

Результаты применения неоадьювантной лучевой терапии для лечения больных с I стадией рака молочной железы

**И.Б. Щепотин, А.С. Зотов,
Р.В. Любота, Н.Ф. Аникусько,
И.И. Любота, А.М. Нейман**

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца; Киевский городской клинический онкологический центр

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женского населения. По данным Национального канцер-регистра Украины стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ в 2009 году составляет 60,5 случаев на 100 тыс. женского населения. Заболеваемость злокачественными новообразованиями молочных желез постоянно увеличивается, тем не менее, благодаря достигнутым успехам в лечении, смертность от них имеет тенденцию к уменьшению [1].

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения РМЖ. Ее эффективность в адьювантном режиме доказана в многочисленных исследованиях [8]. Существует ограниченное количество исследований, посвященных оценке эффективности применения лучевой терапии для лечения РМЖ до хирургического вмешательства. Основной задачей неоадьювантной лучевой терапии (НЛТ) является повышение резектабельности опухоли и создание неблагоприятных условий для имплантации и роста клеток опухоли во время хирургического вмешательства. Первая публикация, посвященная результатам использования НЛТ для лечения РМЖ, датирована 1925 г. [10]. Однако техническое несовершенство и малая обеспеченность рентгенотерапевтическими аппаратами лечебных учреждений в первой половине XX века существенно ограничивали широкое использование ЛТ для лечения онкологических заболеваний в целом и РМЖ, в частности. Тем не менее, к 60-м годам прошлого века были накоплены данные, свидетельствующие о положительном терапевтическом эффекте применения НЛТ у больных РМЖ [9, 13]. Дальнейшие достижения в клинической дозиметрии позволили количественно учитывать поглощенную дозу и ее пространственное распределение, что

значительно улучшило условия подведения лечебных доз к опухолям внутренних органов и способствовало более широкому применению ионизирующего излучения для лечения злокачественных опухолей, как до, так и после операции, используя режим мелкого фракционирования (классический) дозы.

Начиная с 60-х годов, наряду с классической схемой фракционирования для проведения НЛТ, начинают использовать крупнофракционное облучение (разовая доза 4-6 Гр в течение 3-5 дней) с коротким интервалом между последним сеансом ЛТ и оперативным вмешательством [3, 4, 5, 11, 12]. Экспериментально было показано, что однократное облучение опухоли в дозе 13 ± 1 Гр вызывает гибель большей части ее клеток, и по биологическому эффекту она эквивалентна дозе в 24 Гр, подведенным за 5 фракций, и 40 Гр – за 22 фракции, подведенным ежедневно [2].

В последующем камнем преткновения среди сторонников НЛТ стал метод фракционирования предоперационного облучения. При мелком фракционировании облучение продолжается в течение 4-5 недель, а хирургическое вмешательство выполняют еще через 3 недели. При этом эффект лучевого воздействия, выражающийся дегенеративными изменениями, имеет место не только в опухоли, но и в окружающих ее нормальных тканях, что осложняет проведение операции и послеоперационный период. Интервал между окончанием облучения и операцией создает определенные трудности при проведении последней. Вызванные ЛТ структурные повреждения стенок кровеносных, лимфатических сосудов и соединительной ткани облученной области наиболее выражены на 4-5 неделе после завершения лечения. В этот же период времени происходит не только регрессия опухоли за счет некроза летально поврежденных клеток, но и репарация и рост сублетально поврежденных опухолевых клеток. Все это ставит под сомнение

целесообразность применения данного метода фракционирования в предоперационном периоде. Продолжительность курса предоперационной ЛТ должна быть сведена к минимуму, без уменьшения его терапевтической эффективности. Обсуждение проблемы предоперационного облучения показало, что метод мелкого фракционирования дозы перед операцией клинически не оправдан [14].

Сторонники крупнофракционного облучения ссылаются на данные, которые свидетельствуют о том, что сохранение радиобиологического эффекта при сокращении продолжительности облучения возможно за счет увеличения дозы каждой фракции [7]. Это мнение подтверждает номограмма Бернса, демонстрирующая корреляцию величины между разовой дозы и количеством фракций и свидетельствующая, что эквивалентный радиобиологический эффект при уменьшении количества фракций может быть получен при соответствующем увеличении значения каждой фракции и уменьшении суммарной дозы [6].

Цель ретроспективного исследования – определение эффективности предоперационной ЛТ с использованием методики крупного фракционирования у больных с I стадией РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включено 136 больных с I стадией РМЖ в возрасте от 27 до 78 лет (средний возраст 56 ± 2 лет), которые проходили лечение в клинике кафедры онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца на базе хирургического отделения Киевского городского клинического онкологического центра в 2005-2006 гг. Стадию заболевания классифицировали согласно Международной TNM-классификации (5-е издание, 1997 г.).

НЛТ проводили по одной из описанных ниже методик крупного фракционирования.

1-дневный курс ЛТ: 13 Гр на молочную железу с двух встречных полей без облучения зон регионарного лимфооттока.

3-дневный курс ЛТ: разовая общая доза (РОД) на молочную железу равнялась 7 Гр до суммарной общей дозы (СОД) в 21 Гр, без облучения зон регионарного лимфооттока.

Пациентки, получавшие неoadьювантное системное лечение (химио-, гормонотерапию), в данное исследование не включены.

Всем больным проведено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии по Маддену.

Больным в адьювантном режиме в полном объеме проводилась химио-, гормоно- и ЛТ в соответствии с Национальными стандартами лечения РМЖ и рекомендациями Сент-Галленского консенсуса (2001-2005 гг.).

Для расчета общей и безрецидивной выживаемости больных использовали метод Каплана-Майера. Для оценки статистической достоверности полученных данных использовали лоранговский критерий. Данные анализировали с помощью программы MS Excel.

Результаты

В результате проведенного исследования больных разделили на три группы. Две из них опытные, которые отличались между собой методикой предоперационной ЛТ, и одна контрольная, которую составили больные, не получавшие НЛТ. К первой группе отнесли 64 (47%) пациентки, которым НЛТ не проводилась, ко второй – 51 (38%) пациентку, которым проводился 1-дневный курс НЛТ, и к третьей – 21 (15%) пациентку с I стадией РМЖ, которые получили 3-дневный курс ЛТ до операции.

Безрецидивная выживаемость больных с I стадией РМЖ представлена на рис. 1 и в табл. 1.

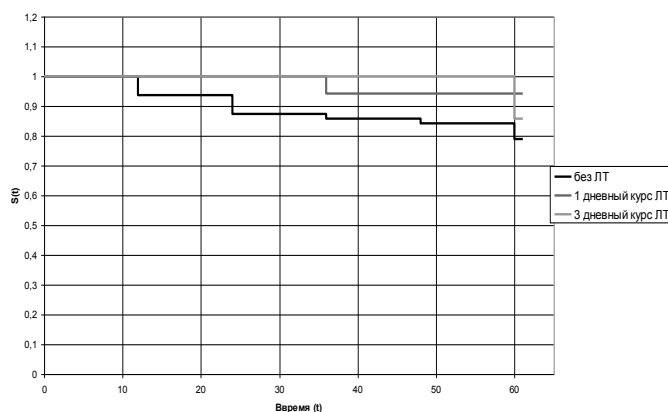


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных с I стадией РМЖ.

5-летняя безрецидивная выживаемость больных с I стадией РМЖ равнялась 94 % и 86 % у пациентов, прошедших в предоперационном периоде 1- и 3-дневные курсы ЛТ, соответственно, против 79 % больных, не получавших НЛТ.

Таблица 1.

Безрецидивная выживаемость больных с I стадией РМЖ

| Исследуемые группы | Безрецидивная выживаемость | | | | |
|--------------------|----------------------------|---------|---------|---------|---------|
| | 12 мес. | 24 мес. | 36 мес. | 48 мес. | 60 мес. |
| Без ЛТ | 94% | 88% | 86% | 84% | 79% |
| 1 дневный курс ЛТ | 100% | 100% | 94% | 94% | 94% |
| 3 дневный курс ЛТ | 100% | 100% | 100% | 100% | 86% |

При проведении анализа полученных данных статистически достоверными являются отличия между группами без ЛТ и группой с 1-дневным курсом ЛТ ($p < 0,05$).

Общая выживаемость больных с I стадией РМЖ представлена на рис. 2 и в табл. 2.

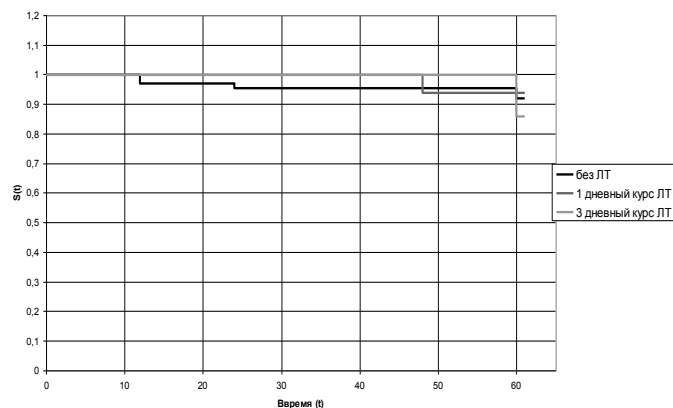


Рис. 2. Общая выживаемость больных с I стадией РМЖ.

5-летняя общая выживаемость больных с I стадией РМЖ, не получавших НЛТ, составила 92 %, а у пациенток, которым проводили 1-дневный и 3-дневный курсы НЛТ – 94 % и 86 %, соответственно. Различия между исследуемыми группами статистически не достоверны ($p > 0,05$).

Таблица 2.

Общая выживаемость больных с I стадией РМЖ

| Исследуемые группы | Общая выживаемость | | | | |
|--------------------|--------------------|---------|---------|---------|---------|
| | 12 мес. | 24 мес. | 36 мес. | 48 мес. | 60 мес. |
| Без ЛТ | 97% | 95% | 95% | 95% | 92% |
| 1 дневный курс ЛТ | 100% | 100% | 100% | 94% | 94% |
| 3 дневный курс ЛТ | 100% | 100% | 100% | 100% | 86% |

Выводы

У больных с I стадией рака молочной железы 1-дневный курс НЛТ увеличивает 5-ти летнюю безрецидивную выживаемость на 15 %.

Применение НЛТ для лечения больных с I стадией РМЖ оправдано лишь в случае использования 1-дневного курса ЛТ.

Предоперационная ЛТ у больных с I стадией РМЖ не влияет на 5-летнюю общую выживаемость.

Литература

1. Бюллетень Национального канцер-регистра № 12 «Рак в Украине, 2009-2010»: [под ред. Щепотина И. Б. и др.]. – Киев, 2011.
2. Голдобенко Г. В. Предоперационная лучевая терапия операбельных форм злокачественных новообразований (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дисс. на соискание науч. степени докт. мед. наук / Г. В. Голдобенко. – Обнинск, 1980. – 35 с.
3. Павлов А. С. Комбинированное лечение рака прямой кишки / А. С. Павлов, Е. П. Симаккина, М. М. Хрущев [и др.] // Хирургия. – 1970. – № 5. – С. 67-73.
4. Симбирцева Л. П. Результаты концентрированного комбинированного лечения больных

раком прямой кишки / Л. П. Симбирцева, Л. И. Снешко, Н. М. Смирнов // Вопросы онкологии. – 1975. – № 4. – С. 7-12.

5. Черниченко В. А. Интенсивный метод облучения онкологических больных в предоперационном периоде: автореф. дисс. на соискание науч. степени докт. мед. наук / В. А. Черниченко. – Киев. – 1975. – 44 с.

6. Burns J. E. Nomograms for radiobiologically equivalent fractionated X-ray doses / J. E. Burns // Br. J. Radiol. – 1965. – V. 38. – 545 p.

7. Cohen M. Multiple field isodose charts. In Atlas of Radiation Dose Distributions / M. Cohen, S. J. Martin // International Atomic Energy Agency. – Vienna. – 1966. – V. 2. – 29 p.

8. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. // Lancet. – 1998. – V. 351. – 1451-1467 p.

9. Kohler A. K. Hnische Erfahrungen mit der Pendelbestrahlung von Geschwiilsten / A. K. Kohler // Strahlentherapie. – 1950. – V. 81. – 315-324 p.

10. Lee B. J. Pre-operative and post-operative X-ray treatment / B. J. Lee, N. E. Herendeen // Ibid. – 1925. – Ixxxii. – 404 p.

11. Nakajama K. Preoperative irradiation in the treatment of patients with carcinoma of the oesophagus and some other sites / K. Nakajama // Clinical Radiology. – 1964. – V. 15. – 232-241 p.

12. Powers W. E. Biologic Basis of preoperative radiation treatment / W. E. Powers, L. Palmer // Am. J. Roentgen. – 1968. – V. 102, № 1. – 176-192 p.

13. Rohler A. 10 Jahr preoperative Bestrahlung des Mammacarcinom / A. Rohler // Strahlentherapie. – 1952. – V. 88. – 150-157 p.

14. Zuppinger A. Fraherfahrungen mit dem 31 Mev Betatron / A. Zuppinger, G. Frank, H. Renfer, A. Schreiber [et al.] // Strahlentherapie. – 1957. – V. 102, № 3. – 407-418 p.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С I СТАДИЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любота,
Н.Ф. Аникусько, И.И. Любота, А.М. Нейман*

В статье представлены результаты применения предоперационной лучевой терапии с использованием методики крупного фракционирования у больных с I стадией рака молочной железы. В результате проведенного исследования 136 больных разделили на три группы. Две из них опытные, которые отличались между

собой методикой предоперационной лучевой терапии, и одна контрольная, которую составили больные, не получавшие лучевую терапию. Установлено, что применение неоадъювантной лучевой терапии увеличивает безрецидивную выживаемость больных с I стадией рака молочной железы и не влияет на общую выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З I СТАДІЄЮ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*І.Б. Щепотін, О.С. Зотов, Р.В. Любота,
М.Ф. Анікусько, І.І. Любота, А.М. Нейман*

У статті представлені результати застосування передопераційної променевої терапії з використанням методики великого фракціонування у хворих з I стадією раку молочної залози. В результаті проведеного дослідження 136 хворих розділили на три групи. Дві з них дослідні, які відрізнялися між собою методикою передопераційної променевої терапії, і одна контрольна, яку склали хворі, що не отримували променевої терапії. Встановлено, що застосування неоадъювантної променевої терапії збільшує безрецидивну виживаність хворих з I стадією раку молочної залози та не впливає на загальну виживаність.

RESULTS OF NEOADJUVANT RADIOTHERAPY APPLICATION IN PATIENTS WITH STAGE I BREAST CANCER

*I.B. Schepotin, A.S. Zotov, R.V. Liubota,
N.F. Anikusko, I.I. Liubota, A.M. Neyman*

In this article the results of preoperative treatment with hypofractionated radiotherapy in patients with stage I breast cancer are presented. As a result of the study 136 patients were divided into three groups. Two of them are experimental differed by methods of preoperative radiation therapy, and one control group, which consisted of patients who did not receive radiation therapy. It was found that the application of neoadjuvant radiotherapy increases disease-free survival in patients with the stage I breast cancer and does not affect overall survival.