

Е. И. Аболмасов, Н. М. Серегина, В. И. Котилевская, Д. А. Стрюков

Луганский областной клинический онкологический диспансер

Влияние неоадъювантной лучевой терапии крупным фракционированием на отдаленные результаты комплексного лечения рака грудной железы

В статье приведены данные ретроспективного анализа влияния неоадъювантной лучевой терапии в режиме крупного фракционирования на отдаленные результаты комплексного лечения больных раком грудной железы. Отдаленные результаты эффективности проведенного лечения оценивались по показателям трехлетней безрецидивной выживаемости. Установлено, что показатели больных, включенных в исследование, проживших без рецидива больше после предоперационной крупнофракционной лучевой терапии, чем после адъювантной лучевой терапии классическим фракционированием. Доказано, что выживаемость больных раком грудной железы II стадии после предоперационной крупнофракционной лучевой терапии выше, чем после только адъювантной лучевой терапии. Сделан вывод, что методом выбора лечения больных раком грудной железы II стадии является неоадъювантная лучевая терапия в режиме крупного фракционирования с последующей радикальной операцией.

Ключевые слова: рак грудной железы, облучение, фракционирование.

У статті наведено дані ретроспективного аналізу впливу неоад'ювантної променевої терапії в режимі великого фракціонування на віддалені результати комплексного лікування хворих на рак грудної залози. Віддалені результати ефективності проведенного лікування оцінювалися за показниками трирічної безрецидивної виживаності. Установлено, що показники хворих, включених у дослідження, які прожили без рецидиву більше після передопераційної крупнофракційної променевої терапії, ніж після ад'ювантної променевої терапії класичним фракціонуванням. Доведено, що виживаність хворих на рак грудної залози II стадії після передопераційної крупнофракційної променевої терапії вище, ніж після тільки ад'ювантної променевої терапії. Зроблено висновок, що методом вибору лікування хворих на рак грудної залози II стадії є неоад'ювантною променевою терапією в режимі великого фракціонування з подальшою радикальною операцією.

Ключові слова: рак грудної залози, випромінювання, фракціонування.

Influence of neoadjuvant radiation therapy by large dose fractionation on distant results of multimodality therapy for breast cancer

The article presents a retrospective analysis of the impact of neoadjuvant radiotherapy in large fractions mode to remote results of treatment of patients with breast cancer. Long-term results of the effectiveness of the treatment were assessed in terms of the three-year disease-free survival. Found that the performance of patients included in the study lived longer without recurrence after preoperative radiotherapy in large fractions mode than after adjuvant radiotherapy by classic fractionation. It is proved that the survival of breast cancer patients stage II after preoperative radiotherapy in large fractions mode higher than after only adjuvant radiotherapy. Concluded that the method of choice for the treatment of patients with breast cancer is stage II is neoadjuvant radiotherapy mode large fractions followed by radical surgery.

Keywords: breast cancer, radiation, fractionation.

Рак грудной железы (РГЖ) занимает одно из первых мест среди злокачественных опухолей у женщин. Заболеваемость и смертность от РМЖ в последнее десятилетие продолжают возрастать во всех странах мира. В экономически развитых странах с начала 80-х гг. XX века РМЖ стал у женщин наиболее частой формой онкологической патологии, в связи с чем диагностика и лечение данного заболевания являются важнейшей социальной и медицинской задачей. В Украине, как и в большинстве стран Европы и Северной Америки, заболеваемость раком грудной железы неуклонно растет. С 1985 г. в структуре онкологической заболеваемости Украины раку этой локализации принадлежит 1 место. За последние 10 лет заболеваемость раком грудной железы увеличилась почти вдвое и составляет 57,4 случая на 100 тыс. населения. При этом статистика 2000-х гг., наряду с дальнейшим ростом заболеваемости, подтверждает стабилизацию смертности от рака грудной железы. Согласно опубликованным статистическим данным,

в Украине каждые 35–40 минут обнаруживается новый случай РМЖ [1, 7].

Как известно, рак грудной железы — гетерогенное заболевание с различными вариантами клинического течения опухолевого процесса. В связи с этим возникает необходимость выбора тактики лечения с учетом не только стадии заболевания, но и основных прогностических факторов. К настоящему времени накоплено значительное количество данных о методах лечения больных РМЖ; только вариантов такого лечения предложено около 60000 [2, 5, 6, 8, 11].

Лечение РМЖ на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого компонентов, а также проведение системной цитостатической и эндокринной терапии. Основным методом, по общему мнению, является хирургический. Применение лучевой терапии для лечения РМЖ имеет почти 100-летнюю историю. Первая публикация, посвященная результатам использования предоперационной лучевой терапии (ПЛАТ) для лечения РМЖ, датирована 1925 г. Однако

техническое несовершенство и малая обеспеченность рентгенотерапевтическими аппаратами лечебных учреждений в первой половине XX века существенно ограничивали широкое использование лучевой терапии для лечения онкологических заболеваний в целом и РГЖ в частности. Начиная с 60-х гг. наряду с классической схемой фракционирования для проведения ПЛТ начинают использовать крупнофракционное облучение (разовая доза 4–6 Гр. в течение 3–5 дней) с коротким временным интервалом между последним сеансом лучевой терапии и оперативным вмешательством [3, 6, 9, 10].

В настоящее время в качестве предоперационного лечения используется два метода: неоадьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) и неоадьювантная лучевая терапия (НАЛТ), причем большинство авторов считают целесообразным проводить последнюю в режиме крупного фракционирования. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Преимуществом ЛТ в режиме крупного фракционирования является то, что повреждаются все клетки как первичной опухоли, так и метастазов в регионарных лимфатических узлах, что снижает процент гематогенного метастазирования. Лечение длится в течение 1–5 дней и не задерживает срок проведения оперативного вмешательства. Недостатком является локально-регионарное действие, при котором опухолевые клетки, циркулирующие в крови, и отдаленные микрометастазы остаются вне зоны воздействия. Все это указывает на необходимость исследований по улучшению качества лечения пациенток с диагнозом РМЖ [4, 12, 13].

Представленный анализ вопроса позволил сформулировать цель данного исследования: ретроспективный анализ влияния НАЛТ в режиме крупного фракционирования на отдаленные результаты комплексного лечения больных РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 784 больных РМЖ II-A и II-B стадии в возрасте 24–86 лет, которые проходили лечение в Луганском областном клиническом онкологическом диспансере на базе маммологического отделения и отделения лучевой терапии № 1 в 2005–2010 гг. Все больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили пациенты, которые получали НАЛТ в предоперационном периоде; 2 группу составили больные, которые получали только послеоперационный курс лучевой терапии.

НАЛТ проводили на базе отделения лучевой терапии № 1 Луганского областного клинического онкологического диспансера в режиме крупного фракционирования. Использовалась следующая методика: облучение грудной железой с двух тангенциальных полей разовой очаговой дозой (РОД) 5,4 Гр. В течение 5 дней подводилась суммарная очаговая доза (СОД) 27,0 Гр. (эквивалент 40,0 Гр.), на подмышечные лимфатические узлы — по 4,5 Гр. в течение 5 дней подводилась СОД — 22,5 Гр. (эквивалент 34,0 Гр.). Больные, получавшие ЛТ в режиме крупного фракционирования, были оперированы не позднее чем через 24 часа после окончания предоперационного облучения. Всем больным проведено хирургическое лечение в объеме

радикальной мастэктомии по Маддену. Затем этим же больным проводилась послеоперационная лучевая терапия в режиме классического фракционирования РОД 2,0 Гр. до СОД 40,0 Гр на шейно-надключичную и парастернальную области, в зависимости от локализации опухолевого процесса.

Больным, не получавшим лучевую терапию в предоперационном периоде, проводилась традиционная послеоперационная лучевая терапия классическим фракционированием на послеоперационный рубец и зоны регионарного метастазирования.

Отдаленные результаты эффективности проведенного лечения оценивались по показателям трехлетней безрецидивной выживаемости.

Цифровой материал результатов исследования подвергался статистической обработке на персональном компьютере с использованием стандартной программы вариационной статистики Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования представлены в табл. 1, 2 и 3.

Из представленных данных видно, что количество рецидивов у больных, получивших лучевую терапию в предоперационном этапе в течение первого года, колеблется от 2 до 8 %, в течение 3-го года составила — 2 %. За весь период наблюдения: количество рецидивов на первом году — 11 случаев, что составляет 9,2 %. В течение 3-го года — 1 случай (0,9 %). Показатели безрецидивного периода у больных, получивших лучевую терапию только в послеоперационном периоде, соответственно составили в 1-летний период — от 2,8 до 8,4 %, на 3-м году — составили от 2,1 до 12,3 %. За весь период наблюдения: в течение первых 12 месяцев — 13 случаев (10,8 %), на третьем году — 14 (12,1 %).

При анализе полученных данных, обращает на себя внимание тот факт, что показатели смертности пациенток с РМЖ II стадии в течение первых 12 месяцев у больных, получивших НАЛТ, составили от 2,1 до 6,3 %, получивших АЛТ 4,1 до 8,2 %; в течение 3-го года соответственно составила: получивших НАЛТ — 2,0 %, получивших только АЛТ — от 3,0 до 8,2 %. За весь период наблюдения: при проведении НАЛТ — в течение первых 12 месяцев — 9 случаев (7,5 %), в течение 3-го года — 2 (1,7 %) случаев смерти. При проведении АЛТ — в течение первых 12 месяцев — 14 случаев (11,7 %), в течение 3-го года — 16 (13,8 %) случаев смерти.

ВЫВОДЫ

Учитывая показатели больных, включенных в исследование, мы установили, что количество рецидивов меньше после предоперационной крупнофракционной ЛТ, чем после АЛТ: 9,2 % против 10,8 % на первом году, 0,9 % против 12,1 % на третьем году наблюдения. Также нами установлено, что число умерших больных РМЖ II стадии после предоперационной крупнофракционной ЛТ меньше, чем после только АЛТ: 7,5 % против 11,7 % на первом году, 1,7 % против 13,8 % — на третьем году наблюдения.

Для достижения максимально возможных успехов в отношении увеличения выживаемости необходимо стремиться к максимальному контролю над опухолью. Целью коротких курсов лучевой терапии является уничтожение или повреждение наиболее злокачественных клеток, находящихся на периферии опухоли и являющихся причиной местных рецидивов вследствие их рассеивания в операционной ране и отдаленных метастазов из-за постоянной травмы новообразования в ходе операции. Таким образом, предоперационная лучевая терапия улучшает условия абластики при хирургическом лечении и эффективность ее не вызывает сомнений, что доказано в многочисленных клинических исследованиях.

Таблица 1

Распределение больных исследуемых групп в зависимости от стадии

Год	2005			2006			2007		
	Общ.	НАЛТ	АЛТ	Общ.	НАЛТ	АЛТ	Общ.	НАЛТ	АЛТ
II-A	85	46	35	100	22	65	80	33	50
II-B	47	19	26	61	19	38	58	29	25
Год	2008			2009			2010		
	Общ.	НАЛТ	АЛТ	Общ.	НАЛТ	АЛТ	Общ.	НАЛТ	АЛТ
II-A	70	11	53	61	8	52	67	7	47
II-B	50	18	27	54	18	35	49	12	32

Разумеется, авторы настоящего исследования прекрасно осознают, что полученные результаты нельзя воспринимать как окончательное доказательство. Наиболее разумным представляется рассматривать полученную информацию как некую отправную точку для дальнейших углубленных исследований, направленных на улучшение качества лечения пациенток с диагнозом РМЖ.

ВЫВОДЫ

Обобщение полученных результатов позволяет утверждать, что методом выбора лечения больных РМЖ II стадии является неоадьювантная лучевая терапия в режиме крупного фракционирования с последующей радикальной операцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голдобенко Г. В.* Предоперационная лучевая терапия операбельных форм злокачественных новообразований: клинично-экспериментальное исследование: дисс. ... д-р мед. наук / Г. В. Голдобенко. — Обнинск, 1980. — 305 с.
2. *Джон Х.* Физика радиологии. — М.: Атомиздат, 1965. — 348 с.
3. *Лиденбратен А. Д., Ляс Ф. М.* Медицинская радиология: учебн. для студентов медицинских вузов. — М.: Медицина, 1986. — 368 с.
4. Лучевая терапия злокачественных опухолей: руководство для врачей / Е. С. Киселева, Г. В. Голдобенко, С. В. Канаев / под. ред. Е. С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — 464 с.
5. Лучевая терапия с помощью излучения высоких энергий / под. ред. И. Беккера, Г. Шуберта, пер. с нем. — М.: Медицина, 1964.
6. Физические основы лучевой терапии и радиобиологии / М. Тюбиана, Ж. Дютрекс, А. Дютрекс, П. Жоке, пер. с фр. К. Д. Калантарова; под общ. ред. Г. А. Зедгенидзе. — М.: Медицина, 1969.
7. *Черниченко В. А.* Интенсивный метод облучения онкологических больных в предоперационном периоде: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / В. А. Черниченко. — К., 1975.
8. *Чиссов В. И.* Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: руководство для врачей. — М.: Медицина, 1989.
9. *Kohler A. K.* Hnische Erfahrungen mit der Pendelbestrahlung von Geschwülsten / A. K. Kohler // Strahlentherapie. — 1950. — № 81. — С. 315–324.
10. *Lee B. J.* Pre-operative and post-operative X-ray treatment / B. J. Lee, N. E. Herendeen. — 1925. — Vol. 32. — P. 404.
11. *Nakajama K.* Preoperative irradiation in the treatment of patients with carcinoma of the oesophagus and some other sites / K. Nakajama // Clinical Radiology. — 1964. — № 15. — P. 232–241.
12. *Powers W.* Biologic Basis of preoperative radiation treatment / W. Powers, L. Palmer // American Journal of Roentgenology. — 1968. — № 102 (1). — P. 176–192.
13. *Zuppinger A.* Fraherfahrungen mit dem 31 Mev Betatron / A. Zuppinger, G. Frank, H. Renfer [et al.] // Strahlentherapie. — 1957. — № 102 (3). — P. 407–418.

Таблица 2

Количество рецидивов у больных со II стадией РМЖ

Год лечения	Метод ЛТ	В течение 1-го года				В течение 2-го года				В течение 3-го года				ИТОГО	
		II-A		II-B		II-A		II-B		II-A		II-B		Общ.	%
		Общ.	%	Общ.	%	Общ.	%	Общ.	%	Общ.	%				
2008	НАЛТ	3	4,3	4	8,0	1	1,4	2	4,0	-	-	1	2,0	11	9,2
	АЛТ	4	5,7	-	-	2	2,8	2	4,0	3	8,4	2	4,0	13	10,8
2009	НАЛТ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	АЛТ	5	8,2	-	-	3	4,9	1	1,9	1	1,6	3	5,6	13	11,3
2010	НАЛТ	-	-	1	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,9
	АЛТ	2	3,0	6	12,3	3	4,5	1	2,1	3	4,5	1	2,1	14	12,1

Таблица 3

Умершие больные со II стадией РМЖ, получавших лучевую терапию

Год лечения	Метод ЛТ	В течение 1-го года				В течение 2-го года				В течение 3-го года				ИТОГО	
		II-A		II-B		II-A		II-B		II-A		II-B		Общ.	%
		Общ.	%	Общ.	%	Общ.	%	Общ.	%	Общ.	%				
2008	НАЛТ	-	-	1	2,1	1	1,4	3	6,3	-	-	4	4,2	9	7,5
	АЛТ	4	8,2	-	-	2	4,1	2	4,1	3	6,1	3	6,1	14	11,7
2009	НАЛТ	-	-	4	7,4	-	-	1	1,6	-	-	1	1,6	6	5,2
	АЛТ	4	6,6	2	3,7	5	8,2	3	5,6	6	9,8	4	7,4	24	20,8
2010	НАЛТ	-	-	1	2,0	-	-	1	2,0	-	-	-	-	2	1,7
	АЛТ	2	3,0	4	8,2	3	4,5	3	6,1	3	4,5	1	2,0	16	13,8