

Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных ранним раком молочной железы — что изменилось?

О.П.Трофимова¹, С.И.Ткачёв^{1,2}, В.А.Хайленко², И.Ю.Кубасова¹

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, радиологическое отделение, Москва (зав. отделением — проф. С.И.Ткачев);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра онкологии факультета усовершенствования врачей, Москва (зав. кафедрой — проф. В.А.Хайленко)

В статье приведены результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований, подтверждающие необходимость проведения лучевой терапии больным ранними стадиями рака молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения. Лучевая терапия достоверно снижает частоту локорегионарных рецидивов. Описаны различные методики проведения лучевой терапии — облучение оставшейся части молочной железы, дополнительное облучение ложа удаленной опухоли, ускоренное частичное облучение молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, локальный рецидив

Radiation Therapy in the Organ-Conserving Treatment of Patients with Early Breast Cancer — What Has Changed?

О.П.Трофимова¹, С.И.Ткачёв^{1,2}, В.А.Хайленко², И.Ю.Кубасова¹

¹Blokhin Russian Research Centre for Oncology, Radiology Department, Moscow (Head of the Department — Prof. S.I.Tkachev);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Oncology of Doctors' Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. V.A.Khailenko)

The results of numerous Russian and foreign research confirming the need for radiation therapy after organ-conserving surgery of patients with early-stage breast cancer are presented in the article. Radiation therapy significantly reduces the incidence of locoregional recurrence. Various techniques of radiotherapy are described — irradiation of the rest of the breast, additional irradiation of tumor bed, accelerated partial breast radiation.

Key words: breast cancer, radiotherapy, local recurrence

В настоящее время лечение женщин, больных раком молочной железы (РМЖ), — сложная многокомпонентная комбинация хирургического, лекарственного и лучевого воздействий. В 2010 г. среди всех выявленных злокачественных новообразований у женщин рак молочной железы составил 20,5%, причем у 63,6% подобных больных были зарегистрированы ранние стадии заболевания [1].

Главную роль в лечении ранних форм РМЖ отводят хирургическому лечению. Интенсивно разрабатываются под-

ходы к лечению, основная идея которых — выполнение органосохраняющих операций в сочетании с лучевой и лекарственной терапией. В настоящее время «золотым стандартом» органосохраняющего лечения больных ранним РМЖ является обязательное проведение лучевой терапии (ЛТ) на оставшуюся часть молочной железы после операции в целях предотвращения локорегионарного рецидива. Необходимость проведения ЛТ после органосохраняющих операций подтверждают данные многих исследований [2–12].

При анализе 364 больных ранним РМЖ, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина, было выявлено достоверное снижение частоты локальных рецидивов (ЛР) в оставшейся части молочной железы с 21,6% у больных без адьювантной ЛТ после радикальных резекций до 5,4% при проведении лучевого воздействия (медиана наблюдения — 4,5 года, $p = 0,001$). Авторами были получены данные и о влиянии проведения ЛТ после органосохраняющих операций на показатели общей выживаемости. Показатели общей 5-летней

Для корреспонденции:

Трофимова Оксана Петровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник радиологического отделения Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23

Телефон: (499) 324-1070

E-mail: dr.Trofimova@mail.ru

Статья поступила 06.03.2013, принята к печати 25.04.2013

выживаемости были практически одинаковыми в группах больных с только оперативным лечением ($n = 51$) и с дополненным ЛТ ($n = 313$) — 92,6 и 95,7% соответственно. Однако с увеличением сроков наблюдения до 10 лет в группе больных без адьювантной ЛТ показатели общей выживаемости были достоверно ниже — 80,1 и 90,1% соответственно ($p = 0,037$) [2, 6].

Для проведения адьювантной ЛТ на молочную железу и зоны лимфооттока рекомендован стандартный режим облучения — 50 Гр за 25 фракций в течение 5 нед. Указанная доза, по мнению ряда исследователей, достаточна для разрушения микроскопических опухолевых очагов, возможно имеющихся в оставшейся части молочной железы. В некоторых онкологических клиниках мира применяются отличные от классического режимы фракционирования дозы при облучении больных РМЖ [13–15]. В 2010 г. совет из нескольких признанных экспертов от American Society for Radiation Oncology (ASTRO) проанализировал результаты четырех крупнейших проспективных исследований с использованием режимов гипофракционирования ЛТ, опубликованных за последние 5 лет. В них были продемонстрированы схожие показатели локального контроля и примерно равное число поздних повреждений. Эксперты провели тщательный анализ всех историй болезней, схем дозного распределения, дали оценки результатам лечения и выработали рекомендации. Согласно последним гипофракционированным курсом ЛТ на молочную железу (42,5 Гр за 16 фракций) можно применять у больных после органосохраняющих операций при выполнении определенных условий: 1) возраст пациентки старше 50 лет; 2) стадия pT1–2N0; 3) отсутствие проведения химиотерапии; 4) при планировании колебание дозы в пределах молочной железы должно составлять $\pm 7\%$; 5) сердце должно быть полностью исключено из зоны облучения [16].

Анализ, проведенный многими исследователями, показал, что локальные рецидивы чаще всего (в 85–95% случаев) расположены в зоне первичной опухоли или вблизи от нее [11].

Поэтому вполне обоснованным было предложение радиационных онкологов снизить частоту местных рецидивов путем проведения дополнительного облучения области ложа удаленной опухоли, которую можно назвать зоной повышенного риска их возникновения. Идея себя оправдала. Так, в исследовании European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22881–10882 trial при почти 11-летнем наблюдении за 5318 больными было продемонстрировано небольшое (с 10,2 до 6,2%), но статистически значимое ($p = 0,0001$) снижение показателей частоты появления локальных рецидивов в группе с дополнительным облучением ложа удаленной опухоли в дозе 16 Гр. В то же время в отдельно исследованной подгруппе больных моложе 40 лет (Young boost trial, $n = 800$) выигрыш в уменьшении частоты возникновения локальных рецидивов был более значительным — с 23,9 до 13,5% ($p = 0,0014$) [17, 18]. Таким образом, дополнительное облучение ложа удаленной опухоли показано всем пациенткам моложе 50 лет, а также больным любого возраста при наличии факторов риска возникновения рецидива опухоли.

Применяют различные методы локального облучения ложа опухоли: брахитерапия внутриполостная с помощью

катетера MammoSite и внутритканевая; интраоперационная ЛТ электронами, фотонами; дистанционная ЛТ фотонами или электронами, конформальная лучевая терапия (3D-CRT) или модулируемая по интенсивности радиационная терапия (IMRT).

Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли в дозе 10–16 Гр проводят либо последовательно после лучевого воздействия на всю молочную железу стандартным фракционированием. Либо используют методику интегрированного «boost» («поле в поле»), когда ежедневно после облучения оставшейся части молочной железы дозой 2 Гр на ложе удаленной опухоли подводят дозу 0,3–0,4 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД) за 25 фракций облучения на ложе опухоли составляет 64–66 Гр по изоэффекту (иГр). Ориентирами для определения ложа удаленной опухоли могут служить серомы (но с увеличением срока от момента операции они рассасываются), чаще всего — рентгеноконтрастные клипсы, устанавливаемые во время операции (5–6 клипсов) (рис. 1).

Нами проведен анализ результатов органосохраняющего лечения 438 больных РМЖ, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н.Н.Блохина в 2000–2012 гг. Комплекс лечебных мероприятий включал радикальную резекцию, облучение всей молочной железы с/без дополнительного лучевого воздействия на ложе удаленной опухоли. Системную терапию проводили при наличии показаний. В исследование были включены пациентки в стадии Tis–2N0–2M0. Медиана возраста больных — 46,7 года. Медиана наблюдения — 46 мес (от 5 до 116 мес). По объему проведенной ЛТ всех больных разделили на три группы. В 1-ю группу вошли 53 (12%) пациентки, которым после радикальной резекции не проводили ЛТ; во 2-ю группу — 313 (71,5%) больных, которым проводили ЛТ на оставшуюся часть молочной железы с/без облучения зон лимфооттока. В 3-ю группу были включены 72 (16,4%) пациентки, которым после ЛТ на всю молочную железу проводили дополнительное лучевое воздействие на ложе удаленной опухоли («boost») 10–16 Гр (ежедневная доза — 2–2,5–3 Гр). В последней группе на величину дозы влияли объем удаленных во время хирургического вмешательства тканей, реакция кожи к моменту окончания ЛТ всей молочной железы, данные гистологического заключения о состоянии краев резекции. Пример дозного распределения при облучении ложа удаленной опухоли представлен на рис. 2.

Локальные и локорегионарные рецидивы были зафиксированы у 13 (24,5%) больных 1-й группы, у 18 (5,8%) больных 2-й группы и у 2 (2,7%) пациенток 3-й группы в сроки от 19 до 53 мес. Самый ранний локальный рецидив развился в срок 19 мес у пациентки из группы без адьювантной ЛТ. Разница в частоте ЛР достоверна ($p < 0,05$) для 1-й и 2-й, 1-й и 3-й групп и не достоверна ($p = 0,29$) для 2-й и 3-й групп, что можно объяснить небольшим количеством больных в 3-й группе.

Облучение зон регионарного метастазирования

При выполнении адекватной лимфаденэктомии с удалением лимфатических узлов первого и второго уровней (традиционно полагают, что не менее 10 удаленных лимфатических узлов необходимо подвергнуть гистологическому исследованию) при раннем РМЖ проведение адьювантной ЛТ на зоны регионарного метастазирования показано при поражении

четырех лимфатических узлов и более и нецелесообразно при отсутствии метастазов в них. Назначение адьювантной ЛТ пациенткам с поражением 1–3 лимфатических узлов без наличия каких-либо факторов риска определяют индивидуально, т.к. в этой группе риск ЛР невысок [19, 20].

До сих пор остается спорным вопрос о целесообразности облучения паракстернальных лимфатических узлов. Проспективные рандомизированные исследования не показали преимущества при их удалении. Даже при клинических вовлеченных паракстернальных лимфатических узлах при проведении только адьювантной химиотерапии рецидивы крайне редки. По рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) паракстернальные лимфатические узлы подвергают облучению только при клиническом подтверждении их поражения (категория 2B). В настоящее время набраны больные в протоколы EORTC (протокол 22922) и NCI Canada (протокол MA 20) для изучения этого вопроса [20, 21].

Ускоренное частичное (парциальное) облучение молочной железы

Несколько факторов послужили для исследователей поводом к новому взгляду на объемы и дозы ЛТ у отдельной группы больных. Это желание пациенток укоротить продолжительность курса послеоперационной ЛТ, составляющую

обычно 5–7 нед; вероятность развития у некоторых больных лучевых повреждений различной степени выраженности вследствие облучения легочной и сердечной тканей при ЛТ оставшейся части молочной железы и тот факт, что ЛР чаще всего возникают именно в области резекции первичной опухоли. Это подтолкнуло ученых к изучению возможностей частичного (парциального) облучения молочной железы (*Accelerated Partial Breast Irradiation — APBI*). Во многих зарубежных странах с 1998 г. активно изучают проведение после органосохраняющего хирургического вмешательства интраоперационной ЛТ только на ложе удаленной опухоли с подведением дозы 15–17 Гр за один сеанс. Сейчас для проведения APBI используют аппараты с применением электронного пучка излучения энергией 3, 5, 7 и 9 МэВ (мобильный линейный ускоритель с роботизированной рукой и аппликатором 4–10 см в диаметре «NOVAK 7»), потока фотонов энергией 50 кВ («INTRABEAM»), баллонный катетер «MammoSite», брахитерапию (LDR & HDR), конформную ЛТ, IMRT.

Основные критерии отбора больных для проведения ускоренного частичного облучения молочной железы: немолодой возраст пациенток (в Италии — старше 55 лет, в рекомендациях США — старше 60, во Франции — старше 65 лет); наличие одного очага не более 2,5 см; непораженные края резекции не менее 2 мм; гистологическая форма — протоковый рак, отсутствие вовлечения лимфатических узлов, отсутствие признаков сосудистой инвазии; рецептороположительный статус опухоли [11, 22, 23].

M.C.Leonardi и соавт. проанализировали результаты лечения 1822 больных ранним РМЖ, которым после органосохраняющих операций проводили интраоперационную ЛТ электронами (Milan III ELIOT trial). В соответствии с критериями отбора больных для проведения APBI (ASTRO) всех больных (за исключением 25 пациенток, выбывших из-под наблюдения) разделили на подгруппы — полностью соответствующие критериям отбора (294 больных), частично соответствующие (691 женщина) и не соответствующие (812 больных). Частота локорегионарных неудач за 5 лет составила 1,5, 4,4 и 8,8% соответственно ($p = 0,0003$) [24].

Вызывают интерес результаты 3-й фазы исследования Венгерского национального института онкологии (1998–2004 гг.) по проведению APBI у 260 больных ранними стадиями РМЖ после органосохраняющего лечения. Медиана наблюдения — 12 лет. Сравнивали результаты лечения двух групп больных — с послеоперационной ЛТ всей молочной железы (50 Гр за 25 фракций) и только частичным облучением с помощью брахитерапии (5,2 Гр за 7 фракций, 50 иГр). В течение 12 лет ЛР были выявлены у 12,5% больных при облучении всей молочной железы, и у 9,3% — при APBI ($p > 0,05$). Показатели безрецидивной выживаемости различались также недостоверно и составили 91 и 82% [22].

В различных крупных клиниках мира APBI после органосохраняющих операций проводят, как правило, двумя режимами — 3,4 Гр, 2 раза в день (10 фракций за 5 дней, при брахитерапии) и 3,85 Гр, 2 раза в день (10 фракций за 5 последовательных дней, при дистанционной ЛТ, перерыв между фракциями — 6 ч) [23].

В РОНЦ им. Н.Н.Блохина с 2008 г. проводят APBI больным ранними стадиями РМЖ (T1–2N0M0) после органосохраняющего хирургического вмешательства. При форми-

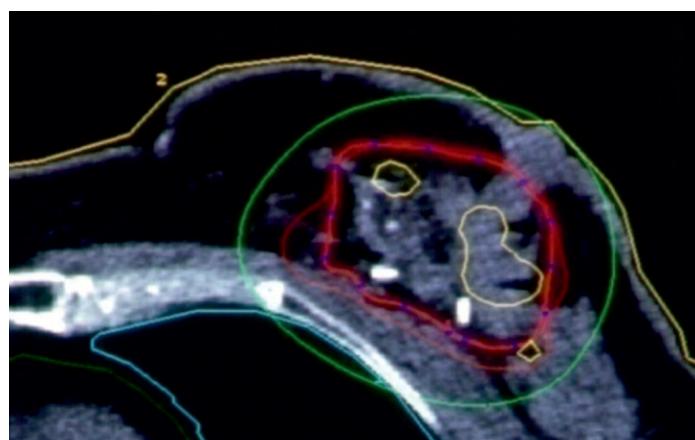


Рис. 1. Рентгеноконтрастные клипсы в ложе удаленной опухоли.

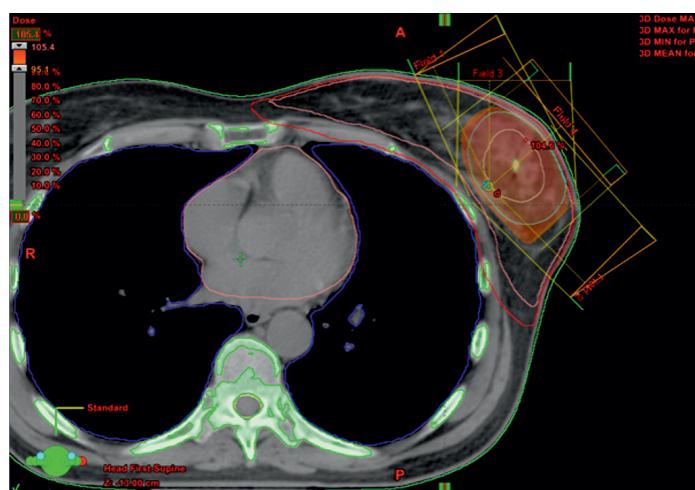


Рис. 2. Дозное распределение при лучевой терапии ложа удаленной опухоли.

ровании группы исследования тщательно соблюдали все вышеупомянутые критерии отбора. С помощью 3D-CRT пролечены 46 больных (средний возраст — 66 лет). Разовая очаговая доза — 2,5 Гр, суточная доза составляла 5 Гр (перерыв между фракциями — 6 ч), СОД за курс облучения — 40 Гр. При медиане наблюдения в 27 мес (от 3 до 60 мес) ЛР не выявлены.

В заключение необходимо отметить, что облучение всей молочной железы на сегодняшний день остается «золотым стандартом» в лечении ранних форм рака молочной железы после органосберегающих операций. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у молодых больных и при наличии факторов повышенного риска возникновения рецидива опухоли позволяет снизить частоту локальных рецидивов.

APBI является новой технологией, обеспечивающей более быстрое, удобное лечение после сберегательных операций у тщательно отобранных групп пациенток. Происходит усовершенствование технологий облучения молочной железы и подведения дозы локально к ложу опухоли, исследуется частота возникновения локальных рецидивов и поздних лучевых повреждений.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. // Вестн. онкол. науч. центра РАМН. 2012. Прил. 1. С.13, 77.
2. Барanova М.П. Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы I-II-III стадий: Автoref. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. С.12–13.
3. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Абашин С.Ю. и др. Лечение ранних форм рака молочной железы. М., 2000. С.39–84.
4. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении операбельного рака молочной железы: Матер. 7-го Рос. онкол. конгресса, Москва, 25–27 ноября 2003 г. М., 2003, С.8–10.
5. Летягин В.П. Опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение, прогноз. М., 2000. С.210–212.
6. Михина З.П., Барanova М.П., Ожерельев А.С. Рецидивы и метастазы после органосохранного лечения рака молочной железы: Матер. 4-го съезда онкологов и радиологов СНГ, Баку, 28 сентября — 01 октября 2006 г. Баку, 2006. Тезис № 531.
7. Ткачев С.И., Михина З.П., Трофимова О.П. Лучевая терапия при раннем, местнораспространенном и метастатическом раке молочной железы // Вестник Моск. онкол. о-ва. 2004. №5. С.4–7.
8. Трофимова О.П., Кондратьева А.П. Роль лучевой терапии в комплексном лечении больных раком молочной железы // Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С.291–314.
9. Clarke M., Collins R., Darby S. 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 randomized trials // Lancet. 2005. V.366. P.2087–2106.
10. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // N Engl J Med. 2002. V.347 (16). P.1233–1241.
11. Formenti S.C., Arslan A.A., Pike M.C. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS // J Natl Cancer Inst. 2011. Nov 16. V.103 (22). P.1723.
12. Vicini F.A., Remouchamps V., Wallace M. Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003. Dec 1. V.57 (5). P.1247–1253.
13. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial // Lancet Oncol. 2008. V.9. P.331–341.
14. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial // Lancet. 2008. V.371. P.1098–1107.
15. Whelan T., Pignol J.P., Levine M.N. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer // N Engl J Med. 2010. V.362. P.513–520.
16. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011. Sep 1. V.81 (1). P.59–68.
17. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial // J Clin Oncol. 2007. Aug 1. V.25 (22). P.3259–3265.
18. Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France // J Clin Oncol. 1997. V.15 (3). P.963–968.
19. Goldrisch A. 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference: Primary therapy of early breast cancer // Ann Oncol. 2011. Jun 27. P.5–12.
20. NCCN Practice Guidelines in Oncology. V.III. 2012 [Electronic resource] // The National Comprehensive Cancer Network [Official website]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (accessed: 15.04.2013).
21. Freedman G.M., Fowble B.L., Nicolaou N. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000. Mar 1. V.46 (4). P.801–803.
22. Polgár C., Major T., Fodor J. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004. V.60 (4). P.1173–1181.
23. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A. Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009. V.74 (4). P.987–1001.
24. Leonardi M.C., Maisonneuve P., Mastropasqua M.G. et al. How Do the ASTRO Consensus Statement Guidelines for the Application of Accelerated Partial Breast Irradiation Fit Intraoperative Radiotherapy? A Retrospective Analysis of Patients Treated at the European Institute of Oncology // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012. V.83 (3). P.806–813.

Информация об авторах:

Ткачёв Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий радиологическим отделением Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина, профессор кафедры онкологии факультета усовершенствования врачей Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23
Телефон: (499) 324-1089
E-mail: radoncology@mail.ru

Хайленко Виктор Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии факультета усовершенствования врачей Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 324-1280
E-mail: v.khaylenko@mail.ru

Кубасова Ирина Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный секретарь Российской онкологической научной центра им. Н.Н.Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23
Телефон: (499) 324-1520
E-mail: kubasova_i@mail.ru