

ВЫБОР ТЕХНОЛОГИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СИНХРОННОМ ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.В. Глебовская¹, Е.В. Тимошкина¹, О.П. Трофимова¹, М.В. Черных¹, Т.А. Крылова¹, Т.Н. Борисова², А.В. Назаренко², С.Б. Алиева¹, Д.С. Романов³, И.П. Ганьшина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

² Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ; Россия, 111123, Москва, ш. Энтузиастов, 86.

³ ЦКБ РЖД-Медицина; Россия, 121128, Москва, ул. Будайская, 2с4.

Контакты: Глебовская Валерия Владимировна, oncovalery@mail.ru

Реферат

Лучевая терапия первичного опухолевого очага может выступить в качестве этапа комплексного лечения больных диссеминированным раком молочной железы, проводимого не только с целью уменьшения выраженности симптомов, но и увеличения выживаемости без прогрессирования.

Современные технологии лучевого лечения, в том числе лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и лучевая терапия на глубоком вдохе под контролем дыхания (Respiratory Gating), способны достоверно снизить дозовую нагрузку на органы риска и обеспечить гомогенное дозовое распределение в облучаемой области. Это особенно важно у пациенток, получающих системное лечение, которое само по себе обладает клинически значимой кардио- и пульмонотоксичностью.

Представленный клинический случай демонстрирует возможность снижения доз на органы риска путем применения современных технологий конформной лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, модуляция интенсивности, рак молочных желез, респираторная синхронизация, билатеральное поражение, гипофракционирование

Для цитирования: Глебовская В.В., Тимошкина Е.В., Трофимова О.П., Черных М.В., Крылова Т.А., Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Алиева С.Б., Романов Д.С., Ганьшина И.П. Выбор технологии лучевой терапии при синхронном первично-диссеминированном раке молочных желез. Клинический случай. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(2):85-94.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-2-85-94

Введение

В России заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции и составляет 21,7 % от всех вновь выявленных случаев злокачественных новообразований среди женского населения [1]. Несмотря на успехи в ранней диагностике рака молочной железы, по-прежнему достаточно велик удельный вес злокачественных новообразований, диагностированных при наличии отдаленных метастазов, что составило 21,2 % случаев в 2020 г., а выявленных на поздних III–IV стадиях — 27,7 % случаев в 2020 и 27,1 % в 2021 г. [1, 2].

В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России и NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2023 г., касающихся лечения рака молочной железы, указано, что при IV стадии заболевания требуется проведение системной терапии. [3, 4]. Однако в кли-

нических рекомендациях Минздрава России отдельно оговорено следующее: «для оптимального лечения диссеминированной болезни и улучшения качества жизни пациента, при наличии показаний в дополнение к системной терапии следует рассмотреть проведение локальных видов лечения (лучевого или хирургического)». При этом отмечено, что стандартных подходов к применению локальных методов при метастатическом раке молочной железы на данный момент не существует. Таким образом, лучевая терапия на область первичного опухолевого очага может быть одним из этапов комплексного лечения больных диссеминированным раком молочной железы, проводимого не только с целью уменьшения выраженности симптомов, но и увеличения продолжительности жизни пациентки без прогрессирования заболевания.

В случае, когда принято решение о проведении лучевой терапии на область первичного очага у больных первично-диссеминированным раком молочной железы, в облучаемый объём необходимо включить всю ткань поражённой молочной железы и все ипсилатеральные зоны регионарного лимфооттока. Так как основными органами риска у больных раком молочной железы являются сердце и легкие, при создании лечебного плана необходимо учитывать дозовую нагрузку на эти органы и стремиться её минимизировать. Это особенно важно при проведении радикального курса лучевой терапии, подразумевающего подведение суммарной дозы до 70 Гр, а также у пациентов, длительно получающих системное лечение, которое обладает клинически значимой кардио- и пульмонотоксичностью. Снижение дозовой нагрузки может быть достигнуто посредством применения современных технологий лучевого лечения — лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT), лучевой терапии на глубоком вдохе под контролем дыхания (Respiratory Gating). Лечение на глубоком вдохе широко применяется при левосторонней или билатеральной локализации поражения для минимизации дозовой нагрузки на сердце и лёгкие.

Применение технологии IMRT при создании лечебного плана сугубо индивидуализировано. В существующей литературе отсутствуют чёткие показания к применению методики IMRT для создания лечебных планов при раке молочной железы, поэтому решение принимается врачом-радиотерапевтом исходя из клинических, анатомических и дозиметрических параметров.

Представленный нами клинический случай пациентки с билатеральным первично-диссеминированным раком молочной железы, с длительным анамнезом лекарственного лечения, демонстрирует обоснованность применения современных технологий конформной лучевой терапии в отдельной клинической ситуации с точки зрения уменьшения дозовой нагрузки на органы риска.

Клинический случай

У пациентки Я., 1989 г.р., в 2018 г. был установлен диагноз синхронного рака молочных желез: рак правой молочной железы, cT₄N₃M₁, IV стадия; рак левой молочной железы, cT₄N₃M₁, IV стадия, метастазы в кости.

По данным морфологического исследования материала трепан-биопсии опухолевого узла в молочной железе: инфильтративный рак, G3. По данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) биопсийного материала: 1) из аксиллярных лимфоузлов слева — рецепторы эстрогенов (РЭ) 4 балла, рецепторы прогестерона (РП) 2 балла, HER-2/neu2+, Ki67 — 80 %; 2) из аксиллярных лимфоузлов справа — РЭ 6 баллов, РП 2 балла, HER-2/ neu 2+, индекс пролиферативной активности Ki-67 — 80 %, FISH-амплификация не обнаружена. Методом ПЦР выявлена мутация в гене BRCA1.

С учётом полученных клинико-морфологических данных начато системное лечение: с 15.02.2018 по 18.10.2018 проведено 9 циклов химиотерапии по схеме цисплатин (замена на карбоплатин после 6 цикла) + паклитаксел; одновременно начаты введения золедроновой кислоты. С 28.11.2018 начат приём летрозолола и рибоциклиба.

При контрольном обследовании в мае 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания — рост опухолевого узла в правой молочной железе. С учетом наличия у больной мутации гена BRCA1, была рекомендована терапия PARP-ингибиторами: с июня по август 2019 г. проведён 1 цикл терапии талазопарибом, далее продолжена терапия олапарибом.

В августе 2019 г. отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания — рост опухолевого узла в правой молочной железе с признаками распада.

С 16.08.2019 по 05.12.2019 проведено 5 курсов химиотерапии по схеме АС (доксорубицин и циклофосфамид). После первого курса отмечена фебрильная нейтропения, в связи с чем дозы препаратов были снижены на 20 %, терапия проводилась на фоне первичной профилактики фебрильной нейтропении с использованием колониестимулирующих факторов (КСФ).

В связи с недостаточным клиническим эффектом химиотерапии, а именно с отсутствием значимого уменьшения опухолевого узла в правой молочной железе, сохранением местных симптомов, было рекомендовано к применяемой схеме химиотерапии добавить бевацизумаб.

С октября 2019 г. пациентка получала бевацизумаб, на фоне приема отмечено значимое уменьшение опухоли в правой молочной железе. С ноября 2019 г. начата терапия капецитабином.

По данным обследования в марте 2020 г. (УЗИ молочных желез, рентген метастатически поражённых костей скелета) выявлена стабилизация со стороны первичного очага в правой молочной железе, однако отмечено увеличение аксиллярных лимфоузлов справа до 2,7 см, в остальном положительная динамика.

В октябре 2020 г. отмечено дальнейшее прогрессирование по данным маммографии и УЗИ: 1) отмечается усиление деформации правой молочной железы в центральном отделе; отек кожи и инфильтрации ткани — без существенной динамики; размер образования увеличился до 7,5×6,0 см; площадь микрокальцинатов прежняя. При УЗИ оценить состояние ткани молочной железы не представляется возможным. 2) Левая молочная железа не деформирована. При сравнении с исследованием от 13.04.2020 отмечается отек кожи — без существенной динамики. Отдельные образования четко не визуализируются. При УЗИ у границы наружных квадрантов стало определяться образование гипоехогенной структуры 1,2×0,8 см. В ниже-наружном квадранте гипоехогенное образование без четких контуров неоднородной структуры 1,0×1,3 см, рядом мелкие отсеки до 0,4–0,5 см. Регионарные зоны: в левой аксиллярной области метастатические лимфоузлы до 3,6 см — увеличились; в левой подключичной области множественные метастатические лимфоузлы до 1,8 см — увеличились. В правой надключичной области появился лимфоузел с кальцификатом 0,5 см.

Проведено 3 курса монокимиотерапии эрибутином (последнее введение 18.01.2021) и бевацизумабом (последнее введение 25.01.2021).

После добавления бевацизумаба к схеме лечения, по данным обследования в феврале 2021 г. (ПЭТ/КТ от 01.02.2021), выявлена разнонаправленная динамика:

- зафиксировано отсутствие метаболически активных внутригрудных лимфоузлов, уменьшение правых подключичных, ретропекторальных и подмышечных лимфоузлов, уменьшение абдоминальных лимфоузлов — положительная динамика;
- отрицательная динамика в виде увеличения размеров и метаболической активности образования правой молочной железы (распад опухоли, рис. 1) и появления дополнительного метаболически активного образования в левой молочной железе, метаболически активных образований в правых надключичных, левых подключичных лимфоузлах, костях.



Рис. 1. Опухолевое поражение правой молочной железы с участком распада опухоли

Fig. 1. Tumor of the right breast with necrosis

чичных, левых подключичных лимфоузлах, костях.

В связи с клинически значимым прогрессированием в области первичных опухолей тактика лечения обсуждена на химиотерапевтическом консилиуме, пациентка направлена на консультацию к радиотерапевту на предмет определения целесообразности проведения радикального курса дистанционной лучевой терапии.

Учитывая распространённость поражения, было принято решение о включении в объем облучения обеих молочных желез и зон регионарного метастазирования с обеих сторон.

Значительный облучаемый объем и запланированная радикальная суммарная доза продиктовали необходимость максимального снижения дозовой нагрузки на легкие и сердце. Для достижения поставленной цели медицинским физиком отделения клинической дозиметрии было рассчитано два плана дозового распределения: первый — по методике 3D конформной лучевой терапии и второй — по методике IMRT.

С целью минимизации сроков лучевого воздействия и исключения возможного перерыва в курсе лечения, что, в частности, могло привести к отсрочке очередного введения бевацизумаба, был выбран режим гипофракционирования. Соответственно, предписанные дозы на обе молочные железы и зоны регионарного лимфооттока с обеих сторон составили: разовая доза (РД) 2,67 Гр, суммарная доза (СД) 40,05

Гр за 15 фракций — первый этап лучевой терапии. Далее, без перерыва в курсе лечения, продолжено локальное облучение обеих молочных желез с РД 2,67 Гр, СД 13,35 Гр за 5 фракций — второй этап лучевой терапии. Суммарно СД на каждую молочную железу составила 53,4 Гр (66 и Гр) за два этапа. Лечение проводили с применением тканеэквивалентного болуса, помещенного на поверхность обеих молочных желез с целью достижения достаточной дозы на коже. Курс дистанционной лучевой терапии проводился с 04.03.2021 по 01.04.2021.

При анализе данных топометрической компьютерной томографии были выявлены большой объем легких и небольшой объем сердца, определённые по данным аксиальных срезов проведенной топометрической подготовки:

- объем обоих легких составил 7040,19 см³;
- объем правого легкого 3739,79 см³;
- объем левого легкого 3296,05 см³;
- объем сердца 428,58 см³.

Анализ данных гистограммы доза — объем (DVH) наглядно продемонстрировал более «сжатое» дозовое распределение при использовании методики IMRT:

- 95 % изодоза не зафиксирована на верхушках легких;

- значительно меньший объем лёгких включён в 50 % изодозу — объем легких, получающий 50 % от предписанной дозы за первый этап лучевой терапии равен 494,76 см³, за весь курс — 904,85 см³;
- в сравнении с данными технологии 3DCRT — объем легких, получающий 50 % от предписанной дозы за первый этап, равен 1789,55 см³ (рис. 2а, 2б).

При планировании лечебных планов дозового распределения оценивалась дозовая нагрузка на органы риска согласно рекомендациям дозовых ограничений QUANTEC: на сердце — V_{25} должен быть не более 10 %, а дозовая нагрузка на оба легких — V_{50} не более 30 % [13].

Данные DVH при применении технологии IMRT демонстрируют значимое снижение дозы на правое и левое легкие, в сравнении с данными технологии 3DCRT (рис. 3, 4а, 4б). Параметр V_{20} (объем легких, получающий дозу 20 Гр) для структуры «оба лёгких» при применении технологии IMRT не превышает 30 %, что соответствует стандартам QUANTEC: $V_{20} = 17,9$ %. В сравнении с данными технологии 3DCRT: $V_{20} = 39,7$ % (рис. 5, 6а, 6б).

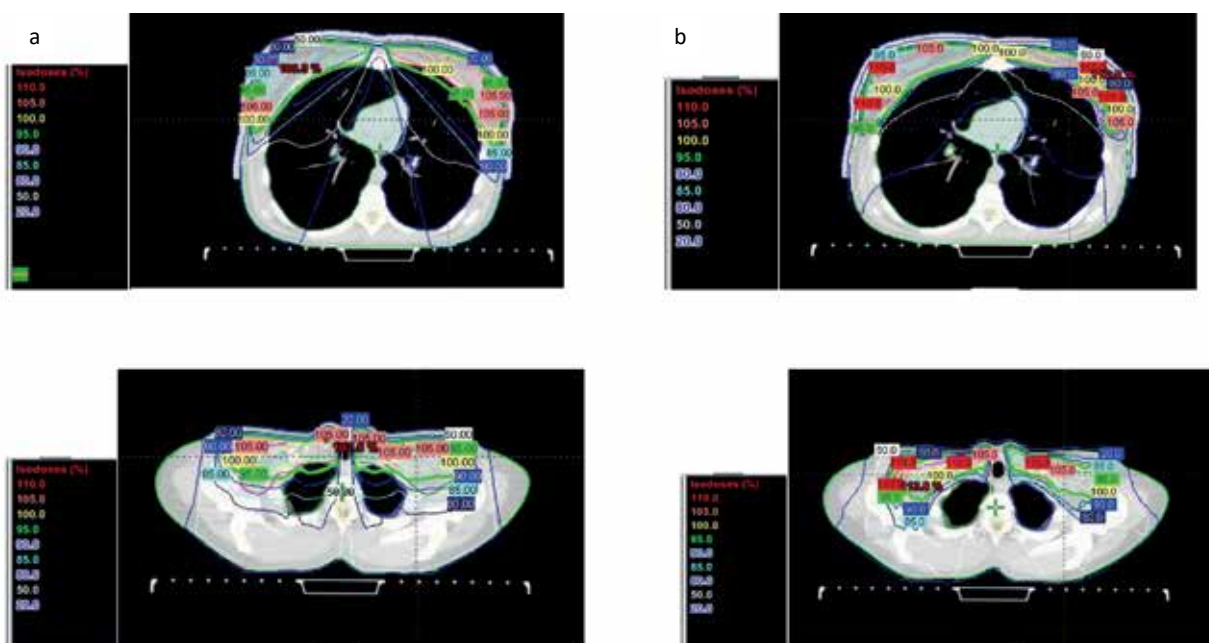


Рис. 2. Аксиальные срезы топометрической компьютерной томографии пациентки Я. Оконтурированы органы риска: левое лёгкое, правое лёгкое, сердце, а также объёмы CTV и PTV. а — 3D CRT; б — IMRT
Fig. 2. Axial slices of topometric computer tomography of patient Ya. Organs at risk are contoured: left lung, right lung, heart, and also CTV and PTV volumes.
a — 3D CRT; b — IMRT

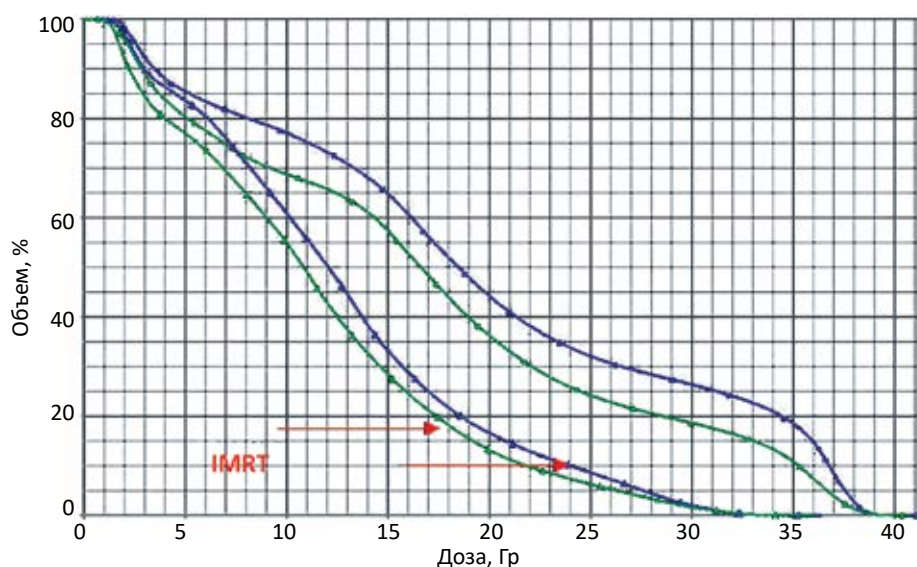


Рис. 3. Гистограмма доза – объем (DVH) для правого (зеленый) и левого (синий) легких
Fig. 3 Dose-volume histogram (DVH) for right (green) and left (blue) lungs

DVH Line	Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume [cm ³]	Dose Cover [%]	Sampling Cover [%]	Min Dose [Gy]	Max Dose [Gy]	Mean Dose [Gy]
Lungs	Lungs	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr	7040.2	100.0	100.0	0.612	36.437	12.097
SpinalCord	SpinalCord	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr						
Heart	Heart	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr	428.6	100.0	100.0	1.348	26.281	7.620
Lung_L	Lung_L	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr	3296.0	100.0	100.0	0.741	36.422	12.766
Lung_R	Lung_R	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr	3739.8	100.0	100.0	0.609	36.150	11.516
CTV_Head_Nk	CTV_Head_Nk	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr						
PTV_LN_L	PTV_LN_L	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr						
CTV_RestofL	CTV_RestofL	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr						

a

Рис. 4a. DVH IMRT

Fig. 4a. DVH IMRT

DVH Line	Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume [cm ³]	Dose Cover [%]	Sampling Cover [%]	Min Dose [Gy]	Max Dose [Gy]	Mean Dose [Gy]
Lungs	Lungs	Approved	Plan1_3D	Course3_3D	7040.2	100.0	100.0	1.102	40.981	18.508
SpinalCord	SpinalCord	Approved	Plan1_3D	Course3_3D						
Heart	Heart	Approved	Plan1_3D	Course3_3D	428.6	100.0	100.0	1.457	37.816	8.048
Lung_L	Lung_L	Approved	Plan1_3D	Course3_3D	3296.0	100.0	100.0	1.275	41.159	19.897
Lung_R	Lung_R	Approved	Plan1_3D	Course3_3D	3739.8	100.0	100.0	1.097	40.895	17.303
CTV_Head_Nk	CTV_Head_Nk	Approved	Plan1_3D	Course3_3D						
PTV_LN_L	PTV_LN_L	Approved	Plan1_3D	Course3_3D						
CTV_RestofL	CTV_RestofL	Approved	Plan1_3D	Course3_3D						

b

Рис. 4b. DVH 3DCRT

Fig. 4b. DVH 3DCRT

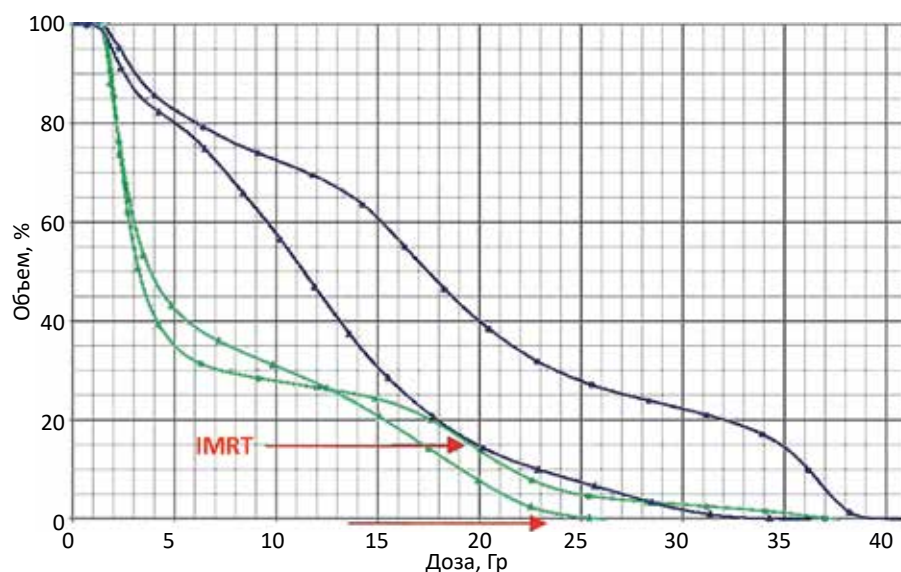


Рис. 5. Гистограмма доза-объем (DVH) для обоих легких (синий) и сердца (голубой)
Fig. 5. Dose-volume histogram (DVH) for both lungs (blue) and heart (cyan)

DVH Line	Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume [cm ³]	Dose Cover [%]	Sampling Cover [%]	Min Dose [Gy]	Max Dose [Gy]	Mean Dose [Gy]
1	Lungs	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr	7040.2	100.0	100.0	0.612	36.437	12.097
2	SpinalCord	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr						
3	Heart	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr	428.6	100.0	100.0	1.349	26.281	7.620
4	Lung_L	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr	3296.0	100.0	100.0	0.741	36.422	12.166
5	Lung_R	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr	3739.8	100.0	100.0	0.609	36.150	11.516
6	CTV_LN_L	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr						
7	CTV_LN_L	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr						
8	CTV Rectal	Approved	Plan2_14fr	Course2_14fr						

а Рис. 6а. DVH IMRT — оба легких и сердце

Fig. 6a. DVH IMRT — both lungs and heart

Dose Prescription		Dose Statistics		Plan Sum						
DVH Line	Structure	Approval Status	Plan	Course	Volume [cm³]	Dose Cover [%]	Sampling Cover [%]	Min Dose [Gy]	Max Dose [Gy]	Mean Dose [Gy]
1	Lungs	Approved	Plan1_3D	Course3_3D	7040.2	100.0	100.0	1.102	40.981	18.508
2	SpinalCord	Approved	Plan1_3D	Course3_3D						
3	Heart	Approved	Plan1_3D	Course3_3D	428.6	100.0	100.0	1.457	37.816	8.048
4	Lung_L	Approved	Plan1_3D	Course3_3D	3296.0	100.0	100.0	1.219	41.139	19.097
5	Lung_R	Approved	Plan1_3D	Course3_3D	3739.8	100.0	100.0	1.097	40.855	17.363
6	CTV_LN_L	Approved	Plan1_3D	Course3_3D						
7	PTV LN L	Approved	Plan1_3D	Course3_3D						

б Рис. 6б. DVH 3DCRT — оба легких и сердце

Fig. 6b. DVH 3DCRT — both lungs and heart

При оценке параметров гистограммы доза-объем сердца мы видим, что принципиально важный для нас параметр — V_{25} сердца — значительно ниже при применении IMRT — $V_{25} = 1,39\%$, практически равен нулю. В сравнении с данными технологии 3DCRT — $V_{25} = 4,85\%$, что также соответствует стандартам QUANTEC (рис. 5, 6а, 6б). Лечение проводилось под контролем дыхательных движений (RPM Respiratory Gating), что, с одной стороны, помогло создать статичную мишень и улучшить гомогенность дозового распределения, а с другой — еще больше снизить нагрузку на органы риска.

Таким образом, у данной пациентки с первично-диссеминированным билатеральным поражением молочных желез преимущество применения интенсивно-модулированной технологии лучевой терапии заключается в значимом снижении дозы на критические структуры.

По данным контрольного УЗИ-исследования молочных желез и зон регионарного метастазирования от 28.05.2021 (через 2 мес после окончания курса дистанционной лучевой терапии): правая молочная железа деформирована, кожа на всем протяжении утолщена, инфильтрирована. У границы наружных квадрантов глубокая язва, качественный осмотр затруднен, ретроареллярно с распространением на границу наружных квадрантов определяются сливные гипоехогенные зоны с вкраплением множественных микрокальцинтов, размеры и площадь кальцинатов оценить невозможно. Левая молочная железа не деформирована. Отек кожи сохраняется, динамику оценить за-

труднительно, у границы наружных квадрантов определяется образование гипоехогенной структуры с четкими контурами уменьшилось до 1,0×0,5 см. Другие образования при настоящем исследовании отчетливо не определяются. Регионарные зоны: в левой подключичной области единичный метастатически пораженный лимфоузел 0,5 см в диаметре. В других регионарных зонах патологически измененные лимфоузлы не визуализируются. Заключение: Левая молочная железа: Категория BI-RADS 6, положительная динамика. Правая молочная железа: BI-RADS 6, оценить динамику затруднительно. По лимфоузлам — положительная динамика.

Обсуждение

В настоящее время в лечении больных первично-диссеминированным раком молочной железы рассматривается возможность проведения, помимо системной терапии, и локальных методов лечения — как хирургического, так и лучевого. Ряд работ показывает эффективность проведения лучевой терапии на область первичного очага с точки зрения увеличения общей выживаемости и уменьшения симптомов. Отмечено, что проведение лучевого воздействия обладает преимуществом в виде меньшей токсичности по сравнению с хирургическим, а именно: снижение рисков развития инфекции, появления гематом и лимфорреи, а также позволяет избежать общего иммуносупрессивного воздействия из-за хирургической травмы [5–7].

Возможность назначения лучевой терапии на область первичной опухоли у больных пер-

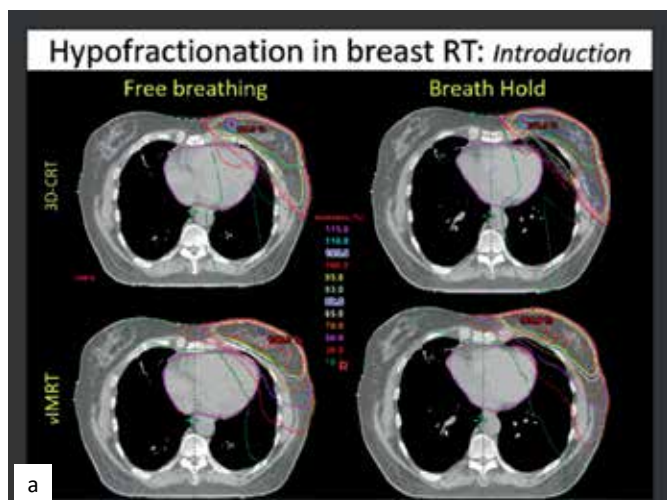
вично-диссеминированным раком молочной железы основывается на достаточной доказательной базе. Так, в рамках ретроспективного исследования, выполненного LeScodan и соавт (2009) и включившего 581 пациентку, в одной подгруппе ($N = 320$) проводилась лучевая терапия с использованием классического фракционирования — РД 1,8–2 Гр, СД 45–50 Гр. У части пациенток дополнительно проводился «буст» на опухоль в молочной железе с применением электронного или фотонного пучка излучения либо брахитерапии с имплантацией иридия-192, до СД 20–30 Гр, общая СД 70–80 Гр. На зоны регионарного лимфооттока также проводился «буст». Так, на аксиллярную область дополнительно подводилась СД 9 Гр в случае N_0 и СД 18 Гр в случае N_{1-2} ; на надключичную область — СД 9 Гр при N_{2-3} или при цитологически верифицированном надключичном лимфоузле. В статье продемонстрировано достоверное увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости: медиана выживаемости в группе, которой проводилось локорегионарное лечение, составила 32 мес, трёхлетняя общая выживаемость — 43,4 %; в контрольной группе ($n = 281$), в которой пациентам проводилось только системное лечение, медиана выживаемости составила 21 мес, трёхлетняя общая выживаемость — 26,7 % [8].

Для радиотерапевта планирование радикального курса дистанционной лучевой терапии у данной категории больных представля-

ет определённую сложность, так как требует включения как зон регионарного лимфооттока, так и собственно молочной железы в облучаемую область, и подведения к ним значительной суммарной дозы — 60 иГр и выше. Соответственно, требуется тщательная оценка дозовой нагрузки на органы риска — сердце и лёгкие. Кроме того, следует учитывать потенциальную кардио- и пульмонотоксичность от химиотерапевтических препаратов, вводимых пациентке ранее в рамках проводимого системного лечения. Грамотное и адекватное клинической ситуации применение современных технологий лучевого лечения способно привести к снижению дозовой нагрузки и, соответственно, к снижению токсичности со стороны лучевого этапа комплексного лечения.

Опция Respiratory Gating — лечение на глубоком вдохе — рассматривается как способ достоверного снижения дозовой нагрузки на органы риска при лечении больных раком молочной железы вне зависимости от стороны поражения. Существует гипотеза, что применение IMRT позволяет улучшить этот результат — еще больше снизить дозу на сердце.

Подтверждающие этот тезис данные приведены в сообщении Philip Poortmans (2021) на примерах лечения пациенток РМЖ с использованием режимов гипофракционирования [9] (рис. 7а). В этом исследовании проведено сравнение программ лечения на свободном вдохе и с задержкой дыхания, и в обеих подгруппах



Hypofractionation in breast RT: Introduction

	Free breathing		Breath hold	
	3D-CRT	IMRT	3D-CRT	IMRT
Heart V_{30Gy} (%)	2.7	0	0.5	0
Heart V_{20Gy} (%)	7.7	0.6	2.4	0.5
IL Lung V_{20Gy} (%)	16.4	5.8	6.5	5.3
IL Lung V_{10Gy} (%)	26.5	16.4	23.25	15.3
CL breast D_{mean} (Gy)	0.29	3.7	0.62	2.3

b

Рис. 7. Данные исследования Ph. Poortmans на примерах лечения пациенток с РМЖ с использованием режимов гипофракционирования (а), сравнение программ лечения на свободном вдохе и с задержкой дыхания, 3DCRT и IMRT (б) [9]

Fig. 7. The data of the study by Ph. Poortmans on the examples of treatment of breast cancer patients using hypofractionation (a); comparison of treatment plans on free breathing and with breath hold, 3DCRT and IMRT (b) [9]

еще проводилось сравнение программ 3DCRT и IMRT (рис. 7b). Согласно полученным данным, даже при лечении на свободном дыхании при использовании методики IMRT значения нагрузки на сердце значимо ниже в сравнении с таковыми для 3D CRT. При IMRT — V_{20} для сердца = 0,6 % в сравнении с 7,7 % при использовании технологии 3D CRT. Эта же тенденция продемонстрирована при сравнении толерантно допустимых доз на легкие: V_{20} — 5,8 % (при IMRT) в сравнении с 16,4 % (при 3D CRT).

Гипофракционированная лучевая терапия в настоящее время включена в клинические рекомендации в контексте лечения рака молочной железы после выполнения органосберегающей операции [3, 4, 10]. Продолжаются исследования изучения эффективности и безопасности применения гипофракционных режимов при других объемах оперативного вмешательства, однако в существующей литературе очень ограниченно представлены данные безопасности применения гипофракционирования у больных синхронным раком обеих молочных желез. При этом отмечается, что билатеральное облучение молочных желез может повлечь за собой превышение толерантно допустимой нагрузки на критические структуры, и есть опасения по поводу потенциальной ранней токсичности со стороны сердца и легких [11].

В 2020 г. была опубликована статья В. Narsimhulu et al, посвященная анализу дозиметрических и клинических данных у пациенток с синхронным билатеральным раком молочной железы [12]. В данном исследовании пациенткам проводилась лучевая терапия с использованием гипофракционированного режима об-

лучения — СД 40 Гр за 15 фракций в течение 3 нед — на область обеих молочных желез как «с», так и «без» регионарного облучения лимфоузлов, с применением единственной изоцентрической би-тангенциальной лучевой терапии с модуляцией интенсивности поле в поле (FIF-IMRT). Всего в исследование были включены 7 пациенток, из которых пяти пациенткам была выполнена двусторонняя модифицированная радикальная мастэктомия; двум — двусторонняя органосберегающая операция. Следует отметить, что все включенные в исследование пациентки были женщинами в постменопаузе и получали системную химиотерапию на основе препаратов антрациклинового ряда. Были оценены дозиметрические параметры планов облучения всех 7 пациенток. Были продемонстрированы низкие дозы на сердце, легкие, пищевод (рис. 8). Средняя доза на сердце (D_{mean}) составила $3,73 \pm 0,73$ Гр; V_{25} — $3,26 \pm 1,96$ %; параметр V_{20} легких находился в диапазоне $23,48 \pm 4,47$ %, а средняя доза для пищевода составляла $3,6 \pm 2,0$ Гр. Ни у одной пациентки не было выявлено ранней токсичности выше 2-ой степени. При медиане наблюдения 48 мес одна пациентка умерла из-за системного прогрессирования. Ни у одной пациентки не была зафиксирована поздняя токсичность со стороны какого-либо органа риска.

Результаты данного исследования перекликаются с опытом нашего отделения: двустороннее облучение молочных желез с использованием гипофракционированного режима и методики IMRT технически осуществимо, с ожидаемой минимальной ранней токсичностью. IMRT может быть методикой выбора в

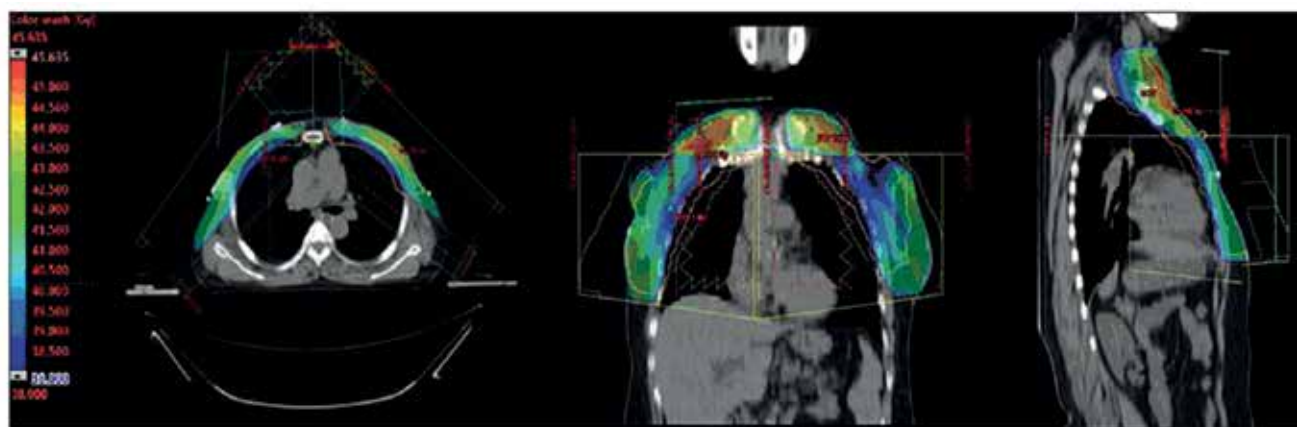


Рис. 8. Данные дозового распределения [12]

Fig. 8. The data of dose contribution [12]

случае синхронного рака молочных желез, причём как в случае проведения лучевой терапии после радикальной мастэктомии, так и при сохранных молочных железах.

Заключение

Не вызывает сомнения, что основным методом в комбинированном лечении больных первично-диссеминированным раком молочной железы является системная терапия. Однако, в настоящее время активно исследуются возможности и роли локальных методов лечения, в частности лучевая терапия. В случае, когда необходимо облучение нестандартных объемов, например, при билатеральном поражении молочных желез, целесообразно рассмотреть применение технологии IMRT с целью создания гомогенного дозового распределения и снижения нагрузки на органы риска. А проведение лечения под контролем дыхательных движений помогает создать статичную мишень и дополнительно уменьшить дозу на органы риска, что убедительно продемонстрировано на примере приведенного нами клинического случая.

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) Moscow. 2021 (In Russian)].
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. [State of Cancer Care in Russia in 2021 ed. by AD Kaprin, VV Starin, AO Shakhzadova. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 239 p. (In Russian)].
- Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Jun;20(6):691-722. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0030.
- Клинические рекомендации АОР по лечению рака молочной железы, 2021 г. [AOR clinical guideline of breast cancer treatment, 2021. (In Russian)].
- Pons-Tostivint E, Alouani E, Kirova Y, et al. Is there a role for locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer in the era of tailored therapies?: Evidences, unresolved questions and a practical algorithm. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jan;157:103146. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103146.
- Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann Surg Oncol. 2006;13(6):776-82. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.033
- Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, et al. Radiation therapy to the primary tumor for de novo metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis. Radiother Oncol. 2020 Apr;145:109-16. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.12.019.
- Le Scodan R, Stevens D, Brain E, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. J Clin Oncol. 2009 Mar 20;27(9):1375-81. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5396.
- Poortmans PM. Гипофракционированные режимы лучевой терапии у больных раком молочной железы: современные тренды. Материалы Форума «Russco, Рак молочной железы», 2021. [Poortmans PM. Hypofractionated radiation therapy regimens in breast cancer patients: current trends. Proceedings of the Russco Forum, Breast Cancer, 2021].
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1194-220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.
- Xie Y, Bourgeois D, Guo B, Zhang R. Postmastectomy radiotherapy for left-sided breast cancer patients: Comparison of advanced techniques. Med Dosim. 2020 Spring;45(1):34-40. DOI: 10.1016/j.meddos.2019.04.005.
- Narasimhulu BC, Valiyaveetil D, Joseph D, et al. Synchronous bilateral breast cancer patients treated with hypofractionated bilateral breast irradiation: A dosimetric and clinical study. J Cancer Res Ther. 2020 Oct-Dec;16(6):1309-13. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_241_20.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patient signed informed consent to participate in the study.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Глебовская Валерия Владимировна — д.м.н., с.н.с., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Сведения об остальных авторах статьи

Тимошкина Екатерина Валерьевна — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Трофимова Оксана Петровна — д.м.н., в.н.с., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Черных Марина Васильевна — к.м.н., заведующий отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Крылова Татьяна Алексеевна — руководитель блока клинической дозиметрии отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Борисова Татьяна Николаевна — к.м.н., врач-радиотерапевт, с.н.с. отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Назаренко Алексей Витальевич — к.м.н., врач-радиотерапевт, старший научный сотрудник отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Алиева Севил Багатуровна — д.м.н., в.н.с., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Романов Денис Сергеевич — к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующий отделением «ЦКБ РЖД-Медицина».

Ганьшина Инна Петровна — к.м.н., в.н.с. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

CLINICAL CASES

The Choice of Radiation Therapy Technology for Synchronous Primary Disseminated Breast Cancer. Clinical Case

V.V. Glebovskaya¹, E.V. Timoshkina¹, O.P. Trofimova¹, M.V. Chernykh¹, T.A. Krylova¹, T.N. Borisova², A.V. Nazarenko², S.B. Alieva¹, D.S. Romanov³, I.P. Ganyshina¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 1154788.

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86 Enthusiasts Shosse, Moscow, Russia, 111123.

³ Central Clinical Hospital Russian Railways-Medicine; 2c4 st. Buda, Moscow, Russia 121128.

Abstract

Radiation therapy of the primary tumor can be a stage of treatment of patients with initial IV stage breast cancer, being delivered out not only in purpose of decreasing symptom's severity, but with an increase of progression-free survival.

Modern technologies of radiation therapy, including intensity-modulated radiotherapy and radiation therapy with deep inspiration under the control of breathing (Respiratory Gating), can significantly reduce dose to risk organs and ensure a homogeneous isodose distribution in the irradiated area, which is especially important in patients receiving systemic treatment, which in itself has clinically significant cardio- and pulmonotoxicity.

The presented clinical case demonstrates the possibility of dose reduction to organs at risk with usage of modern technologies of conformal radiation therapy.

Key words: IMRT, bilateral breast cancer, respiratory gating, hypofractionation

For citation: Glebovskaya VV, Timoshkina EV, Trofimova OP, Chernykh MV, Krylova TA, Borisova TN, Nazarenko AV, Alieva SB, Romanov DS, Ganyshina IP. The Choice of Radiation Therapy Technology for Synchronous Primary Disseminated Breast Cancer. Clinical Case. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(2):85-94. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-2-85-94

Information about the authors:

Glebovskaya Valeria <https://orcid.org/0000-0002-8062-570X>

Timoshkina Ekaterina <https://orcid.org/0000-0003-0504-1488>

Trofimova Oksana <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>

Chernykh Marina <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

Nazarenko Aleksey <https://orcid.org/0000-0003-3738-1129>

Borisova Tatyana <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>

Alieva Sevil <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Romanov Denis <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>

Ganyshina Inna <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>