

Серия АА

0000009

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2009/225

от «27» июля 2009 г.

«Конформная дистанционная лучевая терапия рака
молочной железы»

Разрешение выдано на имя: ФГУ «Российский научный центр
рентгенодиагностики».
(111997, Москва, Профсоюзная ул., д. 86).

Показания к использованию медицинской технологии:

Больным раком молочной железы:

- $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ стадиями заболевания после выполнения органосохраняющих операций;
- $T_{3-4}N_0M_0$ и $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ стадиями заболевания после выполнения радикальной мастэктомии;
- неоперабельными местнораспространенными формами заболевания $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ стадий.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

Декомпенсированные соматические заболевания, проявляющиеся выраженной почечной, печеночной, сердечно-сосудистой недостаточностью и аналогичными по тяжести состояниями, характеризующимися индексом Карновского ≤ 30 .

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

Острые постлучевые повреждения: Печень: противовоспалительная терапия и стимуляция регенерации тканей.

Руководитель



Н.В.Юргель

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ
РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ
(ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий»)**

117837, Москва ул. Профсоюзная д.86
тел.: (495)128-33-80; факс: (495)334-79-24
www.rncrr.ru

**КОНФОРМНАЯ ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ)**

Москва, 2009 год

АННОТАЦИЯ.

Представлена медицинская технология лучевого лечения больных раком молочной железы (РМЖ), которая может быть использована как в самостоятельном варианте, так и при комбинированном или комплексном лечении. Технология базируется на возможности выбора оптимальных вариантов ионизирующего излучения (дистанционная гамма-терапия, тормозное излучение 6 -20 Мэв, электроны 6-18 Мэв), методиках КТ-УЗИ-топометрического планирования, объемного дозиметрического планирования и верификации облучения, применении специализированных фиксирующих устройств.

Предлагаемая медицинская технология позволяет улучшить показатели местно-регионарного излечения, общей и безрецидивной выживаемости, уменьшить риск постлучевых повреждений, повысив качество жизни больных РМЖ.

Перечень врачей специалистов, которым адресована данная технология: врачи онкологи, радиологи, специалисты, занимающиеся лечением больных раком молочной железы.

Рекомендуемый уровень/масштаб использования медицинской технологии: онкологические диспансеры, специализированные онкологические больницы и областные больницы.

Разработчик медицинской технологии: ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий»

Авторы медицинской технологии: Е.В.Хмелевский – доктор медицинских наук, профессор; Г.А.Паньшин – доктор медицинских наук, профессор.

Организация на которую выдается разрешение на применение данной технологии: ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий».

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Показания к использованию медицинской технологии	5
Противопоказания к использованию медицинской технологии	5
Материально-техническое обеспечение медицинской технологии	5
Описание медицинской технологии	6
Возможные осложнения и способы их устранения	11
Эффективность использования медицинской технологии	11
Список литературы	14

ВВЕДЕНИЕ.

Сегодня среди женщин с диагностированными злокачественными новообразованиями каждая четвертая страдает раком молочной железы. При сохранении существующих темпов роста заболеваемости (1) число больных с впервые выявленным поражением этого органа составило в 2007 году 55,2 тыс. Опыт отечественных и зарубежных специалистов свидетельствует, что не менее чем 80-ти процентам этих больных на том или ином этапе лечения показана лучевая терапия. Приблизительно 65%-м от их числа облучение потребуется при лечении первичной опухоли, 35%-ов составят пациентки с отдаленными метастазами (главным образом с поражением костей и головного мозга) и еще 5% - больные с локальными или регионарными рецидивами заболевания. Таким образом, в России в 2008 г., по самым скромным подсчетам, в лучевой терапии будет нуждаться не менее 44 тыс. женщин. И эта уже сейчас пугающая величина, будет в ближайшие годы только возрастать.

Сегодня рутинным стало облучение оперированной железы после органосохраняющих операций. Эффективность постмастэктомической лучевой терапии при IIВ-IIIВ стадиях подтверждается не только в отдельных исследованиях, но и результатами метаанализов (2). Нет альтернативы радикальному облучению при неоперабельном местнораспространенном опухолевом процессе.

В то же время, близость жизненно важных органов, наряду с необходимостью подведения высоких очаговых доз к значительным объемам тканей как при органосохраняющем лечении начальных форм заболевания, так и в случае местнораспространенных опухолей делают проблему постлучевых повреждений здоровых тканей при лечении рака молочной железы чрезвычайно актуальной. Так частота наиболее опасных из них – пульмонитов и кардиальных повреждений достигает 10-15% случаев.

Однако страшен не сам факт возникновения осложнений, а их не всегда осознаваемые последствия. По подсчетам P.Lind и соавт., (3)

возникновение пульмонита аналогично потере $\frac{3}{4}$ доли легкого, что, в свою очередь, равносильно потере 15 лет жизни пациентки. Постлучевые же изменения сердечно-сосудистой системы являются причиной дополнительной кардиальной смертности 5% излеченных от рака женщин.

Повысить противоопухолевую эффективность лучевой терапии рака молочной железы, при одновременном снижении риска постлучевых повреждений позволяет совершенствование технологий облучения в направлении все большей конформности. Основная задача конформной лучевой терапии – создание максимального градиента дозы на границе "опухоль-здоровая ткань", в условиях максимальной гомогенности дозного поля в зоне опухолевого роста.

Путь решения этой задачи предусматривает возможность выбора оптимальных для данных условий типов ионизирующих излучений, использование при планировании лучевой терапии современного диагностического комплекса – КТ-УЗИ-МРТ, объемное дозиметрическое планирование облучения, применение унифицированных и индивидуальных иммобилизационных устройств и устройств, формирующих дозное поле, обязательное использование верификации программ облучения.

Представленная разработанная и успешно использованная в РНЦРР, более чем у 700 больных, технология защищена авторским свидетельством, описана в методических рекомендациях и Федеральных практических руководствах (4,5,6,7)

ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Конформная дистанционная лучевая терапия показана больным раком молочной железы:

- $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ стадиями заболевания после выполнения органосохраняющих операций;
- $T_{3-4}N_0M_0$ и $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ стадиями заболевания после выполнения радикальной мастэктомии;
- Неоперабельными местнораспространенными формами заболевания $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ стадий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Противопоказанием к конформной лучевой терапии при раке молочной железы являются:

- наличие декомпенсированных соматических заболеваний, проявляющихся выраженной почечной, печеночной, сердечно-сосудистой недостаточностью и прочими, аналогичными по тяжести состояниями, характеризующимися индексом Карновского ≤ 30 .

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ:

1. Медицинский линейный ускоритель электронов - комплекс медицинский радиотерапевтический модель Clinac производства VARIAN MEDICAL SYSTEMS International AG, Швейцария (регр. удостов. ФС№2005\1599 от 02.11. 2005г).

2. Автоматизированный гамма-терапевтический аппарат - комплекс аппаратуры автоматизированного управления "Рокус-АМ", производства Санкт-Петербург (регр. удостовер. ФС 02261121/3579-06, от 05 07 2006г).

3.Симулятор рентгено-топометрический SIMULIX, производства Nucletron B.V., Нидерланды (регистр. удостов. ФС № 2005/1589 от 31.10. 2005г)

4.Аппарат планирования радиотерапии Plato-Oncentra с принадлежностями (регистр удостов. ФС № 2005/1592 от 31 октября 2005г) – для дозиметрического планирования дистанционной лучевой терапии.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Предлучевая подготовка.

Планируя облучение больных раком молочной железы необходимо обратить внимание на следующие общие положения:

а) позиция пациентки во время всего сеанса должна оставаться неизменной, быть максимально удобной и легко воспроизводимой;

б) число смежных полей облучения должно быть минимальным, а условия их стыковки предельно простыми и надежными.

Оптимальный вариант предлучевой топометрии предполагает использование специализированного компьютерного томографа (в этом случае отпадает необходимость в рентгеновском симуляторе). Возможно использование диагностического рентгеновского томографа или рентгеновского симулятора с томографической приставкой.

В том и другом случае на процедурном столе тщательно воспроизводится требуемое положение пациентки. Обязательна компенсация отличий формы поверхностей диагностического и терапевтического столов.

Далее, с помощью фломастера и Rg-контрастных меток на коже пациентки маркируется сагиттальная ось, границы полей облучения и поперечная ось, проходящая через центр расстояния между верхней и нижней границами полей облучения пораженной железы. После совмещения сагиттальной оси тела пациентки и центральной продольной оси томографа выполняется серия томограмм выделенной области. Точка пересечения сагиттальной и поперечной осей остается базовой точкой центрации на протяжении всего курса облучения.

Оптимальным является объемное клинико-дозиметрическое планирование с использованием специализированных систем дозиметрического планирования облучения. Допускается редуцированное объемное планирование, когда топометрическая информация для разных уровней поражения суммируется на нескольких (двух-трех) наиболее информативных поперечных сканах с последующим использованием систем плоскостного дозиметрического планирования. Возможно, применение традиционных открытых тангенциальных полей, облучение с клиновидными фильтрами, а также варианты облучения с модуляцией интенсивности излучения в пучке (IMRT) с помощью компенсаторов или многолепестковых коллиматоров. При планировании дополнительного локального облучения остаточных опухолей или пораженных лимфоузлов используются методики повторной КТ- или УЗИ-топометрии, позволяющие определить размеры редуцированных мишеней и их взаиморасположение с соседними тканями и органами. Полученная таким способом информация позволяет выбрать оптимальный тип и энергию ионизирующего излучения для завершающего прецизионного воздействия.

Реализация программы облучения.

При реализации программы облучения рекомендуется использовать ряд специально разработанных приемов, способствующих повышению точности центрации, оптимизации условий стыковки смежных полей и надежной воспроизводимости укладки.

Перед началом центрации головку терапевтического аппарата, гентри и стол устанавливаем в “нулевое” положение по всем осям. (В качестве “нулевого” можно использовать любое реальное положение, согласованное между физиком и врачом-радиологом). Сагиттальную ось тела пациентки совмещаем с продольной осью аппарата, а затем базовую точку центрации - с осью терапевтического пучка, не меняя положения стола. После этого устанавливаем все параметры одного из тангенциальных полей. Головка аппарата при облучении тангенциальных полей разворачивается на 4 градуса

(каудально) по оси конвергенции, что позволяет сформировать верхнюю границу этих полей в виде плоскости.

При установке над-подключично-подмышечного поля поворот головки на 4 градуса по оси конвергенции осуществляется уже в обратном направлении (краниально). Положение продольной оси стола для этого поля изменяется на величину, равную $(h_1+h_2)/2+5\text{мм}$, где h_1 и h_2 - продольные размеры, соответственно, тангенциального и над-подключично-подмышечного поле.

Угол поворота диафрагмы при облучении всех зон остается равным нулю.

Строгое соблюдение описанных условий реализации процедуры практически исключает возникновение “холодных” и “горячих” участков в области стыковки полей, что, по понятным причинам, крайне важно именно при местнораспространенных опухолевых процессах.

Данный способ облучения имеет и ряд недостатков. Один из них - неудобство перемещения пациентки по неподвижному столу во время первичной центрации, другой - необходимость сохранения нулевого угла поворота диафрагмы. Первый недостаток не слишком обременителен, второй же становится тем существенней, чем более выражен наклон передней грудной стенки женщины к горизонтальной плоскости. С помощью специально разработанного несложного устройства, фиксирующего положение пациентки с приподнятой грудной клеткой можно устранить указанные недостатки. При отсутствии аналогичных или более совершенных фиксирующих устройств, следует воссоздавать оптимальный угол поворота диафрагмы, учитывая изменение реального положения границ тангенциальных полей в зоне стыковки.

Облучение при органсохраняющем лечении раннего рака молочной железы

Стандартная методика послеоперационной дистанционной лучевой терапии, реализуемая в указанных ситуациях, предполагает облучение оперированной железы с противолежащих тангенциальных полей с последующим локальным воздействием на ложе удаленной опухоли. Применяя традиционный режим фракционирования – 2Гр ежедневно, суммарную очаговую дозу (СОД) на весь объем железы доводят до 46-50Гр. Локальное облучение продолжают до 60-66Гр, используя, либо ту же дистанционную гамма-терапию, либо пучки высокоэнергетических электронов 6-18 Мэв.

Одноименная над-подключичная область включается в объем облучаемых тканей лишь при поражении аксиллярных лимфоузлов.

Облучение после мастэктомии при II-III стадиях рака молочной железы

Реализуя после мастэктомии стандартную послеоперационную дистанционную гамма-терапию или облучение пучками высокоэнергетических электронов при местнораспространенном раке молочной железы (все случаи III стадии, а также IIb с поражением 4 и более аксиллярных лимфоузлов), в объем облучаемых тканей включают переднюю грудную стенку на стороне операции и все зоны регионарного лимфооттока. При облучении грудной стенки предпочтение отдается электронам с энергией 6-10 Мэв, над-подключичного поля - пучкам гамма-квантов и/или электронам 15-20 Мэв, а цепочку одноименных парастернальных лимфатических узлов облучают либо одновременно с тканями грудной стенки, либо дополнительным парастернальным полем.

Лечение проводится в режиме мелкого фракционирования дозы до СОД на грудную стенку - 50 Гр, а на зоны регионарного лимфооттока - 44-50 Гр. Возможно использование расщепленного курса облучения с двух-трехнедельным интервалом после СОД - 24-26 Гр, во время которого назначается очередной курс адьювантной полихимиотерапии (ПХТ).

Самостоятельное облучение неоперабельного рака молочной железы

При радикальной лучевой терапии в облучаемый объем включаются вся пораженная молочная железа с подлежащими тканями грудной стенки, а также группы одноименных аксиллярных, парастернальных и надключичных лимфоузлов. При этом следует учитывать, что в отдельных случаях опухолевая инфильтрация может распространяться на мягкие ткани спины, переднюю брюшную стенку, вторую молочную железу.

При проведении дистанционной гамма-терапии, рекомендуется использовать трехпольную методику облучения, реализуемую при стандартном положении больной «лежа на спине» с отведенной рукой, и кистью, зафиксированной на затылке. При этом молочная железа, парастернальные и, частично, аксиллярные лимфатические узлы подвергаются воздействию с двух противолежащих, тангенциально расположенных прямоугольных полей (нижняя граница может быть модифицирована специальным «кардиальным» блоком), а над-подключично-подмышечная зона - с одного смежного, прямого фигурного поля. В случае облучения значительных объемов тканей предпочтительнее использовать комбинацию электронного и тормозного излучений энергией 6-20Мэв с различными устройствами, формирующими облучаемый объем и дозное поле.

Суммарная очаговая доза на всю пораженную железу доводится до 60-66 Гр за 30-33 ежедневных фракции по 2 Гр, с последующим локальным увеличением СОД на зону первичной опухоли до 74-80 Гр. Доза на над-подключично-подмышечную область обычно составляет 54-56 Гр, а остаточные лимфоузлы облучаются дополнительно - до 64-66 Гр после визуализации и дополнительной топографии с помощью УЗИ. Методики паллиативного облучения отличаются лишь большим разнообразием разовых очаговых доз – от 2 до 6 Гр и несколькими меньшими эквивалентными локальными СОД - как правило, не более 66-70Гр.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Острые постлучевые повреждения после конформной лучевой терапии рака молочной железы возникают лишь у 10-15% пациенток, а наиболее опасные из них - **пульмониты** не чаще, чем в 3-5% случаев, **влажные эпидермиты** - до 10-12% случаев, **выраженный фиброз мягких тканей** у 5-10 % больных после лечения операбельных опухолей и у 20-25% пациенток, подвергавшихся радикальному химио-лучевому лечению. При возникновении вышеописанных осложнений проводится противовоспалительное лечение и стимуляция регенерации тканей.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Сопоставление эффективности трех вариантов лучевой терапии, сопровождавших органосохраняющие операции (163 пациентки I-II стадий, N1- у 28%): предоперационной с СОД-28,5 Гр за 5 ежедневных фракций по 5,7 Гр, конформной дистанционной послеоперационной (с СОД 50 Гр на всю железу и дистанционным boost'ом – до 60 Гр) и аналогичной послеоперационной, но с внутритканевым облучением ложа опухоли (10 Гр на аппарате «Микроселектрон» с источником Cs-137), свидетельствует о предпочтительности конформного послеоперационного облучения.

Местное 5-ти летнее излечение было достигнуто у 95% больных, а 5-летняя выживаемость составила 92,8%. Отличного или хорошего косметического эффекта удалось достигнуть, в целом, у 75% женщин.

Конформное послеоперационное облучение в сочетании с мастэктомией типа Маддена и неoadъювантной или адъювантной ПХТ/ГТ, реализованное у более чем 200 больных, оказалось по нашим данным достоверно эффективнее однократного или крупнофракционного предоперационного воздействия и позволило добиться 83%-ной актуаральной безрецидивной 10-летней выживаемости при T2N0M0 стадии и почти 70%-ной – при T1-2N1M0 распространенности опухолевого процесса.

Прогресс в лечении больных с III стадией заболевания в последние десятилетия в наибольшей степени связан с совершенствованием системных методов противоопухолевой терапии. Однако и в этих условиях послеоперационная лучевая терапия сохраняет важнейшее значение, обеспечивая заметное повышение частоты полного излечения. Наши данные говорят о несомненном преимуществе комплексного лечения с конформной послеоперационной лучевой терапией, а оптимальной представляется ее комбинация с неoadьювантной полихимиотерапией. Безрецидивная выживаемость при использовании такой комбинации оказалась выше к 5-летнему сроку наблюдения на 10%, чем при иных вариантах комплексного лечения, составив 61%. Важно отметить, что разумное сокращение объема операции до мастэктомии типа Маддена при III стадии заболевания не приводит к достоверному ухудшению результатов комплексного лечения. Важнейшую роль в обеспечении подобного эффекта играет именно конформная послеоперационная лучевая терапия (6,7).

Наши выводы подтверждаются результатами метаанализа, проведенного Van de Steen с соавторами (2), включавшего 17237 больных из 36 различных исследований. Эти результаты однозначно свидетельствуют о 20%-ном повышении 10-летней выживаемости при использовании послеоперационного облучения. При этом авторы отмечают, что выигрыш заметнее в случае использования традиционного режима фракционирования дозы и современных кардиосберегающих (конформных) технологий облучения.

При неоперабельном местнораспространенном раке молочной железы использование описанных методик конформной радикальной лучевой терапии позволяет рассчитывать на 35-40%-ную вероятность пятилетнего излечения, если уровень подведенной к первичному очагу дозы оказался не ниже 65-70 Гр. При этом частота локального контроля достигает 75% (7)

Наши рекомендации по использованию лучевой терапии при раке молочной железы полностью соответствуют рекомендациям St Gallen 2007 гг. (8), принимаемым во многих странах в качестве мирового стандарта.

Тщательный контроль за состоянием больных раком молочной железы, подвергавшихся лучевой терапии, необходим на протяжении всей оставшейся жизни пациенток. Это связано, как с риском диссеминации опухоли (в том числе – поздней: через 20 и более лет), достаточно высокой вероятностью появления метастатического рака второй молочной железы (6-8%), а также риском поздних постлучевых изменений. Наблюдение, включающее осмотр онколога или онколога-радиолога и плановое обследование необходимо проводить не реже 1 раза в 6 мес. в течение первых 2-х лет после лечения и далее не реже 1 раза в год. Необходимо подчеркнуть, что конформная лучевая терапия в сравнении с традиционной позволяет в 2-3 раза уменьшить частоту серьезных постлучевых повреждений со стороны легких и сердца, не только снижающих качества жизни пациенток, но и приводящих к дополнительной кардиальной смертности не менее, чем у 5% излеченных женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петрова Г.В., Харченко Н.В., Грецова О.П., Старинский В.В. Основные показатели онкологической помощи населению России. // В кн. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. Под ред. В.А.Чиссова, В.В. Старинского, Г.В.Петровой. Москва, 2005, 184 с.
2. Van de Steen J., Soete G., Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link//// Radiother Oncol.-2000.-V.55.-P.263-272.
3. Lind P., Rosfors S., Wennberg B., Glas U., Bevegard S., Fornander T. Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimentional treatment planning// Radiother Oncol.-1998.-V.49.-P.245-254
4. Способ лечения рака молочной железы. // Авт. Свидетельство №1711922 (авт. В.П.Харченко, Е.В.Хмелевский, Г.А.Паньшин, В.М.Сотников)
5. Лучевая терапия неоперабельного рака молочной железы. // Методические рекомендации (авт. Е.В.Хмелевский, Г.А.Паньшин, А.А.Коконцев) - Москва.-1997.- 15С
6. В.П.Харченко, Г.А.Паньшин, Е.В.Хмелевский. Лучевая терапия при раке молочной железы. // В кн. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение, реабилитация.- Вып.4.- Москва, СТРОМ,- 2001.- С.57-98
7. Е.В.Хмелевский. Лучевая терапия первичного рака молочной железы. // В кн. Клиническая маммология. Вып.1 (под ред. В.П.Харченко, Н.И.Рожковой).- Москва, СТРОМ,- 2005.- С.173-178
8. Goldhirsch A., Wood W., Gelber R., Coates A., Thürlimann B., Senn H.-J & Panel Members. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007 //Annals of Oncology.-2007.-V.18.-P.1133-1144.

