показателями величины фракции выброса левого желудочка.

Пострадиационные дефекты регионарной миокардиальной перфузии левого желудочка (СПЕКТ) у больных с левосторонним и правосторонним РГЖ, получавших 3D-конформную ЛТ, сравнили Seddon et al. [33] и пришли к заключению, что при раке левой ГЖ вероятность нарушения микроциркуляции миокарда значительно больше, чем при раке правой ГЖ. Эти нарушения при оценке их в динамике были в одних случаях обратимы, в других необратимы, но независимо от этого ЛТ может привести к ПЛП миокарда. Поэтому все регистрируемые в течение минимум 5 лет после окончания ЛТ изменения перфузии необходимо расценивать, как клинически значимые.

Таким образом, послеоперационное облучение ГЖ у больных с РГЖ предполагает опреде-

ленный риск развития РИБС. Новые методы и способы облучения дают возможность радиационному онкологу максимально уменьшать дозы на сердце и тем самым снижать риск кардиальной летальности в отдаленные сроки после лечения. Однако сердце все же неизбежно получает определенные дозы облучения.

Имеющиеся данные подтверждают, что при некоторых условиях, таких как левосторонняя локализация РГЖ или локализация опухоли во внутренних квадрантах ГЖ лучевая терапия может увеличивать риск отдаленной кардиальной летальности. Это связано с более близким расположением объема высокой дозы (ложа опухоли) к сердцу. Некоторые факторы риска, в частности, возраст старше 60 лет, артериальная гипертензия, курение также увеличивают риск фатального ОИМ. Кроме того, системная кардиотоксичная химиотерапия, применяемая совместно или последовательно с ЛТ, вызывает значительное увеличение риска кардиотоксичности по сравнению с расчетным.

Хотя механизм биологического повреждения микроциркуляторного русла и макрососудистой сети миокарда частично изучен, но радиобиология сердечного повреждения до конца не понятна из-за наличия в объеме сердца различных по радиочувствительности структур и их топографической гетерогенности. Какая часть сердца является наиболее радиочувствительной и что должно быть выбрано в качестве ориентира для переносимых доз — этот вопрос на сегодняшний день остается без ответа.

Для оценки риска кардиальной летальности возможно использовать модель NTCP, но необходимо помнить, что любые расчетные радиобиологические данные должны расцениваться только как рекомендации, и их нужно рассматривать с точки зрения вероятности контроля опухоли и конкретной клинической ситуации.

Поскольку главная цель клинического исследования — оценка риска РИБС, связанных с чрезвычайно долгим временем наблюдения, необходимы новые хорошо продуманные, долгосрочные исследования с целью выявления групп пациенток, у которых возможно облучение ГЖ без риска развития отдаленных пострадиационных

сердечно-сосудистых повреждений, с обеспечением при этом высокого качества жизни.

Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. // *Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61. – P. 69–90.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1757–1770.
3. Gasparini G., Panizzoni G.A., Dal Fior S. et al. // *Anti-cancer Res.* – 1991. – Vol. 11. – P. 1635–1640.
4. Rose M.A., Olivotto I., Cadi I. et al. // *Arch. Surg.* – 1989. – Vol. 124. – P. 153–157.
5. Gagliardi G., Lax I., Ottolenghi A., Rutqvist L.E. // *Br. J. Radiol.* – 1996. – Vol. 69. – P. 839–846.
6. Taylor C.W., Nisbet A., McGale P. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 90. – P. 127–135.
7. Roychoudhuri R., Robinson D., Putcha V. et al. // *BMC Cancer.* – 2007. – Vol. 2407. – P. 9.
8. Harris E.E., Correa C., Hwang W.T. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 4100–4106.
9. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106.
10. Senkus-Konefka E., Jassem J. // *Cancer. Treat. Rev.* – 2007. – Vol. 33. – P. 578–593.
11. Lyman J.T. // *Radiat. Res. Suppl.* – 1985. – Vol. 8. – S. 13–19.
12. Kallman P., Agren A., Brahme A. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1992. – Vol. 62. – P. 249–262.
13. Niemierko A. // *Med. Phys.* – 1999. – Vol. 26. – P. 1100.
14. Lacher M. The consequences of survival: cardiovascular complications of the treatment of Hodgkin's Disease. / Lacher M., Redman J., editors. *Hodgkin's disease.* – Philadelphia: Lea & Febiger; – 1990. – P. 267–284.
15. Stewart J.R., Fajardo L.F. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1984. – Vol. 27. – P. 173–194.
16. Rutqvist L.E., Lax I., Fornander T., Johansson H. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol. 22. – P. 887–896.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1444–1455.
18. Taylor C.W., Nisbet A., McGale P. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2007. – Vol. 69. – P. 1484–1495.
19. Taylor C.W., Bronnum D., Darby S.C. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 176–183.
20. Taylor C.W., Povall J.M., McGale P. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2008. – Vol. 72. – P. 501–550.
21. McGale P., Darby S.C., Hall P. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 167–175.
22. Utehina O., Popovs S., Purina D. et al. // *Medicina (Kaunas).* – 2009. – Vol. 45. – P. 4.
23. Schubert L.K., Gondi V., Sengbusch E. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 241–246.
24. Pili G., Grimaldi L., Fidanza C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81. – P. 894–900.
25. Caudell J.J., De Los Santos J.F., Keene K.S. et al. // *Ibid.* – 2007. – Vol. 68. – P. 1505–1511.
26. Lettmaier S., Kreppne S., Lotter M. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 189–194.
27. Gagliardi G., Lax I., Soderstrom S. et al. // *Ibid.* – 1998. – Vol. 46. – P. 63–71.
28. Darby S.C., Cutter D.J., Boerma M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76. – P. 656–665.
29. Rutqvist L.E., Johansson H. // *Br. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 61. – P. 866–868.
30. Bouillon K., Haddy N., Delalogue S. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 445–452.
31. Giordano S.H., Kuo Y.F., Freeman J.L. et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005. – Vol. 97.
32. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. // *Lancet. Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 557–665.
33. Seddon B., Cook A., Gothard L. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 64. – P. 53–63.
34. Patt D.A., Goodwin J.S., Kuo Y.F. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7475–7482.
35. Bouchardy C., Rapiti E., Usel M. et al. // *Annal. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 459–465.
36. Wang W., Wainstein R., Freixa X. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 184–188.
37. Erven K., Jurcut R., Weltens C. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2011. – Vol. 79. – P. 1444–1451.
38. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. // *Circulat.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1837–1847.
39. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. et al. // *Ibid.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1134–1146.
40. Offersen B., Hojris I., Overgaard M. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 157–159.
41. Hooning M.J., Botma A., Aleman B.M. et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 365–375.
42. Paszat L.F., Mackillop W.J., Groome P.A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 43. – P. 755–761.
43. Korhonen T., Savolainen M.J., Koistinen M.J. et al. // *Atherosclerosis.* – 1996. – Vol. 127. – P. 213–20.
44. Ryberg M., Nielsen D., Skovsgaard T. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 3502–3508.
45. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. et al. // *Circulat.* – 2006. – Vol. 114. – P. 2474–2481.
46. Shapiro C.L., Hardenbergh P.H., Gelman R. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 3493–34501.
47. Baselga J., Perez E.A., Pienkowski T. et al. // *Oncologist.* – 2006. – Vol. 11. – P. 4–12.
48. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1273–1283.
49. Belkacemi Y., Gligorov J., Ozshin M. et al. // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1110–1116.
50. Halyard M.Y., Pisansky T.M., Dueck A.C. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2638–2644.
51. Magne N., Castadot P., Chargari C. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 90. – P. 116–121.
52. Coates A.S., Keshaviah A., Thurlimann B. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 486–492.
53. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1081–1092.
54. Gagliardi G., Lax I., Rutqvist L.E. // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 224–233.
55. Adams M.J., Lipshultz S.E., Schwartz C. et al. // *Ibid.* – 2003. – Vol. 13. – P. 346–56.
56. Schultz-Hector S., Trott K.R. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67. – P. 10–18.
57. Corn B.W., Trock B.J., Goodman R.L. // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 741–50.
58. Lawrence D.A. // *Eur. Cytokine. Netw.* – 1996. – Vol. 7. – P. 363–374.
59. Burger A., Loffler H., Bamberg M., Rodermann H.P. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1998. – Vol. 73. – P. 401–408.
60. Gyenes G. // *Acta. Oncol.* – 1998. – Vol. 37. – P. 241–246.
61. Stewart J.R., Fajardo L.F., Gillette S.M., Constance L.S. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31. – P. 1205–1211.
62. Fajardo L.F., Stewart J.R. // *Lab. Invest.* – 1973. – Vol. 29. – P. 244–257.
63. Schultz-Hector S., Balz K. // *Ibid.* – 1994. – Vol. 71. – P. 252–260.
64. Reeves W.C., Cunningham D., Schwiter E.J. et al. // *Circulation.* – 1982. – Vol. 65. – P. 924–927.
65. Yarom R., Harper I.S., Wynchank S. et al. // *Radiat. Res.* – 1993. – Vol. 133. – P. 187–197.
66. Kruse J.J., Strootman E.G., Wondergem J. // *Acta. Oncol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 4–9.
67. Boerma M., Roberto K.A., Hauer-Jensen M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72. – P. 170–177.
68. Konings A.W., Smit Sibinga C.T., Aarnoudse M.W. // *Strahlentherapie.* – 1978. – Vol. 154. – P. 795–800.
69. Vos J., Aarnoudse M.W., Dijk F. et al. // *Virchows. Arch. B. Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.* – 1983. – Vol. 43. – P. 1–16.
70. Tribble D.L., Barcellos-Hoff M.H., Chu B.M. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1387–1392.
71. Stewart F.A., Heeneman J., te Poele J. et al. // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 168. – P. 649–58.

-
72. Hoving S., Heeneman S., Gijbels M.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 71. – P. 848–857.
73. Fajardo L.F. // *Acta. Oncol.* – 2005. – Vol. 44. – P. 13–22.
74. Libby P. // *Nature.* – 2002. – Vol. 420. – P. 868–874.
75. Virmani R., Burke A.P., Kolodgie F.D. et al. // *J. Interv. Cardiol.* – 2002. – Vol. 15. – P. 439–446.
76. Gyenes G., Fornander T., Carlens P., Rutqvist L.E. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1235–1241.
77. Stewart F.A., Hoving S., Russel N.S. // *Radiat. Res.* – 2010. – Vol. 174. – P. 865–869.
78. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., Mendenhall N.P. // *JAMA.* – 2003. – Vol. 3. – P. 2831–2837.
79. Andratschke N., Maurer J., Molls M. et al. // *Radiat. Oncol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 160–166.
80. Jagsi R., Moran J.M., Kessler M.L. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 68. – P. 253–258.
81. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. // *Ibid.* – 1991. – Vol. 21. – P. 109–122.
82. Gyenes G., Gagliardi G., Lax I. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1348–1353.
83. Kirkpatrick J.P., Meyer J.J., Marks L.B. // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2008. – Vol. 18. – P. 240–243.
84. Gagliardi G., Constine L.S., Moiseenko V. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76. – P. 77–85.
85. Das S.K., Baydush A.H., Zhou S. et al. // *Med. Phys.* – 2005. – Vol. 32. – P. 19–27.
86. Hurkmans C.W., Borger J.H., Bos L.J. et al. // *Radiat. Oncol.* – 2000. – Vol. 55. – P. 145–151.
87. Noh O.K., Park S.H., Ahn S.D. et al. // *J. Korean. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 23–31.
88. Eriksson F., Gagliardi G., Liedberg A. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol. 55. – P. 153–162.
89. D'Errico M.P., Grimaldi L., Petruzzelli M.F. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82. – P. 239–246.
90. McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R. et al. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 3. – P. 9–13.
91. Yamamoto K., Burnett Jr J.C., Meyer L.M. et al. // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. 1529–1534.
92. Perik P.J., van Veldhuisen D.J., Gietema J.A. // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2005. – Vol. 7. – P. 940–941.
93. Nellessen U., Zingel M., Hecker H. et al. // *Chemother.* – 2010. – Vol. 56. – P. 147–152.
94. Davidson N.C., Naas A.A., Hanson J.K. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 828–831.
95. Omland T., Aakvaag A., Vik-Mo H. // *Heart.* – 1996. – Vol. 76. – P. 232–237.
96. Prosnitz R.G., Marks L.B. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7391–4.
97. Marks L.B., Yu X., Prosnitz R.G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 63. – P. 214–223.

Надходження до редакції 22.07.2013.

Прийнято 12.08.2013.

Адреса для листування:

Окунцев Дмитро Віталійович,
вул. Мазурова, 67, корп. 2, кв. 154,
Гомель, 246012, Білорусія.

Адрес для переписки:

Окунцев Дмитрий Витальевич,
ул. Мазурова, 67, корп. 2, кв. 154,
Гомель, 246012, Белоруссия.

E-mail: dima@grioc.gomel.by