

Шепотін І. Б.,
Зотов О. С.,
Жежерун М. О.

РОЛЬ ТА МІСЦЕ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Резюме. Проведено огляд літератури та аналіз досліджень щодо застосування інтраопераційної променевої терапії (ІОПТ) при раку молочної залози. Отримані результати свідчать, що показники виживаності і тривалості безрецидивного періоду при застосуванні ІОПТ не гірші за такі, як при далекодистанційній гамма терапії, проте ІОПТ має низку переваг (косметичний ефект, економічна доцільність). Застосування інтраопераційної променевої терапії потребує подальших досліджень.

Ключові слова: інтраопераційна променева терапія, контактна рентгенотерапія, електронна променева терапія, рак молочної залози.

У 2010 році за даними Національного канцер-реєстру України зареєстровано 16165 випадків злоякісних новоутворень молочної залози. З числа тих, хто захворів вперше, 75,6% мали стадію I–II [8]. Удосконалення основних методів лікування раку на I–II стадіях сьогодні є одним з пріоритетних завдань сучасної онкології. У цьому аспекті актуальним є дослідження методу інтраопераційного променевого лікування, застосування якого може бути доцільним на ранніх стадіях раку молочної залози (РМЖ).

Інтраопераційна променева терапія (ІОПТ) – технологія променевого лікування, що полягає у підведенні одноразової дози іонізуючого випромінювання безпосередньо під час хірургічної операції на ложе видаленої пухлини, а також на зони найбільш ймовірного розвитку рецидивів.

Перша спроба застосування ІОПТ була описана в 1915 році: у відкритій операційній рані було опромінено рентгенівськими променями неоперабельні пухлини шлунку та товстої кишки, після чого ця техніка мала невелику популярність як метод паліативного лікування у випадках неоперабельних пухлин. У 30-х рр. було розроблено технічне обладнання для контактної рентгенотерапії з потужністю 50–100 кВ. Проте дуже низька проникаюча здатність тогочасної техніки переш-

коджала розповсюдженню ІОПТ. Новий етап застосування ІОПТ розпочався з публікацій японських авторів М.Абе та М. Такахаши, які оприлюднили інформацію про лікування 727 пацієнтів (1964–1981 рр.). В своїх роботах вони зазначили, що ІОПТ дає позитивні результати для місцевого контролю росту пухлин [9]. Роботи того часу розглядали єдиний варіант ІОПТ – у каньйоні прискорювача. Для цього під час хірургічного втручання необхідно організувати переміщення пацієнта з операційної під наркозом при збереженні стерильності, що було складною організаційною задачею і суттєво перешкоджало розвитку даного методу.

Нові технології на початку 90-х рр. дозволили проводити опромінення безпосередньо в операційній і проблема щодо переміщення пацієнта була ліквідована. Останні розробки у цій галузі дозволяють встановлювати апарати для опромінення у стандартній операційній, оскільки вони не потребують спеціального радіаційного захисту [5]. Хоча ця технологія є більш перспективною, обидва варіанти (опромінення в каньйоні прискорювача та безпосередньо в операційній) використовуються дотепер.

Застосування ІОПТ швидко розповсюджується. Сьогодні більше 150 медичних закладів по

всьому світу активно використовують цю методику, зареєстровано більше 700 публікацій за останні 10 років [17]. На кінець 2009 р. налічується близько 57 програм, в яких пацієнти можуть отримати експериментальний метод ІОПТ. В Зальцбурзі (Австрія) в такій програмі протягом 1998–2009 рр. прийняли участь 1840 пацієнтів, з них 1630 – з раннім РМЖ.

Основними цілями ІОПТ є збільшення аблястики оперативних втручань, зменшення кількості рецидивів, збільшення показників загальної виживаності пацієнтів [3]. Найголовнішою перевагою ІОПТ є підведення високої дози до ложа видаленої пухлини з одночасною мінімізацією опромінення сусідніх тканин. Застосування цього методу змушує переглянути оптимальні межі дозування та розподілу цієї дози, оскільки біологічна ефективність разової дози при ІОПТ є еквівалентною ефективності від дози при далеко дистанційній гама-терапії (ДГТ) у 1,5–2,5 рази вищої. Для розрахунку дозування при ІОПТ застосовують лінійно-квадратичну модель, модель "час–доза–фракціонування", та мультитаргетну модель клітинної виживаності. Для порівняння ІОПТ та стандартного фракціонування (по 2 Гр) можна застосувати формулу (за лінійно-квадратичною моделлю):

$$D''_{IOPT} = (1/2)((\alpha/\beta)^2 + 4D''_{2Gy}[\alpha/\beta + 2])^{1/2} \cdot 0,5 - \alpha/\beta,$$

де D – сумарна доза, та α/β – параметри моделі. Відношення є характерним для кожного типу тканин (нормальної тканини чи пухлини) [15].

Важливим також є те, що при застосуванні ІОПТ є можливість доставки радіосенсибілізуючих препаратів прямо на місце опромінення, що дає поштовх для наступних досліджень.

Існує декілька варіантів застосування ІОПТ: застосування ІОПТ як єдиного методу променевого лікування або поєднання ІОПТ та ДГТ. Поєднання ІОПТ та ДГТ можливе у двох варіантах: ІОПТ після перерви (приблизно 2 тижні) доповнюється ДГТ, або спочатку проводять передопераційну ДГТ, після якої відбувається операція з використанням ІОПТ.

ІОПТ застосовується при комбінованому лікуванні таких злоякісних новоутворень, як РМЗ, рак шлунку, легень, ободової та прямої кишки [1], стравоходу, підшлункової залози, рак матки, рак шийки матки [7], пухлини опорно-рухового апарату. Також є дані про використання даного методу при пухлинах щитовидної залози, навколоносових пазух тощо [2] (рис. 2). Обґрунту-

ванням для застосування ІОПТ є наступні фактори: по-перше, операція не дає необхідний рівень місцевого контролю, по-друге, доза при ДГТ перевищує толерантну для шкіри, по-третє, ІОПТ сама по собі або з подальшою ДГТ дає кращі результати у співвідношенні "лікування - ускладнення" ніж лише окремо ДГТ. Використання ІОПТ є доцільним лише за відсутності віддалених метастазів.

Застосування ІОПТ для лікування РМЖ є одним з провідних напрямлень цього методу на сьогодні, проте використання методу, згідно проведених досліджень, має значні обмеження: вік хворих старше 40 років, наявність одного вогнища розміром не більше 2,5 см, "чисті" краї резекції, гістологічна форма - протокова аденокарцинома, без ураження лімфатичних вузлів.

Стандарти лікування раку молочної залози (РМЖ) на ранніх стадіях (T1–2N0M0) при виконанні органозберігаючого хірургічного втручання включають застосування ад'ювантної променевої терапії (СОД 50 Гр на всю молочну залозу та 10–20 Гр - місцеве опромінення ложа видаленої пухлини ("буст"). Тривалість курсу в середньому складає 5 тижнів [21]. ІОПТ як альтернативний метод променевого лікування дозволяє скоротити курс в середньому на 2–3 тижні або взагалі уникнути післяопераційного опромінення.

Процедура ІОПТ складається з декількох етапів: підготовка, калібровка апарату, підбір аплікаторів. Остаточне рішення про проведення ІОПТ приймається безпосередньо після видалення пухлини, гемостазу та вивчення операційного поля. Гемостаз є вкрай важливим моментом, оскільки скупчення рідини під час опромінення може суттєво зменшити дозу опромінення та негативно вплинути на кінцевий результат. Після видалення пухлини визначається порожнина, що опромінюється, при терміновому гістологічному дослідженні вивчаються краї резекції, сторожовий лімфатичний вузол. Опромінення ложа видаленої пухлини та шляхів лімфовідтоку проводиться у дозі 10–20 Гр. Під час опромінення персонал має залишити операційну, спостереження ведеться за допомогою відеонагляду (при контактній рентгенотерапії допускається знаходження персоналу за рентгенівською ширмою). Для захисту здорових тканин використовують вольфрамівану резину, а також додаткове екранування алюмінієвими пластинками товщиною 7 мм, які знижують променеве навантаження на 96%.

Залежно від типу опромінення виділяють такі види ІОПТ: електронне випромінювання за допо-

могою лінійних прискорювачів, радіонуклідне випромінювання (брахітерапія), та контактну рентгенотерапію (табл. 1).

Перевагою радіонуклідного методу є його можливість застосування у важкодоступних місцях, на нерівних анатомічних поверхнях, де стандартні аплікатори не можуть точно опромінити необхідну ділянку (тазова порожнина, грудна порожнина). У всіх інших аспектах (рівень захисту, загальний час процедури тощо) цей метод не має особливих переваг, тому застосування його при лікуванні РМЖ є менш доцільним.

Метод контактної рентгенотерапії є більш зручним за рахунок того, що не потребує спеціального захисту [рис.3]. Під час опромінення радіаційний фон не перевищує норму поза межами операційної. Використовують низьковольтні апарати Intrabeam та XoftAxxent [рис.4]. Основні дослідження, що зроблені по даній методиці, стосуються саме Intrabeam (табл. 2). Потрібно також зауважити, що результати дослідження щодо одного апарату не можуть бути застосовані для іншого, оскільки вони мають різні технічні характеристики (табл.3).

Щодо дослідження TARGIT-A необхідно зазначити, що сумарна доза опромінення з використанням ІОПТ є набагато нижчою, ніж при звичайній ДГТ з однаковим результатом. Це дослідження змушує переглянути основні принципи лікування злоякісних пухлин, що полягають не тільки в знищенні пухлинних клітин, а у зміні самого мікрооточення пухлини, яке не дозволяє їй в подальшому розвиватись.

Апарат XoftAxxent був представлений лише у 2008 році, тому клінічних випробувань фактично ще не пройшов, його використання не розповсюджене сьогодні. Перш за все його перевага полягає у більшій гнучкості аплікаторів.

Дослідження щодо косметичного ефекту при використанні контактної рентгенотерапії представлені в табл.4.

Метод електронного випромінювання є не менш розповсюдженим за контактну рентгенотерапію. При цьому використовують лінійні прискорювачі та бетатрони (Novac7, Mobetron). Основні дослідження по даному методу представлені в табл. 5.

Розроблено рекомендації по використанню ІОПТ на лінійних прискорювачах для вагітних жінок: застосування ІОПТ у першому триместрі допустиме у повній дозі (21 Гр), у 2 та 3 триместрі у дозі 12Гр з подальшою ДГТ, після 30 тижнів вагітності застосування ІОПТ не рекомендоване [13].

Відома також спроба групи авторів проводити ІОПТ до видалення пухлини [24]. Така послідовність дає можливість оцінити реакцію пухлини і здорової тканини на опромінення при вивченні біопсійного матеріалу, отриманого до і після проведення ІОПТ [4].

Групою вчених також було підраховано, що застосування ІОПТ має суттєву економічну доцільність: лише за людино-годинами ІОПТ скорочує витрати на 66% [25]

Існує також декілька спірних моментів щодо застосування ІОПТ. Перш за все, це проведення самої процедури до вивчення країв резекції та дослідження лімфатичних вузлів [4], а також невизначеність з віддаленою клінічною ефективністю, яка вивчена недостатньо в силу обмеженості часу більшості досліджень.

Підсумовуючи дані можна зробити наступні висновки:

- 1) Для пацієток старше 50 р. з РМЗ Т1-Т2N0M0, низької диференціації, ER +, HER2 + застосування ІОПТ є ефективною альтернативою ДГТ.
- 2) Якщо пацієтка з РМЗ (Т1-Т2N0M0) не підходить під дану категорію, то використання ІОПТ також можливе у поєднанні з подальшою ДГТ. В такому випадку ІОПТ скорочує курс ДГТ на 2-3 тижні.
- 3) Показники загальної виживаності, тривалості безрецидивного періоду при ІОПТ не нижче таких при ДГТ.
- 4) ІОПТ не погіршує косметичний ефект оперативного втручання.
- 5) ІОПТ має економічну доцільність.
- 6) Методика ІОПТ потребує подальших досліджень, на сьогодні не існує єдиної точки зору з приводу підбору доз та чіткого відбору пацієнтів для ІОПТ.

РОЛЬ И МЕСТО ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щепотин И. Б., Зотов А. С., Жежерун М. О.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Резюме. Проведен обзор литературы и анализ исследований применения интраоперационной лучевой терапии при раке молочной железы. Полученные результаты свидетельствуют, что показатели выживаемости и длительности безрецидивного периода при использовании интраоперационной лучевой терапии не хуже, чем при использовании дистанционной гамма-терапии, но ИОЛТ имеет ряд преимуществ (косметический эффект, экономическую целесообразность). Применение интраоперационной лучевой терапии требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: интраоперационная лучевая терапия, контактная рентгенотерапия, электронная лучевая терапия, рак молочной железы.

ROLE OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY IN COMBINED TREATMENT OF BREAST CANCER

Shchepotin I. B., Zotov O. S., Zhezherun M. O.

O. O. Bohomolets National Medical University

Abstract. A literature review and analysis of studies about application of intraoperative radiation therapy for breast cancer has been made. The results indicate that the use of intraoperative radiation therapy does not worsen survival rates and duration of recurrence-free period, cosmetic effects, and has economic benefit. Application of intraoperative radiotherapy requires further research.

Key words: intraoperative radiotherapy, contact radiotherapy, electron beam radiation therapy, breast cancer.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бердов Б.А., Евдокимов Л.В. Возможности лучевой терапии в комбинированном лечении рака ободочной кишки//Материалы VII Российской онкологической конференции.-2011.-С.50-52.
2. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии//Сибирский онкологический журнал.-2004.- №2.-С.75-84.
3. Лядов К.В., Синякин С.Ю., Крымский А.В. Первый опыт применения интраоперационной контактной рентгенотерапии установкой Intrabeam в лечении местнораспространенного колоректального рака// Zeiss.-2007.-№42.-С.1-2.
4. Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия рака молочной железы I-II стадий заболевания (обзор литературы)// Сибирский онкологический журнал.-2011.-№2.-С.79-85.
5. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. и др. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых реакций и осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей: пособие для врачей// Медицинская физика.-2005.- №28(4).-С.67-68.
6. Слонимская Е.М., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю. и др. Интраоперационная лучевая терапия в органосохраняющем раке молочной железы. Близжайшие и отдаленные результаты//Сибирский онкологический журнал.-2008.-№2.-С.78-79.
7. Тец-Арутюнянц С.В. Интраоперационная лучевая терапия у больных раком шейки матки: Дис. канд. мед. наук: Москва, 2005.-91с.
8. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. Рак в Україні 2009-2010// Бюлетень національного онкологічного реєстру України.-2011.-№12.

9. Abe M., Takahashi M. et al. Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience//International Journal of Radiation Oncology.-1981.-№7.-P.863-868.
10. Belletti B., Vaidya J., D'Andrea S. et al. Targeted Intraoperative Radiotherapy Impairs the Stimulation of Breast Cancer Cell Proliferation and Invasion Caused by Surgical//Clinical Cancer Research.-2008.-№14.-P.1-2.
11. Dickler A., Ivanova O., Francescatti Det al. Intraoperative radiation therapy in the treatment of early-stage breast cancer utilizing soft axcent electronic brachytherapy//World Journal of Surgical Oncology.-2009.-№7.-P. 1-6.
12. Elliott R., Deland M., Head J. Accelerated partial-breast irradiation with the Intraoperative radiotherapy system//Journal of Clinical Oncology.-2011.-№29.-P.45-49.
13. Galimberti V., Ciocca M., Leonardi M. et al (2009) Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose//Annals of Surgery Oncology.-2009.-№16.-P.100-105.
14. Intraoperative irradiation: techniques and results, 2th edition/ Gunderson L., Willett C., Calvo F. - New York, 2011.- 548p.
15. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition/ Halperin E.C., Perez C.A., Brady L.W. - Philadelphia,2008.-2070p.
16. Hensley F., Biggs P., Krempien R. et al. Overview of IORT activities in Europe//Radiotherapy Oncology.-2007.-№ 83(1).-P.78-83.
17. International society of intraoperative radiation therapy. 7th international conference. Available at <http://www.isiortmeeting2012.org/Index.html>
18. Keshtgar M., Williams N. R., Corica T. et al. Cosmetic outcome 1, 2, 3, and 4 years after intraoperative radiotherapy or external beam radiotherapy for early breast cancer: An objective assessment of patients from a randomized controlled trial//Journal of Clinical Oncology.-2011.-№29.-P.56-58.
19. Kraus-Tiefenbacher U., Herskind C., Bauer L. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) with low-energy x-rays for breast cancer//Journal of Clinical Oncology.-2007.-№25.-P.67-69.
20. Lemanski C., Azria D., Thezenas S. et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results// Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.-2006.-№64.-P.1410-1415.
21. National Cancer Institute of the USA. Breast cancer treatment. Available at <http://www.cancer.gov/cancer-topics/pdq/treatment/breast/healthprofessional>
22. Olilla D., Klauber-DeMore N., Tesche L. et al. Feasibility of Breast Preserving Therapy with Single Fraction In Situ Radiotherapy Delivered Intraoperatively// Annals of Surgical Oncology.-2007.-№ 14.-P.660-669.
23. Rampinelli C., Bellomi M., Ivaldi G. et al. Assessment of Pulmonary Fibrosis after Radiotherapy (RT) in Breast Conserving Surgery: Comparison between Conventional External Beam RT (EBRT) and Intraoperative RT with Electrons (ELIOT)// Technology in cancer research and treatment.-2011.-№10.-P.323-329.
24. Tiefenbacher U., Scheda A., Steil V. et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer using the Intraoperative system//Tumori.-2005.-№91.-P.339-345.
25. Tobias J., Vaidya J., Keshtgar M. et al. Reducing radiotherapy dose in early breast cancer: the concept of conformal intraoperative brachytherapy// The British Journal of Radiology.-2004.-№77.-P.279-284.
26. Vaidya J.S., Joseph D.J., Tobias J.S. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial//TheLancet.-2010.-№376.-P. 91-102.
27. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. et al. Full-Dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. Experience with 1822 cases//Breast Cancer Research and Treatment.-2010.-№124.-P.141-151.