

Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака молочной железы

Медведев Ф.В., Гулидов И.А., Смирнова И.А.

Учреждение Российской академии медицинских наук Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

В работе приводятся результаты лечения 120 больных раком молочной железы (РМЖ) с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) в сочетании с органосохраняющей или сберегательной операцией и дистанционной лучевой терапией. ИОЛТ проводили на отечественном циклическом ускорителе электронов «Микротрон-М». Облучали область ложа удаленной опухоли или подмышечную область ускоренными электронами энергией 8 МэВ, разовая очаговая доза облучения составляла 10 Гр. Анализ полученных результатов показал, что использование ИОЛТ не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, лучевых реакций и повреждений, не ухудшает показатели выживаемости, расширяет показания к выполнению органосохраняющих операций на молочной железе и может рассматриваться как альтернатива интенсивному предоперационному облучению.

Ключевые слова: ИОЛТ, рак молочной железы, органосохраняющие операции.

Заболеваемость раком молочной железы в России, как и в большинстве стран Европы и Северной Америки, растет. С 1985 г. в структуре онкологической заболеваемости России раку этой локализации принадлежит 1 место. В 2007 г. в России было впервые зарегистрировано 51865 пациенток со злокачественными новообразованиями молочных желез [1].

В последние годы, благодаря комплексному подходу, значительно улучшились результаты лечения рака молочной железы. Однако показатели смертности до настоящего времени остаются достаточно высокими. Так, в 2007 г. от рака молочной железы в России умерли 22834 пациентки [1]. В комплексном лечении рака молочной железы большая роль отводится лучевой терапии, поскольку ее использование позволяет выполнять оперативное вмешательство в более абластичных условиях. В связи с тем, что на данном этапе отдается предпочтение органосохраняющим и сберегательным операциям при ранних формах рака молочной железы, роль лучевой терапии продолжает возрастать. Но вероятность возникновения местных рецидивов при этом остается высокой. Одним из путей возможного улучшения метода является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ).

ИОЛТ – специальный, технически сложный метод лечения злокачественных новообразований при помощи однократной дозы ионизирующего излучения, когда доступ к мишени обеспечивается хирургическим способом [2].

Целью ИОЛТ является предотвращение возникновения местных и регионарных рецидивов путем уничтожения тех жизнеспособных опухолевых элементов, которые могут остаться неудаленными или попасть в рану из поврежденной при мобилизации первичной опухоли, пересеченных кровеносных сосудов и путей лимфооттока [3].

Медведев Ф.В.* – врач-хирург; Гулидов И.А. – зав. отделением, д.м.н., профессор; Смирнова И.А. – руководитель группы, д.м.н. МРНЦ РАМН.

* Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (48439) 9-31-48; e-mail: fmedvedev@mrrc.obninsk.ru.

Очевидным преимуществом ИОЛТ является возможность подведения дозы излучения к ложу опухоли непосредственно во время хирургического вмешательства, вследствие чего удастся минимизировать воздействие облучения на здоровые ткани, уменьшить риск развития фиброза и сохранить косметический результат [5, 6]. Кроме того, ИОЛТ позволяет в ряде случаев избежать или несколько сократить сроки проведения послеоперационной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

Несмотря на довольно большой накопленный мировой опыт по проведению ИОЛТ при лечении больных раком молочной железы, нет единой точки зрения в отношении выбора вида, дозы облучения, характера осложнений, возможности сочетания с ДЛТ, а также эффективности этого метода лечения [4].

Целью работы являлось исследование возможностей повышения эффективности комбинированного лечения локализованных и местнораспространенных форм рака молочной железы путем использования интраоперационной лучевой терапии, сберегательных и органосохраняющих операций.

Материалом для настоящего исследования послужили клинические наблюдения за 120 больными с локализованными и местнораспространенными формами РМЖ T1-3N0-2M0 стадий. Возраст больных колебался от 20 до 68 лет, средний возраст составил 46 лет. Локализация первичной опухоли в наружных квадрантах отмечена у 97 больных (80,8 %), во внутренних квадрантах – у 18 больных (15,0 %), центральная локализация – у 5 больных (4,2 %). Во всех 120 случаях рак молочной железы представлял собой инфильтрирующую карциному.

В зависимости от стадии все больные были распределены следующим образом: первая стадия (T1N0M0) – 5 человек (4,2 %), вторая стадия (T1-2N0-1M0) – 90 человек (75,0 %), третья А стадия (T0-2N2M0; T3N1-2M0) – 25 человек (20,8 %). Распространенность опухолевого процесса оценивали по данным осмотра, маммографии, ультразвукового сканирования, маммоцинтиграфии.

Для исключения или подтверждения наличия отдаленных метастазов всем больным были проведены: рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза, сканирование костей скелета.

В зависимости от метода лечения больные были объединены в следующие группы.

Первую основную группу составили 22 пациентки с I-IIAB стадиями рака молочной железы (T1-2N0-1M0) и размерами опухоли не более 3 см без увеличения подмышечных лимфоузлов или с одиночными пальпируемыми лимфатическими узлами. Лечение включало на первом этапе операцию – радикальную резекцию (РР) молочной железы с диссекцией подмышечной, подключичной, подлопаточной клетчатки; интраоперационную лучевую терапию на область ложа опухоли электронами энергией 8 МэВ в разовой очаговой дозе (РОД) 10 Гр. Через две недели проводился послеоперационный курс лучевой терапии дробно-протяженным методом РОД 2 Гр – 5 раз в неделю в суммарной очаговой дозе (СОД) 46-50 Гр на зоны регионарного лимфооттока и СОД 40 Гр на оставшуюся ткань молочной железы.

Первую контрольную группу составили 24 пациентки, с аналогичными первой основной группе стадиями заболевания. Лечение включало операцию – радикальную резекцию молочной железы с последующей послеоперационной лучевой терапией дробно-протяженным методом РОД 2 Гр – 5 раз в неделю в СОД 50-60 Гр на оставшуюся ткань молочной железы и зоны регионарного лимфооттока.

Вторая основная группа – 39 больных с II-IIIА стадиями рака молочной железы (Т1-3N1-2M0), размером опухоли более 2 см, метастазами в подмышечные лимфатические узлы. Лечение включало на первом этапе интенсивное предоперационное облучение молочной железы СОД 12 Гр в течение двух дней: 1-й день 5 Гр + 3 Гр (неравномерное дробление дневной дозы); 2-й день – РОД 4 Гр. Далее проводилась операция – радикальная мастэктомия по Маддену (PM) с интраоперационной лучевой терапией на подмышечную область электронами энергией 8 МэВ и РОД 10 Гр. Через две недели проводилась послеоперационная гамма-терапия дробно-протяженным методом РОД 2 Гр – 5 раз в неделю до СОД 40 Гр на подмышечную область, СОД 46 Гр на над- и подключичную области, СОД 46-50 Гр на парастермальную область.

Вторая контрольная группа – 35 больных с аналогичными второй основной группе стадиями заболевания. Лечение включало интенсивное предоперационное облучение молочной железы СОД 12 Гр: 1-й день 5 Гр + 3 Гр (неравномерное дробление дневной дозы), 2-й день – СОД 4 Гр. Подмышечную область облучали в СОД 8 Гр (4 Гр + 4 Гр – дневное дробление дозы). Далее: операция – радикальная мастэктомия с последующей послеоперационной гамма-терапией РОД 2 Гр – 5 раз в неделю до СОД 40 Гр на подмышечную область, СОД 46 Гр на над- и подключичную области, СОД 46-50 Гр на парастермальную область.

Дистанционная предоперационная и послеоперационная лучевая терапия проводилась на отечественных гамма-терапевтических установках типа «РОКУС» и «АГАТ-Р». Интраоперационная лучевая терапия проводилась на циклическом ускорителе электронов «Микротрон-М» в специализированном блоке для выполнения ИОЛТ (рис. 1).



Рис. 1. Сеанс интраоперационной лучевой терапии.

Всем больным с II-III стадиями заболевания были проведены 1 курс неoadъювантной терапии и от 4 до 6 адъювантных курсов полихимиотерапии по схеме CMF или FAC.

Оценку результатов выживаемости больных в исследуемых группах проводили по методу Каплана-Мейера. Достоверность различий между группами вычислялась с помощью логарифмического рангового критерия. Уровень значимости p был принят $\leq 0,05$. Анализ послеоперационных осложнений, лучевых реакций и повреждений проводили с помощью метода углового преобразования Фишера.

В качестве непосредственных результатов лечения в исследовании была произведена оценка характера и частоты послеоперационных осложнений (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Сравнительная оценка характера и частоты послеоперационных осложнений в группах, где была проведена радикальная резекция молочной железы

Осложнения	Методика лечения	
	РР + ИОЛТ абс. (%) (n=22)	РР + ДЛТ абс. (%) (n=24)
Длительная лимфоррея	0	1 (4,2)
Заживление участка раны вторичным натяжением	1 (4,5)	1 (4,2)
Отек верхней конечности	2 (9,1)	3 (12,5)

Таблица 2

Сравнительная оценка характера и частоты послеоперационных осложнений в группах, где была произведена радикальная мастэктомия

Осложнения	Методика лечения	
	РМ + ИОЛТ абс. (%) (n=39)	ДЛТ + РМ абс. (%) (n=35)
Повышенная кровоточивость	-	1 (2,9)
Нагноение послеоперационной раны	1 (2,6)	-
Длительная лимфоррея	2 (5,1)	3 (8,6)
Заживление участка раны вторичным натяжением	1 (2,6)	2 (5,7)

Анализ полученных результатов показал, что использование ИОЛТ не привело к увеличению количества послеоперационных осложнений.

В работе также оценивали характер и частоту лучевых реакций и повреждений в зависимости от метода лечения (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Сравнительная оценка характера и частоты лучевых реакций и повреждений в группах, где была произведена радикальная резекция молочной железы

Характер лучевых реакций и повреждений	Методики лечения	
	РР + ИОЛТ абс. (%) (n=22)	РР + ДЛТ абс. (%) (n=24)
	Лучевые реакции	
Эритема	5 (22,7)	4 (16,7)
Сухой эпидермит	7 (31,8)	5 (20,8)
Отек молочной железы	5 (22,7)	1 (4,2)
	Лучевые повреждения	
Фиброз мягких тканей	3 (13,6)	4 (16,7)
Фиброз легкого	1 (4,5)	-
Отек верхней конечности	1 (4,5)	2 (8,3)
	1 (4,5)	1 (4,2)

Таблица 4

Сравнительная оценка характера и частоты лучевых реакций и повреждений в группах больных, где была произведена радикальная мастэктомия

Характер лучевых реакций и повреждений	Методики лечения	
	РМ + ИОЛТ абс. (%) (n=39)	ДЛТ + РМ абс. (%) (n=35)
	Лучевые реакции	
Эритема	16 (41,0)	15 (42,9)
Сухой эпидермит	6 (15,4)	4 (11,4)
Лучевой пневмонит	2 (5,1)	3 (8,6)
	Лучевые повреждения	
Фиброз мягких тканей	2 (5,1)	3 (8,6)
Фиброз легкого	1 (2,6)	2 (5,7)
Отек верхней конечности	6 (15,4)	7 (20,0)
	5 (12,8)	5 (14,3)
Брахиаллексит	1 (2,6)	3 (8,6)
Тугоподвижность плечевого сустава	2 (5,1)	3 (8,6)

При сравнительном анализе наблюдаемых лучевых осложнений была выявлена тенденция к увеличению количества лучевых реакций в группе больных, которым выполняли органосохраняющую операцию в сочетании с ИОЛТ. Так, отек оставшейся ткани молочной железы был выявлен в 22,7 % случаев в основной группе по сравнению с 4,2 % случаев в контроле. Объяснить это можно интраоперационным лучевым воздействием на ложе опухоли в основной группе, в отличие от контрольной, где на первом этапе лечения выполняли только хирургическую операцию. Следует отметить, что все лучевые реакции проходили самостоятельно и не оказывали существенного влияния на общее состояние и качество жизни больных.

Статистически достоверных различий частоты лучевых осложнений в основных и контрольных группах больных выявлено не было.

Большинство больных, вошедших в исследование, были прослежены в течение 10-летнего срока наблюдения. В первой основной группе за 10-летний период умерло двое больных (9,1 %); местный рецидив опухоли был отмечен у 1 больной (4,5 %). Рецидива в регионар-

ных лимфатических узлах не отмечалось. В контрольной группе умерло 5 больных (20,8 %); местный рецидив был выявлен у 2 больных (8,3 %).

Во второй основной группе в течение 10-летнего срока наблюдения от прогрессирования заболевания умерло 7 больных (17,9 %); местный рецидив опухоли был выявлен у 2 больных (5,1 %). Рецидивов в регионарных лимфатических узлах не наблюдалось. В контрольной группе за аналогичный срок наблюдения умерло 11 больных (31,4 %); местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца был выявлен у 2 больных (5,7 %). Рецидивов опухоли в регионарных лимфатических узлах также не наблюдалось. В таблицах 5 и 6 представлены показатели 3-, 5-, 10-летней общей выживаемости и выживаемости без признаков болезни в исследуемых группах больных в зависимости от вида лечения.

Таблица 5

3-, 5-, 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без признаков болезни в группах больных с I-II стадиями заболевания

Вид лечения	Выживаемость	3-летняя, % (M±m)	5-летняя, % (M±m)	10-летняя, % (M±m)
РР + ИОЛТ n=22	Общая	100	95,2±4,6	90,1±6,7
	Без признаков болезни	95,2±4,6	90,5±6,4	85,3±7,9
РР + ДЛТ n=24	Общая	95,8±4,1	83,3±7,1	79,1±8,3
	Без признаков болезни	91,7±4,8	79,1±6,3	74,8±7,9

Таблица 6

3-, 5-, 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без признаков болезни в группах больных раком молочной железы II-IIIА стадии

Вид лечения	Выживаемость	3-летняя, % (M±m)	5-летняя, % (M±m)	10-летняя, % (M±m)
РМ + ИОЛТ (n=39)	Общая	94,9±3,5	87,1±5,4	81,7±6,3
	Без признаков болезни	89,7±4,9	84,5±5,8	73,1±6,4
ДЛТ + РМ (n=35)	Общая	97,1±2,9	85,3±6,0	67,7±7,6
	Без признаков болезни	91,4±4,7	76,8±7,2	62,0±8,0

Статистический анализ полученных результатов не выявил достоверных различий в показателях выживаемости ($p > 0,05$). Следует отметить, что больных с пораженными подмышечными узлами (IIB стадия) в первой основной группе оказалось больше, чем в контрольной (40,9 % и 16,7 % соответственно). Тем не менее, применение ИОЛТ на область ложа опухоли не ухудшило результатов лечения.

При анализе результатов лечения во второй основной и контрольной группах было выявлено, что тенденция к улучшению показателей выживаемости больных, которым проводилась ИОЛТ на подмышечную область, характерна для подгруппы с IIIA стадией заболевания (табл. 7 и 8).

Таблица 7

**3-, 5-, 10-летние результаты лечения больных раком молочной железы IIAB стадии
в зависимости от методики лучевой терапии**

Методика лечения	Выживаемость, % (M±m)					
	3-летняя		5-летняя		10-летняя	
	общая	без признаков болезни	общая	без признаков болезни	общая	без признаков болезни
PM + ИОЛТ (n=26)	97,4±3,1	92,3±2,7	91,2±4,5	86,1±3,8	88,5±7,6	77,3±7,3
ДЛТ + PM (n=23)	98,3±2,5	94,1±1,9	87,1±3,9	81,0±4,1	78,3±7,9	70,1±8,1

Таблица 8

**3-, 5-, 10-летние результаты лечения больных раком молочной железы IIIA стадии
в зависимости от методики лучевой терапии**

Методика лечения	Выживаемость, % (M±m)					
	3-летняя		5-летняя		10-летняя	
	общая	без признаков болезни	общая	без признаков болезни	общая	без признаков болезни
PM + ИОЛТ (n=13)	85,1±1,8	71,8±2,1	78,3±5,1	66,3±3,9	69,3±7,1	57,8±7,1
ДЛТ + PM (n=12)	79,0±2,9	68,0±3,1	64,7±4,7	57,8±3,7	50,1±6,9	41,1±6,9

ИОЛТ как альтернативная методика интенсивному предоперационному облучению также не ухудшила результатов лечения.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о целесообразности применения ИОЛТ в лечении рака молочной железы II-IIIА стадий. Интраоперационное облучение области ложа удаленной опухоли расширяет показания к проведению органосохраняющих операций, которые могут быть выполнены при наличии пальпируемых подмышечных лимфатических узлов. ИОЛТ ускоренными электронами энергией 8 МэВ разовой очаговой дозой 10 Гр в сочетании с органосохраняющими, сберегательными операциями и последующей послеоперационной дистанционной лучевой терапией хорошо переносится нормальными тканями, не увеличивает частоту развития послеоперационных осложнений, лучевых реакций и повреждений, и может рассматриваться как альтернатива интенсивному предоперационному облучению молочной железы.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (Заболеваемость и смертность) /Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петрова. М, 2009. 241 с.
2. **Мусабаева Л.И., Чойнозов Е.Л.** Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. Томск, 2006. 216 с.
3. **Скоропад В.Ю.** Комбинированное лечение рака желудка с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией: Дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 1998. 293 с.
4. **Cuncins-Hearn A., Saunders C., Walsh D. et al.** A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer //Breast Cancer Res. Treat. 2004. V. 85. P. 271-280.
5. **Reitsammer R., Peintinger F., Sedlmayer F. et al.** Intraoperative radiotherapy given as a boost after breastconserving surgery in breast cancer patients //Eur. J. Cancer. 2002. V. 38. P. 1607-1610.
6. **Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al.** Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breastconserving surgery //Arch Surg. 2003. V. 138. P. 1253-1256.

Intraoperative radiotherapy in the combined treatment of breast cancer

Medvedev F.V., Gulidov I.A., Smirnova I.A.

Institution of the Russian Academy of Medical Sciences Medical Radiological Research Center
of the Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

The results of treatment of 120 patients with breast cancer using intraoperative radiotherapy (IORT) in combination with organ saving surgery and distant radiotherapy are given in this report. IORT was made on the Russian cyclic electron accelerator "Microtron-M". The removed tumor bed area or axillary region was irradiated. The single focal irradiation dose was 10 Gy, while the accelerated electrons energy was 8 MeV. The obtained results analysis indicated that using of IORT doesn't increase the frequency of postoperational complications, radiation responses and injuries, extends the indications for organ saving operations on mammary gland, doesn't worsen the survival rate indices and can be considered as the alternative to the intensive preoperational irradiation.

Key words: *IORT, breast cancer, organ saving surgery.*

Medvedev F.V.* – Surgeon; **Gulidov I.A.** – Chief of Department, D.Sc., Medicine, Professor; **Smirnova I.A.** – Team manager, D.Sc., Medicine. MRRC RAMS.

* Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (48439) 9-31-48; e-mail: fmedvedev@mrrc.obninsk.ru.