

Послеоперационная лучевая терапия как метод профилактики местных рецидивов рака молочной железы

Старцева Ж.А., Великая В.В., Симонов К.А., Мусабаева Л.И.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения РАМН, Томск

В исследование включено 162 пациентки с операбельным раком молочной железы (РМЖ) $T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$, которым в период с 2005 по 2012 гг. было проведено комплексное лечение с использованием нео- и адъювантной химиотерапии, радикальной мастэктомии, послеоперационной дистанционной лучевой терапии с применением редко- или плотноионизирующего излучения на область передней грудной стенки с включением послеоперационного рубца и дистанционной лучевой терапии на зоны регионарного лимфоттока. Адъювантная лучевая терапия (АЛТ) на область передней грудной стенки и послеоперационный рубец служит хорошей профилактикой местного рецидива РМЖ. Применение нейтронной терапии у больных с местно-распространённым РМЖ в послеоперационном периоде оказало положительный эффект. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных при проведении нейтронной и электронной терапии составила $93,6 \pm 4,3\%$ и $93,8 \pm 3,5\%$ соответственно. У пациенток, которым проведена лучевая терапия только на зоны регионарного лимфооттока, без облучения послеоперационного рубца, безрецидивная выживаемость за пятилетний период наблюдения составила всего $80 \pm 6,1\%$.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецидивы, адъювантная лучевая терапия, нейтронная терапия.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости женского населения, как в мире, так и в России устойчиво занимает лидирующие позиции [3, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно выявляется около 1,38 млн. новых случаев рака данной локализации. В России заболеваемость РМЖ за 2011 г. составила 45,2 случая на 100 тысяч женщин, занимая 20,4% в структуре общей онкологической заболеваемости; ежегодно регистрируется более 57 тысяч новых случаев заболевания. Удельный вес больных I-II стадий среди всех впервые выявленных случаев рака молочной железы составляет 60,3%, III стадии – 26,1% и IV стадии – 12,4% [4].

Несмотря на значительный прогресс в лечении РМЖ, достигнутый в результате совершенствования хирургических и лекарственных методов, это заболевание остается основной причиной смерти женщин. В связи с этим не теряет своей актуальности разработка и изучение новых подходов к выбору наиболее адекватных схем лечения для каждой больной.

В соответствии с современными представлениями, в лечении данной патологии должен преобладать комплексный подход, важнейшим компонентом которого является лучевая терапия. Являясь методом локального воздействия, послеоперационная лучевая терапия, проводимая у пациенток, перенесших радикальную мастэктомию (РМЭ), снижает риск возникновения местного и регионарного рецидива с 32-35% до 8-9% [15, 19].

По данным ряда авторов, максимальный локальный контроль над опухолью имеет большое значение в достижении высоких показателей не только безрецидивной, но и общей выживаемости [8, 9, 11, 12]. Так, при проведении комбинированного лечения у больных РМЖ

Старцева Ж.А. – руководитель отделения радиологии, д.м.н.; Великая В.В. – научн. сотр., к.м.н.; Симонов К.А.* – очный аспирант; Мусабаева Л.И. – главн. научн. сотр., д.м.н., профессор. ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН.

*Контакты: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5. Тел. 8 (3822)42-00-62; e-mail: simonov_ka@bk.ru.

$T_{2-4}N_{0-2}M_0$ без облучения зоны послеоперационного рубца средний срок появления местного рецидива составил $28,8 \pm 4,8$ мес., из них при T_{3-4} – $17,9 \pm 3,5$ мес. [1].

В соответствии с общепринятым подходом, адъювантная лучевая терапия (АЛТ) после РМЭ однозначно показана больным с размером первичного опухолевого очага от 5 см и выше, а также с наличием четырёх и более метастатических аксиллярных лимфатических узлов, подтверждённых результатами морфологического исследования [14, 18, 19]. Спорным остаётся вопрос, касающийся целесообразности проведения АЛТ больным при опухолях меньшего размера и наличии от одного до трёх лимфоузлов, поражённых метастазами (N1) [17, 18].

Стандартный объём облучения включает в себя проведение лучевой терапии на зоны регионарного лимфооттока (надподключичная, аксиллярная и парастернальная) при поражении метастазами четырёх и более лимфоузлов (N2).

Область передней грудной стенки с зоной послеоперационного рубца также является обязательной для облучения при наличии таких показаний, как размер первичного опухолевого очага более 5 см, мультицентричный\мультифокальный характер роста опухоли, отечно-инфильтративные формы заболевания, прорастание опухоли фасции большой грудной мышцы и/или наличие опухолевых клеток по краю кожных лоскутов после выполнения РМЭ. При этом необходимы более строгие меры предупреждения возникновения местного рецидива, заключающиеся в применении плотноионизирующего вида излучения [6].

Нейтронная терапия как более эффективный метод лучевого воздействия (по сравнению с редкоионизирующим излучением) способствует гибели радиорезистентных опухолевых клеток в области ложа удалённой опухоли, а также в кровеносных, лимфатических сосудах и периневральных пространствах. В этой связи применение нейтронной терапии целесообразно у больных с местно-распространённым раком молочной железы.

В последнее время большое внимание уделяется дифференцированному подходу к лучевой терапии, основанному на клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторах, определяющих высокий риск развития локорегионарного рецидива РМЖ [2, 13, 18, 20].

В то же время, проведение адъювантной лучевой терапии в ряде случаев может сопровождаться развитием осложнений со стороны здоровых органов и тканей [5, 10, 16]. Риск развития пневмофиброзов может быть связан с наличием сопутствующей лёгочной патологии и условиями проведения лучевой терапии. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к выбору вида и объема АЛТ у больных РМЖ.

Целью исследования явилась оценка эффективности комплексного лечения больных РМЖ после выполнения радикальной мастэктомии с применением различного объема и вида адъювантной лучевой терапии.

Материалы и методы

В исследование было включено 162 пациентки с операбельным раком молочной железы $T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$, получавших комплексное лечение в отделениях общей онкологии, химиотерапии и радиологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН за период 2005-2012 гг. Медиана наблюдения – 5 лет. Возраст больных варьировал от 28 до 76 лет, средний составил $53,8 \pm 1,8$ лет.

В плане комплексного лечения пациентки получали 2-4 курса неoadъювантной химиотерапии по схемам CMF, FAC; хирургическое вмешательство проводилось в объёме радикальной мастэктомии; адъювантная химиотерапия по вышеуказанным схемам, а при наличии положительного рецепторного статуса – антиэстрогенная терапия в течение 5 лет. Всем больным была проведена послеоперационная дистанционная лучевая терапия с использованием редко- или плотноионизирующего излучения.

В зависимости от применяемого объёма и вида адъювантной лучевой терапии больные были распределены на три группы.

В I группе (n=55, исторический контроль) пациенткам проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) только на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования: разовая очаговая доза (РОД) – 2,0 Гр, кратность 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) – 40-44 Гр.

Во II группе (n=60) курс лучевой терапии включал в себя облучение зон регионарного лимфооттока СОД 40-44 Гр и проведение электронной терапии на область послеоперационного рубца на малогабаритном бетатроне 7-10 МэВ в режиме: РОД – 3,0 Гр, 5 фракций в неделю, СОД – 38-44 изоГр. Изучаемые I и II группы больных были репрезентативны по распространённости опухолевого процесса ($T_{1-3}N_{0-3}M_0$).

В III группу вошло 47 больных с местно-распространённым РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$, которым после радикальной мастэктомии была проведена нейтронная терапия на область передней грудной стенки с включением послеоперационного рубца и дистанционная лучевая терапия на зоны регионарного лимфооттока в СОД 40-44 Гр. До лучевой терапии у всех 47 больных РМЖ имелся высокий риск развития рецидива опухоли: метастатическое поражение лимфоузлов, отёчные формы, мультицентричный характер роста опухоли, ангиолимфатическая инвазия, прорастание в дерму. У 8/47 (17%) пациенток до начала комплексного лечения имелись отдалённые метастазы в кости, лёгкие.

Проведение РМЭ у больных при клинической стадии $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ было обусловлено несколькими факторами: мультицентричный характер роста опухоли, нарушение соотношения объёма опухоли к объёму ткани молочной железы, центральная локализация опухоли и/или желание пациентки.

Методика лучевой терапии

Лучевая терапия быстрыми электронами проводилась на область послеоперационного рубца, на малогабаритном бетатроне с энергией 7-10 МэВ, при этом 80% изодоза располагалась на глубине 2-2,5 см от поверхности поля облучения. Размеры полей облучения на послеоперационный рубец (в проекции ложа удаленной опухоли) составляли 6×6-6×8 см². Режим фракционирования дозы быстрых электронов: РОД – 3,0 Гр, 5 фракций в неделю, СОД – 38-44 изоГр.

Проведение ДЛТ на зоны регионарного лимфооттока осуществлялось на аппаратах «Рокус-М» (контрольная группа), линейном ускорителе Siemens SL 75 6 МэВ, в стандартном

режиме фракционирования дозы, СОД – 40-44 Гр, с прямых полей облучения, размеры составили: 10×8 см – для над-подключичной области, 6×6-6×8 см – для аксиллярной зоны, 5×12-6×12 см – для парастернальной зоны.

В III группе выполнялась лучевая терапия быстрыми нейтронами 6,3 МэВ на циклотроне У-120 на базе НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете. Использовались 2 формирующих устройства размерами 8×6 см² и 10×10 см² (площадь облучения быстрыми нейтронами – 96-200 см²). Размеры полей облучения соответствовали длине послеоперационного рубца (от 10 см до 20 см) с включением окружающих тканей на расстоянии 5 см в разные стороны от рубца. Пучок быстрых нейтронов направляли перпендикулярно к грудной стенке, РИП – 110 см. Расчёт очаговой дозы проводили по 80% изодозе (h=2,0-2,5 см). Разовая очаговая доза составляла 1,4-1,76 Гр (ОБЭ – 2,99-2,85), на кожу – 1,75-2,2 Гр. Суммарная очаговая доза составила 16,7-29,9 изоГр, на кожу – 25,6-41 изоГр [7].

Оценка лучевых изменений нормальных тканей проводилась по шкале RTOG/EORTC (1995 г.). Статистическая оценка результатов проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для межгруппового сравнения использовались непараметрические критерии. Показатели выживаемости больных рассчитывали по методу Kaplan-Meier.

Результаты и обсуждение

Общая переносимость адъювантной лучевой терапии у больных РМЖ была вполне удовлетворительной. В 83% случаев возникновение местных лучевых реакций кожи, характеризовавшихся I-II степенью выраженности (по шкале RTOG/EORTC, 1995), наблюдалось ближе к завершению курса АЛТ, не требовало назначения дополнительных средств и перерыва в лечении. Лишь у 2/47 (4%) пациенток III группы, получавших нейтронную терапию в зоне облучения рубца, и у 4/55 (7%) больных I группы после облучения аксиллярной зоны отмечался влажный эпидермит, что послужило причиной перерыва и назначения магнито-лазерной терапии.

В III группе до начала нейтронной терапии у 6/47 (13%) больных РМЖ имелась сопутствующая легочная патология в виде рентгенологически подтверждённого, диффузного пневмосклероза после ранее перенесённых воспалительных заболеваний лёгких. Локальные лучевые пневмофиброзы I-II степени были диагностированы рентгенологически спустя 4-6 мес. после нейтронной терапии только у 3 из 6 больных РМЖ с наличием сопутствующей лёгочной патологии. Коррекцию лучевых повреждений лёгких проводили антибактериальными, гормональными препаратами с положительным эффектом. У других трёх пациенток после нейтронной терапии лучевых пневмофиброзов не отмечалось.

Учитывая тот факт, что нейтронная терапия является серьёзным методом лечения и при её проведении коллиматор аппарата направлен строго перпендикулярно к грудной стенке, нами был произведён расчёт фотонэквивалентной дозы (ФЭД) в лёгочной ткани (с учётом её гетерогенности). При РОД – 1,6-1,76 Гр входная разовая доза быстрых нейтронов в лёгком на глубине 4 см от поверхности передней грудной стенки (начало лёгочной ткани у больных РМЖ после радикальной мастэктомии по данным КТ ОГК) составила 1,4-1,54 Гр. За 3-4 сеанса нейтронной

терапии суммарная ФЭД в лёгком (на глубине 4 см) составила 16,5-27 Гр, что находится в пределах толерантной дозы (30-40 Гр) для одного легкого.

Анализ отдалённых результатов лечения показал, что наиболее часто: 10/55 (18% случаев) местные рецидивы РМЖ выявлялись в I группе больных. В группах больных, которым проводилась адъювантная лучевая терапия как на зоны регионарного лимфооттока, так и на область передней грудной стенки и послеоперационный рубец, этот показатель был значительно ниже и составил 6,6% (4/60 – II группа) и 4% (2/47 – III группа) соответственно. У больных трёх групп были диагностированы, преимущественно, единичные опухолевые узловые образования размерами около 1 см в диаметре, локализующиеся в области послеоперационного рубца. Развитие местных рецидивов после нейтронной терапии у 2/47 (4%) больных с изначально имеющимся местно-распространённым процессом РМЖ было связано с применением небольшой разовой очаговой дозы (РОД) – 1,4 Гр, 3 сеансов нейтронной терапии и СОД – 16,7 изогр. Анализ данных случаев показал, что у этих больных необходимо было подведение более высоких разовых и суммарных очаговых доз.

Полученные результаты согласуются с данными литературы и подтверждают факты о наиболее частом развитии местных рецидивов РМЖ в области передней грудной стенки.

При анализе показателей выживаемости без признаков местного рецидива было отмечено, что данный показатель за пятилетний период наблюдения у больных, которым проводили лучевую терапию только на зоны регионарного лимфооттока, составил $80 \pm 6,1\%$, у пациентов, которым применили электронную и нейтронную терапию на область передней грудной стенки и послеоперационный рубец, пятилетняя безрецидивная выживаемость была значительно выше и составила $93,8 \pm 3,5\%$ (OR1,2 0,211; CI 95% 0,055-0,801; $p=0,03$) и $93,6 \pm 4,3\%$ (OR1,3 0,273; CI 95% 0,071-1,04; $p=0,044$) соответственно. Нужно отметить, что в III группу вошли больные с местно-распространённым РМЖ, риск развития местного рецидива был очень велик.

При анализе показателей общей выживаемости за пятилетний период наблюдения отмечена тенденция к увеличению выживаемости во второй группе больных, получавших электронную лучевую терапию на область рубца – $90,3 \pm 8,6\%$ (OR1,2 0,762; CI 95% 0,239-2,42; $p=0,87$). Аналогичный же показатель в группе больных без облучения рубца и у пациенток с проведением нейтронной терапии составил $86,8 \pm 5,5$ и $87,2 \pm 6,8\%$ (OR1,3 1; CI 95% 0,312-3,22; $p=1$) соответственно. Отсутствие различий в отношении показателей общей выживаемости в группах больных, с нашей точки зрения, объясняется изначально более распространённым опухолевым процессом и наличием отдалённых метастазов у ряда пациенток, которым проводилась нейтронная терапия.

Выводы

Таким образом, проведение адъювантной лучевой терапии на область передней грудной стенки и послеоперационного рубца, зоны регионарного лимфооттока позволило добиться адекватного локорегионарного контроля, а также высоких показателей безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, получавшими курс АЛТ только на зоны регионарного лимфоот-

тока. Полученные результаты свидетельствуют о том, что лучевой метод воздействия является надёжным и эффективным способом профилактики местного рецидива у больных РМЖ. Первый опыт применения нейтронной терапии на область передней грудной стенки с включением послеоперационного рубца в комплексном лечении больных РМЖ с высоким риском местного рецидива показал вполне удовлетворительную переносимость данного вида лечения и хороший показатель безрецидивной выживаемости. Учитывая вышеизложенное, данная методика имеет несомненную практическую значимость и может быть использована в лечении больных раком молочной железы в послеоперационном периоде.

Литература

1. **Великая В.В., Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Лисин В.А.** Эффективность нейтронной и нейтронно-фотонной терапии в комплексном лечении местных рецидивов рака молочной железы //Сибирский онкологический журнал. 2008. Т. 25, № 1. С. 11-16.
2. **Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М., Дорошенко А.В., Слонимская Е.М.** Особенности рецидивирования рака молочной железы в послеоперационном рубце и вне его у больных с разным состоянием менструальной функции //Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5. С. 5-10.
3. **Давыдов М.И., Аксель Е.М.** Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. //Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 23, № 3.
4. **Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.** Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 232 с.
5. **Лобанова Л.Н.** Дистанционная лучевая терапия рака молочной железы и её влияние на состояние сердечно-сосудистой системы //Вестник Оренбургского государственного университета. 2005. № 12. С. 123-127.
6. **Мусабаева Л.И., Лисин В.А.** Нейтронная терапия злокачественных новообразований. Томск: Изд-во НТЛ, 2008. 288 с.
7. Способ профилактики местного рецидива у больных местно-распространенным РМЖ T₂₋₄N₀₋₃M₀₋₁ с неблагоприятными прогностическими признаками: патент № 2444386 Рос. Федерация; заявл. 22.06.2010; опубл. 10.03.2012, Бюл. № 7.
8. **Ткачев С.И., Михина З.П., Трофимова О.П., Извекова О.В., Данилова В.С., Баранова М.П.** Лучевая терапия при раннем, местно-распространённом и метастатическом раке молочной железы //Вестник Московского онкологического общества. 2004. № 5. С. 4-10.
9. **Carlson R.W., Allred D.C., Anderson B.O. et al.** Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology //Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2009. V. 7. P. 122-192.
10. **Giordano S.H., Kuo Y.F., Freeman J.L. et al.** Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer //J. Natl. Cancer Inst. 2005. V. 97. P. 419-424.
11. **Huang E.H., Tucker S., Strom E.A. et al.** Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy //J. Clin. Oncol. 2004. V. 22. P. 4639-4647.
12. **Ivo A. Olivotto, Pauline T. Truong, Boon Chua.** Postmastectomy radiation therapy: who needs it? //Journal of clinical oncology. 2004. V. 22, N 21. P. 4237-4239.
13. **Livi L., Meattini I., Di Cataldo V.** Postmastectomy radiotherapy in breast cancer adjuvant treatment //Minerva Chir. 2010. V. 65, N 5. P. 527-536.
14. **Nielsen H.M., Overgaard M., Grau C., Jensen A.R., Overgaard J.** Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies //J. Clin. Oncol. 2006. V. 24, N 15. P. 2268-2275.
15. **Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J.** Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials //Radiotherapy and Oncology. 2007. V. 82. P. 247-253.
16. **Patt D.A., Goodwin J.S., Kuo Y.F., Freeman J.L., Zhang D.D., Buchholz T.A. et al.** Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer //J. Clin. Oncol. 2005. V. 23. P. 7475-7482.
17. **Poortmans P.** Evidence based radiation oncology: Breast cancer //Radiother. Oncol. 2007. V. 84. P. 84-101.

18. **Russell N., Kunkler I., Canney P.** Postmastectomy Radiotherapy: Will the Selective Use of Postmastectomy Radiotherapy Study End the Debate? //Journal of Clinical Oncology. 2009. V. 27, N 6. P. 996-100.
19. **Taylor M.E., Haffty B.G., Rabinovitch R., Arthur D.W., Halberg F.E., Strom E.A., Cobleigh M.A.** ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast //Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys. 2009. V. 73, N 4. P. 997-1002.
20. **Trovo M., Durofil E., Polese J., Roncadin M.** Locoregional Failure in Early-Stage Breast Cancer Patients Treated With Radical Mastectomy and Adjuvant Systemic Therapy: Which Patients Benefit From Postmastectomy Irradiation? //Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2012. V. 83, N 2. P. 153-157.

Postoperative radiation therapy for prevention of breast cancer local recurrence

Startseva Zh.A., Velikaya V.V., Simonov K.A., Musabaeva L.I.

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Between 2005 and 2012, a total of 162 patients with operable breast cancer ($T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$) were treated with neo- and adjuvant chemotherapy, radical mastectomy, postoperative external beam radiotherapy with the use of densely ionizing radiation delivered to the area of the anterior thoracic wall including postoperative scar and external beam radiotherapy to the areas of potential cancer spread. Adjuvant radiation therapy delivered to the area of the anterior chest wall and postoperative scar served as a good prevention of local recurrence of breast cancer. Postoperative neutron therapy was effective in patients with locally advanced breast cancer. The 5-year recurrence-free survival for neutron and electron therapies were $93.6 \pm 4.3\%$ and $93.8 \pm 3.5\%$, respectively. The 5-year recurrence-free survival was $80 \pm 6.1\%$ in patients who received radiation therapy delivered only to the areas of potential cancer spread without radiotherapy of postoperative scar.

Key words: *breast cancer, recurrence, adjuvant radiation therapy, neutron therapy.*

Startseva Zh.A. – Head of the Radiology Department, MD; **Velikaya V.V.** – Research Assistant, C. Sc., Med.; **Simonov K.A.*** – Postgraduate Student; **Musabaeva L.I.** – Chief Researcher, MD, Prof. Cancer Research Institute, Siberian Branch of the RAMS.

*Contacts: 5 Kooperativny L., Tomsk, 634009. Tel.: 8 (3822)42-00-62; e-mail: simonov_ka@bk.ru.