
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПОКАЗАНИЯ К ВЫБОРУ ОБЪЕМА АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ж.А. Жогина, Л.И. Мусабаева, Е.М. Слонимская

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

В исследование включены 175 больных РМЖ $T_{2-4}N_{0-2}M_0$, которые получали лечение с использованием нео- и адъювантной химиотерапии по схемам CMF, CAF и/или гормонотерапии (тамоксифеном) и радикальной мастэктомии. Больные были распределены на две группы: 143 пациентки получали дистанционную гамма-терапию (ДГТ) на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме СОД 40 - 44 Гр (I группа), 32 - дополнительно проводилась электронная терапия на область послеоперационного рубца СОД 38 - 44 изоГр (II группа). Местные рецидивы наблюдались у 20,3 % больных I группы, тогда как электронная терапия в сочетании с ДГТ обеспечивала надежный местно-регионарный контроль. Кроме того, у больных II группы были достоверно выше показатели 8-летней безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости, по сравнению с группой контроля. Факторами высокого риска местного рецидивирования у больных РМЖ являются: обширная местная (T_{3-4}) распространенность опухолевого процесса; возраст старше 50 лет; сохраненная мен-струально-овариальная функция; расположение первичного очага во внутренних квадрантах или центральных отделах молочной железы; мультицентричный рост опухоли; низкая степень дифференцировки опухолевых клеток; инфильтра-тивные формы РМЖ. Таким образом, планирование адъювантной лучевой терапии с учетом основных клинико-морфоло-гических параметров у больных РМЖ после радикальной мастэктомии позволяет выделить группу пациенток с высоким риском развития местного рецидива, которые требуют проведения лучевой терапии в полном объеме: на область послеоперационного рубца и зоны регионарного лимфооттока.

INDICATIONS FOR THE CHOICE OF ADJUVANT RADIOTHERAPY EXTENT FOR PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER RADICAL MASTECTOMY

*Zh.A. Zhogina, L.I. Musabaeva, E.M. Slonimskaya Cancer
Research Institute, Tomsk Scientific Centre of SBRAMN*

175 patients with breast cancer ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) were treated with neo-and adjuvant chemotherapy according to CMF and CAF schedules and/or hormone therapy with tamoxifen following radical mastectomy. All patients were divided into 2 groups. Group I included 143 patients who received distant gamma-therapy (DGT) delivered to the areas of regional metastatic spread at a total dose of 40 - 44 Gy. Group II consisted of 32 patients who received electron beam radiotherapy delivered to the area of postoperative scar at a total isodose of 38 - 44 Gy in combination with DGT delivered to the areas of regional metastatic spread. The rate of local recurrence for patients of Group I was 20,3 %. The 8 - year recurrence-free, metastases-free and overall survival rates were significantly higher for patients of Group II than for patients of Group I. High risk factors for local recurrence in patients with BC were found to be extensive local (T_{3-4}) cancer involvement, patient age <50 years, conserved menstrual and ovarian functions, location of primary tumor in internal quadrants or central parts of the breast, multi-centric tumor growth, low-differentiated tumors and infiltrating BC. When planning ART delivered to the areas of postoperative scar and metastatic spread, it is necessary to take into account both the ASCO recommendations and the above clinical morphological factors of breast cancer prognosis.

Общепринятой считается точка зрения, согласно которой при лечении больных раком молочной железы. (РМЖ) должен применяться весь комплекс лечебных мероприятий, включающий в себя как системное, так и местное воздействие. Учитывая высокую потенцию рака молочной железы к диссеминации, достаточно большое внимание уделяется системной химиотерапии, однако методы локального воздействия не утратили своего значения и далеко не исчерпали свои возможности. Одно из ведущих мест в лечении местнораспространенного рака молочной железы занимает лучевая терапия, которая применяется с различными режимами фракционирования дозы. Если ведущие отечественные специалисты отдают предпочтение предоперационному способу, то методом выбора для большинства зарубежных клиницистов остается послеоперационная лучевая терапия. Лучевое лечение рекомендуется начинать как можно раньше после хирургического вмешательства, обычно в пределах 12 нед, но не позднее 6 мес после мастэктомии [1,4].

В основном послеоперационная лучевая терапия у больных РМЖ, перенесших радикальную мастэктомию, осуществляется на зоны регионарного метастазирования. Дополнительное облучение области послеоперационного рубца проводится выборочно. Это связано, во-первых, с дефицитом необходимого радиологического оборудования (бетатронов или ускорителей, генерирующих пучок быстрых электронов), а во-вторых, с отсутствием четких критериев для выделения группы пациентов, которым оно действительно показано. В настоящее время пересматриваются показания к назначению адьювантной лучевой терапии на область послеоперационного рубца и зоны лимфооттока в связи с публикацией результатов трех больших рандомизированных исследований (Дания, Канада, США) [9,10].

Метаанализ 40 клинических исследований по использованию послеоперационной лучевой терапии на область передней грудной стенки и зоны метастазирования, зарегистрированных в Оксфордском университете и включающих данные о 20 000 пациентках, показал, что проведение облучения после мастэктомии приводит к сокращению частоты местно-регионарных рецидивов на 60 % (с 27 % в контроле до 9 %,

абсолютное отличие 18 %). Пропорциональное сокращение частоты рецидивов оказалось схожим во всех клинических испытаниях независимо от подбора больных, режимов и источников лучевой терапии [5]. По данным Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, проведение лучевой терапии ассоциируется со стойким уменьшением (на 13 %) показателей ежегодной смертности от рака молочной железы. Благоприятный эффект от облучения достигается за счет воздействия на скрытые микрофокусы опухолевых клеток в коже и мягких тканях грудной стенки или в неудаленных лимфатических коллекторах [7, 8].

В большинстве зарубежных и некоторых отечественных онкологических клиниках применяется методика широкопольного облучения шейно-над-подключично-аксиллярного поля, области внутримаммарных лимфатических коллекторов и практически всей передней грудной стенки, включая не только послеоперационный шов, но и нормальные, не измененные опухолью ткани. Такой подход создает большую лучевую нагрузку на организм больной и возможность появления лучевых повреждений нормальных тканей [3, 11]. В связи с этим возникает вопрос, у какой категории больных и в каком объеме необходимо проводить адьювантную лучевую терапию на область послеоперационного рубца после радикальной мастэктомии? В планировании лучевого лечения актуальным остается поиск и доказательство прогностической значимости различных клинических и морфологических факторов, оказывающих влияние на частоту местных рецидивов у больных операбельными формами РМЖ.

Цель исследования. Определить показания для выбора объема адьювантной лучевой терапии при операбельных формах рака молочной железы в зависимости от основных прогностических факторов.

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

- Изучить частоту и сроки возникновения локо-регионарных рецидивов опухоли у больных операбельными формами РМЖ после комплексного лечения с использованием адьювантной лучевой терапии на зоны регионарного лимфооттока;

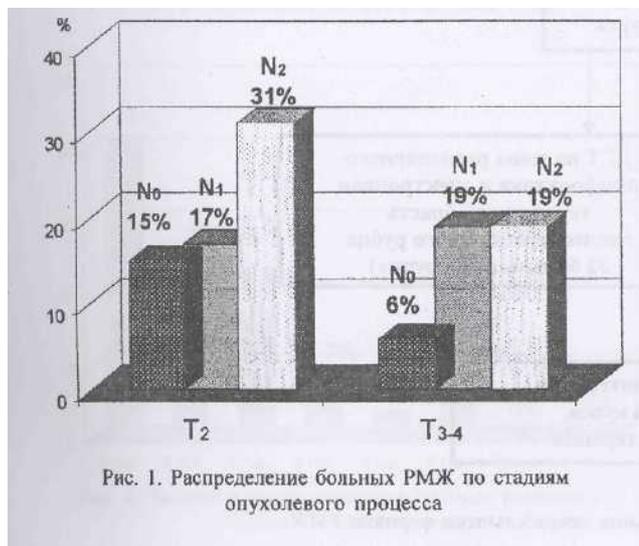
- Провести анализ общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости у больных РМЖ после комплексного лечения, включающего полихимиотерапию, радикальную мастэктомию и курс адьювантной лучевой терапии;

■ Оценить влияние клинико-морфологических факторов прогноза на частоту и сроки появления рецидивов РМЖ;

■ Определить показания для проведения адьювантной лучевой терапии на область послеоперационного рубца у больных операбельными формами РМЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 175 больных раком молочной железы $T_2 - 4N_0 - 2M_0$, комплексное лечение которых проводилось в отделениях общей онкологии и радиологии ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН в период с 1981 по 2003 г. Большую часть больных составили пациентки моложе 50 лет - 114 (65 %), старше - 61 (35 %). Средний возраст больных соответствовал $47 \pm 2,5$ года. У 56 % пациенток менструальная функция была сохранена, остальные женщины (44 %) находились в состоянии менопаузы различной продолжительности. Следует отметить, что у 97 (55,4 %) пациенток был диагностирован мультицентричный рост опухоли. При морфологическом исследовании



инфильтративные формы рака молочной железы отмечались в 94 % случаев.

Всем больным проводилось полное клиническое обследование, которое включало: общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, оценку состояния свертывающей системы, рентгенографию легких, ЭКГ, УЗИ печени, молочной железы и зон регионарного лимфооттока, маммографию, скенирование костей скелета, цитологическое исследование биопсийного материала. Распространенность опухолевого процесса определялась согласно международной классификации по системе TNM (1987) (рис. 1).

Комплексное лечение всех больных осуществлялось по программе, которая включала несколько этапов (рис. 2):

I этап - проведение 1 - 3 курсов неоадьювантной химиотерапии по схемам CMF, CAF стандартными дозами.

II этап - хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии выполнялось через 7-14 дней после окончания неоадьювантной химиотерапии. Выбор объема операции зависел от местной распространенности первичной опухоли и наличия метастатически измененных лимфатических узлов. У 100 (57 %) больных выполнялась радикальная мастэктомия с сохранением большой и малой грудных мышц (по Маддену), у 67 (38,3 %) - радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы (по Пейти). Пяти (3 %) пациенткам была проведена мастэктомия с удалением обеих грудных мышц (по Холстеду) и трем (1,7 %) - простая мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией.

III этап - через две-три недели после выполнения операции и заживления раны проводился первый курс адьювантной химиотерапии по указанным выше схемам. Выбор того или иного режима системной химиотерапии зависел от распространенности опухолевого процесса, уточненной после гистологического исследования операционного материала.

IV этап - всем больным проводилась послеоперационная дистанционная гамма-терапия на аппарате «Рокус-М» на зоны регионарного метастазирования. Режим облучения: РОД 2,0 Гр, 5 раз в неделю, СОД 40 - 44 Гр. Тридцати двум пациенткам дополнительно назначалась электронная терапия на область послеоперацион-

ного рубца, которая осуществлялась с использованием малогабаритных бетатронов с энергией 7-10 МэВ в режиме РОД 3,0 Гр, 10 -12 сеансов, СОД 38 - 44 Гр по изоэффекту. Показаниями для ее проведения служили: большой размер опухоли ($T_3 N_0$), ее мультицентричный рост, наличие множественных метастатически измененных лимфатических узлов (N_2), прорастание опухолью кожи или фасции.

V этап - продолжение адьювантной химиотерапии: 3-4 курса химиотерапии по схеме CMF с интервалами в 2,5 мес. У больных, находящихся в состоянии менопаузы, по окончании химиотерапии проводилась антиэстрогенная терапия.

Критериями оценки эффективности комплексного лечения являлись: частота и сроки появ-

ления местных рецидивов, метастазов, летальных исходов; показатели общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости за период наблюдения восемь лет. Кроме того, оценивалось влияние клинических (возраст, состояние менструально-овариальной функции, распространенность опухолевого процесса, локализация и характер роста опухоли, вид оперативного вмешательства) и морфологических (степень дифференцировки опухолевых клеток и гистологический вариант опухоли) на частоту местного рецидивирования опухоли.

Для более удобной интерпретации результатов исследования в зависимости от методики адьювантной лучевой терапии были сформированы две группы больных (рис. 2).

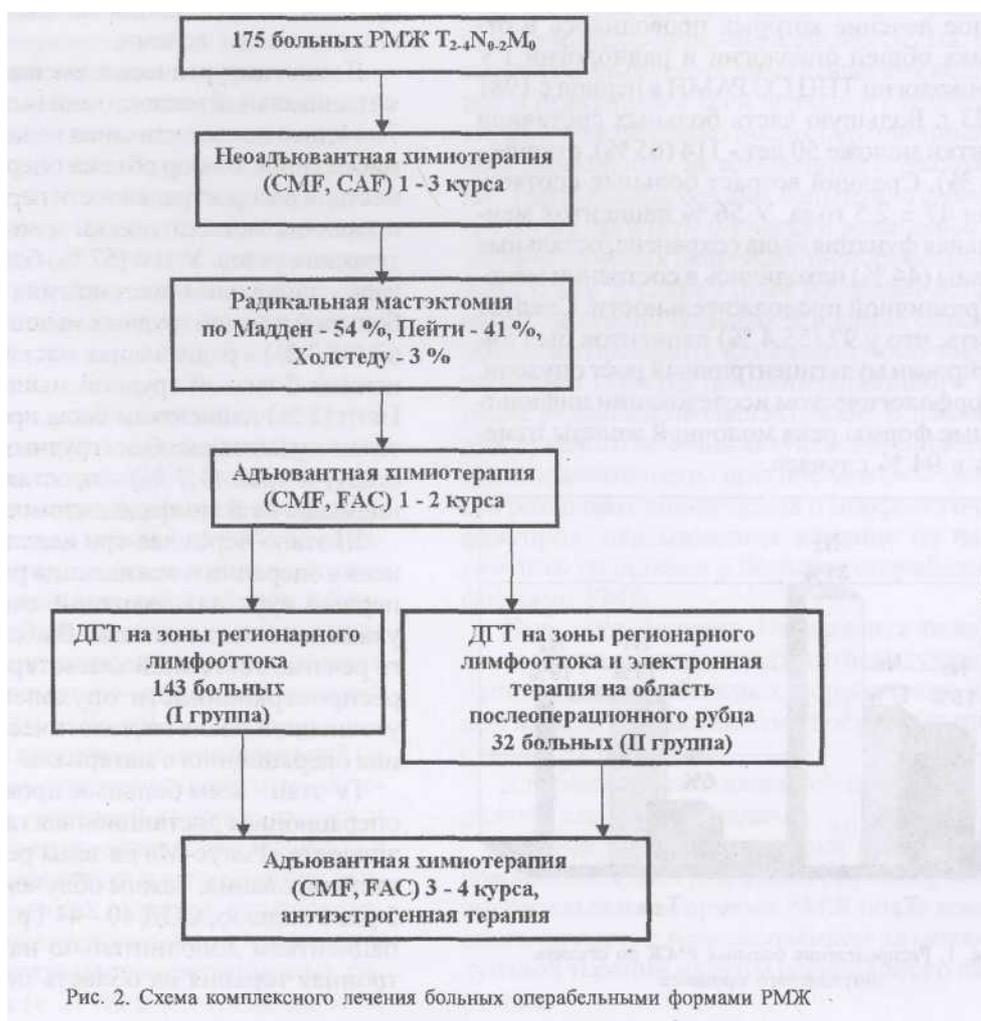


Рис. 2. Схема комплексного лечения больных операбельными формами РМЖ

Исследуемые группы больных с операбельными формами рака молочной железы были репрезентативны по основным клиническим и морфологическим параметрам.

Результаты и обсуждение

Местные рецидивы опухоли за восемь лет динамического наблюдения были отмечены у 29 (20,3 %) из 143 больных РМЖ I группы, восьмилетняя безрецидивная выживаемость составила $34,6 \pm 6,8$ %. В 69 % случаев диагностировались единичные рецидивы опухоли, у 31 % больных наблюдались множественные опухолевые очаги. По распространенности опухолевого процесса у 24 (83 %) из 29 пациенток рецидив локализовался в области послеоперационного рубца. У трех (10 %) больных РМЖ (T_4M_0 , $T_4N_2M_0$, $T_3N_0M_0$) был выявлен локо-регионарный рецидив с одновременным поражением послеоперационного рубца и аксиллярных лимфоузлов одноименной стороны, у двух (7 %) пациенток с



Рис. 3. Характер и частота рецидивов РМЖ

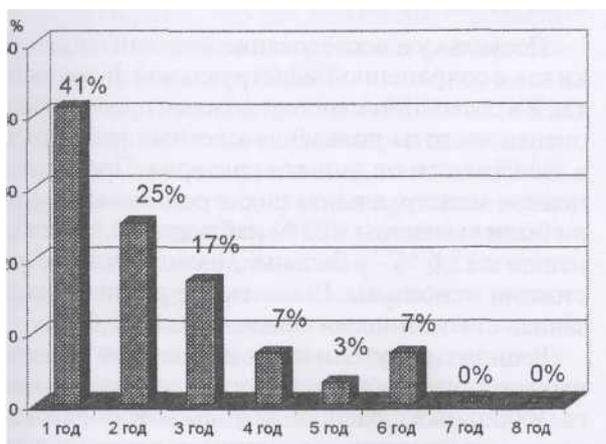


Рис. 4. Частота и сроки появления местных рецидивов у больных РМЖ I группы

РМЖ $T_2N_2M_0$, $T_3N_1M_0$ - рецидив носил регионарный характер (поражение аксиллярных и шейно-надключичных лимфоузлов) (рис. 3).

Как следует из данных, представленных на рис. 4, наибольший процент местных рецидивов был зафиксирован в течение первых двух лет после окончания лечения.

Необходимо отметить, что у 32 больных II группы возврата к опухоли не отмечалось. Однако сроки наблюдения за пациентками были различными: только 6 больных РМЖ имели 100 % восьмилетнюю безрецидивную выживаемость, 7 пациенток - 100 % трехлетнюю безрецидивную выживаемость, 19 больных РМЖ наблюдались без признаков рецидива опухоли в течение двух лет.

Метастатическое поражение преимущественно легких, костей и печени наблюдалось у 35 (24,5 %) из 143 пациенток I группы и у 2 (6,3 %) - II группы. Продолжительность жизни без признаков отдаленного метастазирования за восемь лет наблюдения составила в I группе $30,5 \pm 7,9$ %, во II группе - $84,3 \pm 4,7$ % ($p < 0,05$). Частота летальных исходов была максимальной в I группе (11,4 %) против 3 % во II группе. Показатели общей восьмилетней выживаемости составили: $58,6 \pm 7,8$ % и $94,3 \pm 6,5$ %, соответственно ($p < 0,05$).

На основании полученных в исследовании данных можно сделать вывод о том, что в группе больных, которым не проводилось облучение послеоперационного рубца, отдаленные результаты лечения были значительно хуже, чем в группе сравнения: наблюдался высокий процент рецидивов опухоли, метастазов, летальных исходов и, соответственно, низкие показатели выживаемости.

Как известно, местный рецидив опухоли является маркером отдаленных метастазов и опосредованно влияет на общую выживаемость больных РМЖ [6]. Поэтому нами был проведен анализ влияния прогностически значимых клинических и морфологических факторов на частоту и сроки местного рецидивирования у больных РМЖ I группы. Одним из наиболее важных критериев является распространенность опухолевого процесса. Анализ частоты появления рецидивов проводился у больных РМЖ в зависимости от размеров первичной опухоли и метастатического поражения лим-

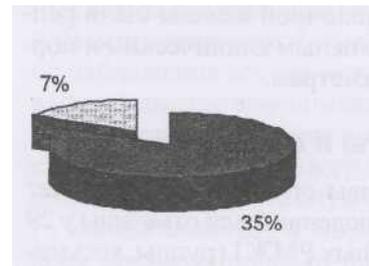


Рис. 5. Частота местных рецидивов опухоли у больных РМЖ I группы

фатических коллекторов (рис. 5). Высокий процент рецидивов РМЖ наблюдался не только у больных с обширной местной и регионарной распространенностью опухоли (T₄N M - 46 %, OT N₁M - 27 %), но и у пациенток с РМЖ T₂N₀M₀ - 15 %. Полученные результаты позволяют полагать, что на возникновение рецидива оказывает влияние не только стадия опухолевого процесса, но и другие параметры.

Было проведено изучение частоты появления местных рецидивов в зависимости от модификации радикальной мастэктомии (РМЭ). В клинической практике наиболее часто выполняются функционально-щадящие радикальные мастэктомии по Пейти и Маддену. Полученные результаты показали, что у пациенток, которым выполнялась РМЭ по Пейти, процент рецидивов опухоли был в пять раз выше (35 %), по сравнению с подгруппой больных с РМЭ по Маддену (7 %). Однако пациентки с РМЭ по Пейти имели исходно более обширную местную и регионарную распространенность опухолевого процесса: T₃ N₁M₀ - 10,6 %, T₃₋₄N₀M₀ - 9,1 %, по сравнению с больными, которым была выполнена мастэктомия по Маддену (T₃ N₁M₀ - 2,3 %, T₃ N₂M₀ - 1 %), что не позволяет адекватно учитывать данный параметр (рис. 6).

Одним из прогностически значимых критериев для больных РМЖ является возраст. Было выявлено, что на первом году наблюдения у женщин моложе 50 лет рецидивы опухоли наблюдались практически в три раза чаще, по сравнению с больными старше 50 лет (табл. 1). Различия достоверны (p<0,05). При дальнейшем динамическом наблюдении значимых отличий выявлено не было.



РМЭ по Пейти | РМЭ по Мадден

Рис. 6.

Частота местных рецидивов у больных I группы в зависимости от вида радикальной мастэктомии

Таблица 1

Частота и сроки появления местных рецидивов опухоли у больных I группы в зависимости от возраста больных

Сроки наблюдения (мес, годы)	Количество рецидивов, абс. ч. (%)	
	Возраст	
	< 50 лет (n = 93)	> 50 лет (n = 50)
1 год	10(11)*	2(4)*
2 года	4(4,3)	3(6)
3 года	3(3,2)	2(4)
4 года	1(1,1)	1(2)
5 лет	1(1,1)	-
6 лет	1(1,1)	1(2)
7-8 лет	-	-
Всего	20(21,5)	9(18)

Примечание: * - статистическая достоверность различий между группами (p<0,05).

Поскольку в исследование входили пациентки как с сохраненной менструальной функцией, так и в состоянии менопаузы, нами проводилась оценка частоты появления местных рецидивов в зависимости от данного критерия. При сохраненном менструальном цикле рецидивы опухоли были выявлены в 22 % наблюдений, по сравнению с 15,6 % - у больных, находящихся в состоянии менопаузы. Выявленные различия оказались статистически значимыми (p<0,05).

Рецидивы опухоли наблюдались при различных локализациях первичного опухолевого очага. У больных с расположением новообразования во внутренних квадрантах и центральных отделах молочной железы процент местных

Показания к выбору объема адъювантной лучевой терапии при радикальной мастэктомии у больных РМЖ



Рис. 7. Частота местных рецидивов РМЖ у больных I группы в зависимости от локализации опухолевого очага

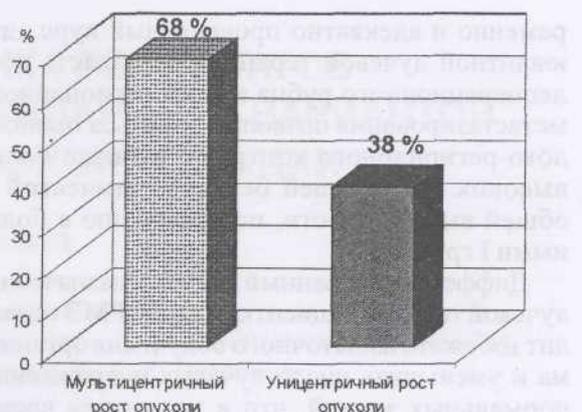


Рис. 8. Частота местных рецидивов РМЖ у больных I группы в зависимости от характера роста опухолевого очага

рецидивов был достоверно выше, по сравнению с пациентками, имевшими наружную локализацию опухоли ($p < 0,05$) (рис. 7).

На частоту появления местных рецидивов большое влияние оказывал характер роста опухоли. Так, у пациенток с мультицентричным ростом опухолевого очага процент рецидивов был в 2 раза выше (68%), по сравнению с больными, имевшими уницентричный тип роста опухоли - 32% (рис. 8). Выявленные различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

В процессе исследования было отмечено, что наибольшее количество рецидивов опухоли возникало у больных, имевших низкодифференцированный РМЖ - 44%, по сравнению с пациентками с умеренно (12%) - и высокодифференцированными опухолями (8%) ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что все выявленные рецидивы опухоли наблюдались у больных с инфильтративными формами РМЖ.

Согласно рекомендациям ASCO от 1999 г. [11], прогностически неблагоприятными критериями в отношении развития рецидива РМЖ, которые должны учитываться при назначении послеоперационной лучевой терапии, являются: большой размер опухоли (T_3-4), наличие метастатически пораженных лимфатических узлов (4 и более), прорастание опухолью кожи/фасции, наличие «положительных» краев послеоперационной раны, т.е. содержащих опухолевые клетки. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что перечень этих неблагопри-

ятных критериев прогноза может и должен быть расширен. К достоверным факторам высокого риска рецидивирования следует отнести: расположение первичного опухолевого очага во внутренних квадрантах и центральных отделах молочной железы, мультицентричный характер роста опухоли, низкую степень дифференцировки опухолевых клеток, инфильтративные формы рака молочной железы. Кроме того, необходимо учитывать «молодой» возраст больных и наличие сохраненной менструальной функции, поскольку пациентки данной категории имеют высокую тенденцию к появлению местных рецидивов опухоли, особенно в первые годы наблюдения. Использование дополнительных методов диагностики, например, таких как торакоскопическая пара-стернальная лимфаденэктомия, может вносить коррективы в тактику планирования лучевой терапии на парастернальную область у больных РМЖ [2]. В целом, при планировании объема лучевой терапии у больных РМЖ после радикальной мастэктомии необходимо принимать во внимание максимальное количество факторов, сопряженных с высоким риском развития местного рецидива опухоли.

Подтверждением вышесказанному являются результаты лечения 32 больных РМЖ II группы. Несмотря на то, что пациентки имели сочетание неблагоприятных прогностических факторов и, соответственно, высокий риск развития местного рецидива опухоли, своев-

ременно и адекватно проведенный курс адъювантной лучевой терапией на область послеоперационного рубца и зоны регионарного метастазирования позволил добиться полного локо-регионарного контроля, а также более высоких показателей безметастатической и общей выживаемости, по сравнению с больными I группы.

Дифференцированный подход к назначению лучевой терапии пациенткам после РМЭ позволит избежать избыточного облучения организма и уменьшить число лучевых повреждений нормальных тканей, что в настоящее время является актуальным в отношении качества жизни больных РМЖ [3].

Заключение. Таким образом, планирование адъювантной лучевой терапии с учетом основных клинко-морфологических параметров у больных РМЖ после выполнения радикальной мастэктомии позволяет выделить группу пациенток с высоким риском развития местного рецидива, которые требуют проведения лучевой терапии в полном объеме: на область послеоперационного рубца и зоны регионарного лимфооттока.

Литература

1. *Канаев С.В.* Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы // *Практическая онкология.* 2002. Т. 3, № 1. С. 45 - 50.
2. *Комаров И.Г., Нечушкин М.И., Триголосов А.В. и др.* Место видеоэндоскопической хирургии в комплексном лечении рака молочной железы // *Сборник материалов VIII Российского онкологического конгресса.* М., 2004. С. 46 - 47.
3. *Пасов В.В.* Патогенетические механизмы развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы (обзор) // *Мед. радиология и рад. безопасность.* 2002. Т. 47, № 1. С. 61 - 67.
4. *Семигазов В.Ф.* Адъювантная терапия рака молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2000. № 1. С. 18-27.
5. *Семигазов В.Ф.* Роль лучевой терапии в лечении ранних стадий рака молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2000. № 1. С. 28 - 35.
6. *Фортин А., Ларошель М., Лавердьер Ж. и др.* Местные рецидивы служат причиной уменьшения выживаемости у больных РМЖ, пролеченных с помощью консервативной операции и послеоперационной лучевой терапии // *Международный медицинский журнал.* 1999. № 9 - 10. С. 505 - 514.
7. *Arriagada J, Rutqvist L.E., Mattson A. et al.* Adequate locoregional treatment for early secondary dissemination // *J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13. P. 2869 - 2878.
8. *Hellman S.* Stopping metastases at their source // *New. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 996 - 997.
9. *Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard S. et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy // *New. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 949 - 955.
10. *Ragaz J., Jacson J.M., Le N. et al.* Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal woman with breast cancer // *New. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 10. P. 455 - 460.
11. *Recht A.* Local-regional failure rates after mastectomy among patients treated with chemotherapy and tamoxifen // *Atlanta: ASCO Educational Book,* 1999. P. 635 - 639.

Поступила 21.01.05