



Russian Association of Oncological Mammology

<http://www.breastcancersociety.ru/>

[http://breastcancergroup.net /](http://breastcancergroup.net/)

<http://www.bcguidelines.ru/>



Клинические рекомендации ROOM по неоадъювантной и адъювантной терапии РМЖ. (электронная версия).

<http://www.abcguidelines.ru/> Клинические рекомендации ROOM по лечению метастатического РМЖ. (электронная версия).

## **Клинические рекомендации ROOM по паллиативной лучевой терапии метастазов в кости у больных раком молочной железы**

К.м.н. Е. А. Маслюкова

© Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения правообладателя.

## **Паллиативная лучевая терапия метастазов в кости у больных раком молочной железы**



**Елизавета Александровна Маслюкова**

*К.м.н., научный сотрудник отделения лучевой терапии онкологических заболеваний  
ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, врач-радиотерапевт.*

*Член Европейской ассоциации терапевтической радиационной онкологии (ESTRO).*

*Член Российского общества онкомаммологов*

## Совет Экспертов ROOM



**Семиглазов Владимир Федорович**

Президент ROOM

Академик РАЕН, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России,



**Манихас Георгий Моисеевич**

Вице-Президент ROOM

Академик РАЕН, д.м.н., проф. заслуженный врач РФ, член правления Ассоциации онкологов России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Совета главных врачей, правления Санкт-Петербургского отделения Российской медицинской ассоциации, главный врач СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России



**Артамонова Елена Владимировна**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



**Бесова Наталия Сергеевна**

К.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



**Божок Алла Александровна**

Д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург



**Владимиров Владимир Иванович**

Д.м.н., проф., заместитель главного врача по высокотехнологичным видам медицинской помощи ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер»



**Возный Эдуард Кузьмич**

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ГКБ № 57 г. Москвы



**Горбунова Вера Андреевна**

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Дашян Гарик Альбертович**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Демидов Сергей Михайлович**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. отделением онкомаммологии ГКБ № 40 г. Екатеринбурга, зав. кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский ГМУ»

**Захарова Наталья Александровна**

Д.м.н., доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», врач-онколог (маммолог) Онкологического центра Окружной больницы г. Ханты-Мансийска

**Зикиряходжаев Азиз Дильшодович**

Д.м.н., исполняющий обязанности руководителя отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России

**Исмагилов Артур Халитович**

Д.м.н., проф., ведущий реконструктивный хирург Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, врач онколог-маммолог отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов

**Константинова Мария Михайловна**

Д.м.н., проф., заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

**Корытова Луиза Ибрагимовна**

Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки, руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Лазарев Александр Федорович**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, зав. кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский ГМА», главный внештатный онколог Алтайского края, председатель Комитета Алтайского краевого законодательного Собрания по здравоохранению и науке

**Манихас Алексей Георгиевич**

Вице-Президент РООМ

Д.м.н., врач первой категории, хирург, онколог, зав. онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

**Манзюк Людмила Валентиновна**

Д.м.н., проф., зав. отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с дневным стационаром амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Орлова Рашида Вахидовна**

Д.м.н., проф., профессор медицинского факультета СПбГУ

**Палтуев Руслан Маликович**

Исполнительный Директор РООМ

К.м.н., заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД»,

**Переводчикова Наталья Иннокентьевна**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Пожариский Казимир Марианович**

Академик РАЕН, д.м.н., проф., научный руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Портной Сергей Михайлович**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Семиглазов Владислав Владимирович**

Д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**

К.м.н., доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Слонимская Елена Михайловна**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, руководитель отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Строяковский Даниил Львович**

К.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением МГОБ № 62

**Топузов Эльдар Эскендерович**

Д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

**Хайленко Виктор Алексеевич**

Академик РАЕН, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии Факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Чагунава Олег Леонтьевич**

К.м.н., врач-хирург, онколог-маммолог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН

**Шинкарев Сергей Алексеевич**

Д.м.н., врач онколог-хирург, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»

## Глубокоуважаемые коллеги!

Одна из первоочередных задач Российского общества онкомаммологов (РООМ) – **создать клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы (РМЖ)**, учитывая международный опыт и в то же время доступные к использованию во всех регионах Российской Федерации.

В Европе и Америке врачи опираются на клинические рекомендации, издаваемые профессиональными сообществами. Рекомендации – **это обобщенный опыт авторитетных экспертов, основанный на доказательной медицине.**

Представленные клинические рекомендации основаны на согласительных документах

- Панели экспертов Сан-Галлена 2011, 2013,
- Международного консенсуса по лечению метастатического рака молочной железы ABC 1,
- Практическом руководстве NCCN (США) 2014, ESMO 2011,
- Крупных международных рандомизированных исследованиях, проходящих при участии российских онкологических центров,
- Совета экспертов IX Международной конференции «Белые ночи 2012»,
- Совета экспертов РООМ 2013.

При этом учтены результаты анализа кумулятивной базы данных по методам лечения РМЖ

- ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»,
- СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Сейчас много говорится о необходимости введения единых стандартов лечения онкологических заболеваний.

Мы хотим, чтобы все российские специалисты были в курсе самых последних диагностических и лечебных стратегий. При этом в основе наших рекомендаций лежат методики, доступные к использованию на всей территории Российской Федерации; схемы лечения и препараты размещены в соответствии с регистрационными удостоверениями Минздрава России. Таблицы лекарственной терапии составлены с учетом биологических подтипов РМЖ, различных вариантов течения заболевания, а также принимая во внимание неодинаковую ситуацию с лекарственным обеспечением в различных регионах РФ.

Конечно, подобные материалы не могут быть прямым руководством к действию, болезнь каждой пациентки имеет свои особенности. Но они могут быть хорошим подспорьем в работе врача, стремящегося лечить пациентов согласно самым последним достижениям современной онкологии.

### **Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» (РООМ)**

Президент Общества – член-корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазов

Вице-президент Общества – член-корр. РАН, проф. Г.М. Манихас

Исполнительный директор Общества – к. м. н. Р.М. Палтуев



Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) продолжает оставаться основным методом лечения болевого синдрома и профилактики осложнений, которые могут вызвать костные метастазы.

Костные метастазы могут привести к таким осложнениям, как компрессия спинного мозга, гиперкальциемия, патологические переломы. Как правило, костные метастазы сопровождаются болевым синдромом.

Патологический перелом требует междисциплинарного подхода и совместной работы специалистов, включая рентгенологов, радиационных онкологов, медицинских онкологов, хирургов и специалистов паллиативной помощи. ЛТ обеспечивает успешное временное уменьшение боли и связана с очень немногими побочными эффектами. Дистанционная ЛТ обеспечивает уменьшение интенсивности болевого синдрома, связанного с костными метастазами, у 50–80 % пациентов, у одной трети больных удастся добиться полного купирования боли.

Существуют разные подходы к выбору режима фракционирования для паллиативной ЛТ.

Многочисленные рандомизированные и ретроспективные исследования показали одинаковые результаты при сравнении однократной фракции облучения с курсом паллиативной ЛТ для ранее не облученных костных метастазов; отмечено удобство облучения одной фракцией.

Несколько рандомизированных исследований показали эквивалентность следующих режимов облучения в целях купирования болевого синдрома:

1) 30 Гр за 10 фракций;

2) 24 Гр за 6 фракций;

3) 20 Гр за 5 фракций;

4) 8 Гр за 1 фракцию (для пациентов, ранее не подвергавшихся ЛТ костных метастазов).

Было проведено несколько клинических испытаний по сравнению разных режимов фракционирования дистанционной ЛТ для определения наиболее оптимального паллиативного лечения метастазов в кости.

Многочисленные режимы фракционирования показали некоторые различия в скорости уменьшения болевого синдрома, улучшении качества жизни, уменьшении количества наркотических анальгетиков, однако метаанализ не показал различий более чем в 1 % при использовании разных режимов фракционирования.

Частота и тяжесть побочных эффектов (особенно в слизистых) были такие же или меньше, чем те, которые имелись при режиме множественного фракционирования, они больше зависели от планирования лечения, чем от дозы за фракцию.

Когда одиночная фракция 8 Гр подходит для купирования боли и/или профилактики осложнений, ко-

торые могут возникнуть в результате метастатического поражения костей позвоночника?

Многие из исследователей не смогли найти различий, однако после однократного облучения повторная ЛТ понадобилась в 20 % случаев по сравнению с 8 % при проведении курсовой терапии.

Таким образом, однократное облучение в дозе 8 Гр показано больным, у которых повторение сеансов ЛТ проблематично; в том случае, если уже проводилась ЛТ на этот отдел позвоночника; пациентам с компрессией спинного мозга и корешковыми болями, которые ранее подвергались хирургической стабилизации.

Одно проспективное рандомизированное исследование показало, что пациенты с корешковой болью, получившие 8 Гр за одну фракцию, по сравнению с теми, кто получил 20 Гр за 5 фракций, имели меньшую частоту объективного ответа, хотя разница не была статистически значимой.

Объемы, подвергшиеся облучению, должны включать пораженные позвонки с добавлением по меньшей мере тела одного позвонка выше и ниже уровня метастатического поражения. Повреждения длинных трубчатых костей должны включать дополнительно 2 см от края проксимальнее и дистальнее рентгенологически очевидной аномалии.

### **Повторная дистанционная лучевая терапия**

Проведение повторной дистанционной ЛТ при рецидиве симптомов, связанных с костными метастазами, определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Это зависит от локализации костного метастаза и возможности подведения дополнительной дозы излучения с учетом толерантности тканей (особенно спинного мозга), попадающих в объем облучения, а также времени возникновения лучевых реакций. Проведенные исследования доказывают, что отсутствие противоболевого эффекта после первого курса ЛТ не исключает возможности паллиативной помощи после повторного лечения.

Продолжаются проспективные исследования, касающиеся возможности повторного облучения метастазов в кости позвоночника. Однако данные различных авторов расходятся в отношении эффективности и безопасности повторения ЛТ. Небольшое количество ретроспективных исследований показали, что более высокие суммарные дозы, подведенные в метастатический очаг позвоночника, могут быть безопасны и более эффективны.

Продолжается проспективное рандомизированное исследование противоболевого эффекта от проводимой повторной ЛТ больным, которым ранее проводилось облучение метастазов в кости позвоночника в различных режимах. Результаты этого исследования

смогут подтвердить или опровергнуть безопасность и эффективность повторного лечения.

### **Высокотехнологичные методы облучения**

Стереотаксическая ЛТ — это технология, которая позволяет подвести высокие дозы в метастатический очаг с крутым градиентом дозы и обойти нервные структуры, в том числе спинного мозга и конского хвоста.

Опубликованные данные об эффективности и безопасности этого метода лечения показывают, что рассматриваемые методики достаточно сложны в исполнении и не должны применяться в рутинной практике, особенно у пациентов с компрессионным спинного мозга. Стереотаксическая терапия стала инновационной методикой для лечения метастазов в позвонки. Подведение более высоких доз в костную ткань с относительным щажением спинного мозга является перспективным направлением в лечении этой патологии. Однако необходимо учитывать неоднородность прогноза у данной категории пациентов и проводить целенаправленную терапию тем больным, у которых имеются единичные метастазы в кости без поражения висцеральных органов.

Применение более конформных методик с более высокими дозами ограничивает возможность проведения повторной ЛТ для близлежащих зон, в которых со временем могут возникнуть метастазы.

Применение высококонформной ЛТ в качестве повторного курса должно ограничиться рамками клинических испытаний, так как нет достаточного количества рандомизированных исследований.

### **Комбинированное лечение метастазов в кости**

Оперативное лечение (кифо- или вертебропластика) в целях уменьшения болевого синдрома не устраняет необходимость в проведении послеоперационной дистанционной ЛТ у больных с компрессией спинного мозга.

Наиболее часто используемая доза послеоперационной дистанционной ЛТ — 30 Гр за 10 фракций. Целью ЛТ является воздействие на микрометастазы в зоне операции. Не существует каких-либо данных об использовании одной фракции облучения у послеоперационных больных. Сенсорные и моторные расстройства, дисфункцию кишечника и мочевого пузыря, связанную с компрессией спинного мозга, испытывают 2,5 % больных, имеющих метастазы в позвоночнике. Варианты терапии включают кортикостероиды, ЛТ и операции по спинальной декомпрессии. Однако для оперативного лечения должны быть отобраны больные, способные перенести оперативное вмешательство, с достаточной продолжительностью

жизни, чтобы гарантировать необходимую послеоперационную реабилитацию.

Если проведение операции у больных с компрессией спинного мозга невозможно, рекомендовано применение более длительного курса ЛТ, так как удлиняется время до прогрессирования, и локальный контроль.

Хирургическая декомпрессия со стабилизацией в сочетании с ЛТ у пациентов с метастазами в позвоночник может увеличить шансы для сохранения или восстановления подвижности по сравнению с использованием только ЛТ в правильно отобранных группах больных.

Проспективное рандомизированное исследование показало, что существует статистически значимое улучшение в сохранении подвижности (84 % против 57 %), возможности передвигаться (122 дня против 13 дней), восстановлении утраченной способности передвигаться (62 % против 19 %) и общей выживаемости (126 дней против 100 дней) при использовании хирургических методов лечения в сочетании с послеоперационной ЛТ по сравнению с проведением только ЛТ.

Отбор для хирургической декомпрессии должен осуществляться с учетом прогностических факторов, которые включают медленный темп прогрессирования неврологической симптоматики, время, когда произошла декомпрессия (до 48 ч), один уровень декомпрессии, отсутствие метастазов во внутренних органах и головном мозге, предполагаемую продолжительность жизни 3 мес и более, длительный интервал между начальной диагностикой и компрессией спинного мозга, возраст менее 65 лет.

### **Лечение мультифокальных костных метастазов с помощью системной лучевой терапии**

Системная ЛТ действует локально в местах метастатического поражения костей на глубину 0,2–3,0 мм. Хотя окружающие нормальные ткани относительно избавлены от воздействия ионизирующего излучения, системная ЛТ может вызвать миелосупрессию — потенциально серьезный побочный эффект. Стронций-89 и самарий-153 имеют различное время до достижения противоболевого эффекта, общей эффективности и токсичности. Исследования показывают, что обезболивающий эффект этих радиофармпрепаратов наступает на 2–3-й неделе и составляет 55–95 % обезболивания, полный ответ — 5–20 %, а средняя продолжительность обезболивания — 3–6 мес. Побочные эффекты могут включать в себя усиление болей в 10–40 % случаев, а также миелосупрессию к 6–7-й неделе после лечения.

Рандомизированное исследование не показало никаких существенных различий в частоте ответа или побочных эффектов при использовании стронция-89 или самария-153 у пациенток с раком молочной

ной железы для лечения множественных костных метастазов с болевым синдромом.

Использование системной радиотерапии совместно с бисфосфонатами показало многообещающие результаты и в настоящее время изучается в большом проспективном исследовании.

Использование бисфосфонатов не отменяет потребности в дистанционной ЛТ у пациентов с болевым синдромом. Несколько проспективных исследований показывают, что одновременное использование дистанционной радиотерапии и бисфосфонатов улучшает паллиативное лечение, уменьшает боль и способствует повторному окостенению поврежденной костной ткани. Однако требуются дополнительные исследования для определения оптимального фракционирования при дистанционной ЛТ, дозы и длительности применения бисфосфонатов.

Использование бисфосфонатов у пациенток с костными метастазами увеличилось в последнее десятилетие, их использование позволило снизить уровень болевого синдрома и уменьшить количество патологических событий, связанных, например, с патологическим переломом, компрессией спинного мозга и гиперкальциемией. Недостатками применения бисфосфонатов являются почечная недостаточность и остеонекроз челюсти.

Дистанционная ЛТ и бисфосфонаты по механизму действия взаимно дополняют друг друга, а их профили токсичности незначительно перекрываются. Применение бисфосфонатов возможно при различном фракционировании (одна или несколько фракций) дистанционной ЛТ.

### **Заключение**

Дистанционная ЛТ была и продолжает быть основной для купирования боли при несложных метастазах в кости. Хотя различные схемы фракционирования

могут обеспечить хороший эффект паллиативного лечения, многочисленные проспективные рандомизированные исследования показали, что 8 Гр за одну фракцию, 20 Гр за 4 фракции, 24 Гр за 6 фракций или 30 Гр за 10 фракций могут обеспечить отличный контроль над болью и минимальные побочные эффекты.

Чем дольше курс ЛТ, тем ниже риск повторного обращения в той же зоне, в то время как одна фракция является более удобной для пациента и врача.

Повторная дистанционная ЛТ может быть безопасной, эффективной, она реже необходима для пациентов с короткой продолжительностью жизни.

Применение бисфосфонатов не устраняет необходимости дистанционной ЛТ при болях, вызванных костными метастазами; их сочетание может быть эффективным.

Стереотаксическая ЛТ позвонков может быть полезна для пациентов с впервые выявленным метастазом или рецидивом опухоли в позвоночнике или параспинальных областях. Стереотаксическая ЛТ должна быть показана пациентам, которые соответствуют определенным критериям включения и исключения, а также тем, которые лечатся в центрах с достаточным опытом и подготовкой врачей-радиотерапевтов.

Использование радионуклидов является наиболее подходящим в условиях, когда пациенты имеют несколько болезненных остеобластных метастазов и их анатомическое распределение больше, чем то, что было бы удобно или безопасно лечить дистанционной ЛТ.

Хирургическая декомпрессия и стабилизация в сочетании с послеоперационной ЛТ должны быть рассмотрены для отдельных пациентов с компрессией спинного мозга на одном уровне или при нестабильности позвоночника, если ожидаемая продолжительность жизни пациентов не будет слишком короткой.