
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА – ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И СОБСТВЕН ОПИТ

проф. д-р Лена Маринова, дмн

Катедра по образна диагностика и лъчелечение,
Медицински университет – Варна

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА – ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И СОБСТВЕН ОПИТ

проф. д-р Лена Маринова, дмн

Катедра по образна диагностика и лъчелечение, Медицински университет – Варна

ОБЗОР

Изложени са данни от доказателствената медицина, отчитащи ефекта от лъчелечение при ранен карцином на гърда (КГ) след операция, запазваща гърда (ОЗГ). Настоящата статия представя световен и собствен опит в областта на лъчелечение на ранен КГ след ОЗГ, незаменима част от оптималното комплексно лечение. Акцентира се върху показания, принципи и клиничен мишенен обем (КМО) на лъчелечение при ранен КГ след ОЗГ. Отчита се значим ефект от следоперативното лъчелечение по отношение на локален туморен контрол и дългогодишна преживяемост без рецидив. Основен акцент на текста е утвърждаване на лъчелечение след ОЗГ при ранен КГ като основен локален метод, оптимизиращ лечебните и козметичните резултати.

Увод

Карциномът на гърда (КГ) е най-честата онкологична болест при жени. През последните 10 години в България и света се отчита нарастваща фактическа и стандартизирана нова заболяваемост при повишен абсолютен брой на пациенти с КГ. Установява се корелационна зависимост на заболяваемост във времето при 50% диагностиирани пациенти в млада възраст – факт, определящ КГ като социално-значима онкологична болест.

Операция, запазваща гърда (ОЗГ) с обем на квадрантектомия, бе въведена в България още през 80-те години на ХХ век. Недостатъчно проученият ефект на следоперативното лъчелечение след ОЗГ по отношение на локален туморен контрол (ЛТК), далечна преживяемост без рецидив

и обща преживяемост, както и козметични резултати, бе основание през 2000г. в България да се разработят две дисертационни тези.^{1,2} Дългогодишният български лъчетерапевтичен опит отчете лечебни резултати, сравними със световните.^{1,2} Статистически бяха доказани редица значими прогностични фактори по отношение на ЛТК и далечно метастазиране след комплексно лечение при КГ след ОЗГ, впоследствие потвърдени чрез проспективни и мултицентрични проучвания в света.²

Проучвания и терапевтични резултати

От проспективни и мултицентрични проучвания се доказват еквивалентни лечебни резултати при ранен КГ (стадий I-II) след мастектомия с аксилярна лимфна ди-

секция и след ОЗГ с обем на лумпектомия, аксилярна дисекция и следоперативно лъчелечение (ЛЛ) на цялата остатъчна гърда.³⁻⁶ Планираното чрез компютър-томография ЛЛ осигурява оптимална лъчева доза в следоперативния клиничен мишенен обем (КМО) (цяла гърда или туморно ложе) при едновременно минимизирана лъчева доза в критични органи (бял дроб и сърце). Оптималното следоперативно ЛЛ е модулирано по интензитет (МИЛЛ).⁷ Следоперативно ЛЛ на цяла гърда до 50 Gy в 25 фракции за 35 дни и до 42.5 Gy в 16 фракции за 22 дни при ранен КГ (стадий pN0) постига сравнима преживяемост без болест и обща преживяемост.⁸ Рандомизирани проучвания доказват достоверна редукция на честотата на локалните рецидиви след туморно свръхдозиране с високоенергийни фотони, брахитерапия или електрони.⁹⁻¹⁰ Отчита се сравнима редукция на локални рецидиви след свръхдозиране в туморно ложе при болни под 40 години и над 60 години. Абсолютната стойност на локални рецидиви при млади пациентки е значително по-висока. Сюрдозажът е ефективен при ранен КГ в стадий pN1, лимфосъдова туморна инвазия и/или гранични резекционни линии. Проучване на EORTC върху 1729 пациенти след туморно свръхдозиране при позитивни резекционни линии отчита достоверна редукция на честотата на локални рецидиви за десетгодишен период (4% срещу 13%, $p = 0.0001$). Сюрдозажът при негативни резекционни линии не намалява достоверно локалните рецидиви.¹¹ Рандомизирано проучване NCIC-CTG MA.20 провежда ЛЛ на цяла гърда след лумпектомия със или без ЛЛ на регионални лимфни възли; след ЛЛ на регионални лимфни възли при среден 62-месечен период на наблюдение се отчита достоверна редукция на локорегионални рецидиви ($p=0.02$) при повишена преживяемост без болест ($p = 0.003$) и обща преживя-

мест ($p = 0.07$).¹²

Операция, запазваща гърда, е противопоказана при предшестващо ЛЛ със средни или високи лъчеви дози в остатъчна гърда или гръден стена, при бременност или при налагашо се ЛЛ по време на бременност, при дифузни малигнени калцификати на мамография, локално авансирала болест или при позитивни резекционни линии. Позитивните резекционни линии след туморна резекция налагат мастектомия, постигаща максимален туморен контрол. Пациенти с туморна инфильтрация на резекционни ръбове, непоказани за резекция, подлежат на свръхдозиране в туморно ложе с по-висока лъчева доза. Редица проучвания определят младата възраст при ранен КГ след ОЗГ като рисков фактор за хомолатерален рецидив.¹³⁻¹⁶ След ОЗГ и мастектомия при млади пациентки се отчита сходна преживяемост.¹⁷

Акцелерирано частично ЛЛ след ОЗГ с КМО в туморно ложе се предлага при подбрани пациенти с ранен КГ; след него се регистрира локален туморен контрол, сходен с този след стандартно ЛЛ на цяла гърда.¹⁶ Времето за проследяване все още е недостатъчно и проучването продължава.

Лъчелечение на цяла гърда след ОЗГ не се препоръчва за болни на възраст > 70 години, стадий pT1N0, естроген-позитивен инвазивен карцином с негативни резекционни линии. След тази селекция липсата на следоперативно ЛЛ не влошава преживяемостта без болест и общата преживяемост.¹⁹⁻²¹ При показания за адjuvantна химиотерапия след ОЗГ следоперативното ЛЛ се провежда след нея.^{22, 23}

Собствени наблюдения и терапевтични резултати

Обект на проучване са 341 жени с ранен КГ (клиничен стадий I и II) след ОЗГ с

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА

обем на квадрантектомия и аксиларна дисекция при среден период на наблюдение 6.5 години (максимален – 11.5 и минимален – 1.5 години). Следоперативното АЛ е проведено на телегаматерапевтичен апарат с 60 Со при КМО, включващ цяла гърда до 50 Gy. След случаен подбор 120 пациентки са подложени на перкутанно свръхдозиране в туморно ложе до сумарни 60 Gy. При ранен КГ в клиничен стадий pN1 е проведено регионално АЛ на аксиларни и надключични лимфни възли до 50 Gy, последвано от химиотерапия. При хормон-позитивни тумори е назначена ендокринна терапия за период от 3-5 години.

Принципи на следоперативно лъчелечение в стадий I-IIA. След квадрантектомия, сегментна резекция и лумпектомия с аксиларна лимфна дисекция на ниво I и II е приложено АЛ при следните категории и норми:

(i) при pN0 – АЛ на цяла гърда със или без сюрдозаж (с високоенергийни фотони, електрони или брахитерапия) в туморно ложе или парциално АЛ на избрани пациенти;

(ii) при 1-3 метастатични лимфни възли – АЛ на цяла гърда със или без сюрдозаж (с високоенергийни фотони, електрони или брахитерапия) в туморно ложе; въпреки недостатъчните наблюдения и отчетените резултати, се препоръчва обльчване на над- и подключични лимфни възли; при медиални тумори, G3 и негативен хормонален статус се препоръчва преценка за АЛ на паракстernalни лимфни възли;

(iii) при повече от 4 метастатични лимфни възли – АЛ на цяла гърда със или без сюрдозаж (с високоенергийни фотони, електрони или брахитерапия) в туморно ложе, както и регионално АЛ на над- и подключичните АБ; при медиални тумори pT2, G3 и негативен хормонален статус се препоръчва АЛ на паракстernalни лимфни възли;

(iv) възможно е непровеждане на следоперативно АЛ след ОЗГ при пациентки

над 70-годишна възраст при хормон-позитивен тумор в клиничен стадий pT1N0 и с чисти резекционни линии;

(v) акцелерирано частично АЛ след ОЗГ – внимателно се препоръчва при пациентки \geq 60-годишна възраст при липса на BRCA1/2-мутация, pT1N0, хормон-позитивен тумор, без мултифокалност, чисти резекционни линии; тази селекция се отнася за инвазивен интрадуктален карцином или благоприятен подвид на дуктален карцином без наличие на екстензивна интрадуктална компонента (EIC) и без лобуларен карцином *in situ* (LCIS); обльчването се провежда два пъти дневно чрез брахитерапия (10 фракции по 3.4 Gy до 34 Gy) или перкутанно фотонно лъчение (10 фракции по 3.8 Gy до 38.5 Gy);

(vi) при показание за химиотерапия след ОЗГ следоперативно АЛ се провежда след системната лекарствена терапия.

Резултати от наблюдавани показатели. *Локален рецидив.* Отчетените 3.5% локални рецидиви (при 12 от 341 болни) след АЛ на цяла гърда със или без свръхдозиране в туморно ложе обосновават следните изводи: (i) 58% от болните с локални рецидиви са от група със стадий pN1; (ii) отчетен е рисков период за развитие на локален рецидив до втора година след комплексно лечение; (iii) потвърждава се тезата на *U. Veronesi* и *B. Fisher* за липса на достоверно влияние на локалния рецидив върху общата преживяемост.^{6,5}

Локален туморен контрол. При случаен подбор за свръхдозиране в туморно ложе не се отчита достоверна разлика между локален туморен контрол при болни със или без сюрдозаж (100% срещу 99.7%). При туморно свръхдозиране до 60 Gy след квадрантектомия се оформят следните изводи:

(i) локалният туморен контрол достоверно се влошава след трета година, въпреки свръхдозиране при пациенти със стадий pN1 ($p<0.001$);

(ii) въпреки комплексното лечение, локалният туморен контрол достоверно се влошава при G3 и негативен хормонален статус;

(iii) след регионално АЛ при стадий pN1 не се наблюдават аксиларни рецидиви;

(iv) липсата на свръхдозиране в туморно ложе след квадрантектомия има достоверно неблагоприятно влияние върху локалния туморен контрол при стадий pT2 ($p=0.01$), G3 ($p=0.0000$) и негативен хормонален статус ($p=0.0068$).

Далечно метастазиране. При 341 пациентки са отчетени 6.7% далечни метастази (при 23 от 341 болни). Анализът на далечно метастазиране оформя следните изводи:

(i) една трета от пациентките с далечни метастази са в млада възраст < 45 години със стадий pT2 (инвазивен карцином с диаметър 3 см);

(ii) при половината от метастазираните карциноми се касае за стадий pN1, G3 и негативен хормонален статус;

(iii) рискови времеви периоди за хематогенно метастазиране са до втора и след четвърта година от проведено комплексно лечение.

Преживяемост без болест според pN-статус. След пета година при групата със стадий pN1 се отчита 83% преживяемост без болест и без рецидив, а при стадий pN0 преживяемостта се задържа до десета година на 98%.

Козметични резултати. След комплексно лечение, включващо квадрантектомия с аксиларна лимфна дисекция, следоперативно АЛ, химиотерапия при pN1 и ендокринна терапия при положителен хормонален статус, се отчитат следните фактори, влошаващи козметичните резултати: pT2-тумор с диаметър 3 см ($p=0.008$), големи по обем гърди над 100 cm³ ($p=0.0002$), нехомогенно разпределение на лъчева доза в цялата остатъчна гърда над +12% ($p=$

0.005), адювантна химиотерапия, последваща следоперативно АЛ ($p=0.04$).

Качество на живот. Чрез оценка на качеството на живот при 341 болни се установява, че АЛ след ОЗГ не влошава комплексното усещане за жизнен комфорт.

Изводи

Изводи за лъчелечение след квадрантектомия:

(i) след квадрантектомия на ранен КГ с последващо АЛ са доказани пет достоверни рискови фактори за локален рецидив – G3, pN1, туморна некроза, лимфосъдова туморна инфильтрация и туморна метаплазия;

(ii) след квадрантектомия се налага свръхдозиране в туморно ложе до 60 Gy при фактори, влошаващи локалния туморен контрол: pT2, G3 и негативен хормонален статус;

(iii) доказани са достоверни рискови фактори за далечно метастазиране след комплексно лечение на КГ: тумор от 2-3 см в диаметър, G3, pN1, негативен хормонален статус, туморна некроза, туморна инвазия в кръвоносни съдове и туморна метаплазия;

(iv) отчита се достоверно влошена преживяемост без рецидив след комплексно лечение при тумори G3 и негативен хормонален статус ($p<0.01$);

(v) големите по обем гърди (над 100 cm³) са причина за незадоволителни козметични резултати след квадрантектомия с последващо АЛ;

(vi) при големи по обем гърди (над 100 cm³) след АЛ на цяла остатъчна гърда се отчитат незадоволителни козметични резултати поради лъчева нехомогенност (над +12%); този факт е основание за определяне на големите по обем гърди като относително противопоказание за ОЗГ с обем на квадрантектомия.

Изводи за оптимално следоперативно лъчелечение:

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА

(i) при лъчелечение на цяла гърда КМО включва голяма част от паренхима и се планира чрез компютър-томография; цел е хомогенно дозиметрично разпределение при минимална лъчева токсичност на нормални тъкани; постига се чрез компенсатори/клинове, предварително сегментно планиране, МИЛА, АЛ, съобразено с дихателни движения, индивидуализирана позиция на пациента (по гръб или по корем); лъчевата доза в цяла гърда е 45-50 Gy при дневна огнищна доза (ДОД) 1.8-2 Gy или 42.5 Gy при ДОД 2.66 Gy;

(ii) свръхдозиране в туморно ложе – налага се при висок риск от локални рецидиви: пациентки < 50 години, стадий pN1, лимфосъдова туморна инфильтрация и гранични резекционни линии; собствени наблюдения отчитат значимост при тумори pT2/G3 с негативен хормонален статус; туморно свръхдозиране се провежда чрез брахитерапия, ускорени електрони и/или високоенергийни фотони; при конвенционално фракциониране се предлагат лъчеви дози до 10-16 Gy при ДОД 2 Gy 5 пъти седмично;

(iii) при показания за адювантна химиотерапия следоперативно АЛ при ОЗГ се провежда, след нея;

(iv) при следоперативно АЛ на регионален лимфен басейн КМО се дефинира чрез компютър-томографско планиране; при всеки пациент дълбочината на регионалните лимфни възли (под-, надключични и аксилярни) е индивидуална; паракстернални лимфни възли не се визуализират на компютър-томографски образ, което налага индентифициране на паракстернални марамни артерии и вени, по хода на които се разполагат лимфни възли; следоперативната регионална лъчева доза е 50-50.4 Gy при ДОД 1.8-2 Gy, с преценка за свръхдозиране на оперативен цикатрикс при ДОД 2 Gy до максимална ООД 60 Gy 5 пъти седмично; при клинично или патохистологично по-

ложителни (метастатични) паракстернални лимфни възли се налага включването им в обема на следоперативно регионално АЛ; максималната редукция на лъчевата доза в сърце и бял дроб изисква компютър-томографско планирано регионално облъчване при всички случаи, налагачи АЛ на паракстернални лимфни възли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Първанова В. Разширяване на терапевтичния интервал при консервативно лечение на ранния карцином на млечната жлеза. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен "доктор", 2000.
2. Marinova L. Лъчевата терапия след консервативна хирургия на ранния рак на млечната жлеза. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен "доктор", 2000.
3. Arriagada R, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558-1564
4. Clarke M, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106
5. Fisher B, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241
6. Veronesi U, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232
7. Pignol J, et al. Plenary 1: Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy versus standard wedging technique for adjuvant breast therapy [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (Suppl1): S1
8. Whelan T, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-1150
9. Antonini N, et al. Effect of age and radiation dose on local control after conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82: 265-271

-
10. Bartelink H, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345:1378-1387
 11. Jones H, et al. The impact of boost dose and margins on the local recurrence rate in breast conserving therapy result from the EORTC boost- no boost trial [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (Suppl1): Plenary 4: S2-S3
 12. Whelan TJ, et al. NCIN- CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 18): LBA1003
 13. Fourquet A, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 719-725
 14. Komoike Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 2006; 106: 35-41
 15. Pierce LJ, et al. Outcome following breast conservation versus mastectomy in BRCA ½ carriers with early-stage breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15): Abstract 536
 16. Zhou P, et al. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 51-57
 17. Kroman N, et al. Effect of breast conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young woman with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 688-693
 18. Smith BD, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987-1001
 19. Hughes KS, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in woman 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971-977
 20. Hughes KS, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in woman 70 years of age or older with early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): Abstract 507
 21. Fyles AW, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in woman 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963-970
 22. Bellon JR, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1934-1940
 23. Recht A, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-1361