

Ульяновский
государственный
университет, кафедра
онкологии и лучевой
диагностики;
ГУЗ областной
клинический
онкологический диспансер,
г. Ульяновск

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ: ЧТО, ГДЕ, КОГДА?

Н.В.Деньгина, В.В.Родионов

*Для достижения
максимально возможных
успехов в отношении
увеличения выживаемости
необходимо стремиться к
максимальному контролю
над опухолью.*

*Адьювантная лучевая
терапия у больных раком
молочной железы,
перенесших радикальную
мастэктомию,
способствует достижению
этой цели. Однако,
стремясь к цели, нужно
крайне осторожно
подходить к выбору
варианта облучения.*

Применение лучевой терапии при раке молочной железы имеет более чем вековую историю, ибо с воздействия на опухоль именно этой локализации, что весьма символично, и началось использование ионизирующего излучения в лечебных целях. Спустя пару месяцев после открытия Рентгеном X-лучей, в самом начале 1896 г. в Чикаго американский физик Эмиль Груббе на основе трубки Крукса (прообраза электронно-лучевой трубки) создал устройство, позволяющее фокусировать катодные лучи на аноде. При этом он, любопытства ради, подставлял собственную кисть под пучок выходящих лучей, дабы попутно исследовать их способность воздействовать на живые ткани. Проведя сей опыт несколько раз, он заметил появление гиперемии, пузырьковых высыпаний, выпадение волос на тыльной поверхности руки в месте экспозиции, после чего решил проконсультироваться со знакомыми физиологами, чтоб объяснить природу этого явления. Один из них заметил, что «любой физический агент, способный вызвать столь явные повреждения нормальных клеток, ... мог бы способствовать и лечебной цели при наличии условий, когда разрушительный эффект являлся бы крайне желательным – например, при раке». Вскоре после того коллега переадресовал к Груббе некую миссис Ли, страдавшую раком молочной железы. И миссис Ли впервые начала получать сеансы рентгенотерапии, ежедневно, по часу в день. Физик использовал для этого трубку Крукса, непосредственно контактирующую с молочной железой, а остальные части тела пациентки учёный защищал, укрывая их свинцовыми листами от китайских чайных коробок. Первый сеанс лечения состоялся 29 января 1896 г., о чём Эмиль Груббе поведал миру в своей статье, опубликованной в журнале Radiology в 1933 году [10].

Тем не менее, до середины прошлого века основным (и зачастую единственным) методом лечения рака молочной железы оставался хирургический, т.е. радикальная мастэктомия. Внедрение Halsted агрессивного хирургического вмешательства на длительный срок утвердило мнение об исключительности этого метода, пока в 1943 г. Naagensen и Stout не сформулировали ряд факторов плохого прогноза (изъязвление кожи, отёк, фиксированность опухоли и т.д.), не позволяющих считать только хирургический метод единственно адекватным. В дальнейшем было показано, что включение лучевой терапии в лечебный план значительно улучшало результаты локального контроля над опухолью, но при этом, возможно, по причине несовершенства технических аспектов облучения, зачастую приводило к развитию весьма выраженных осложнений и в минимальной степени влияло на выживаемость больных.

Представления учёных о роли лучевой терапии в лечении больных раком молочной железы в 1980-х гг. могли быть обозначены в виде совокупности парадигм:

- рак молочной железы – это системное опухолевое заболевание, следовательно, лекарственное лечение имеет превалирующее значение для предотвращения развития рецидивов и отдалённых метастазов, тогда как
- лучевая терапия – это лишь метод локо-регионального воздействия; тем не менее,
- адьювантная лучевая терапия значительно снижает процент локальных рецидивов опухоли, однако
- влияние данного метода на выживаемость больных раком молочной железы – вопрос спорный и требующий подтверждения.

Таблица 1.

Причины смертности от рака в США (Perez С., 1977 [15])

Причина смерти	Число умерших	
	Всего, абс.	% в зависимости от локализации
Рецидив или продолженный рост опухоли	50 000	10-50
Диссеминация	80 000	15-65
Рецидив + диссеминация	60 000	25-65

Вместе с тем, значение локального контроля над опухолью ни в коем случае нельзя недооценивать. Весьма известное крупное исследование Perez et al., основанное на анализе причин смерти почти двухсот тысяч онкологических больных, умерших в США в течение одного года, показывает это достаточно наглядно (табл. 1).

Согласно этим данным, практически половина пациентов погибла по причине недостаточно эффективного или «недолеченного» первичного очага – от локальных рецидивов либо продолженного роста опухоли. А если предположить, и небезосновательно, что у ряда больных недостаточный контроль над первичной опухолью мог явиться причиной диссеминации с последующей их гибелью, то вырисовывается и вовсе удручающая картина: более половины онкологических больных погибает по причине отсутствия локального контроля.

Таким образом, локальные рецидивы крайне нежелательны, ибо они способны негативным образом влиять на выживаемость. В отношении рака молочной железы эта мысль получила убедительное подтверждение в начале нового века, когда увидел свет крупнейший мета-анализ Early Breast Cancer Trialists Radiotherapy Group 2005 г. [3]. Добавление послеоперационной лучевой терапии в план лечения привело к снижению абсолютного риска локального рецидива за 5 лет на 19%, а также к снижению риска смертности от рака молочной железы на 5% за 15 лет. В целом, на каждые 4 предотвращённых за 5 лет локальных рецидива приходится 1 жизнь пациентки, перешагнувшей 15-летний рубеж выживаемости. Эти данные справедливы в отношении всех вариантов оперативных вмешательств – и радикальных мастэктомий, и, в большей степени, органосохраняющих операций.

Явное подтверждение влияния локального контроля на выживаемость некоторым образом изменило отношение к лучевой терапии в лечении рака молочной железы. Мир пришёл к единому мнению, что облучать благополучно прооперированных пациенток надо. Необходимо лишь определиться, ЧТО и в каких ситуациях облучать, ГДЕ, а точнее, на какой аппаратуре и как, и КОГДА, в какие сроки лучше это сделать. К сожалению, абсолютного единства подходов к этим вопросам в мире нет и, возможно, не может быть в силу разных причин: различия в техническом оснащении, лекарственном обеспечении, подготовке специалистов, существующих традициях и т.д. Примером может служить Россия, где в двух соседних регионах с примерно одинаковыми возможностями, со схожими показателями заболеваемости и распределением больных по стадиям подходы к лечению рака молочной железы могут различаться кардинальным образом.

С целью объединения взглядов, традиций, подходов различных европейских онкологических центров к проблеме лучевой терапии больных операбельным раком молочной железы Европейское общество специалистов по раку молочной железы (EUSOMA) в своих печатных изданиях и на официальном сайте публикует существующие в данный период времени стандарты лечения, основанные на очевидных результатах крупных мультицентрических исследований. На эти стандарты мы и постараемся опираться в дальнейшем при рассмотрении вопросов доказательной лучевой терапии рака данной локализации [12].

Прежде всего, следует отметить, что самым главным и общепринятым стандартом является консенсус в отношении необходимости существования мультидисциплинарной команды – хирурга, радиационного онколога и химиотерапевта, координирующих процесс лечения всех больных раком молочной железы.

ЧТО облучать?

В своём обзоре мы не планировали поднимать проблему адьювантной лучевой терапии после органосохраняющих операций, ибо это отдельная и весьма обширная тема. Не вызывает сомнений одно: необходимость проведения облучения таким пациентам велика, ибо сохранение органа – это риск возникновения локального рецидива в нём. Современная радиационная онкология располагает целым арсеналом средств и методов от брахитерапии до интенсивно-модулированной лучевой терапии, позволяющих провести адекватное лечение с сохранением при этом оптимального косметического эффекта у большинства оперированных женщин. Этому вопросу, действительно, можно посвятить целые главы.

Пожалуй, даже более интригующей выглядит проблема адьювантной лучевой терапии после мастэктомии. Более 30 лет назад G.Fletcher и E.Montague, два мировых эксперта в области лучевой терапии рака молочной железы, резюмировали в одной из своих работ: «...Возможно, нет в онкологии более противоречивой темы для обсуждения, нежели применение послеоперационной лучевой терапии в комбинации с мастэктомией...» [6]. В течение трёх десятилетий это утверждение было справедливо, однако время призвано расставлять точки над *i* и постепенно разрешать существующие противоречия, ставя при этом всё новые вопросы.

В 2006 году Журнал Национального института рака опубликовал крупное исследование GebSKI и соавт., представлявшее собой мета-анализ результатов 36 исследований (включая ре-анализ EBCTCG 2005) в отношении

лучевой терапии после мастэктомии. Целью исследования явилось изучение влияния качества адьювантного облучения на общую выживаемость [8]. Все данные были классифицированы по трём категориям. К первой категории относились исследования, в которых адекватная биологически эквивалентная доза была подведена к приемлемому объёму мишени (таковых было большинство: 25 из 36). Ко второй категории отнесены работы, в которых доза была расценена как неадекватная, и, наконец, в третью категорию вошли исследования, в которых объём облучённой мишени был признан неприемлемым. При этом экспертами были обозначены адекватные дозы – от 40 до 60 Гр, а за адекватный объём мишени приняты грудная стенка, подмышечная область, надключичная ямка и в ряде случаев парастеральные лимфоузлы.

Анализ исследований, относящихся к первой категории, показал абсолютное, статистически достоверное увеличение показателей 5-летней выживаемости на 2,9%, $P= .006$, 10-летней выживаемости – на 6,4%, $P< .001$, снижение риска локального рецидива на 80% (для категории 2 риск оказался ниже на 70%, для категории 3 – на 64%), а также снижение показателей смертности (все случаи) на 13%. В то же время анализ работ, отнесённых ко второй и третьей категориям, не выявил статистически достоверных изменений в показателях выживаемости, а выбор неадекватной мишени для лучевой терапии приводил к повышению показателей смертности на 26%! К любому анализу можно относиться критически, но приведённые данные как минимум явно свидетельствуют о необходимости чёткого определения объекта для облучения, поскольку адекватный дизайн лучевой терапии позволит достичь максимального эффекта и ограничиться минимальными осложнениями.

Подобный расширенный подход к выбору мишени для послеоперационной лучевой терапии, использованный во всех вышеуказанных исследованиях, в настоящее время рассматривается чаще в историческом аспекте. Далеко не всегда применяется облучение половины грудной клетки, и прежде всего – по причине развития весьма серьёзных поздних лучевых осложнений. Лимфостаз верхней конечности, плечевая плексопатия, тугоподвижность плечевого сустава зачастую возникают при облучении зон регионарного метастазирования, а грудной стенки после мастэктомии способна привести, например, к развитию осложнений со стороны лёгких, как ранних (пневмониты), так и поздних (пневмофиброзы). Однако наивысшую опасность представляют собой лучевые по-

вреждения сердца и крупных сосудов, а также возникновение вторичных опухолей, чаще всего – в пищеводе и контралатеральной молочной железе.

Согласно обзору EBCTCG 2000 г. [2], процент случаев смерти от вторичных новообразований, нежели от рака молочной железы, выше, хотя и незначительно, среди облучённых пациентов. Данные об этом на настоящий момент противоречивы. 15-летний коэффициент накопления случаев вторичных злокачественных опухолей составляет 16-19% у вышеуказанного контингента больных, однако причиной тому могут служить и изначальные погрешности в диагностике и стадировании, и связь с генетическими факторами и т.д. И хотя проблема требует дальнейшего детального рассмотрения, существование канцерогенного эффекта лучевой терапии не вызывает сомнений. Разумным выходом из данной ситуации может служить максимальное снижение дозы «случайного» облучения за счёт применения более совершенных технологий лучевой терапии (3D-лучевая терапия, IMRT), а также так называемая ALARA (as low as reasonably possible, минимальная разумная доза) стратегия при облучении парастеральных лимфоузлов прямым полем.

Если говорить о кардиотоксичности послеоперационной лучевой терапии, то это грозное осложнение может свести на нет все попытки улучшить показатели выживаемости, особенно при облучении левой половины грудной клетки. Механизм кардиотоксичности точно не известен, но, вероятнее всего, в его основе лежит повреждение сосудов микроциркуляторного русла ионизирующим излучением. Крупный анализ отдалённых результатов лечения более чем 300 тыс. больных раком молочной железы, согласно статистике SEER Cancer Registries, США [1], показал, что риск смертности от кардиоваскулярной патологии невелик в первые 10 лет после облучения, но увеличивается со временем.

Поэтому, прежде всего, необходимо определиться какие контингенты больных действительно подлежат послеоперационной лучевой терапии после радикальной мастэктомии.

Группа экспертов по лучевой терапии нескольких крупнейших американских онкологических научных центров представила ряд критериев отбора больных для лучевой терапии после радикальной мастэктомии (ACR – Appropriateness Criteria on Postmastectomy Radiotherapy, 2009, [19]; совместно с критериями EUSOMA они представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Критерии отбора больных для лучевой терапии после радикальной мастэктомии (EUSOMA [12] и ACR [19])

	EUSOMA	ACR
T1-2, N0	скорее, нет (за исключением *)	нет
T1-2, N+(1-3 л/узла)	решать индивидуально	решать индивидуально
T1-2, N+(4 и более л/узлов)	да	да
T3-4, N+/-	да	да

Примечание: * Дополнительные факторы риска (пременопауза, лимфоваскулярная инвазия, мультицентричность опухоли, количество исследованных лимфоузлов менее 10, распространение за капсулу лимфоузла, близость границ опухоли, низкая степень дифференцировки).

Таким образом, большие размеры первичной опухоли, вне зависимости от поражения лимфоузлов, а также обнаружение метастазов в более чем трёх лимфатических узлах, являются безоговорочными показаниями к послеоперационной лучевой терапии. К ситуации, когда опухоль имела малые размеры, а количество поражённых лимфоузлов не превышало трёх, рекомендуется подходить строго индивидуально, тщательно взвесив возможный риск рецидива заболевания при отказе от лучевой терапии и риск постлучевых осложнений при её проведении. Однако, учитывая немалое количество дополнительных факторов риска (см. примечание к таблице), можно предположить, что большинству больных с T1-2 N1 будет показана послеоперационная лучевая терапия.

Многие исследователи отмечают, что после мастэктомии грудная стенка является участком наивысшего риска локорегионального рецидива. Так, Recht et al. [17] в своём анализе результатов лечения 2016 радикально прооперированных больных с позитивными лимфоузлами (без применения лучевой терапии) показали, что рецидивы в области грудной стенки встречаются наиболее часто, в над-подключичных лимфоузлах и в подмышечной области – реже, тогда как в парастеральных лимфоузлах – почти никогда (табл. 3).

Европейские и американские эксперты оказались единодушны во мнении: при наличии явных показаний к лучевой терапии грудная стенка обязательно должна быть включена в поле облучения, хотя бы – как минимум! – только грудная стенка, уточняют европейские специалисты. Предпочтительная доза при этом – 50 Гр, 2 Гр за фракцию 5 дней в неделю; при наличии особых показаний возможно дополнительное облучение области послеоперационного рубца.

Проблема включения зон регионарного метастазирования в зону облучения выглядит гораздо более сложной и неоднозначной. Подмышечные лимфоузлы принимают на себя более 85% лимфооттока от всех квадрантов молочной железы, внутренние маммарные (парастеральные) лимфоузлы – до 15%, а надключичные лимфатические коллекторы осуществляют дренаж вышеуказанных областей. Исходя из этого, крайне важно произвести адекватную подмышечную лимфодиссекцию с последующим тщательным обследованием удалённых лимфоузлов. До сего момента мнение в отношении облучения подмышечных областей у европейских специалистов (что отражено в стандартах EUSOMA) было однозначным:

1) нет оснований облучать подмышечную область после II-III уровня подмышечной лимфодиссекции (даже при экстракапсулярном распространении), если нет веских подозрений о наличии резидуальной опухоли;

2) облучение подмышечной области повышает риск поздних осложнений более чем вдвое;

3) при клинически негативных подмышечных лимфоузлах облучение этих зон соответствует по эффективности хирургическому иссечению. Риск поздних осложнений одинаков.

Более того, при проведении стандартной методики послеоперационного облучения грудной стенки (или остатка молочной железы) тангенциальными полями область расположения подмышечных лимфоузлов I и даже II уровня, а также (хоть и в различной степени) парастеральная область тоже включаются в зону иррадиации. Как следствие, снижение числа региональных рецидивов было отмечено и в тех случаях, когда прямое облучение зон лимфоузлов не проводилось [4].

Однако ряд исследований указывает на необходимость дополнительного воздействия на зоны регионарного метастазирования в определённых ситуациях, в частности, при обнаружении более чем четырёх удалённых лимфоузлов, поражённых метастазами рака. В исследовании Grills et al. [9], 1500 пациенток с I-II стадией рака молочной железы после органосохранных операций с подмышечной лимфодиссекцией уровня I-II были распределены на две группы: одним проведено облучение только молочной железы, другим дополнительно – подмышечной и надключичной областей. Средний период наблюдения за пациентками составил 8 лет. Оказалось, что в случае обнаружения четырёх и более метастатических лимфоузлов дополнительное облучение зон регионарного метастазирования приводило к уменьшению процента рецидивов в подмышечной области с 5 до 0%, а в надключичной ямке – с 11 до 2%. При менее массивном поражении подмышечных лимфоузлов (от 1 до 3) различия в двух группах были незначительны. При этом веским фактором, предопределяющим развитие рецидива в региональных зонах, являлся размер метастаза в лимфоузле (не менее 2 см).

Ещё один детальный анализ, произведённый датскими исследователями (Overgaard M. et al., 2007), чётко показывает, что послеоперационная лучевая терапия с захватом зон регионарного лимфооттока значительно улучшает и локорегиональный контроль над опухолью, и результаты общей выживаемости у ВСЕХ больных с позитивными лимфоузлами независимо от их количества [14].

Philip Poortmans, признанный европейский эксперт в области лучевой терапии рака молочной железы, в своём обзоре по доказательной радиационной онкологии в 2007 г. систематизировал показания к облучению грудной стенки и зон регионарного лимфооттока в зависимости от степени риска локального рецидива (табл. 4, 5).

Таблица 3.

Зоны локального рецидива за 10-летний период у 2016 больных раком молочной железы с позитивными лимфоузлами, пролеченных комбинированным методом без лучевой терапии [17]

Область локального рецидива	Абсолютное число (%)
Грудная стенка	244 (12%)
Над-подключичные лимфоузлы	158 (8%)
Подмышечная область	82 (4%)
Парастеральные л/узлы	4 (0,2%)

Таблица 4.

Категории риска локального рецидива после мастэктомии и аксиллярной лимфодиссекции [16]

Категория риска	Низкий	Промежуточный	Высокий
Риск	<10%	10-20%	>20%
Размер первичной опухоли	T1-2	T1-2	T3-4
Число поражённых подмышечных лимфоузлов	0	1-3	>3
Степень дифференцировки	1-2	3	
Инвазия сосудов	-	+	
Вариант опухоли	Протоковый рак	Дольковый рак	

Таблица 5.

Показания к облучению различных объёмов мишени после мастэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией [16]

Категория риска	Низкий	Промежуточный	Высокий
Грудная стенка	нет?	да?	да
Надключичная ямка	нет?	да?	да
Парастеральная область	нет	да?	да?
Подмышечная область	нет	нет	нет

Примечание: Да – очевидно и общепринято; Да? – очевидно, но не общепринято; Нет? – малоочевидно, но рекомендовано некоторыми авторами; Нет – неочевидно.

В целом эти данные не противоречат всему сказанному выше, за исключением резкой категоричности в отношении облучения аксиллярной области. Данная работа ценна тем, что автор в своих рекомендациях указывал на различные уровни доказательности, имевшиеся по тому или иному вопросу на момент написания обзора.

Будем надеяться, что результаты ещё не завершённых проспективных рандомизированных исследований EORTC, в частности AMAROS (Adjuvant Management of the Axilla, Radiotherapy of Surgery), а также EORTC 22922/10925, дадут нам более чёткие рекомендации в отношении необходимости воздействия на регионарные зоны, но они появятся не ранее следующего года. Пока же мы остаёмся перед собственным выбором, хотя имеющиеся данные чаще всего свидетельствуют в пользу облучения подмышечных и над-подключичных областей, особенно у молодых пациенток при наличии более четырёх поражённых лимфоузлов с размерами метастазов более 2 см.

Более всего копий было сломано по вопросу о необходимости какого-либо воздействия на парастеральную зону, и дискуссии эти продолжаются по сей день. Поражение цепочки внутренних грудных лимфоузлов варьирует в широких пределах от 3 до 65% в зависимости от размера первичной опухоли и, главное, её расположения в молочной железе. По данным Freedman, 2000, риск метастазирования в парастеральные лимфоузлы коррелирует со статусом регионарных лимфоузлов и размером первичной опухоли: при T3-4 и количестве поражённых подмышечных лимфоузлов свыше четырёх почти треть больных имеет метастазы в этой зоне [7].

Данные в отношении эффективности локального воздействия на парастеральные лимфоузлы (диссекция либо облучение) также весьма противоречивы. Не новое, но широко известное исследование Veronesi [20], в котором сравнивалась эффективность радикальной мастэк-

томии и расширенной мастэктомии с парастеральной лимфодиссекцией, не продемонстрировало преимуществ расширенного оперативного вмешательства, но выявило более высокий процент осложнений. Meier et al. в аналогичной работе показали небольшие преимущества в выживаемости после расширенной мастэктомии, но это касалось только подгруппы больных с медиальными и центральными локализациями опухоли [13]. Что касается роли лучевой терапии, ни одно из имеющихся ныне исследований не имеет достаточного количества больных и приемлемый период наблюдения за ними, чтобы делать окончательные выводы. Stemmer et al. в проспективном нерандомизированном исследовании оценили результаты лечения 100 больных раком молочной железы с высоким риском рецидива, получавших высокодозную химиотерапию и адьювантную лучевую терапию [18]. По техническим причинам (временная недоступность пучка электронов) у части больных парастеральная зона облучена не была. По истечении более чем 6-летнего срока наблюдения и безрецидивная, и общая выживаемость оказались значительно лучше в подгруппе больных, получавших лучевую терапию на область внутригрудных лимфоузлов.

Тем не менее, по вопросу облучения парастеральной зоны в мире консенсуса нет. Европейские и американские стандарты предоставляют мультидисциплинарной команде практикующих онкологов право собственного выбора, который зачастую бывает весьма непростым. Возможно, вышеупомянутые долгожданные исследования предложат более чёткие рекомендации. Пока же на основании имеющихся фактов можно сделать следующие выводы в отношении воздействия на зону парастеральных лимфоузлов:

1. Проспективные рандомизированные исследования не выявили преимуществ в выживаемости при парастеральной лимфодиссекции.

2. При проведении адьювантной химиотерапии риск рецидива во внутригрудных лимфоузлах низок.

3. Облучение парастеральных лимфоузлов может быть показано определённой категории больных, особенно с медиальной и внутренней локализацией опухоли либо при подтверждении наличия метастазов в них после биопсии.

4. Облучение ассоциировано с повышенным риском пневмонитов и поздней кардиоваскулярной смертности.

5. Необходимы современные средства клинической топометрии и системы планирования лучевой терапии; крайне желательно производить облучение электронным пучком для уменьшения воздействия на сердечную мышцу и лёгкое.

ГДЕ облучать, КАК облучать, КОГДА облучать

Говоря о технических аспектах лучевой терапии рака молочной железы, европейские стандарты EUSOMA вполне однозначны. Для облучения молочной железы должны быть использованы гамма-терапевтические установки или линейные ускорители электронов с энергией 4-8 МэВ. Для более сложного варианта лечения, включающего облучение парастеральных лимфоузлов либо облучение послеоперационного рубца, необходимо иметь более мощный ускоритель с целью получения электронного пучка. Наличие современных систем предлучевой подготовки и планирования обязательно: компьютерный томограф с функцией виртуальной симуляции либо рентгеновский симулятор, современные компьютерные программы для калькуляции дозы.

Стандартный режим облучения (50 Гр за 25 фракций в течение 5 недель) рекомендован для проведения адьювантной лучевой терапии на молочную железу, грудную стенку, области регионарных лимфоузлов. При необходимости проводится дополнительное облучение послеоперационного рубца в дозе 10-20 Гр традиционным фракционированием.

Однако различные онкологические центры мира применяют весьма разнообразные режимы фракционирования дозы при облучении больных раком молочной железы, и выбор этот зачастую определяется не только традициями центра. Большую роль в этом вопросе играет проблема соотношения во времени адьювантной химиотерапии и лучевой терапии. Оптимальная последовательность этих видов лечения на послеоперационном этапе неизвестна. Без сомнения, отсрочивание любого из них может быть потенциально опасно, поэтому идеальным решением было бы одновременное их применение. Тем не менее, подобных программ в настоящее время не существует по причине высокой токсичности такого лечения, особенно при применении антрациклин-содержащих схем химиотерапии. Проспективных исследований, способных пролить свет на данную проблему, немного, результаты их опять-таки противоречивы, но на основании имеющихся данных европейские эксперты рекомендуют следующее:

1. Пациенты, которым не показана адьювантная химиотерапия, должны начать лучевую терапию как можно раньше после операции, по крайней мере, в течение первых 8 недель;

2. Пациенты, прошедшие адьювантную химиотерапию, должны начать лучевую терапию в течение ближайших 4 недель после последнего проведённого цикла ХТ;

3. Говоря о сроках в целом, лучевая терапия у больных после химиотерапии должна быть начата в течение 6 месяцев после операции (согласно St.Gallen рекомендациям – в пределах 12-16 недель);

4. Длительные перерывы в лечении должны быть исключены; максимальная задержка между лечебными циклами – не более 1 недели.

Однако на практике мы зачастую встречаемся с ситуациями, когда положенные полгода уже остались позади, а пациентка по той или иной причине всё ещё продолжает получать химиотерапию, и тогда смысл именно послеоперационной лучевой терапии утрачивается. Непримируемость ряда специалистов с подобными ситуациями способствовала поиску различных путей решения проблемы. Например, один из предложенных вариантов – так называемый сэндвич-режим, когда лучевая терапия проводится в промежутке между тремя курсами адьювантной химиотерапии. Другой, как оказалось, более популярный вариант – сокращение длительности курса лучевой терапии за счёт выбора иного режима фракционирования.

John Yarnold, один из апологетов гипофракционирования в лучевой терапии рака молочной железы, предполагает (и некоторые экспериментальные данные показали это), что опухоль этой локализации может быть гораздо более чувствительна к величине фракции, нежели, к примеру, плоскоклеточный рак. Если аденокарцинома молочной железы реагирует на величину фракции так же (или примерно так же), как и лимитирующие дозу окружающие нормальные ткани (кожа, жировая клетчатка, железистая ткань, мышцы, кость), то это может явиться разумной причиной для поиска новых, более коротких, более удобных для пациента и, главное, возможно, более эффективных режимов облучения.

В Великобритании были инициированы два крупных исследования START, призванных оценить влияние величины фракции на эффективность адьювантной лучевой терапии: UK-START Trial A (2236 больных, сравнение двух режимов, 41,6 Гр за 13 фракций по 3,2 Гр и 39,0 Гр за 13 фракций по 3 Гр) и UK-START Trial B (2215 больных, сравнение гипофракционного режима 40 Гр за 15 фракций в течение 3 недель с традиционным режимом 50 Гр за 5 недель). Их результаты ожидаются с нетерпением, а тем временем некоторые центры Европы и Северной Америки уже активно используют более короткие схемы облучения. Так, M.D. Anderson Cancer Center (США), использует более компактный по сравнению с традиционным режим 2,5 Гр за фракцию до суммарной дозы 50 Гр за 4 недели [5]. Греческие авторы оказались ещё более смелыми (Koukourakis M.I. et al. 2009). В прозаических целях сокращения очередности в отделении лучевой терапии 92 больным были проведены укороченные курсы облучения: 10 фракций по 3,5 Гр на молочную железу и/или подмышечную и над-подключичную области с последующим бустом (2 фракции

по 4 Гр) на ложе опухоли, на фоне радиопротекции амифостином подкожно [11]. Минимальный период наблюдения составил 2,5 года, он показал хорошую переносимость данного режима, хотя, без сомнения, для оценки частоты возникновения поздних осложнений требуется более длительный срок.

Тем не менее, в рабочих стандартах, как европейских, так и американских, гипофракционирование при проведении лучевой терапии больным раком молочной железы в адъювантном режиме пока не фигурирует, хотя исследования на эту тему проводятся весьма активно.

В заключение хочется ещё раз подчеркнуть, что для достижения максимально возможных успехов в отношении увеличения выживаемости необходимо стремиться к максимальному контролю над опухолью. Адъювантная лучевая терапия у больных раком молочной железы, перенесших радикальную мастэктомию, способствует достижению этой цели. Однако, стремясь к цели, нужно крайне осторожно подходить к выбору варианта облучения для данной категории пациентов, учитывая все нюансы, дабы не нарушить главнейшую заповедь – не навредить.

Литература

1. *Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R.* Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries // *Lancet. Oncol.* – 2005, Aug. – Vol.6(8). – P.557-565.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet.* – 2005. – Vol.366. – P.2087-2106.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials // *Lancet.* – 2000. – Vol.355. – P.1757-1770.
4. *Fisher B, Anderson S.* Conservative surgery for the management of invasive and non-invasive carcinoma of the breast: NASBP trials // *World J. Surg.* – 1994. – Vol.18. – P.63-69.
5. *Fletcher GH, McNeese MD, Oswald MJ.* Long-range results for breast cancer patients treated by radical mastectomy and postoperative radiation without adjuvant chemotherapy: An update // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1989. – Vol.17. – P.11-14.
6. *Fletcher GH, Montague ED.* Does adequate irradiation of the internal mammary chain and supracalvicular nodes improve survival rates? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1978. – P.481-492.
7. *Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N. et al.* Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol.46. – P.805-814.
8. *Gebiski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO.* Survival Effects of Postmastectomy Adjuvant Radiation Therapy Using Biologically Equivalent Doses: A Clinical Perspective // *J. Nat. Cancer. Inst.* – 2003. – Vol.93. – P.26-38.
9. *Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C. et al.* Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol.56. – P.658-670.
10. *Grubbe EH.* Priority in the therapeutic use of X-Rays // *Radiology.* – 1933. – P.156-162.
11. *Koukourakis MI, Tsoutsou PG, Abatzoglou IM. et al.* Hypofractionated and accelerated radiotherapy with subcutaneous Amifostine cytoprotection as short adjuvant regimen after breast conserving surgery: Interim report // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol.74. – P.1173-1180.
12. *Kurtz J.* for the EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. EUSOMA Guidelines // *Europ. J. Cancer.* – 2002. – Vol.38. – P.1961-1974.
13. *Meier P, Ferguson DJ, Karrison T.* A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results // *Cancer.* – 1989. – Vol.6. – P.188-195.
14. *Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J.* Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials // *Radiother Oncol.* – 2007. – Vol.8. – P.247-253.
15. *Perez CA.* The critical need for accurate treatment planning and quality control in radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 1977. – Vol.2. – P.815-818.
16. *Poortmans P.* Evidence based radiation oncology: Breast cancer. Educational Review // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol.84. – P.84-101.
17. *Recht A, Gray R, Davidson N. et al.* Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P.1689-1700.
18. *Stemmer SM, Rizek S, Hardan I. et al.* The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.2713-2718.
19. *Taylor ME, Haffty BG, Rabinovitch R. et al.* ACR Appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol.73. – P.997-1002.
20. *Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R.* The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial // *Europ. J. Cancer.* – 1999. – Vol.35. – P.1320-1325.