

# Результаты лечения больных ранним раком молочной железы по методу ускоренного частичного облучения после органосохраняющих операций.

## Опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

О.П. Трофимова<sup>1,2</sup>, Н.В. Волкова<sup>1</sup>, А.В. Назаренко<sup>1</sup>, И.В. Колядина<sup>2</sup>, В.А. Хайленко<sup>1</sup>, С.И. Ткачев<sup>1</sup>, Ю.И. Прямикова<sup>1</sup>, Е.В. Тимошкина<sup>1</sup>, О.С. Зайченко<sup>1</sup>, В.А. Болдырева<sup>1</sup>, И.К. Воротников<sup>1</sup>, С.Б. Алиева<sup>1</sup>, Т.Н. Борисова<sup>1</sup>, В.В. Глебовская<sup>1</sup>, С.М. Иванов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>Кафедра онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

**Контакты:** Оксана Петровна Трофимова dr.Trofimova@mail.ru

**Цель исследования** — анализ результатов лечения больных ранним раком молочной железы (РМЖ) по разработанной методике ускоренного частичного облучения молочной железы после органосохраняющих операций.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 100 пациенток с верифицированным РМЖ в стадиях pT1–2N0–micM0, проходивших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2008–2017 гг. Медиана возраста пациенток — 65 лет, медиана наблюдения — 36 мес. Всем пациенткам проведено органосохраняющее лечение, включающее радикальные резекции, лучевую терапию, по показаниям — гормональную терапию. Лучевая терапия в нашем исследовании выполнена по методике ускоренного частичного облучения. Все пациентки полностью соответствовали строгим критериям отбора. Для четкой визуализации и адекватного определения объема лучевого воздействия у 96 % пациенток проведено клипирование ложа удаленной опухоли рентгеноконтрастными металлическими клипсами. Все пациентки получили 3D-конформную лучевую терапию в разовой очаговой дозе 2,5 Гр 2 раза в день до суммарной очаговой дозы 40 Гр (всего 16 фракций).

**Результаты.** При медиане наблюдения 36 мес локальные и локорегионарные рецидивы, отдаленные метастазы не отмечены ни у одной пациентки. Отличные и хорошие косметические результаты лечения зафиксированы у 96 % пациенток.

**Выводы.** Проведение ускоренного частичного облучения молочной железы у тщательно отобранных больных ранним РМЖ после органосохраняющих операций показывает результаты лечения, сопоставимые с результатами после проведения облучения всей молочной железы.

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

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-4-10-18

### Results of early-stage breast cancer patients' treatment using accelerated partial breast irradiation technique after breast-conserving surgery. Experience of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

O.P. Trofimova<sup>1,2</sup>, N.V. Volkova<sup>1</sup>, A.V. Nazarenko<sup>1</sup>, I.V. Kolyadina<sup>2</sup>, V.A. Haylenko<sup>1</sup>, S.I. Tkachev<sup>1</sup>, J.I. Pryamikova<sup>1</sup>, E.V. Timoshkina<sup>1</sup>, O.S. Zaychenko<sup>1</sup>, V.A. Boldyreva<sup>1</sup>, I.K. Vorotnikov<sup>1</sup>, S.B. Alieva<sup>1</sup>, T.N. Borisova<sup>1</sup>, V.V. Glebovskaia<sup>1</sup>, S.M. Ivanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 123993, Russia

**Objective:** to analyze the results of early-stage breast cancer patients' treatment using accelerated partial breast irradiation technique after breast-conserving surgery.

**Materials and methods.** The study enrolled 100 patients with histologically proven breast cancer pT1–2N0–micM0 who were treated in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2008–2017. Median age — 65 years, median of follow-up — 36 months. All patients underwent breast-conserving surgical treatment (radical resection), radiation therapy and hormonal therapy if needed. Radiation therapy was performed in accelerated partial breast irradiation technique. All patients corresponded strict selection bias. For proper visualization and accurate delineation of tumor bed 94 % underwent clipping with radiopaque metal clips. All patients were treated with 3D-conformal radiation therapy in 2.5 Gy per fraction twice a day, overall dose 40 Gy (in 16 fractions).

**Results.** Median follow-up was 36 months. No locoregional recurrences or distant metastases were observed. Excellent and good cosmetic results were observed in 96 % patients.

**Conclusions.** Accelerated partial breast irradiation in very selected patients after breast-conserving surgery gives excellent clinical results, quite similar with those after whole breast irradiation.

**Key words:** radiation therapy, breast cancer, local recurrence

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости у женщин в экономически развитых странах. Число новых случаев заболевания РМЖ в мире приближается к 1,5 млн в год. В структуре онкологической заболеваемости женщин в России доля этой формы рака в 2016 г. составила 20,9 %. По мере улучшения ранней диагностики и онкологической настороженности женщин растет доля выявленных ранних форм заболевания. Так, в 2015 г. среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом доля РМЖ I–II стадии составила 69,5 % [1].

Основой разрабатываемых подходов к лечению ранних форм РМЖ является выполнение органосохраняющих операций в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) и фармакотерапией. Органосохраняющие хирургические вмешательства, дополняемые ЛТ, являются безопасной альтернативой радикальной мастэктомии (РМЭ) при правильном отборе больных с ранними формами РМЖ. Результаты многочисленных рандомизированных исследований демонстрируют сходные показатели выживаемости при комбинации этих методов лечения [2–4]. По сводным данным 17 крупнейших исследований, объединенных в метаанализ EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), опубликованный в 2011 г. и включивший 10 801 пациентку с РМЖ, добавление послеоперационной ЛТ в существующий сегодня комплекс методов лечения привело к снижению абсолютного риска локального рецидива на 15,7 % за 10 лет ( $2p < 0,00001$ ) и к снижению риска смертности от РМЖ на 3,8 % за 15 лет ( $p = 0,00005$ ). В целом на каждые 4 локальных рецидива РМЖ, предотвращенные за 5 лет с помощью ЛТ, приходится жизнь 1 больной, перешагнувшей 15-летний рубеж выживаемости [5].

Органосохраняющее лечение при современных технологиях ЛТ приводит к минимальным поздним осложнениям, хорошему косметическому результату, снижению психологической травмы у пациенток, создает благоприятные условия для их социальной и трудовой реабилитации. В большинстве клиник ЛТ проводится 5 раз в неделю в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8–2,0 Гр за фракцию, суммарная очаговая доза (СОД) на оставшуюся часть молочной железы составляет 50 Гр, на зоны регионарного лимфооттока – 46–50 Гр. В некоторых зарубежных онкологических

клиниках применяются отличные от классического режимы фракционирования дозы ЛТ для больных РМЖ [2, 6–8].

Не секрет, что часть больных РМЖ при выборе варианта лечения отказываются от выполнения органосохраняющих операций, узнав о необходимости продолжительного курса послеоперационной ЛТ. Нельзя забывать и о длительной очереди на этот вид лечения во всех странах вследствие катастрофической нехватки аппаратов и медицинских кадров для проведения ЛТ [9, 10]. Исследователи в США оценили влияние расстояния от дома больных ранним РМЖ до радиологического центра на выбор этими больными тактики лечения. Были проанализированы данные 27 489 больных ранним РМЖ, лечение которых проводилось в 2004–2011 гг. Из них 8841 (32 %) пациентка выбрала РМЭ, 18 648 (68 %) – органосохраняющее лечение. При этом среди больных с выполненной РМЭ большинство (85 %) проживали на значительном расстоянии (8–65 км) до клиники [11].

Риск развития ранних и поздних лучевых повреждений нормальных тканей является одним из сдерживающих факторов при попытке сократить длительность адьювантной ЛТ за счет повышения РОД. Безусловно, их частота и выраженность зависят от объема тканей молочной железы, легких и сердца, входящих в зону лучевого воздействия, наличия современного оборудования для ЛТ, методики ЛТ [12–14]. Логично думать о более безопасном сокращении длительности курса адьювантной ЛТ за счет повышения дозы за фракцию в том случае, когда объем нормальных тканей, включенных в зону облучения, будет значительно минимизирован.

Хотя частота лучевых повреждений снизилась по мере развития техники и технологий ЛТ, разработка новых методик ЛТ РМЖ необходима для эффективного снижения дозы облучения, приходящейся на сердце, ипсилатеральное легкое, мягкие ткани передней грудной стенки и оставшуюся часть молочной железы.

Результаты многих исследований показали, что локальные рецидивы РМЖ в 73–95 % случаев располагаются в зоне первичной опухоли [4, 15].

Все эти условия и стали предпосылками к возникновению новой методики ЛТ раннего РМЖ – ускоренного частичного облучения молочной железы (accelerated partial breast irradiation, APBI), когда в адьювантном периоде после органосохраняющих

операций объем лучевого воздействия ограничивается только ложем удаленной опухоли с добавлением определенных отступов.

АРВИ подразумевает:

- облучение ограниченного объема ткани железы;
- увеличение РОД;
- сокращение сроков ЛТ (полное лечение за 1 нед после операции вместо 3–7 нед);
- снижение риска развития ранних и поздних лучевых повреждений, улучшение качества жизни.

В настоящее время используются в основном следующие методики проведения АРВИ:

- интраоперационная ЛТ на ложе удаленной опухоли с подведением дозы 15–17–21 Гр за 1 сеанс. Для ее проведения применяются аппараты с использованием пучка электронов с энергией излучения 3, 5, 7 и 9 МэВ (мобильный линейный ускоритель NOVAC 7 (NRT, Италия) с роботизированной рукой и аппликаторами 4–10 см в диаметре), потока фотонов с энергией 50 кВ (система INTRABEAM);
- брахитерапия (низкодозная и высокодозная), успешно применяемая во многих клиниках, внутрисполостная брахитерапия с использованием баллонного катетера MammoSite (с источником  $\text{Ir}^{192}$ );
- дистанционная ЛТ с использованием современных технологий (3D-конформная ЛТ, ЛТ с модулированной интенсивностью) [16–18].

Критерии тщательного отбора больных ранним РМЖ для проведения ЛТ после органосохраняющих операций по методике АРВИ были разработаны европейскими исследователями и окончательно доработаны американскими экспертами после тщательного анализа данных 645 статей, 4 рандомизированных и 38 проспективных исследований. Выводы были оформлены ими как «Рекомендации консенсуса ASTRO (American Society for Radiation Oncology) по проведению АРВИ» и «Рекомендации GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) Breast Cancer Working Group» и опубликованы в 2009 г. Экспертная группа не рекомендовала применять методику АРВИ носительницам мутаций *BRCA1* или *BRCA2* и пациентам с семейным анамнезом в связи с отсутствием данных по ее использованию у этой категории больных. По этой же причине пока исключаются из исследований больные с протоковой карциномой *in situ*.

Критериями возможного проведения АРВИ у больных ранним РМЖ после органосохраняющих операций являются:

- немолодой возраст больных (в рекомендациях Италии – более 55 лет, в рекомендациях

США – более 60 лет, в рекомендациях 12-й конференции экспертов в Санкт-Галлене – более 70 лет);

- наличие только 1 опухолевого узла размерами не более 2 см (в европейских рекомендациях – не более 3 см);
- отсутствие пораженных лимфатических узлов pN0;
- отсутствие признаков сосудистой инвазии;
- отсутствие выраженного внутритротокового компонента;
- отсутствие опухолевых клеток в краях резекции на расстоянии не менее 2 мм;
- гистологическая форма – не дольковый рак;
- положительный по рецепторам эстрогенов статус опухоли;
- запрет на проведение неоадъювантной полихимиотерапии (в рекомендациях ASTRO) [19, 20].

Погрешности в любом из перечисленных положений могут привести к неудовлетворительным показателям локального контроля, развитию поздних токсических эффектов и достижению неудовлетворительных косметических результатов.

Клинический объем мишени (clinical target volume, CTV) определяется Международной комиссией по радиологическим единицам и измерениям как наглядно определяемый объем опухоли (gross tumor volume, GTV) и/или предполагаемое субклиническое распространение заболевания.

Определение CTV как объема ложа опухоли плюс 15 мм основано на анатомических особенностях при мультифокальном и мультицентрическом росте микрофокусов вокруг первичной опухоли по результатам гистологического исследования после РМЭ и клиническом расположении локальных рецидивов после органосохраняющих операций.

Отступ между CTV и планируемым объемом мишени (planning treatment volume, PTV), равный 10 мм, является адекватным также по результатам многих исследований. Однако он может быть неадекватным в следующих случаях:

- у пациенток с большой грудью (объем груди  $>1500 \text{ см}^3$ ), у которых ткань молочной железы движется независимо от грудной клетки;
- у пациенток с большой по объему серомой, которая движется не по геометрическим законам;
- когда нет клипс, а серома подверглась рассасыванию.

J. Stroom и соавт. утверждают, что величина отступа от ложа опухоли для CTV может варьировать в различных направлениях и зависит от величины краев резекции – так, в случае узкого края резекции отступ должен быть больше. Большинство авторов делают

вывод о необходимости отступа в 5 мм между PTV и кожей, PTV и грудной стенкой [21].

Проанализировав результаты 5 исследований (IRMA, IMPORT-Low, Danish Breast Cancer Group, NSABP B-39, RTOG 0413), А.М. Kirby и соавт. пришли к выводу, что оптимальным вариантом при выборе ложа удаленной опухоли являются определяемые при компьютерной томографии хирургические клипсы (от 3 до 12), реже – ультразвуковое исследование для определения расположения серомы в случае отсутствия рентгеноконтрастных клипс. Во всех 5 исследованиях отступы между ложем удаленной опухоли и СТВ составляли 15 мм, а отступ между СТВ и PTV – 10 мм [22].

Для проведения АРВИ рекомендации ASTRO, NSABP B-39 и RTOG 0413 предписывают в случае применения брахитерапии использовать РОД 3,4 Гр дважды в день до СОД 34 Гр (10 фракций), а в случае проведения дистанционной конформной ЛТ – РОД 3,85 Гр дважды в день до СОД 38,5 Гр (10 фракций). Дозы, подводимые при однофракционной интраоперационной ЛТ, колеблются от 17 до 21 Гр в разных клиниках [23]. Методика дистанционной 3D-конформной АРВИ является неинвазивной и доступной для многих радиологических клиник, ее отличает более гомогенное распределение дозы в сравнении с брахитерапией. В рекомендациях National Comprehensive Cancer Network от 2017 г. в разделе, посвященном использованию методики АРВИ у больных ранним РМЖ после органосохраняющих операций, указывается, что исследования по применению АРВИ продолжаются, приветствуется разработка других вариантов дозовой нагрузки.

Хотя применяемые в настоящее время методики АРВИ различаются по поглощенным дозам, объему нормальных тканей, подвергшихся лучевому воздействию, способам подведения дозы, все они стремятся к сокращению сроков послеоперационной ЛТ с 5–8 нед до 1,0–1,5 нед или даже меньше.

Длительный срок наблюдения за пациентками показал, что частота возникновения локальных рецидивов при АРВИ при условии тщательного соблюдения критериев отбора пациенток не отличается от таковой при лучевом воздействии на всю оставшуюся часть молочной железы и составляет от 1,5 до 6,1 % по данным разных клиник.

J. Wobb и соавт. из William Beaumont Hospital (США) в 2013 г. на конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) представили результаты лечения 3009 больных ранним РМЖ в стадиях pT1–2N0M0. Пациенткам было проведено органосохраняющее лечение с включением ЛТ: по методике АРВИ – 481 пациентке (интерстициальная брахитерапия и однокатетерная брахитерапия с использованием баллонного

катетера MammoSite), ЛТ на всю молочную железу – 2528 пациенткам. При медиане наблюдения в 8,1 года не было зафиксировано различий в показателях безрецидивной выживаемости (БРВ) и частоты локальных рецидивов, отдаленных метастазов у пациенток обеих групп. Десятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 83 % в группе ЛТ на всю молочную железу и 75 % – в группе АРВИ ( $p = 0,34$ ) [24].

C. Polgár и соавт. в 2017 г. опубликовали 5-летние результаты III фазы рандомизированного исследования Budapest. В исследование были включены 1328 больных РМЖ в стадии pT1N0M0 с проведенными органосохраняющими операциями, все пациентки соответствовали всем критериям отбора для проведения АРВИ. Из них 673 пациенткам в послеоперационном периоде было проведено облучение оставшейся части молочной железы (СОД 50 Гр) с последовательным «бустом» в дозе 10 Гр, 655 пациенткам – АРВИ по методике брахитерапии. При медиане наблюдения 6,6 года показатели ОВ и БРВ, суммарная частота лучевых повреждений кожи и мягких тканей выше II степени по шкале RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) за 5 лет, суммарные частоты возникновения болей II–III степени в молочной железе и смерти от РМЖ достоверно не различались в обеих группах пациенток. Полученные данные являются еще одним клиническим доказательством безопасности использования внутритканевой мультикатетерной брахитерапии для проведения АРВИ у больных РМЖ низкого риска после органосохраняющего лечения [25].

Несколько обескураживающими оказались результаты исследования ELIOT, представленные U. Veronesi, R. Orecchia и P. Maisonneuve в 2013 г. в работе «Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial». В период с 2000 по 2007 г. было проведено органосохраняющее лечение 1305 больным РМЖ стадии pT1N0M0 в возрасте 48–75 лет. Из них 654 пациенткам в послеоперационном периоде проведено облучение всей прооперированной молочной железы (СОД 50 Гр + «буст» 10 Гр), 651 пациентке проведена однофракционная интраоперационная ЛТ с использованием пучка электронов с энергией 9 МэВ (СОД 21 Гр). При медиане наблюдения 5,8 года показатели ОВ в обеих группах пациенток достоверно не различались (96,6 и 96,8 % соответственно,  $p > 0,05$ ), частота локальных рецидивов была достоверно выше в группе интраоперационной ЛТ – 0,4 % в сравнении с 4,4 % при дистанционной ЛТ с включением всей молочной железы. Необходимо отметить, что в целом ежегодная частота локальных рецидивов при интраоперационной ЛТ была достаточно низкой – 0,76 %. Лучевые повреждения кожи достоверно чаще отмечались у пациенток в группе дистанционной ЛТ



с включением всей молочной железы ( $p = 0,0002$ ). Авторы исследования сделали вывод о необходимости строгого соблюдения критериев отбора пациенток для проведения интраоперационной ЛТ [26].

Помимо частоты локальных неудач одним из показателей проведенного лечения является косметический результат. Именно женское стремление сохранить красивую молочную железу побудило хирургов к разработке методик органосохраняющих операций, а женщин побуждает к согласию на проведение курса послеоперационной ЛТ. Поэтому достижение отличного и хорошего косметического эффекта является достаточно важным показателем проведенного органосохраняющего лечения.

Косметический эффект проведенного лечения чаще всего оценивается по 4-ступенчатой шкале, принятой в Joint Center for Radiation Therapy (Бостон, США) [23]:

- 1) прекрасный косметический эффект — полная симметричность молочных желез, отсутствие поздних лучевых повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК);
- 2) хороший косметический эффект — незначительная асимметрия молочных желез, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и/или поздними лучевыми повреждениями кожи и ПЖК I степени;
- 3) удовлетворительный косметический эффект — выраженная асимметрия, деформация молочных желез, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и/или поздними лучевыми повреждениями кожи и ПЖК II степени;
- 4) плохой косметический эффект — значительная асимметрия и деформация молочных желез, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и поздними лучевыми повреждениями кожи и ПЖК III–IV степени, а также отсутствие сосково-ареолярного комплекса, обусловленное объемом удаленного сектора молочной железы.

R. Jagsi, M.A. Ben-David, J.M. Moran из отдела радиационной онкологии Мичиганского университета (Анн-Арбор, США) привели данные о проведении АРВИ 34 больным ранним РМЖ. Медиана наблюдения составила 2,5 года, лечение проводилось с использованием методики ЛТ с модулированной интенсивностью, РОД 3,85 Гр 2 раза в день, СОД 38,5 Гр. У 7 пациенток были получены неприемлемый косметический эффект, в связи с чем исследование было быстро закрыто. При анализе результатов исследования выяснилось, что хороший косметический эффект был зарегистрирован у пациенток с меньшим объемом молочной железы, получившим предписанную СОД 38,5 Гр (15,5 % против 23 %,  $p = 0,02$ ). Объем

молочной железы, получивший облучение в дозе 19,25 Гр (50 % предписанной СОД), также влиял на косметический результат: в случаях, когда 34,6 % тканей молочной железы получали 19,25 Гр, отмечен хороший косметический результат, а в случаях, когда 46,1 % тканей получали эту дозу, — плохой результат ( $p = 0,02$ ). Авторы исследования сделали вывод о влиянии объемов молочной железы, получивших 50 и 100 % предписанной СОД при проведении АРВИ, на полученный косметический результат лечения [17].

S.M. Bentzen и J. Yarnold в своем докладе «Reports of unexpected late side-effects of accelerated partial breast irradiation — radiobiological considerations» (2010) тщательно проанализировали методики подведения дозы при АРВИ в разных клиниках и результаты лечения и сделали вывод о том, что при расчете доз для облучения молочной железы целесообразно применять коэффициент  $\alpha/\beta = 3,4$  Гр для прогнозирования возникновения фиброза мягких тканей. Посредственный и плохой косметический результат после оперативного вмешательства коррелирует с развитием более выраженного фиброза мягких тканей после ЛТ. Проведение химиотерапии и гормональной терапии может индуцировать фиброз мягких тканей. Возможно, доза 38,5 Гр (65–68 и Гр) является несколько завышенной для этой группы больных с очень низким риском возникновения рецидива опухоли. Авторы доклада заключили, что на частоту и степень лучевых повреждений также влияют объем удаленных тканей, соотношение объема облученных тканей ко всему объему молочной железы, объем тканей, получивший 50 и 100 % предписанной СОД [27].

В настоящей статье мы хотим представить результаты проведения новой усовершенствованной и внедренной нами в практику методики АРВИ у больных ранним РМЖ, получивших органосохраняющее лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России. В нашем исследовательском центре с 2008 г. ведется исследование применения АРВИ у больных ранним РМЖ после органосохраняющего лечения. Отбор пациенток осуществляется в соответствии с рекомендациями ASTRO и GEC-ESTRO (2009), дополнительно к критериям исключения из исследовательского протокола мы отнесли степень злокачественности  $G_3$  и наличие признаков сосудистой инвазии.

#### Материалы и методы

В исследование включены 100 пациенток с диагнозом РМЖ в стадиях pT1–2N0–m1cM0, получивших органосохраняющее лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2008–2017 гг. Возраст пациенток колебался от 52 до 76 лет (медиана — 65 лет), медиана наблюдения

составила 36 (2–98) мес. По данным гистологического исследования, опухоли размером до 1 см были у 19 (19 %) пациенток, до 2 см – у 35 (35 %), до 3 см – у 44 (44 %), до 3,5 см – у 2 (2 %) пациенток. Инфильтративный протоковый рак был выявлен у 98 (98 %) пациенток, в 2 (2 %) случаях зафиксирован смешанный протоковый и дольковый рак.

Степень злокачественности  $G_2$  определена у 78 (78 %) пациенток, степень  $G_1$  – у 22 (22 %); признаки сосудистой инвазии в виде единичных раковых эмболов выявлены у 2 (2 %) пациенток.

При выполнении гистологического исследования изучено от 6 до 28 лимфатических узлов (медиана – 11), у 99 (99 %) пациенток пораженные лимфатические узлы не определены, и только в 1 случае (1 %) был выявлен микрометастаз рака в 1 лимфатический узел.

Края резекции исследованы у всех 100 пациенток, опухолевые клетки не обнаружены ни в одном случае.

Для четкой визуализации и адекватного определения объема ЛТ у 95 (95 %) пациенток проведено клипирование ложа удаленной опухоли с использованием металлических клипс, изготовленных из титановой проволоки определенного профиля (рис. 1). Титан, применяемый для производства хирургических клипс, является биологически инертным, рентгеноконтрастным и немагнитным материалом. Специальным образом обработанный титановый сплав имеет нулевую память формы, что позволяет избежать отсроченного самопроизвольного размыкания клипсы и обеспечивает ее надежную фиксацию в установленном месте.

Выбор места фиксации клипсы (грудная мышца или ткань молочной железы) определяли в зависимости от объема выполненной операции и локализации первичной опухоли. При РМЭ и глубоком расположении первичной опухоли клипсы фиксировали в зоне проекции ложа удаленной первичной опухоли

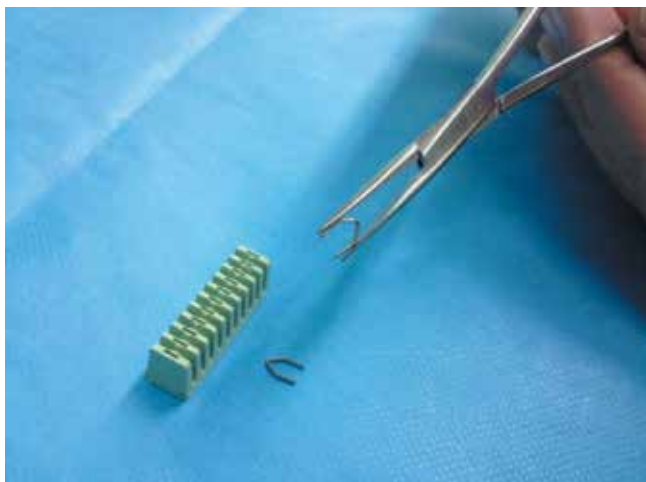


Рис. 1. Рентгеноконтрастная клипса  
Fig. 1. The radiopaque clip



Рис. 2. Клипирование ложа удаленной опухоли при радикальной резекции молочной железы, клипса фиксируется на большой грудной мышце  
Fig. 2. Clipping of a removed tumor bed after radical breast resection, the radiopaque clip is fixed to the pectoralis major muscle

непосредственно на грудной мышце, которая образует «дно» удаленного сектора (рис. 2).

При планировании мы ориентировались на принятые международные рекомендации по величине отступов, и отступы составляли 10–15 мм от ложа опухоли до СТВ и 10 мм между СТВ и РТВ (рис. 3).

Дистанционную ЛТ по разработанной нами методике проводили в течение 8 дней 5 раз в неделю дважды в день в РОД 2,5 Гр (СОД 5 Гр), перерыв между фракциями составлял не менее 6 ч, СОД за курс лечения (16 фракций) составила 40 Гр. Во время всего курса лечения перед каждой 2-й фракцией ЛТ выполняли

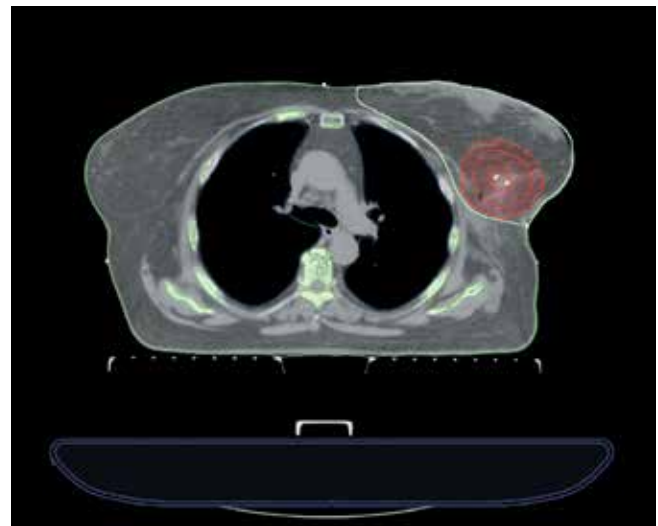


Рис. 3. Этап оконтуривания, компьютерная томография (КТ). На КТ-срезах – рентгеноконтрастная клипса, ложе удаленной опухоли левой молочной железы, клинический и планируемый объемы мишени  
Fig. 3. Computed tomography (CT) contouring. CT-scan shows the radiopaque clip, bed of the removed left breast tumor, clinical and planned target volumes



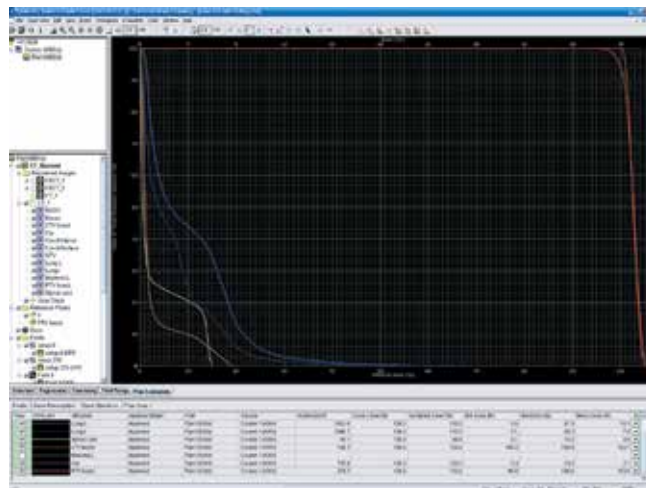
**Рис. 4.** Положение пациентки на позиборде во время предлучевой подготовки  
**Fig. 4.** Patient positioning on the posiboard during the preparation for radiotherapy

сеанс низкоинтенсивной лазерной терапии с профилактической противовоспалительной целью (всего 8 сеансов).

При расчете по таблицам время–доза–фракция СОД составила 56 иГр; при расчете по линейно-квадратичной модели – 52 иГр при  $\alpha/\beta = 3$  и 50,8 иГр при  $\alpha/\beta = 3,4$ .

Всем пациенткам проведена 3D-конформная ЛТ. Для фиксации пациенток и для ежедневной точной воспроизводимости укладки применяли позиборд (рис. 4).

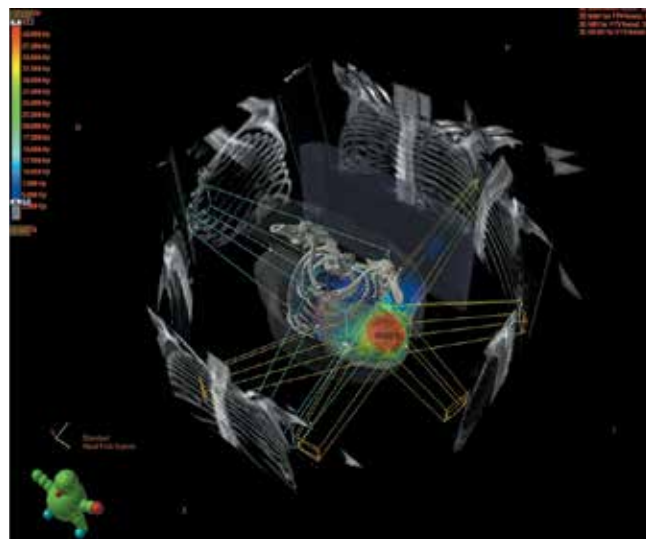
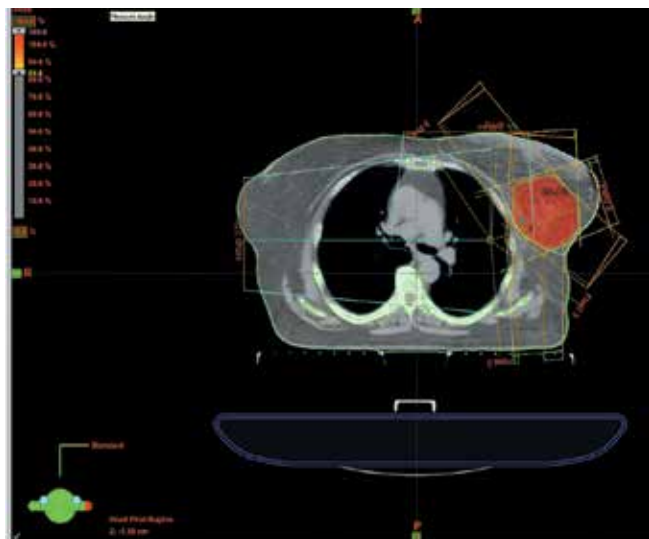
АРВИ выполняли с использованием 2–4 копланарных и некопланарных фотонных полей или комбинации 2 фотонных (с энергией 6–18 МэВ) и 1 электронного (с энергией 9, 12 и 18 МэВ) полей (рис. 5).



**Рис. 6.** Гистограмма доза – объем, составленная для пациентки Г., получавшей ускоренное частичное облучение левой молочной железы  
**Fig. 6.** Dose-volume histogram for the patient G. treated with accelerated partial breast irradiation (left breast)

Проведен анализ дозового распределения при АРВИ у больных ранним РМЖ. Объем молочной железы, получивший 50 % запланированной дозы, колебался в диапазоне от 16 до 60 %, медиана – 37 %; объем молочной железы, получивший 100 % дозы, – от 9 до 24 %, медиана – 14 %. Медиана значений отношения планируемого лечебного объема к объему всей молочной железы в каждом клиническом случае составила 20 (6–38) %. Таким образом, полученные дозовые характеристики соответствовали принятым международным рекомендациям.

С помощью гистограммы доза–объем (рис. 6) определили дозовые нагрузки на критические органы – сердце и легкие (см. таблицу).



**Рис. 5.** Дозовое распределение при ускоренном частичном облучении левой молочной железы с 4 фотонных полей  
**Fig. 5.** Dose distribution in accelerated partial breast irradiation (left breast) with 4 photon fields



Дозовые нагрузки на сердце и легкие у больных раком молочной железы при ускоренном частичном облучении молочной железы  
Radiation doses to the heart and lungs in patients with breast cancer treated with accelerated partial-breast irradiation

Орган Organ		Дозовая нагрузка Radiation dose			
		V20, медиана, % V20, median, %	V25, медиана, % V25, median, %	V40, медиана, % V40, median, %	D <sub>mean</sub> , медиана, Гр D <sub>mean</sub> , median, Gy
Легкие Lungs	Оба легких Both lungs	1,0 (0–8,0)	–	–	2,4 (0,7–6,2)
	Ипсилатеральное легкое Ipsilateral lung	11,6 (0–15,2)	–	–	4,1 (1,5–9,3)
Сердце Heart	У больных с левосторонней локализацией опухоли (n = 44) Patients with left-sided tumors (n = 44)	–	0 (0–2,0)	0	1,8 (0,3–7,4)
	В целом по группе (n = 100) All patients (n = 100)	–	0	0	1,8 (0,1–7,4)

**Примечание.** V20, V25 и V40 – объемы ткани, получившие дозы 20, 25 и 40 Гр соответственно, D<sub>mean</sub> – средняя доза облучения для планируемого объема мишени.

**Note.** V20, V25 and V40 – tissue volumes that received a dose of 20, 25 and 40 Gy respectively, D<sub>mean</sub> – average radiation dose for the planned volume of the target.

### Результаты

При медиане наблюдения 36 (2–98) мес локорегионарные рецидивы и отдаленные метастазы не выявлены ни у одной больной. Одна пациентка (возраст 65 лет) умерла от инфаркта миокарда.

У всех пациенток отмечены ранние лучевые повреждения кожи I степени по классификации RTOG/EORTC [28]. Поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей не отмечены ни у одной пациентки.

Косметический эффект проведенного лечения оценен у 82 пациенток через 4 года после окончания лечения. Он оценивался по 4-ступенчатой шкале, принятой в Joint Center for Radiation Therapy [23], совместно хирургом и радиологом (с соответствующей записью в амбулаторной карте пациентки), фотографическим методом, а также самими пациентками путем заполнения специально разработанных анкет. Прекрасный, хороший, посредственный и плохой косметический эффект лечения получен у 56 (68 %), 23 (28 %), 3 (4 %) и 0 пациенток соответственно. Таким образом, в 96 % случаев получен прекрасный и хороший косметический результат, что можно назвать отличным достижением.

Пример хорошего косметического результата лечения можно увидеть на рис. 7.

### Выводы

Предложенная нами методика АРВИ с РОД 2,5 Гр дважды в день и СОД за весь курс лечения 40 Гр является новой технологией, позволяющей сократить



**Рис. 7.** Пациентка Г. через 1 год после завершения курса ускоренного частичного облучения левой молочной железы

**Fig. 7.** Patient G., 1 year after completion of the accelerated partial breast irradiation course

длительность курса послеоперационной ЛТ до 1,5 нед у тщательно отобранной группы пациенток с достижением отличных онкологических результатов. Продолжаются накопление клинического материала, изучение результатов лечения и оценка косметического эффекта.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2017. С. 10–12. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. Pp. 10–12. (In Russ.)].
- Clarke M., Collins R., Darby S. et al. 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;366(9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
  - 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;347(16):1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152.
  - 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;103(6):478–88. DOI: 10.1093/jnci/djr027.
  - Darby S., McGale P., Correa C. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
  - Bentzen S.M., Agrawal R.K., Barrett J.M. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008;9(4):331–41. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70077-9.
  - Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7.
  - Whelan T., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260
  - Athas W.F., Adams-Cameron M., Hunt W.C. et al. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):269–71. PMID: 10655446.
  - Kong A.L., Yen T.W., Pezzin L.E. Socioeconomic and racial differences in treatment for breast cancer at a low-volume hospital. *Ann Surg Oncol* 2011;18(11):3220–7. DOI: 10.1245/s10434-011-2001-z.
  - Acharya S., Michalaski J.M. Distance to radiation facility and treatment choice in early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):691–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.020.
  - Blom Goldman U., Wennberg B., Svane G. et al. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer. *Radiat Oncol* 2010;5:99. DOI: 10.1186/1748-717X-5-99.
  - Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368(11):987–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
  - Mukesh M.B., Harris E., Collette S. et al. Normal tissue complication probability (NTCP) parameters for breast fibrosis. Pooled results from 2 randomised trials. *Radiother Oncol* 2013;108(2):293–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.07.006.
  - Поддубная И.В., Комов Д.В., Коядина И.В. Локальные рецидивы рака молочной железы. М.: Медиа Медика, 2010. С. 4–6, 23–25. [Poddubnaya I.V., Komov D.V., Kolyadina I.V. Local recurrence of breast cancer. Moscow: Media Medika, 2010. Pp. 4–6, 23–25. (In Russ.)].
  - Arnone P., Zurrida S., Leonardi M.C. et al. Accelerated partial breast irradiation in early breast cancer: focus on intraoperative treatment with electrons (ELIOT). *Womens Health (Lond)* 2012;8(1):89–98. DOI: 10.2217/whe.11.86.
  - Jagsi R., Ben-David M.A. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):71–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.041.
  - Neumaier C., Elena S., Grit W. TARGIT-E (elderly) – prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. *BMC Cancer* 2012;12:171. DOI: 10.1186/1471-2407-12-171.
  - Polgár C., Van Limbergen E., Pötter R. GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-Euro-pean Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94(3):264–73. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.01.014.
  - Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz Th. et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 2009;209(2):269–77. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.02.066.
  - Stroom J., Shilief A. Using histopathology breast cancer data to reduce clinical target volume margins at radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009;74(3):898–905. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.026.
  - Kirby A.M., Coles Ch.E., Yarnold J.R. Target volume definition for external beam partial breast radiotherapy: clinical, pathological and technical studies informing current approaches. *Radiother Oncol* 2010;94(3):255–63. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.12.010.
  - Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer staging manual*. 7<sup>th</sup> edn. New York: Springer-Verlag, 2010. 646 p.
  - Wobb J., Wilkinson J.B., Shah C. et al. Impact of the number of cautionary and/or unsuitable risk factors on outcomes after accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):134–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.030.
  - Polgár C., Ott O.J., Hildebrandt G. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and *in situ* carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):259–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6.
  - Véronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1269–77. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2.
  - Bentzen S.M., Yarnold J. Reports of unexpected late side-effects of accelerated partial breast irradiation – radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;77(4):969–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.059.
  - Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.

Статья поступила: 12.09.2017. Принята к публикации: 22.09.2017

Article received: 12.09.2017. Accepted for publication: 22.09.2017