

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев²Киевский городской клинический онкологический центр, Киев

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



И.Б. Щепотин¹,
А.С. Зотов¹, Р.В. Любота¹,
И.И. Любота², Н.Ф. Аникусько²,
Л.Н. Синюшкина², А.М. Нейман²

Адрес:

Любота Роман Викторович
03053, Киев, ул. Верховинная, 69
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца
E-mail: lyubota@ukr.net
Тел.: (044) 450-82-32

Ключевые слова: рак грудной железы, предоперационная лучевая терапия, общая и безрецидивная выживаемость.

Применение лучевой терапии для лечения рака грудной железы (РГЖ) имеет почти 100-летнюю историю. При этом предоперационная лучевая терапия (ПЛТ) способствует повышению резектабельности опухоли и создает неблагоприятные условия для имплантации и роста клеток опухоли во время хирургического вмешательства. В данное исследование включено 346 больных РГЖ в возрасте от 27 до 82 лет (средний возраст 56 ± 12 лет), которые проходили лечение в клинике онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца на базе хирургического отделения Киевского городского клинического онкологического центра в 2005–2006 гг. Больных разделили на 5 групп. Четыре из них опытные, которые отличались между собой методикой предоперационной лучевой терапии, и одна контрольная, которую составили больные, не получавшие ПЛТ. Оценивали общую и безрецидивную выживаемость больных.

ВВЕДЕНИЕ

Применение лучевой терапии для лечения рака грудной железы (РГЖ) имеет почти 100-летнюю историю. При этом предоперационная лучевая терапия (ПЛТ) способствует повышению резектабельности опухоли и создает неблагоприятные условия для имплантации и роста клеток опухоли во время хирургического вмешательства. Первая публикация, посвященная результатам использования ПЛТ для лечения РГЖ, датирована 1925 г. [1]. 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. Тем не менее к 60-м годам прошлого столетия были накоплены данные, свидетельствующие о положительном терапевтическом эффекте ПЛТ (суммарная доза в пределах 40 Гр, подведенных конвенциональным режимом фракционирования) у больных РГЖ [2, 3]. Последующие достижения в клинической дозиметрии позволили количественно учитывать поглощенную дозу и ее пространственное распределение. Эти технические достижения значительно улучшили условия подведения лечебных доз к опухолям внутренних органов, чем способствовали более широкому применению ионизирующего излучения для лечения злокачественных опухолей как в предоперационный период, так и в адью-

вантном режиме, используя режим мелкого фракционирования дозы (классический).

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 интервалом между последним сеансом лучевой терапии и оперативным вмешательством [4–9]. Экспериментально было показано, что однократное облучение первичной опухоли в дозе 13 ± 1 Гр вызывает гибель большей части ее клеток, а по биологическому эффекту она эквивалентна 24 Гр, подведенным за 5 фракций, и 40 Гр — за 22 фракции, подведенных ежедневно [6].

В последующем камнем преткновения среди сторонников ПЛТ стал метод фракционирования предоперационного облучения. При мелком фракционировании облучение продолжается в течение 4–5 нед, а хирургическое вмешательство выполняют еще через 3 нед. 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-й неделе после завершения ПЛТ. 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 предоперационный период. Продолжительность курса ПЛТ должна быть сведена к минимуму, без уменьшения его терапевтической эффективности. Обсуждение проблемы предоперационного облучения на рентгенологическом конгрессе в Германии в 1970 г. показало, что метод мелкого фракционирования дозы перед операцией клинически не оправдан [10].

Сторонники крупнофракционного облучения ссылаются на данные, которые свидетельствуют о том, что сохранение радиобиологического эффекта при сокращении продолжительности облучения возможно за счет повышения дозы каждой фракции [11]. Это мнение подтверждает номограмма Бернса, демонстрирующая корреляцию величины между разовой дозой 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 [12].

Целью данного ретроспективного исследования было определить влияние ПЛТ на результаты комплексного лечения больных РГЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование включено 346 больных РГЖ в возрасте от 27 до 82 лет (средний возраст 56 ± 12 лет), которые проходили лечение в клинике онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца на базе хирургического отделения Киевского городского клинического онкологического центра в 2005–2006 гг.

Методы лечения

ПЛТ проводили по одной из описанных ниже методик.

1-дневный курс ЛТ: при I стадии — на грудную железу 13 Гр с двух встречных полей; при II стадии — на грудную железу 13 Гр, на подмышечную область 10 Гр.

3-дневный курс ЛТ: при I стадии — на грудную железу разовая очаговая доза (РОД) 7 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 21 Гр; при II стадии — на грудную железу РОД 7 Гр, СОД 21 Гр, на подмышечную область РОД 6 Гр, СОД 18 Гр.

5-дневный курс ЛТ: при I стадии — на грудную железу РОД 5,4 Гр, СОД 27 Гр; при II стадии — на грудную железу РОД 5,4 Гр, СОД 27 Гр, на подмышечную область РОД 4,5 Гр, СОД 22,5 Гр.

ПЛТ по радикальной программе — на грудную железу РОД 2 Гр, СОД 50 Гр, на подмышечную область РОД 2 Гр, СОД 40 Гр, на шейно-над-, подключичную область РОД 2 Гр, СОД 40–44 Гр — проводится только при IIВ стадии.

Пациентки, получавшие предоперационную лекарственную (химио-, гормонотерапию), в данное исследование не включены.

У всех больных проведены хирургические вмешательства в объеме радикальной мастэктомии.

Адьювантное лечение назначалось согласно национальным стандартам лечения РГЖ.

Статистические методы

Для расчета общей и безрецидивной выживаемости больных использовали метод Каплана — Мейера. Для оценки

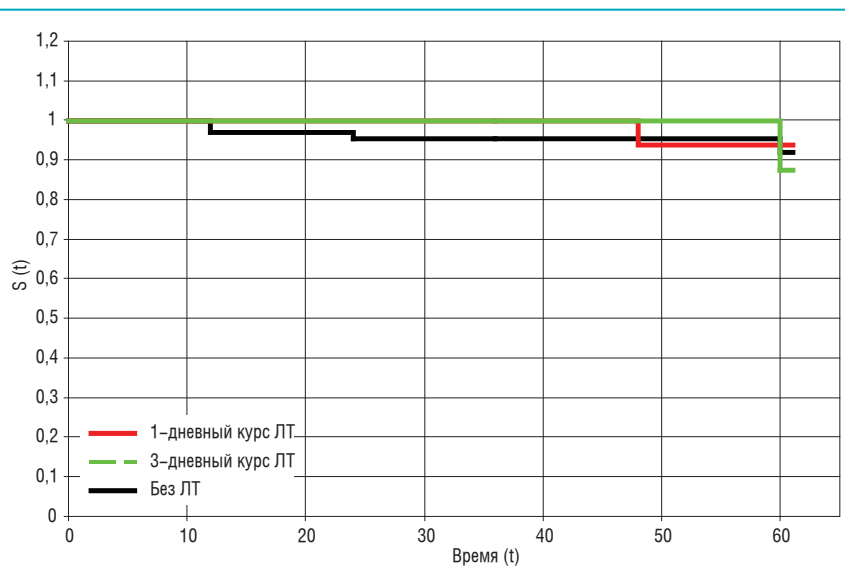


Рис. 1. Общая выживаемость больных с I стадией РГЖ

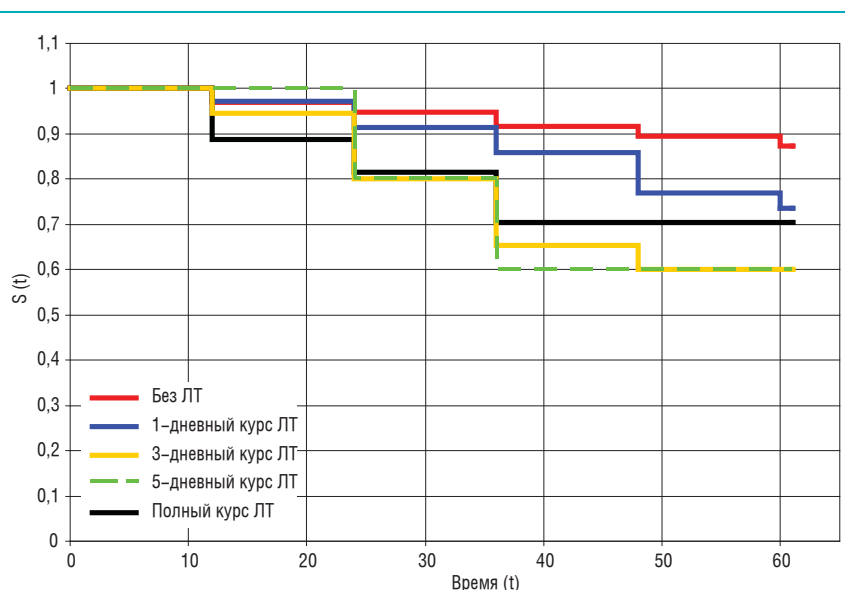


Рис. 2. Общая выживаемость больных со II стадией РГЖ

Таблица 1 Распределение больных в зависимости от стадии РГЖ

Исследуемые группы	Стадия РГЖ		Всего
	I стадия (T ₁ N ₀ M ₀)	II стадия (T ₁ sN ₁ M ₀ , T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀ , T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀)	
Без ЛТ	64 (73%)	99 (38%)	163 (47%)
1-дневный курс ЛТ	17 (19%)	72 (28%)	89 (26%)
3-дневный курс ЛТ	7 (8%)	55 (21%)	62 (18%)
5-дневный курс ЛТ	0	5 (2%)	5 (1,5%)
ПЛТ по радикальной программе	0	27 (11%)	27 (7,5%)
Всего	88 (100%)	258 (100%)	346 (100%)

Таблица 2 Общая выживаемость больных с I стадией РГЖ

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%

Таблица 3 Общая выживаемость больных со II стадией РГЖ

Исследуемые группы	Общая выживаемость				
	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Без ЛТ	97%	95%	92%	90%	87%
1-дневный курс ЛТ	97%	92%	86%	77%	74%
3-дневный курс ЛТ	95%	80%	66%	60%	60%
5-дневный курс ЛТ	100%	80%	60%	60%	60%
ПЛТ по радикальной программе	89%	82%	70%	70%	70%

Таблица 4 Безрецидивная выживаемость больных с I стадией РГЖ

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%

Таблица 5 Безрецидивная выживаемость больных со II стадией РГЖ

Исследуемые группы	Безрецидивная выживаемость				
	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Без ЛТ	93%	88%	79%	70%	67%
1-дневный курс ЛТ	92%	83%	78%	69%	63%
3-дневный курс ЛТ	76%	65%	56%	54%	52%
5-дневный курс ЛТ	80%	60%	60%	60%	30%
ПЛТ по радикальной программе	82%	67%	67%	63%	63%

статистической достоверности полученных данных использовали лоранговый критерий. Данные анализировали с помощью программы MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования больных разделили на 5 групп. Четыре из них опытные, которые отличались между собой методикой ПЛТ, и одна контрольная, которую составили больные, не получавшие ПЛТ. Распределение больных исследуемых групп в зависимости от стадии РГЖ представлено в табл. 1.

73% больных с I стадией РГЖ, которым планировалась радикальная мастэктомия, не получали ПЛТ. Пациентки, у которых была диагностирована II стадия заболевания, получили ПЛТ в 62% случаев.

Общая выживаемость больных с I стадией РГЖ представлена на рис. 1 и в табл. 2.

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

Общая выживаемость пациенток исследуемых групп со II стадией РГЖ представлены на рис. 2 и в табл. 3.

5-летняя общая выживаемость больных со II стадией РГЖ наибольшая (87%) у больных, которые не получали ПЛТ. У пациенток, которые в предоперационный период получали ЛТ, общая 5-летняя выживаемость составила 74% у больных после 1-дневного курса ЛТ, 60% — после 3- и 5-дневного курса лучевой терапии, и 70% — в группе больных, которые проходили ПЛТ по радикальной программе. Различия между исследуемыми группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Безрецидивная выживаемость больных с I стадией РГЖ представлена на рис. 3 и в табл. 4.

5-летняя безрецидивная выживаемость больных с I стадией РГЖ равнялась 94 и 86% у пациентов, соответственно прошедших в предоперационный период 1- и 3-дневный курс ЛТ, против 79% больных, не получавших ЛТ. При проведении анализа полученных данных статистически достоверными являются отличия между группами без ЛТ и группой, получившей 1-дневный курс ЛТ ($p < 0,05$).

Безрецидивная выживаемость больных со II стадией РГЖ представлена на рис. 4 и в табл. 5.

5-летняя безрецидивная выживаемость пациенток со II стадией РГЖ равнялась 67% у больных, которые не получали ПЛТ, и 63% у пациентов после 1-дневного и полного курса ЛТ. Различия между описанными выше группами статистически не достоверны ($p > 0,05$). При этом 5-летняя выживаемость пациенток, получивших предоперационный 3- и 5-дневный курс

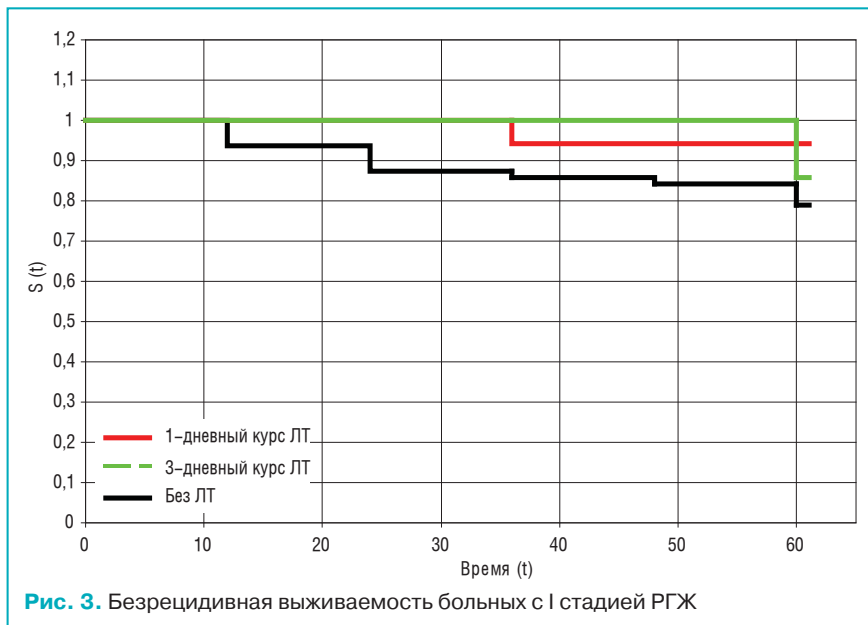


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных с I стадией РГЖ

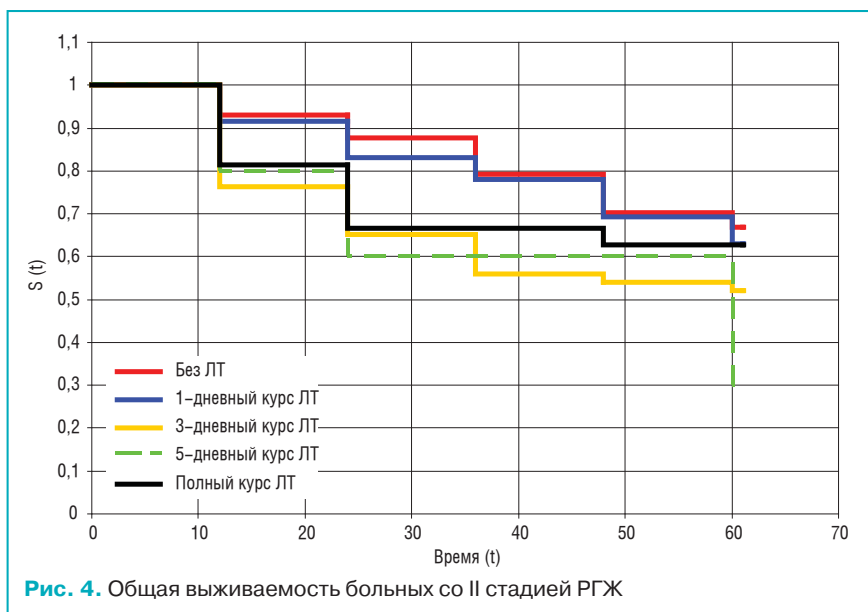


Рис. 4. Общая выживаемость больных со II стадией РГЖ

ЛТ, составила 52 и 30% соответственно. При сравнении данных 5-летней безрецидивной выживаемости больных без ПЛТ и пациенток после предоперационного 3- или 5-дневного курса ЛТ выявлено, что различия между данными группами статистически достоверно ($p < 0,05$).

Выводы

1. ПЛТ у больных с I стадией РГЖ не влияет на 5-летнюю общую выживаемость.
2. У больных с I стадией РГЖ 1-дневный курс ПЛТ увеличивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 15%.
3. Проведение ПЛТ у больных со II стадией РГЖ снижает 5-летнюю общую выживаемость: на 13% — при проведении 1-дневного курса ЛТ, на 27% — при 3- и 5-дневном курсе ПЛТ и на 17% — при проведении ПЛТ по радикальной программе.

4. Предоперационный курс лучевой терапии по радикальной программе так же, как и 1-дневный курс ЛТ, не влияют на 5-летнюю безрецидивную выживаемость больных со II стадией РГЖ. Однако проведение 3- и 5-дневного курса ПЛТ уменьшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость пациенток со II стадией РГЖ на 15 и 37% соответственно.

5. Применение ПЛТ для лечения больных с I, II стадией РГЖ оправдано лишь в случае использования 1-дневного курса лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee B.J., Herendeen N.E. (1925) Pre-operative and post-operative X-ray treatment. *Ibid.*, lxxxii, p. 404.
2. Kohler A.K. (1950) Hnische Erfahrungen mit der Pendelbestrahlung von Geschwulsten. *Strahlentherapie*, 81: 315–324.
3. Rohler A. (1952) 10 Jahr preoperative Bestrahlung des Mammacarcinom. *Strahlentherapie*, 88: 150–157.

4. Nakajama K. (1964) Preoperative irradiation in the treatment of patients with carcinoma of the oesophagus and some other sites. *Clinical Radiology*, 15: 232–241.
5. Powers W.E., Palmer L. (1968) Biologic Basis of preoperative radiation treatment. *Am. J. Roentgen.*, 102(1): 176–192.
6. Голдобенко Г.В. (1980) Предоперационная лучевая терапия операбельных форм злокачественных новообразований (клинико-экспериментальное исследование). Докт. дисс. Обнинск, 305 с.
7. Павлов А.С., Симакина Е.П., Хрущев М.М., Смирнова Е.С. (1970) Комбинированное лечение рака прямой кишки. *Хирургия*, 5: 67–73.
8. Симбирцева Л.П., Снешко Л.И., Смирнов Н.М. (1975) Результаты концентрированного комбинированного лечения больных раком прямой кишки. *Вопросы онкологии*, 4: 7–12.
9. Черниченко В.А. (1975) Интенсивный метод облучения онкологических больных в предоперационном периоде. Автореф. докт. дисс. Киев, 44 с.
10. Zupfinger A., Frank G., Renfer H. et al. (1957) Fraherfahrungen mit dem 31 Mev Betatron. *Strahlentherapie*, Bd., 102(3): 407–418.
11. Cohen M., Martin S.J. (1966) Multiple field isodose charts. In *Atlas of Radiation Dose Distributions*. Vol. II International Atomic Energy Agency, Vienna.
12. Burns J.E. (1965) Nomograms for radiobiologically equivalent fractionated X-ray doses. *Br. J. Radiol.*, 38: 545.

Оцінка ефективності передопераційної променевої терапії первинно-операбельного раку грудної залози

І.Б. Шепотін¹, О.С. Зотов¹, Р.В. Любота¹, І.І. Любота²,
М.Ф. Анікусюк², Л.М. Синошкіна², А.М. Нейман²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Київ

²Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

Резюме. Застосування променевої терапії для лікування раку грудної залози (РГЗ) має майже 100-річну історію. При цьому передопераційна променева терапія (ППТ) сприяє підвищенню резектабельності пухлини і створює несприятливі умови для імплантації та росту клітин пухлини під час хірургічного втручання. У дане дослідження включено 346 хворих на РГЗ у віці від 27 до 82 років (середній вік 56 ± 12 років), які проходили лікування в клініці онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на базі хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру в 2005–2006 рр. Хворих розділили на 5 груп. Чотири з них дослідні, які відрізнялися між собою методикою передопераційної променевої терапії, і одна контрольна, яку становили хворі, які не отримували ППТ. Оцінювали загальну і безрецидивну виживаність хворих.

Ключові слова: рак грудної залози, передопераційна променева терапія, загальна та безрецидивна виживаність.

Evaluating the effectiveness of preoperative radiation therapy of primary-operable breast cancer

I.B. Shepotin¹, A.S. Zotov¹, R.V. Liubota¹, N.F. Anikusko²,
I.I. Liubota², L.N. Sinyushkina², A.M. Neyman²

¹National medical university named after A.A. Bogomolets, Kyiv
²Kyiv municipal clinical oncological centre, Kyiv

Summary. The use of radiation therapy for breast cancer (BC) has a nearly 100-year history. This preoperative radiotherapy (PRT) promotes resection tumor and creates a hostile environment for implantation and growth of tumor cells during surgery. In the present study included 346 patients with BC at the age of 27 to 82 years (mean age 56 ± 12 years) who were treated in hospital oncology National Medical University named after A.A. Bogomolets at the surgical department of the Kiev municipal clinical oncological centre in 2005–2006. Patients were divided into 5 groups. Four of them experimental, which differed with each method of preoperative radiation therapy, and one control, which made the patients not receiving PRT. Evaluated overall and recurrence-free survival of patients.

Key words: breast cancer, preoperative radiotherapy, overall and recurrence-free survival.