
ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

проф. д-р Веселина Първанова, д.м.

Клиника по лъчелечение, СБАЛО – София

ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

проф. д-р Веселина Първанова, д.м.

Клиника по лъчелечение, СБАЛО – София

ОБЗОР

Стандартното цялостно облъчване на гърда с продължителност от 5 до 7 седмици е неизменна част от органосъхраняващото лечение при карцином на гърда (КГ). С прилагане на скринингови програми и подобряване на ранната диагностика, както и поради желанието на болните за запазване на гърдата пред извършване на мастектомия, се повиши натовареността на уредбите за лъчелечение и се създаде проблем за равнопоставено и навременно лъчелечение. Склонността на КГ за рецидиви предимно в туморното ложе, както и използването на радиобиологичния постулат за безвредно прилагане на високи дневни дози (хипофракциониране) в малки обеми, мотивираха изследователите за прилагане на частично лъчелечение на гърда (ЧЛЛГ) за кратко време (акцилерирано) в рамките на 10 дни при селектирана група от болни. С прецизното определяне на малък клиничен мишенен обем (КМО) в условия на съвременно планиране и прилагането на нови техники на облъчване се очаква (без комирометриране на лечебните резултати) да се редуцират късните усложнения от страна на критичните органи като пневмофиброза, кардиопатия, лимфедем на гърда и хомолатерален горен крайник. Далечните лечебни и козметични резултати ще дадат отговор за предимствата на прилаганите техники, размер на дневната доза, ритъм на облъчване при прецизен подбор на болните.

Увод

Близо 30 години се прилага органосъхраняващо лечение при ранен карцином на гърда (КГ) – квадрантектомия/лумпектомия, аксилярна дисекция/сентинелна биопсия, последвани от цялостно лъчелечение на гърда (ЦЛЛГ), подлежаща гръден стена и по показания – облъчване на регионални лимфни възли. При болни с висок риск, лъчелечението (ЛЛ) е отложено поради прилага-

не на химиотерапия (ХТ). Стандартно лъчелечение се провежда в рамките на 25-33 дни, пет пъти седмично, при дневна доза 1.8-2 Gy до обща доза 45-50 Gy за 25 дни. При болни < 35 години или при наличие на два негативни прогностични признака (размер на тумор > 2 см, степен на патологична диференциация G3, лимфоваскуларна инвазия (LVI), хормон-рецептор негативни тумори (ER/PgR-), независимо от възрастта), се прилага свръхдозиране (буст) в туморното ложе още 10-16 Gy

за 5-8 дни. Така общото лечебно време трае от 5 до 7 седмици, което е обременяващо както за болните в активна възраст, така и за възрастните пациенти. Чрез съвременните техники на модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ, IMRT), обемно модулирано ротационно АЛ (ОМРОТ) или спирална томотерапия стана възможно прилагане на интегриран буст, като в хода на стандартното ЦЛЛГ ежедневно се добавя доза за областта на туморното ложе с цел съкращаване на лъчелечебния курс и повишаване на дозата в най-рисковата за рецидиви зона.¹

Съкращаване на общото време след операция, запазваща гърда (ОЗГ), се проучва с цел удобство за болните и достъпност до съвременна апаратура за АЛ. Медицинските съображения за прилагане на частично лъчелечение на гърда (ЧЛЛГ) се дефинират в резултат на дългосрочни резултати от проучвания на локални рецидиви след ОЗГ (със и без прилагане на АЛ), на тяхната локализация, хистология, биология и повлияване на общата преживяемост и процент на последваща мастектомия.²

Биология на рецидивите след операция, запазваща гърда – мотиви за частично лъчелечение

При анализ на 20-годишни резултати след ОЗГ със или без АЛ локалните рецидиви намаляват от проведеното облъчване с повече от 50%, сравнени с необлъчените болни.^{3,4} Така наречените „истински“ рецидиви са разположени предимно в мястото на резекционната линия на първичния тумор (със същата хистология) и „нови“ тумори в други части на гърдата с хистология, различна от първичния тумор, по-често при жени < 45 години, като абсолютният брой е много малък (< 1% на година) и е близък до честотата на тумори в контрапатералната

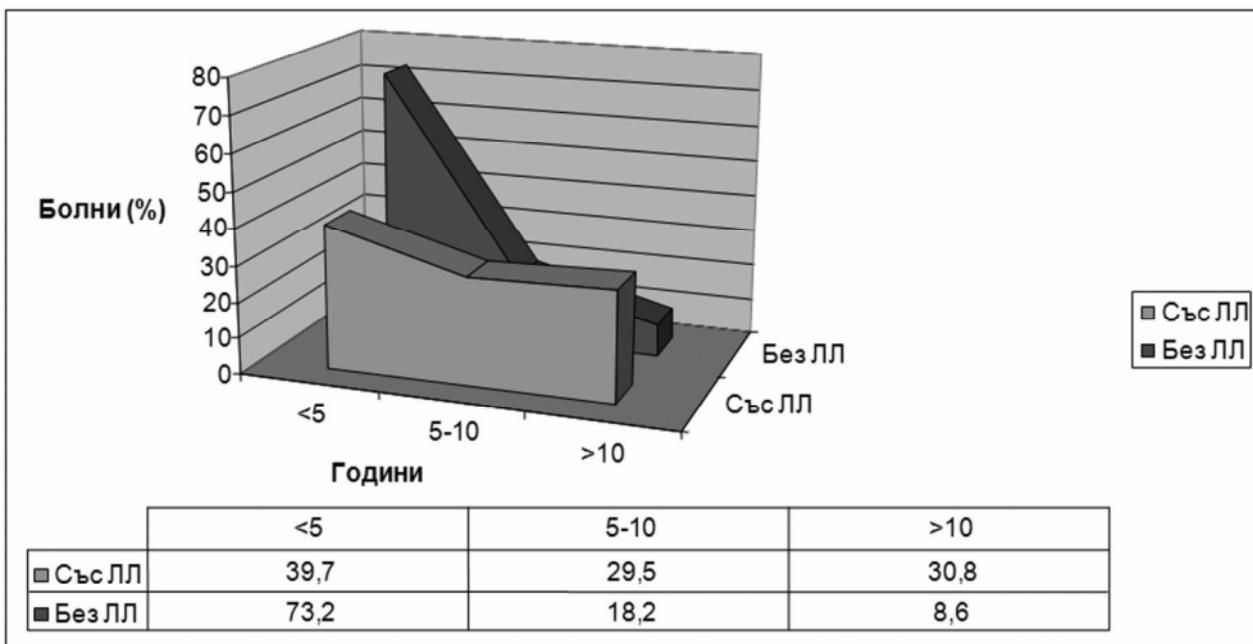
гърда.³⁻⁵

Големите изследователи на консервативно лечение при ранен карцином на гърда, като *U. Veronesi* в Европа и *B. Fisher* в Северна Америка, докладват успешни лечебни и козметични 20-годишни резултати от прилагане на ОЗГ със или без АЛ, сравнени с мастектомия. Така бе преодолян скептицизмът на *J. Urban*, че ранните резултати от консервативно лечение на ранния КГ могат да дадат „погрешна картина и да ни въведат в сериозни заблуди в лечението, тъй като историята на болестта е дълга“. И двете проучвания показват еволюция в лечебното поведение при КГ, като докладваха за локални рецидиви при *B. Fisher, et al.*, 2002³, предимно след лумпектомия в 14.3% от болните и при 8.8 % според *U. Veronesi et al.*, 2002⁴, след кавадрантектомия, при еднаква преживяемост в двете школи в сравнение с мастектомирани болни. Приложилите химиотерапия болни с позитивни аксилярни лимфни възли (N+) и в двете проучвания показват с 50% по-малко локални рецидиви, в сравнение с N– болни, които са без химиотерапия. При значителна част (около 20% от рецидивиралите N– болни) се установяват неблагоприятни молекуларни маркери, определени от туморния рецидив или метастаза, което налага извършване на проспективни проучвания в посока за изследване на първичния тумор.⁶

В ерата на лекарствено лечение според молекуларните подтипове на КГ и пречириране на мамографското изследване се постига редуциране на десетгодишните локални рецидиви след ОЗГ до 10% при провеждане на ЦЛЛГ и е отчетен достоверен принос с 8.6% към общата преживяемост; възрастта на пациентката стана независим прогностичен фактор.⁷⁻⁹

Поради неудобството от продължителността на стандартното ЦЛЛГ близо 20% от болните отказват облъчване, като една от

ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА



Фигура 1. Разпределение на локални рецидиви за двайсетгодишен период след операция, запазваща гърда, със и без лъчелечение.

причините за това при професионално ангажираните е свързана с отсъствието им от работа. В по-бедните райони на САЩ този процент достига до 40%, а при болни над 80 години достига 50%. Допълнителни фактори за отказ от ЦЛАГ са социалният статус и здравноосигурителният пакет, ежедневното пътуване до лъчетерапевтични центрове и не на последно място – страхът от лъчеви увреждания, които при възрастни болни са по-чести. Проучванията в посока по-кратко облъчване са подкрепени и от здравноосигурителните системи на развитите страни за изследване на ползата и риска при прилагане на ЧЛАГ, сравнено с ЦЛАГ.

Основният дебат е в посока: какъв обем от тъкани на запазената гърда да бъде профилактиран с АЛ? През 1985 г. E. Holland провежда уникалното проучване при 282 жени с КГ, преценени за ОЗГ, при които се извършва лумпектомия и последваща мастектомия с прицелно хистологично изследване на маркираните съмнителни участъ-

ци за тумор от мамографско изследване на срезове през 1 см. Резултатите са подробно описани в стандартите за консервативно лечение на ранен КГ: при 90% от болните около резекционната линия в квадранта на първичния тумор се установява остатъчен инвазивен или *in situ* карцином и в 28 – наличие на окултни карциноми над 2 см от резекционната линия. Това проучване доказва мултифокалност на КГ главно в квадранта на първичния тумор и отрича теориите за мултицентричност в целия паренхим.¹⁰

Характерно е разпределението на честотата на локални рецидиви във времето след ОЗГ в зависимост от приложение или не на АЛ. Двайсетгодишното проследяване на B. Fisher et al., чиито резултати са публикувани през 2002 г.³, обхваща 1137 жени със и без облъчване и докладва следните резултати (Фиг. 1.): в първите пет години локален рецидив е регистриран при 39.7% от пациентките, получили АЛ, срещу 73.2% за непровелите АЛ; от пет до десет години ре-

зултатите са съответно 29.5% и 18.2%, а след десет години локалните рецидиви са 30.8% и 8.6%. Прилагането на лъчелечение след ОЗГ отлага появата на локални рецидиви равномерно във времето на целия изследван период, без сигнификантна разлика в общата преживяемост на болните със и без лъчелечение.

В проучване на M. D. Anderson Cancer Center, 2002 г.², при 1339 жени, провели консервативно лечение при КГ, се установяват „истински” локални рецидиви до 3 см от първичния тумор при 62% от болните и „нови” тумори извън туморното ложе – при 38%. Времето за поява на локални рецидиви е по-кратко за болни с „истински” рецидиви в сравнение с „новите” тумори. Десетгодишната обща преживяемост е достоверно по-благоприятна ($p = 0.0002$) за локални рецидиви извън туморното ложе (77%) в сравнение с „истинските” (46%); преживяемостта без далечно метастазиране е също в полза на локалните рецидиви извън туморното ложе (77% срещу 26%, $p < 0.0001$). При болни с „нови” тумори, независимо че по-често развиват карцином на контролатерална гърда, прогнозата е много по-добра както по отношение на локалните рецидиви, така и на общата преживяемост.

V. Vinh-Hung et al., 2004, сравняват болни над 70 години, провели лечение с *tamoxifen* и АЛ, спрямо болни, провели лечение само с *tamoxifen*⁹. На пета година локалните рецидиви са съответно 1% и 4%, а на осма година – 1% и 7%; не е наблюдавана разлика в общата преживяемост. Това проучване доказва нисък риск за локални рецидиви при възрастни болни и след петата година, което се потвърждава в проучване на M. Smith et al., 2006⁷, сравняващо две групи възрастни болни със и без локални рецидиви след ОЗГ.

Разпределението на локалните рецидиви по хистологичен вид не се различава достоверно от това при първичните тумо-

ри: инвазивен дуктален – 72-81%, инвазивен лобуларен – 5-7%, едновременно инвазивен дуктален и лобуларен карцином – 4-6%, дуктален карцином *in situ* (DCIS) – 7-16%, „други” хистологични видове – 1-13%.

„Истинските” рецидиви корелират с по-лоша прогноза, ранна појава, близост до мястото на първичния тумор и по-често инфильтрират кожата, което е свързано с напредване на болестта. Подобни резултати се установяват в дисертационен труд на Клиниката по лъчелечение, 2001 г., като при локални рецидиви с инфильтрация на кожата в рамките на три месеца се установи далечно метастазиране.¹¹ Проучване на I. Gage et al., 1998¹², разделя локални рецидиви, разположени в паренхима, независимо от локализацията в гърдата, от тези с инфильтрация на кожа; последните са близо 100% в областта на кожата над туморното ложе. Локалните рецидиви като „нови” тумори се свързват по-често с *BRCA1/2*-мутации според M. Smith et al., 1995⁷, разположени са далече от туморното ложе и са с друга хистология, като прогнозата при тези болни е същата както при новодиагностициран първичен карцином. Тази хипотеза ги определя като напълно различни тумори и се подкрепя и от U. Veronesi⁴, който свързва локалните рецидиви в областта на туморното ложе с не-прецисна оперативна техника и интраоперативна контаминация на съседните здрави тъкани, несъвършенна диагностична апаратура за оценка на резекционни линии. В ретроспективен материал за ранните проучвания на Миланския раков институт при болни със ОЗГ, оценени като N–, при близо 20% са диагностицирани метастази в лимфни възли и инфильтрация в резекционна линия. За постигнатите лечебни и козметични резултати се подчертава опита на хирургичната школа, обема на секторална операция (туморектомия, лумпектомия или квадрантектомия), размера на тумора, състоянието

ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

на резекционната линия, присъствието на екстензивна дуктална *in situ* компонента, статус на лимфните възли, продължителността на прием на *tamoxifen* и др.

Прилагането на АЛ след ОЗГ не само достоверно редуцира, но и отлага във времето появата на „истински“ и „нови“ локални рецидиви в облъчваната гърда, което се сумира с добрите резултати на антиестрогенната терапия и възрастта. Така нуждата от цялостно облъчване на гърдата за профилактика на окултна болест след ОЗГ стана противоречива и се потърси потенциалът на таргетно (частично) облъчване на най-рисковите за рецидиви области за пократко лечебно време.

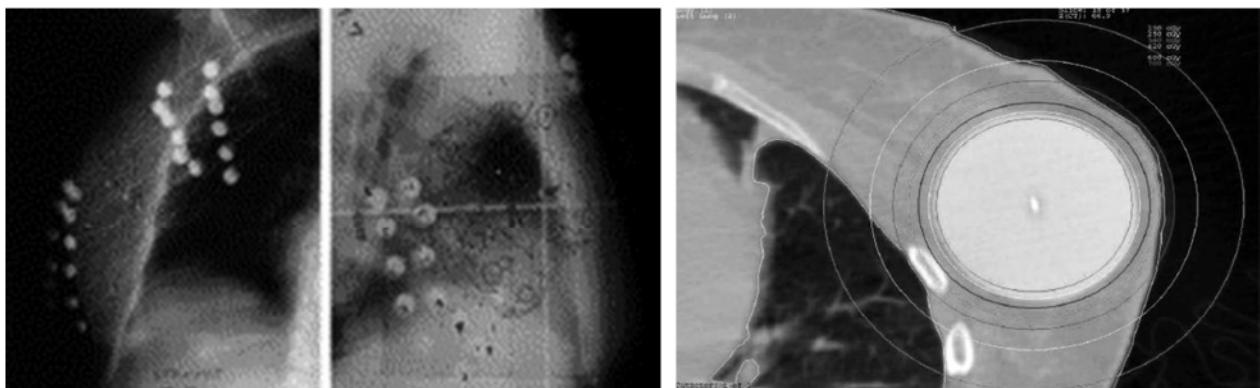
Методът на ЧЛЛГ се дефинира като малък „частичен“ клиничен мишенен обем (КМО) само за областта на туморното ложе с редуциране на фракциите на облъчване от 25-33 на 5-10 (хипофракциониране, HPBI), което води до съкращаване на общото лечебно време (акцелериране, APBI) при различни съкращения в литературата. В началото при въвеждане на методиката се използва главно брахитерапия (БТ), след това – интраоперативно лъчелечение (ИОЛЛ), а в последно време – различни съвременни техники на перкутанно АЛ като МИЛЛ, спирална томотерапия, кибернож, протони.¹³⁻¹⁵ Visini *et al.*, 2008¹³, докладват при ЧЛЛГ нездадоволителни резултати при жени < 46 години – 5.0%, които се редуцират до 2.2% при възраст < 54 години, а след 63 години – под 1%, като спадат прогресивно до 0.6% при болни > 80 години. Локалните рецидиви, диагностицирани до пета година, достоверно редуцират общата преживяемост ($p < 0.001$), докато късните рецидиви, които са по-често извън туморното ложе, не показват такава зависимост ($p = 0.4$). Показателят на КМО при ЧЛЛГ е ясно дефиниран: включва туморното ложе-сером, маркирано с клипси и осигурителна зона от

2-2.5 см при перкутанно АЛ, като при брахитерапия има допълнително изискване за отстояние на апликаторите на > 1-1.5 см от кожа и ребра.¹⁵⁻¹⁷ Големината на дневната фракция и ритъмът на облъчване в голяма степен са в зависимост от прилаганата техника и са съобразени с апаратните възможности и опита на центъра.^{16, 18}

Техники за прилагане на частично лъчелечение при ранен карцином след операция, запазваща гърда

Началото на проучванията датират от 1990 г., когато се изследва безопасността и ефективността на метода на ЧЛЛГ и в последствие се сравняват постигнатите лечебни резултати и токсичност с ЦЛЛГ. Използван е основният постулат в радиобиологията за „безопасно прилагане на големи дози в малък обем“.

Брахитерапия при частично лъчелечение на гърда. Методът стартира с традиционната интерстициална брахитерапия (ИБТ), използвана тогава за свръхдозиране (буст) в туморното ложе след ОЗГ, съчетавана с перкутанно ЦЛЛГ. Предимството на брахитерапията е в реализиране на високи дози в малки обеми поради стръмно спадане на дозата с разстоянието от източника на ионизиращо лъчение и възможността за редуциране на дозата в здравите тъкани – бял дроб, сърце и др. Утвърди се като самостоятелен метод при ОЗГ и тумори с размер до 2 см, при някои автори – до 4 см. Прилагането на ИБТ се извършва по време на лумпектомия, при реексцизия или като отделна процедура. Когато се използва брахитерапия с ниска мощност на дозата (LDR), болната се облъчва непрекъснато в рамките на четири-пет дни, като се реализира доза от 45-50 Gy при мощност на дозата 30-70 Gy/h. При брахитерапия с висока мощност на до-



Фигура 2. Двуплоскостен имплант при интерстициална брахитерапия и интракавитарна брахитерапия с балон-катетър.

зата (HDR) лечението е амбулаторно, реализира се доза от 35 Gy, като източниците на йонизиращи лъчения се поставят в кухи катетри на импланта два пъти дневно с дозова фракция от 3.4 Gy за пет дни. Локалните рецидиви, проследени за период от 77-91 месеца, са в рамките на 1-4%, като при тумори до 4 см, с позитивна резекционна линия или N+ достигат до 16-37%.⁵

Първото проспективно проучване при ЧЛЛГ е на *Beaumont Hospital* при болни с негативни резекционни линии и инвазивен дуктален карцином, сравнявайки три групи болни: с HDR 32 Gy в осем фракции, с LDR 50 Gy – 96 h и стандартно ЧЛЛГ; липсват разлики в локалните рецидиви – около 2%, проследени за 65 месеца.⁵ Унгарското проучване прави най-добра селекция на болни с T < 2 см, негативни резекционни линии и N0, като сравнява две схеми на HDR (30 Gy в 7 фракции и 36 Gy в 7 фракции) при еднаква поносимост и без локални рецидиви след проследяване от 57 месеца и преминават към фаза III проучване, използвайки втората схема с HDR, сравнявана със стандартно перкутанно ЧЛЛГ.¹⁹

Въпреки добрите лечебни и козметични резултати, потенциалът на ИБТ е малък поради трудността на техниката и ограничен брой специалисти в тази област на лъчелечението.

Голям е интересът към брахитерапия

с балон-апликатор (MammoSite), който напомня на *Foley*-катетър с дължина 18.7 см и диаметър 6 mm. Предлага се за два обема на туморното ложе – 70 cm³ (диаметър 4-5 см) и 125 cm³ (диаметър 5-6 см). Изпълва се със солеви разтвор и рентгенопозитивен контраст, като има два канала (за запълване с течност и постигане на желания обем и друг – за източника на йонизиращо лъчение). Техниката е лесна, болната е в амбулаторни условия и поддържа катетъра със сутиена, но липсват проучвания за сравняване на резултатите с перкутанно ЧЛЛГ. Покриването на КМО от 90% изодоза е по-добро в сравнение с ИБТ, но хомогенността на дозовото разпределение е по-нездоволителна. Предписаната доза е на +1 см от контура на балона, а ефективната дълбочина е до 2 см. Докладва се за влошаване на козметичните резултати при прилагане на *doxorubicin* при HDR 34 Gy в 10 фракции за 5 дни, при отлични петгодишни лечебни резултати – 0% локални рецидиви. Недостатък на брахитерапия с балон-апликатор е зависимостта от обема на туморното ложе.¹⁷

Докладваните в последната година резултати от ретроспективни проучвания при ЧЛЛГ с брахитерапия за високи нива на симптоматична мастна некроза, достигащи до 13-27% от болните, налагани при 50% реексцизия, бяха категорично отхвърлени от *C. Shah*,

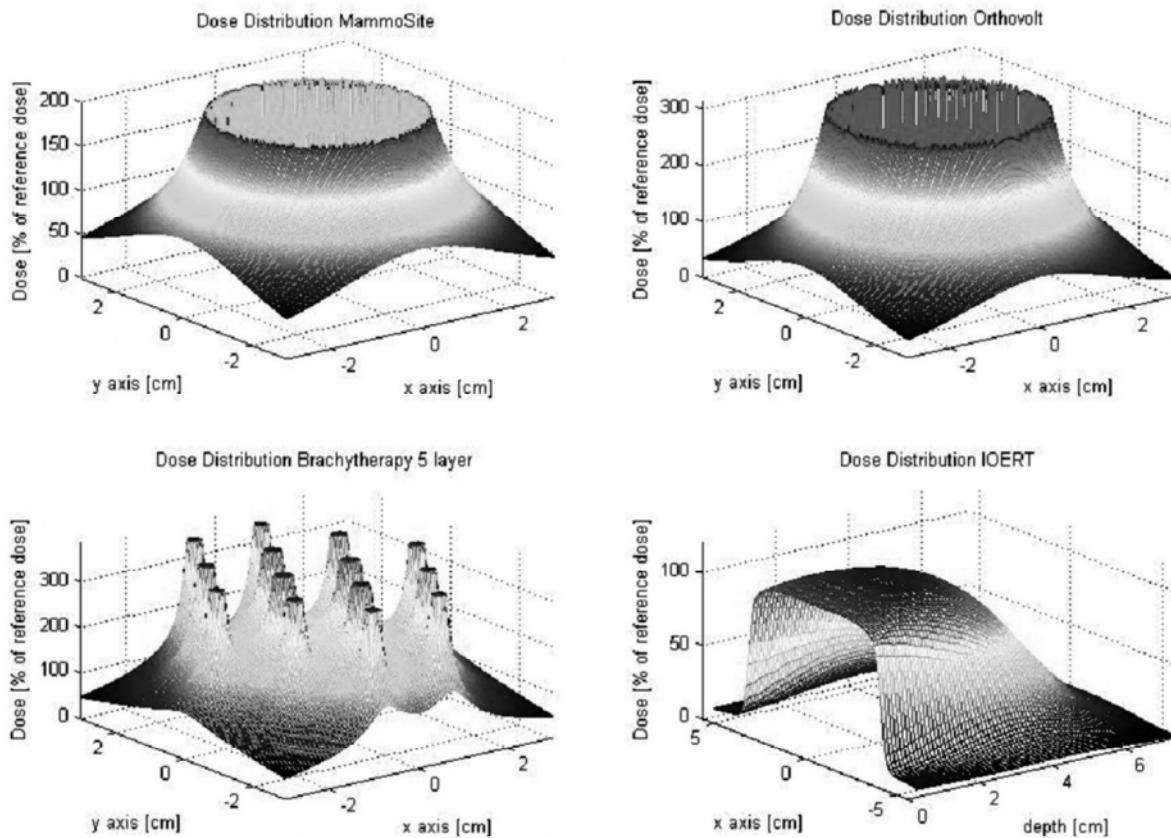
et al., 2013.¹⁸ Аргументите са от проспективно проучване на 1449 болни с балон-апликатор (34 Gy при фракция от 3.4 Gy), проследени 84 месеца: установяват се ниски нива на симптоматична мастна некроза (2.5%) и възпалителни усложнения (9%). Критиката на резултатите се свързва с ретроспективния характер на проучванията, прилагането на брахитерапия в центрове с малък опит и недобро дозиметрично планиране.

Интраоперативно лъчелечение на гърда (ИОЛЛ). В последните години напредва използването на този метод с два вида подвижни уредби в операционната зала, които не изискват изграждане на лъчезашита, прилагат се лесно чрез визуално насочване на източник за ЛЛ директно в оперативното поле, което удължава времето с 20-30 минути. Теоретично при ИОЛЛ се избягва проблемът с неадекватно покриване на КМО, обльчването на подлежащите критични органи и ненужното обльчване на кожата.^{5, 15} Техниките са различни по отношение инвазивността и продължителността на метода, както и на източниците на йонизиращо лъчение. При нискоенергийното ИОЛЛ (intrabeam) се използва миниатюрен подвижен рентгенов източник на електрони (50 kV) с размери 10 см на 3.2 mm, който се поставя в сферичен тубус (4п-геометрия) с диаметър от 2.5 до 5 см, съобразно обема на кухината след ОЗГ.^{5, 15} Обльчването е в един сеанс от 5 Gy до 20 Gy, изчислено на дълбочина 1-2 см. Най-често се предписва доза 20 Gy на 0.2 см от източника и 5 Gy на 1 см.^{5, 15}

Най-голямата фаза III проучване с нискоенергийно ИОЛЛ при 2232 болни на *J. Vaidya*, 2010²⁰, (TARGIT-A, University College, London), проведено в 28 центъра, е с кратък период на проследяване от три години, като при 14% от болните, освен ЧЛЛГ, са получили и обльчване на цяла гърда, докато в проучването на *I. Veronesi et al.*, 2003²¹ с ус-

корени електрони е проведено само ЧЛЛГ. Докладва се за по-малка степен 3 токсичност в групата с ИОЛЛ – 0.3% в сравнение с перкутанното обльчване – 2.1% ($p = 0.002$); поради различие в трайния хистологичен отговор (наличие на лобуларен карцином или гранична резекционна линия) допълнително е проведено перкутанно ЦЛЛГ след ЧЛЛГ при 2.5% от болните.²²

Нискоенергийното ИОЛЛ е критикувано поради бързото спадане на дозата в дълбочина и ниската ефективност на обльчването по отношение на окултния карцином в резекционната линия.¹⁴ Дозата на 0.5 см от края на апликатора е 10-6 Gy и е недостатъчна за унищожаване на резидуалната болест, като тумороцидната доза се реализира на 2-3 mm от апликатора. Хипотезата за недостатъчна доза (спрямо историческите контроли за канцерицидна доза) и по-висок риск за локални рецидиви се опровергава поради краткия период на наблюдение и средното време за появлата им след ОЗГ – между 40 и 65 месеца; това означава, че ЧЛЛГ би трябвало да се прилага само в рамките на клинични проучвания.¹⁷ Съображенията за това са на *B. Smith* и *T. Buchholz* (ASTRO, 2009)¹⁷ и се подкрепят от факта, че отлагането на локални рецидиви при нисък риск е наблюдавано при селектирани болни с прием на *tamoxifen*, който замъглява истинския принос на ЛЛ; друг факт е този, че биологично еквивалентната доза на 1 см от апликатора е само 24 Gy, което е с 50% пониска тумороцидна доза от исторически наложилата се стандартна доза от 50 Gy. Оперативното време при нискоенергийно ИОЛЛ се удължава главно поради поставяне на защитна пластина между паренхима на гърдата и пекторалните мускули с цел предпазване на подлежащите структури от обльчване; използва се и оловна гума за защита на съседната кожа.



Фигура 3. Хомогенност при разпределение на дозата с нискоенергийно интраоперативно лъчелечение и по-добро разпределение при ускорени електрони и два вида брахитерапия: с балон-апликатор и интерстициална.

Конструираните за целите на ИОЛЛ линейни ускорители на електрони са в енергийния интервал от 4, 6, 9 и 12 MeV. Особеностите са свързани с въвеждане в операционна зала и монтиране върху количка със собствено електrozадвижване. Ускоряването на електроните е двустепенно (първа степен от 0-4 MeV и втора степен от 4-12 MeV) при честота на електромагнитната вълна 9.3 GHz, което води до скъсяване на ускорителната секция до около 30 см. Посоката на директния електронен лъчев спон е надолу, а рамото може да се отклонява до $\pm 45^\circ$ в ляво-дясно и $\pm 30^\circ$ в предно-задна посока, с трансляционно придвижване в границите на ± 5 см по протежение на оперативния достъп. Снопът на електрони се ограничава с помощта на отворени тубуси с диаметър от 2 до 10 см.

Планирането на ЛЛ се свежда до определяне на диаметъра на дозовото поле, заключено в 80% изодозовата повърхнина на туморното ложе, за да се получи погълната доза от високоенергийни електрони и да бъде хомогенно разпределена в границите на $\pm 10\%$ (от 80% до 100%) при аплицирана стойност от 10 до 25 Gy в една фракция. Проучването ELIOT на Европейския раков център в Милано²¹ се провежда от 1999 г. до 2008 г. при 1800 болни, като веднага след извършване на квадрантектомия се реализират 21 Gy в едно облъчване с еквивалентна доза, оценена на 60 Gy; установяват се същински локални рецидиви в 2.3% от болните, при 1.3% – в другите квадранти и при 1.4% – далечни метастази, сравними със стандартно ЦЛЛГ. Твърде стръмната зави-

ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

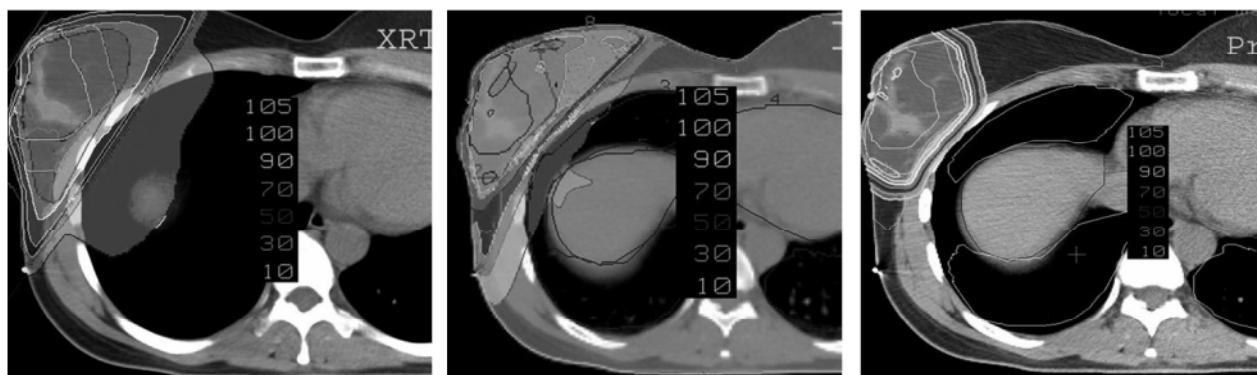
симост между дълбочината на реализиране на дозата и енергията на ускоряване определя предпазването на подлежащите критични органи от обльчване. Докладва се минимална токсичност и локални рецидиви в 1.4%, супраклавикуларни метастази в 0.5%, далечни метастази в 0.5% и 1% рецидиви в контрапатерална гърда.

Критичните бележки за прилагане на брахитерапия или ИОЛЛ, посочени от *H. Bartelink, et al., 2012¹⁴*, са свързани с недостатъчни данни от гефирно хистологично изследване на тумора по отношение на вида му, състоянието на резекционните линии и лимфните възли (разбира се, в противовес винаги може да се премине към следоперативно ЧЛЛГ); авторите подчертават предимството на ЧЛЛГ, приложено в следоперативен план чрез МИЛЛ, спирална томотерапия или протони, по отношение на по-добра хомогенност на дозата на КМО при прецизно стадиране и селекция на болни за ЧЛЛГ.

Перкутанно частично лъчелечение на гърда. Проучванията с този метод са доста в началото. По отношение на КМО се постига по-хомогенно обльчване и се очаква редукция на риска за симптоматична некроза, докладвана от използваните методи на брахитерапия.¹⁵ Предимство е, че повечето центрове разполагат с апаратура и обучен персонал, а обльчването е хомогенно, което предполага добри и отлични козметични резултати; дозата в бял дроб и сърце е минимизирана и поради дихателните движения осигурителната доза се увеличава и интегралната доза е по-висока. Техниките са неинвазивни, не се налага повторна оперативна интервенция и анестезия и се допуска по-малък риск от усложнения.

Прилагат се различни техники: конвенционално триизмерно ЛЛ с множество фотонни или електронни лъчеви снопа, МИЛЛ, спирална томотерапия, ОМРОТ ЛЛ

или протонтерапия. Прилага се ранообразно фракциониране, което е проследено от 15 до 54 месеца и са оценени добри и отлични козметични резултати. Прилагат се 25-30 Gy при дневна фракция от 5 Gy, 5.5 Gy или 6 Gy през ден в рамките на десет дни. Протоколите на NSBBP B-39/RTOG 0413 III 2006²³ включват 3.85 Gy два пъти дневно през 6 часа до 38.5 Gy за 10 дни, като на трета година се отчита 4% степен 3 кожна токсичност. Гърдата е периферен орган и покриването на КМО с 95% изодоза е хомогенно, но поради дихателните движения на гръдената стена се обльчват по-голям обем здрави тъкани, още повече при малки гърди и при повърхностно разположени тумори.²⁴ Използвайки α/β -отношението за 10 Gy, *B. Rosenstein et al., 2004²⁵* уточняват, че схемата до ООД от 38.5 Gy е биологично ефективна на 53 Gy, а тази с ООД 32 Gy е с биологична ефективност от 45 Gy. *L. Cuttino et al., 2006²⁶*, използвайки широки радиобиологични параметри и опит от проспективни проучвания, определят максималния размер на дневната фракция при конвенционално триизмерно ЛЛ на 3.82 Gy. Рискът от лъчеви пневмонити нараства с възрастта над 60 години и с обема на обльчвания бял дроб, което според *A. Recht, et al., 2009²⁷*, налага следните ограничения при лечебно планиране: 20 Gy – 3%, 10 Gy – 10%, 5 Gy – 20%. Въвеждането на МИЛЛ се счита за потенциален метод при перкутанно ЧЛЛГ поради редуциране на дозиметричните нехомогенности и запазване на здравите тъкани. Използването на множество лъчеви снопове резултира в голям обльчван обем на здрави тъкани с ниска и умерена доза, което увеличава интегралната доза. Резултати от фаза III проучване на *L. Livi, et al., 2010²⁸*, установяват значително по-ниска остра токсичност при ЧЛЛГ в сравнение с ЦЛЛГ: степен 1 – 5% и степен 2 – 0.8% срещу съответно 22% и 19%. *R. Jaggi et al., 2010²⁹* докладват за незадово-



Фигура 4. Разпределение на дозата в КМО и критичните органи при различни техники на перкутанно частично лъчелечение със стандартно конвенционално триизмерно лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение и протони.

лителни козметични резултати след 2.5 години, достигащи до 20.6% след перкутанно ЧЛЛГ, несъобразено с дихателните движения на гръдената клетка.

Използването на спиралната томотерапия е метод на интегриране на МИЛЛ със система за визуално контролирано АЛ (IGRT), което дава възможност за бързи корекции при промени в позиционирането и е подходящо за целите на ЧЛЛГ, с ограничение за тумори, разположени до гръдената стена.¹⁵

Обемно модулираното ротационно лъчелечение използва МИЛЛ чрез ротация на гентрите с динамичен многолистен колиматор, като при всяка арка се използват полетата с различни размери – отлична възможност за провеждане на ЧЛЛГ с минимално засягане на критичните органи.³⁰

Протонната терапия е изключително скъпа. Предлага ниска входяща доза, запазваща кожата, най-добро хомогенно облъчване на КМО с предписаната лечебна доза и максимално запазване на здравите подлежащи структури поради рязко изчерпване на изходящата доза.¹⁵

Посочените по-горе техники, сравнени с конвенционално триизмерно АЛ за ЧЛЛГ, показват редуциране на излишното облъчване на здравия паренхим на гърдата с близо 25%. Лечебните резултати зави-

сят и от уменията на хирурга за постигане на еднакво широка резекционна линия във всички посоки, което осигурява по-висока точност и сигурност при очертаване на КМО, независимо от поставените рентген-позитивни кликси в четирите посоки и един в дълбочина на туморното ложе.³¹ C. Bourgier, et al., 2010³² проучват използването на смесени малки полета с фотонно лъчение и електрони при ЧЛЛГ и предлагат прилагането им в стадий IV на КГ с олигометастази с цел циторедукция при намален риск за критичните органи.

Подбор на пациенти за частично лъчелечение на гърда

През 2009 г. бяха публикувани препоръките на GES ESTRO и ASTRO за подбор на пациентки за ЧЛЛГ; препоръчва се при строго селектирани групи болни с инвазивен дуктален карцином без екстензивна интрадуктална компонента (EIC) и негативна постоперативна мамография, възраст ≥ 50 години, размер на тумор ≤ 2 см, който е хормонално зависим, негативни резекционни линии във всички посоки, негативни аксилярни лимфни възли след дисекция или сентинелна биопсия.^{16, 17} На конференцията

в *St. Gallen*, 2011¹⁰ се възприема прилагане на ЧЛЛГ извън проучвания само при болни на възраст ≥ 70 години и показания, посочени по-горе, с несигурност от прилагане след предшестващо мантелно облъчване за лимфоми (по-висок очакван риск за тумори в другите квадранти на гърда в сравнение с необлъчвани преди това болни). Публикувани са сравнителни резултати между проучвания с различни показания, където болниците, провели ЧЛЛГ, се разделят в три групи: (i) подходящи, отговарящи на критериите на ASTRO, (ii) с един недопускащ критерий от първа група, главно по-млада възраст и (iii) с няколко негативни прогностични фактора за локални рецидиви; основните лечебни резултати (локални рецидиви, далечни метастази, обща и специфична преживяемост и смъртност) са с достоверна разлика между трите групи в полза на добре селектирани болни, като за регионални рецидиви се установява само тенденция за достоверност.¹³⁻¹⁵

Бъдещи насоки

Все още ЧЛЛГ не е стандарт, макар да се прилага масово. В Северна Америка желанието за ЧЛЛГ достига до 40% от болниците след ОЗГ, но се изискват далечни резултати от рандомизирани проспективни проучвания. През 2009 г. в Мериленд³³ започна проспективно проучване за приноса на предоперативното ЧЛЛГ, приложено с перкутанно АЛ след дебелоиглена режеща биопсия и имуноистохимично изследване на тумора, магнитнорезонансна томография и последваща пауза от три седмици за извършване на ОЗГ. Авторите очакват, че по-точното очертаване на КМО и редуцираният риск от интраоперативна туморна контаминация на здравия паренхим, посочена от *U. Veronesi, et al.*, 2002⁴ за съществена причина за локални рецидиви след ОЗГ, ще доведат до по-добри локални лечебни

резултати от тези с интра- и следоперативно ЧЛЛГ.³³ Чакат отговор въпросите за оптималната техника при съответен размер на гърда и локализация на лумпектомията, които ще определят избора за най-добра техника и фракциониране на дозата. Необходимо е да се оптимизират клиничните и патологични критерии при селекция на болни за ЧЛЛГ.

Заключение

Методът за ЧЛЛГ е нов стандарт и добър подход при строго подбрани болни под 70 години след ОЗГ. Прилагането му при селектирани болни скъсява пет-седемседмичния курс на стандартно перкутанно ЧЛЛГ до четири-пет дни и поради малкия КМО снижава максимално облъчването на критичните органи и контролатералната гърда. Провеждане на ЧЛЛГ с какъвто и да е апаратен метод изиска добра колаборация между хирург, лъчетерапевт и хистопатолог. Тези метод е създаден за удобство на болните, а лечебният му принос очаква определяне на дългосрочните резултати от проспективни проучвания и отговор дали хипофракционирането води до еквивалентен късен отговор, базиран на линейноквадратичен ефект (доза-ефект).

ЛИТЕРАТУРА

1. Scorselli M, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol* 2012; 7: 145
2. Huang E, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95: 2059-2067
3. Fisher B, 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: 1233-1241
4. 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
 5. Pawlik T, et al. The biologic rationale for and emerging role of accelerated partial breast irradiation for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 479-492
 6. Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-1774
 7. Smitt M, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76: 259-267
 8. Peterson M, et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1029-1035
 9. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast conserving surgery with or without radiotherapy: Pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115-121
 10. Morrow M, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA, Cancer J Clin* 2002; 52: 277-300
 11. Първанова В. Разширяване на лъчетерапевтичния интервал при ранен карцином на млечната жлеза. Дисертация, 2001, София.
 12. Gage I, et al. Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 480-486
 13. Vicini F, et al. Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 2008; 112: 758-766
 14. Bartelink H, et al. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic. *Radiother Oncol* 2012; 104: 139-142
 15. Njeh C, et al. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81 (1): 1-20
 16. Polgár C, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery. Recommendations of the Groupe Européen de Curiterapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiother Oncol* 2010; 94: 264-273
 17. Smith B, 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
 18. Shah C, et al. Brachytherapy-based partial breast irradiation is associated with low rates of complications and excellent cosmesis. *Brachytherapy*. 2013; 12 : 278-284
 19. Polgar C, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010; 94: 274-279
 20. Vaidya J, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 165-173
 21. Veronesi U, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 1253-1256
 22. Vaidya J, et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1091-1097
 23. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 10: 719-721
 24. Vicini F, et al. A phase I/II trial to evaluate threedimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for Stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1531-1537
 25. Rosenstein B, et al. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1393-1404
 26. Cuttino L, et al. Threedimensional conformal external beam radiotherapy (3D-CRT) for accelerated partial breast irradiation (APBI): what is the correct prescription dose? *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 474-478
 27. Recht A, et al. Lung dose-volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3887-3893

ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

28. Livi L, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 509-515
29. Jaggi R, et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 71-78
30. Qiu J, et al. Impact of volumetric modulated arc therapy technique on treatment with partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 288-296
31. Njeh C, et al. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012; 81: 1-20
32. Bourgier C, et al. A mixed-modality 3d-conformal accelerated partial breast irradiation technique using opposed mini-tangent photon fields and en face electrons to minimize the lung exposure to radiation: in regard to Jain et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 82-88. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 6: 956-967
33. Preoperative Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) for Women With Stage I and Select II A Breast Cancer (APBIPre-Op), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01014715>.