

Применение гипофракционированных режимов лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы I–IIA стадий

Ю.В. Ефимкина, И.А. Гладиллина, М.И. Нечушкин

Отделение радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Викторовна Ефимкина 0152@mail.ru

В последние годы появились сообщения о целесообразности применения гипофракционированных ускоренных режимов послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) у больных, перенесших органосохраняющие операции на молочной железе. Понятие концепции ускоренного гипофракционирования (УГ) включает в себя проведение облучения в больших суточных дозах за более короткий общий период времени. По мнению большинства радиологов, режим УГ ЛТ может быть столь же эффективным, как и более стандартные способы лечения, при которых применяют меньшие суточные дозы, подводимые за более длительный период времени. Привлекательность этого метода заключается в том, что сокращение длительности лечения приводит к повышению удобства для пациенток. С учетом того что соотношение α/β для нормальных тканей молочной железы составляет примерно 3,5 Гр, вероятно, более эффективными будут режимы ЛТ с большей фракцией, что позволит снизить частоту развития рецидивов, по сравнению со стандартными подходами к терапии без увеличения частоты возникновения постлучевых повреждений нормальных тканей.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, гипофракционирование

Use of hypofractionated radiotherapy regimens after organ-sparing surgery for Stages I–IIA breast cancers

Yu.V. Efimkina, I.A. Gladilina, M.I. Nechushkin

Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

There have been recent reports on the expediency of applying postoperative hypofractionated accelerated radiotherapy (RT) regimens in patients who have undergone breast-sparing surgery. The concept of accelerated hypofractionation (AH) includes daily high-dose radiation for a shorter total period of time. In most radiologists' opinion, the AH RT regimen may be as effective as more conventional treatments that use lower daily radiation doses for a longer period. The appeal of this method is that shorter treatment provides more convenience for patients. By taking into account the fact that the α/β ratio for intact breast tissues is about 3.5 Gy, larger fraction RT regimens are likely to be more effective, which will reduce the frequency of recurrences as compared with conventional therapy approaches without increasing the incidence of postradiation intact tissue damage.

Key words: breast cancer, radiotherapy, hypofractionation

Заболелаемость раком молочной железы (РМЖ) в России, так же как и в большинстве стран Европы и Северной Америки, продолжает расти. В структуре онкологической заболеваемости в России начиная с 1985 г. РМЖ занимает 1-е место. В 2004 г. выявлено 47 805 пациенток со злокачественными новообразованиями (ЗН) молочной железы (МЖ), а ежегодный прирост заболеваемости составил 8,5%. Наиболее высокие уровни заболеваемости и темпы прироста отмечены в возрастных группах 60–64 года (136,5 на 100 тыс. населения) и 65–69 лет (133,2 на 100 тыс. населения). В молодом возрасте (20–24, 25–29, 30–34, 35–39 лет) показатели заболеваемости более стабильные и составляют 0,59 и 0,67; 3,42 и 3,9; 13,12 и 13,5; 31,59 и

32,5 случая на 100 тыс. населения соответственно. Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости зарегистрированы в Хабаровском крае – 49,7, Санкт-Петербурге – 48,3 и Москве – 46,4 случая. ЗН МЖ имеют наибольший удельный вес в структуре смертности – 16,5%. В России от РМЖ в 2004 г. умерло 22 054 больных. Самые высокие показатели смертности характерны для Санкт-Петербурга – 23, Москвы – 22,6 и Камчатской области – 22,8 случая [1].

Несмотря на то, что радикальная и модифицированная радикальная мастэктомия (МЭ) были историческими основами лечения РМЖ I–II стадии в течение многих десятилетий и данный объем операций продолжает быть адекватным методом

терапии для некоторых пациенток, для многих больных предпочтительным стало проведение органосохраняющего лечения. Преимущество органосохраняющих операций (ОСО) проявляется сразу в нескольких аспектах — косметическом, психологическом и социальном [1, 2].

В последние годы проведено множество сравнительных проспективных рандомизированных исследований эффективности ОСО и МЭ. По результатам метаанализа проспективных рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность ОСО, проведенных в комбинации с послеоперационной лучевой терапией (ЛТ), и МЭ, не продемонстрировано различий ни в выживаемости больных, ни в частоте локального контроля. Локальные рецидивы обнаружены у 6,2% пациенток после выполнения им МЭ и у 5,9% — после проведения органосохраняющего лечения [3].

Облучение всей МЖ после ОСО — неотъемлемая часть органосохраняющего лечения больных РМЖ I–II стадии. В большинстве рандомизированных исследований продемонстрировано снижение частоты развития локальных рецидивов с 18,1 до 7,5% при выполнении адьювантной ЛТ, однако статистически значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости у больных в зависимости от наличия послеоперационной ЛТ не выявлено [4]. Несмотря на то, что во многих рандомизированных исследованиях не зафиксировано улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных, получивших адьювантную ЛТ, в последние годы появились сообщения об улучшении отдаленных результатов проведения послеоперационной ЛТ [5]. По-видимому, данное заключение основано на том, что локальные рецидивы могут оказывать дальнейшее неблагоприятное воздействие на прогноз заболевания. Большинство радиологов считают, что даже при наличии благоприятных прогностических признаков пациенткам, перенесшим ОСО, необходимо проведение послеоперационной ЛТ.

Одним из основных подходов к повышению эффективности ЛТ является изыскание методов и средств увеличения радиотерапевтического интервала между опухолью и окружающими нормальными тканями. Самым доступным способом модификации этого интервала является использование нестандартных схем фракционирования, в частности ускоренных гипофракционированных курсов ЛТ. Понятие концепции ускоренного гипофракционирования (УГ) включает в себя применение больших суточных доз за более короткий период времени облучения. По мнению большин-

ства радиологов, режим УГ ЛТ может быть столь же эффективным, как и стандартные подходы к лечению, при которых применяют меньшие суточные дозы, подводимые за более длительный период времени. Привлекательность этого метода заключается в том, что сокращение длительности терапии приводит к повышению удобства для пациенток [6].

В последнее время для оценки биологического действия радиации в ЛТ стала активно использоваться линейно-квадратичная модель, введенная в употребление рядом авторов, но получившая широкое признание только после публикации работ К. Chadwick и Н. Leenhouts, разработавших теорию радиационного поражения клеток по принципу двунитевых разрывов ДНК-молекул, которую можно выразить линейно-квадратичным уравнением:

$$E = \alpha \times d + \beta \times d^2,$$

где E — радиационный эффект, являющийся суммой летальных (двунитевых) разрывов ДНК, число которых пропорционально величине разовой дозы (d) и невосстановленных сублетальных повреждений (однонитевых разрывов ДНК), количество которых пропорционально квадрату дозы; α и β — коэффициенты пропорциональности.

Модель подробно описана К.И. Жолкивером. Линейно-квадратичная модель позволяет рассчитать изоэффективные режимы фракционированного облучения. Способы, основанные на линейно-квадратичной модели, предполагают разделение всех тканей на 2 вида: медленно- и быстро реагирующие [7].

Также проводились исследования стандартизации режимов радиотерапии у больных РМЖ. В исследование, проведенное J. Yarnold и соавт. [8], вошли 1410 пациенток с ранней стадией инвазивного РМЖ, получавшие послеоперационную ЛТ в 3 различных режимах фракционирования. Больным 1-й группы выполняли облучение МЖ в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр в течение 25 фракций (разовая очаговая доза — РОД — 2 Гр), 2-й — в СОД 39 Гр за 13 фракций (РОД 3 Гр) и 3-й — в СОД 32,9 Гр на протяжении 13 фракций (РОД 3,3 Гр). С учетом того, что соотношение α/β для нормальных тканей МЖ составляет примерно 3,5 Гр, вероятно, более эффективными будут режимы ЛТ с большей фракцией, что позволит снизить частоту развития рецидивов, по сравнению со стандартными подходами к лечению без увеличения частоты возникновения постлучевых повреждений нормальных тканей [9]. В табл. 1 представлены изоэффективные дозы, используемые в ходе применения различных режимов фракционирования при лечении фиброзов.

Таблица 1. Изозффективные (2 Гр) дозы при лечении фиброзов ($\alpha/\beta = 4,2$ Гр)

Режим ЛТ (доза, Гр / число фракций)	Изоэффективная доза, Гр
Nice guy (45/25)	43
Manchester (40/25)	44
START/UK (39/13)	45
Canadian (42,5/16)	47
Convenience (45/18)	49
START/UK (42,9/13)	52

В ходе наблюдения за больными (медиана 4,5 года) не отмечено различий в частоте возникновения и степени выраженности поздних лучевых повреждений нормальных тканей между 1-й (50 Гр / 25 фракций) и 2-й (42,9 Гр / 13 фракций) группами пациенток. Однако по сравнению с побочными эффектами, возникающими при УГ в режиме 39 Гр / 13 фракций, подобные частоту и выраженность можно обозначить как гораздо менее значительные. Частота развития местных рецидивов была эквивалентной у всех больных независимо от режима ЛТ [8, 9].

В последние годы проведено множество рандомизированных клинических исследований эффективности применения ускоренных режимов послеоперационной ЛТ у пациенток, перенесших ОСО и МЭ (табл. 2).

Группа клинической онкологии (Онтарио) сообщила о результатах рандомизированного исследования, в котором УГ ЛТ (42,5 Гр / 16 фракций / >22 дней) сравнивали со стандартным курсом ЛТ (50 Гр / 25 фракций / >35 дней). Все пациентки имели узловой РМЖ, отрицательные края резекции после ОСО и N0 стадию. Исследование включало 1234 женщины, средний срок наблюдения составил 5,8 года. Женщины с большим размером МЖ (более чем 25 см толщины ткани МЖ по центру радиационного поля) были исключены из исследования. Пятилетняя частота развития местных

рецидивов, поздних лучевых повреждений нормальных тканей и косметические результаты лечения были эквивалентными в обеих группах [11].

Еще одно исследование было посвящено изучению эффективности другого режима ускоренной ЛТ (РОД 2,7, СОД 40,5 Гр + буст на ложе опухоли до СОД 45 Гр) у 112 больных ранним РМЖ. При медиане наблюдения 24 мес ни у 1 из пациенток не выявлено локальных и регионарных рецидивов. Пятилетняя общая выживаемость составила 95%. Также ни у кого из больных не зафиксировано ранних и поздних лучевых повреждений мягких тканей III–IV степени. Таким образом, предложенный режим ускоренного фракционирования можно охарактеризовать как высокоэффективный, хорошо переносимый и безопасный [12].

Получены 5-летние результаты II фазы изучения нового ускоренного режима интенсивно модулированной ЛТ у больных ранними стадиями РМЖ. Пациентки ($n=75$), принявшие участие в исследовании, после выполнения ОСО получили послеоперационную ЛТ в следующем режиме: РОД 2,25, СОД 45 Гр на всю МЖ + буст на ложе опухоли в РОД 2,8 до СОД 56 Гр. При медиане наблюдения 54 мес только у 2 (2,7%) больных выявлены локальные рецидивы. Четырехнедельный курс УГ ЛТ сопровождался достижением стабильного локального контроля и хорошего косметического эффекта [13].

Несмотря на положительные результаты, полученные в опубликованных исследованиях, некоторые лучевые терапевты обеспокоены возможностью появления признаков отдаленной токсичности у пациенток, подвергшихся УГ ЛТ. Их сомнения касаются потенциального прогрессирования осложнений со стороны кожи и мягких тканей через 3 года и более после окончания ЛТ. Однако, по данным проведенных больших рандомизированных исследований EORTC и RTOG, увеличения частоты возникновения и степени выраженности постлучевых повреждений нормальных тканей при применении УГ ЛТ не зарегистрировано (табл. 3).

Таблица 2. Результаты рандомизированных исследований эффективности гипофракционированных режимов адьювантной ЛТ у больных РМЖ I–II стадии, перенесших различные объемы хирургического вмешательства

Автор	Операция	ЛТ (доза, Гр / число фракций / количество недель)	Число больных	Частота рецидивов, %	Сроки наблюдения, годы
T. Whelan и соавт. [10]	Лампэктомия	50/25/5	612	3,2	5,8
		42,5/16/3	622	2,8	
J. Yarnold и соавт. [8]	Лампэктомия	50/25/5	470	Нет	4,5
		43/13/5	466	Нет	
		39/13/5	474	Нет	
F. Baillet и соавт. [11]	Лампэктомия или МЭ	54/25/5	115	7	5,5
		23/4/2,5	115	5	

Таблица 3. Частота возникновения постлучевых повреждений нормальных тканей (%) в зависимости от режимов ЛТ по результатам исследований EORTC и RTOG

Локализация постлучевых повреждений и их степень	Срок наблюдения			
	3 года	5 лет		
	УГ ЛТ (n=515)	СЛТ* (n=492)	УГ ЛТ (n=394)	СЛТ (n=358)
Кожа:				
0	90	87	87	82
I	8	11	10	15
II и III	2	2	3	3
Подкожная клетчатка:				
0	69	63	66	60
I	27	32	29	33
II и III	4	5	5	7

*СЛТ – стандартная ЛТ.

В исследовании S. Saha и соавт. [14] были использованы агрессивные курсы ускоренной радиотерапии на МЖ после ОСО: 30 Гр / 6 фракций / 1 раз в неделю. Данный режим ЛТ был сравнен со стандартным (2 Гр / 25 фракций / 5 раз в неделю) по критериям достижения локального контроля, острых и поздних эффектов и косметических результатов. Срок наблюдения за больными составил 36 мес. Локальные рецидивы после проведения ускоренного курса радиотерапии выявлены у 1 (4,2%) из 24 больных, а после стандартной ЛТ – у 2 (8,7%) из 23 пациенток. Фиброзы I–II степени отмечены у 5 (21,7%) из 23 пациенток после получения ими конвенциональной ЛТ и у 7 (29,1%) из 24 больных после проведения им ускоренного режима радиотерапии. Возникновение телеангиоэктазии I–II степени зафиксировано у 2 (8,3%) пациенток, получивших стандартную ЛТ, и у 4 (17,4%) – после применения гипофракционированного режима. Фиброзы III степени не выявлены ни у одной больной, получившей ускоренный режим ЛТ, в контрольной группе данное осложнение наблюдалось у 1 пациентки. В контрольной группе прекрасный и хороший косметический эффект лечения констатированы у 20 (87%) из 23 пациенток, удовлетворительный – у 3. Плохой косметический эффект не зарегистрирован ни в 1 случае. Подобные результаты лечения отмечены у больных, перенесших ускоренный режим ЛТ: 19 (80%), 5 и 1 из 24 пациенток. На основании полученных данных авторами сделано заключение о том, что статистически значимых различий между режимами радиотерапии по критериям осуществления локального контроля, развития острой и поздней токсичности и достигнутого косметического результата не выявлено. Данный режим радиотерапии может служить альтернативным подходом к лечению больных, перенесших ОСО, в силу его эффективности и безопасности [14].

В другом исследовании проводили оценку частоты развития острой кожной лучевой реакции, ассоциированной с режимом послеоперационной ЛТ. Ускоренный режим ЛТ состоял из 43,2 Гр / 16 фракций на весь объем МЖ + буст 8,1 Гр / 3 фракции. Второй режим ЛТ заключался в стандартном подходе: 50 Гр / 25 фракций на МЖ + буст 10 Гр / 3 фракции. В исследование вошли 767 больных ранним РМЖ, перенесших ОСО. По частоте возникновения острой кожной лучевой реакции II степени отмечены статистически значимые различия: 2% при проведении ускоренного и 20% – стандартного режима ЛТ. На прогноз токсичности существенно влиял такой фактор, как менопаузальный статус пациенток. У больных, находящихся в периоде постменопаузы, наблюдалась меньшая частота развития кожных лучевых реакций ($p < 0,001$) [15].

Заключение

Таким образом, проведение послеоперационной ЛТ у больных РМЖ I–II стадии, перенесших ОСО, является необходимым компонентом лечения, позволяющим снизить частоту развития локальных рецидивов. Наиболее перспективным направлением является разработка режимов УГ ЛТ, применяющихся после выполнения ОСО. Данные режимы послеоперационной ЛТ в настоящее время используют во многих крупных институтах стран мира, в том числе в Канаде, Великобритании, США и Европе. Этот подход к лечению является важным выбором для женщин, которые получают ЛТ в амбулаторных условиях, имеют сложности при осуществлении поездок или ежедневном получении процедур. УГ ЛТ, вероятно, получит более широкое применение после получения результатов продолжающихся исследований и более длительного периода наблюдения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2008; 15(2):10–2, 24–6, 57–8, 63–4.
2. Давыдов М.И., Летягин В.П. *Практическая маммология*. М., 2007; с. 106–15.
3. Silva O.E., Zurrida S. *Breast Cancer: a practical guide*. 3rd ed. NY: Elsevier, 2005; p. 171–84.
4. Truong P.T., Jones S.O., Kader H.A., Wai E.S. Patients with T1 to T2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(2):357–64.
5. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005; ESO – Moscow breast cancer forum, 2005; p. 3–17.
6. Hannan L., Spierer M., Skinner W. et al. Hypofractionated whole breast radiation therapy for large-breasted patients. *Proceedings of the 51st Annual ASTRO Meeting №2095*. *Jnt J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(3 Suppl):223.
7. Чехонадский В.Н. Радиационно-биофизические основы сочетанного облучения онкологических больных. Автореф. дис. ... д-р биол. наук. М., 1999.
8. Yarnold J., Owen R., Ashton A. et al. Fractionation sensitivity of change in breast appearance after radiotherapy for early breast cancer: results of a phase III randomised trial. Abstracts – Poster Session I 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2001; p. 154.
9. Yarnold J., Ashton A., Bliss J. et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 2005;75(1):9–17.
10. Whelan T., Clark R., Roberts R. et al. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality. Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:11–6.
11. Baillet F., Housset M., Maylin C. et al. The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: A randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;19:1131–3.
12. Chadha M., Woode R., Sillanpaa J. et al. Three-week accelerated radiation therapy (ART) schedule with a concomitant in-field boost as treatment for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:137.
13. Freedman G.M., Anderson P., Litwin S. et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. *Proceedings of the 51st Annual ASTRO Meeting №163*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3 Suppl):77.
14. Saha S., Ghosh Dastidar A., Ghanem M. et al. Patterns of recurrence and nodal staging in rectal cancer patients undergoing sentinel lymph node mapping compared to conventional surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3 Suppl):166–7.
15. Karasawa K., Ozawa S., Yamaguchi S. *Int Proceedings of the 51st Annual ASTRO Meeting N2011*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3 Suppl):185.