

СОЧЕТАННАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ И ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Е.М. Слонимская^{1,2}, А.В. Дорошенко¹, Е.Ю. Гарбуков¹, Л.И. Мусабаева¹,
Ж.А. Жогина¹, В.А. Лисин¹, Ю.Л. Кокорина¹**

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: slonimskaya@rambler.ru¹*

Проведена оценка эффективности органосохраняющего лечения 218 больных раком молочной железы с применением интраоперационной и адъювантной дистанционной гамма-терапии. Проанализированы особенности операционного этапа лечения, течения послеоперационного периода, принципы проведения адъювантной лучевой терапии. После лечения по предложенной методике косметический эффект у 93,1 % больных оценен как «хороший» и «отличный». Отдаленная эффективность оценивалась на основании результатов 3-летнего наблюдения, при этом местные рецидивы были выявлены у 6 (2,8 %), отдаленные метастазы – у 9 (4,2 %) больных, от прогрессирования заболевания погибли 3 (1,4 %) пациентки.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, комбинированное лечение.

COMBINATION OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY AND DISTANT GAMMA-THERAPY IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

*E.M. Slonimskaya^{1,2}, A.V. Doroshenko¹, E.Yu. Garbukov¹, L.I. Musabaeva¹,
Zh.A. Zhogina¹, V.A. Lisin¹, Yu.L. Kokorkina¹*

*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²*

12/1 Savinykh Street, 634028-Tomsk, e-mail: slonimskaya@rambler.ru¹

Efficacy of organ-preserving treatment including intraoperative radiotherapy and adjuvant distant gamma-therapy was assessed for 218 breast cancer patients. Cosmetic effect after treatment was estimated as «good» and «excellent» in 93,1 % of patients. Within a 3-year follow-up, local recurrence occurred in 6 (2,8 %) patients and distant metastases were observed in 9 (4,2 %) patients. 3 (1,4 %) patients died of disease progression.

Key words: breast cancer, intraoperative radiation therapy, combined modality treatment.

Органосохраняющее лечение при раке молочной железы (РМЖ) нашло достаточно широкое распространение в мире. Однако основной проблемой этого метода лечения является более высокий риск развития местных рецидивов, по сравнению с радикальной мастэктомией, частота местного возврата заболевания составляет 8–39 % и 1–12 % соответственно [13]. Адъювантная лучевая терапия (АЛТ) позволяет снизить частоту возникновения местных рецидивов, что подтверждено многими рандомизированными исследованиями [4, 12, 13]. Как правило, после операции проводится курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ) на область оставшейся молочной железы в режиме: разовая очаговая доза 1,8–2 Гр, 5 раз в нед, СОД 50–55 Гр. В качестве дополнительного воздействия на ложе удаленной опухоли проводят электронную

терапию в режиме: РОД 2–4 Гр, 3–4 сеанса в нед, СОД 10–16 Гр, при этом курсовая доза облучения составляет 56–60 Гр по изоэффекту [2]. По показаниям (при метастатическом поражении аксиллярных лимфоузлов) осуществляют облучение зон регионарного лимфооттока в стандартном режиме СОД 40–44 Гр.

Использование адъювантной лучевой терапии может привести к лучевым повреждениям нормальных тканей: гиперпигментации кожи, фиброзу в зоне облучения, что в итоге нивелирует косметические результаты. Поэтому продолжается поиск новых, более эффективных способов локального воздействия, позволяющих не только уменьшить частоту местных рецидивов, но и сохранить эстетический эффект выполненной операции. Одним из таких методов является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ).

Первая публикация по применению ИОЛТ при органосохраняющем лечении РМЖ принадлежит исследователям из медицинского колледжа Огайо, США [3]. В исследование были включены 20 больных, которым после лампэктомии и аксиллярной лимфаденэктомии проводили лучевую терапию на ложе удаленной опухоли в дозе 10–15 Гр с использованием пучка электронов с различной энергией 6, 9, 12 и 16 МэВ. В послеоперационном периоде пациентки получали курс дистанционной лучевой терапии в дозе 45–50 Гр на оставшуюся часть молочной железы. Каких-либо осложнений, связанных с ИОЛТ в раннем послеоперационном периоде, отмечено не было, и при этом сохранялся косметический эффект. R. Reitsammer et al. [9] использовали при органосохраняющем лечении ИОЛТ в разовой дозе 9 Гр, при этом у 3,9 % больных операционная рана заживала вторичным натяжением, в одном наблюдении отмечено развитие некроза ребер в зоне облучения.

Для проведения ИОЛТ используют не только электронную терапию. В некоторых онкологических центрах применяют рентгеновское излучение в дозах 50–200 kV [6, 7]. Часто этот вид энергии используют в качестве единственного вида лучевой терапии у больных РМЖ во время выполнения органосохраняющей операции [5, 11, 14]. По мнению G. Lesti et al. [7], доза ИОЛТ, равная 21 Гр (фотонэквивалентная доза – 60 Гр), является достаточной для осуществления местного контроля, и она не сопровождается появлением серьезных послеоперационных осложнений. Однако частота развития фиброза в области послеоперационного рубца может достигать 20 %.

В зарубежной литературе представлены публикации, свидетельствующие о возможном снижении не только уровня местного рецидивирования, но и метастазирования у больных РМЖ, которым была выполнена ИОЛТ [8, 9]. Так, было показано, что за трехлетний период наблюдения в группе пациенток с сочетанной лучевой терапией (ИОЛТ + ДГТ) рецидивов отмечено не было. Напротив, у больных, получавших на оставшуюся молочную железу ДГТ СОД 51–56 Гр и электронную терапию на область послеоперационного рубца СОД 12 Гр, в 4,3 % случаев наблюдались местные рецидивы опухоли.

Аналогичные результаты были получены и в отношении отдаленного метастазирования, в группе больных, получавших ИОЛТ, прогрессирование заболевания выявлено в 1,1 %, тогда как в контрольной группе – в 8 % наблюдений.

Однако несмотря на достаточно большой мировой опыт по проведению ИОЛТ при органосохраняющих операциях у больных РМЖ, единой точки зрения в отношении выбора вида и дозы интраоперационной лучевой терапии, характера осложнений, возможности ее сочетания с адьювантной лучевой терапией до настоящего времени нет [10, 11]. В НИИ онкологии г. Томска начиная с 1989 г. интраоперационная лучевая терапия достаточно успешно применяется в комбинированном лечении различных злокачественных новообразований: рака желудка, легкого, пищевода, опухолей головы и шеи, опорно-двигательного аппарата [1]. С 2005 г. ИОЛТ используется в комплексном лечении больных операбельными формами рака молочной железы.

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности органосохраняющего лечения с использованием сочетанной интраоперационной и дистанционной гамма-терапии у больных РМЖ.

Материал и методы

В исследование включено 218 больных с морфологически верифицированным раком молочной железы $T_{1-3}N_{0-3}M_0$, в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст – 44 ± 3 года). В предоперационном периоде у 134 пациенток с целью создания более благоприятных условий для выполнения органосохраняющей операции проводились курсы химиотерапии по схемам FAC, CMX, CAH. Хирургическое лечение в объеме радикальной резекции было выполнено 114 больным, секторальная резекция с аксиллярной лимфаденэктомией – 92 больным, радикальная резекция с одномоментной пластикой молочной железы – 12 пациенткам. Интраоперационная лучевая терапия выполнялась на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э пучком электронов в дозе 10 Гр на ложе удаленной опухоли. В послеоперационном периоде на оставшуюся молочную железу проводилась дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме СОД

45–48 Гр. Курсовая доза смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ) составляла 60 Гр. Зоны регионарного лимфооттока облучались при наличии метастатического поражения лимфоузлов СОД 40–44 Гр. По показаниям лечение дополнялось курсами адъювантной химиотерапии по схеме FАС, антиэстрогенной терапией. Сроки наблюдения за больными составили от 6 до 48 мес.

Результаты исследования

На первом этапе исследования был разработан и клинически апробирован метод органосохраняющего лечения с применением ИОЛТ у больных РМЖ (патент на изобретение № 2349264). Суть метода состоит в том, что после удаления опухоли молочной железы формируется поле облучения, для этого нижние края раны стягиваются лигатурами, что позволяет вывести из зоны лучевой терапии большую грудную мышцу, создать достаточно

равномерную поверхность раны (рис. 1а, б). Затем в рану устанавливается коллиматор, соответствующий размерам операционного поля, по нижнему краю которого просверлены отверстия, позволяющие фиксировать лигатурами нижние края раны к устройству (патент на полезную модель № 71074), что исключает попадание в область облучения кожи и подлежащей жировой клетчатки (рис. 1в) и придает «жесткость» конструкции. Далее проводится сеанс ИОЛТ в дозе 10 Гр (24,8 Гр по изоэффекту) (рис. 1 г, д). Следует отметить, что при выполнении хирургического вмешательства каких-либо осложнений, связанных с проведением сеанса ИОЛТ, выявлено не было. Процедура установки коллиматора в рану и проведения облучения занимала не более 15 мин.

При анализе особенностей течения раннего послеоперационного периода (1–14 сут) у 102 (46,7 %) пациенток наблюдалось развитие

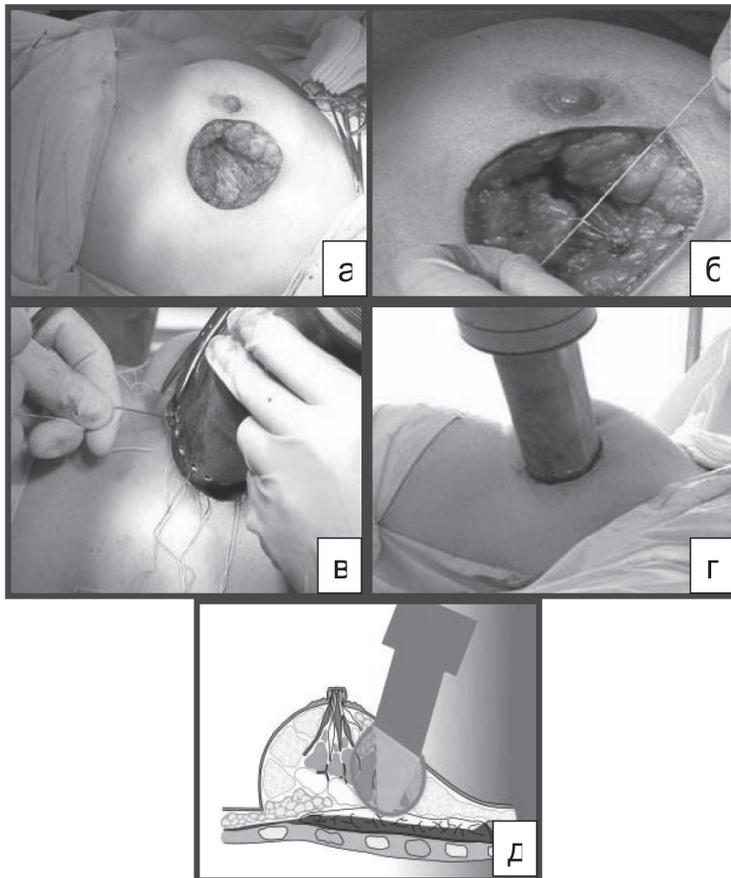


Рис. 1. Этапы проведения сеанса ИОЛТ при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы

умеренного отека области послеоперационного рубца, который самостоятельно купировался через 2–4 нед без дополнительного лечения. У 36 (16,5 %) больных в области рубца отмечалась незначительная гиперемия, которая сохранялась в течение 2–3 нед. У одной пациентки (0,5 %) развился выраженный отек и гиперемия кожных покровов, что потребовало специальной коррекции – назначения курса магнито-лазерной терапии. В 8 (3,7 %) случаях развились лигатурные свищи в области послеоперационного рубца, что в большей степени было связано со специфической реакцией организма пациенток на шовный материал. Таким образом, характер наблюдаемых послеоперационных осложнений соответствовал таковым после обычных хирургических вмешательств, и их частота была относительно невысока.

Как было указано выше, всем больным проводилась адьювантная дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме. В зависимости от сроков начала ДГТ расчет необходимого числа сеансов и курсовой дозы смешанного облучения проводился по формуле (1)

$$N = [0,83 \text{ВДФ}_{\text{пр}} - D_u^{1,538} (\Delta T)^{-0,169}] d_{\phi}^{-1,538} (\Delta t)_{\phi}^{0,169}, \quad (1)$$

где $\text{ВДФ}_{\text{пр}}$ – суммарное предельно допустимое значение ВДФ при сочетании ИОЛТ и ДГТ;

D_u – однократная доза ИОЛТ, Гр;

ΔT – временной интервал между ИОЛТ и ДГТ в сут;

d_{ϕ} и Δt_{ϕ} – соответственно однократная доза и средний временной интервал для выбранного фракционированного режима облучения.

При наиболее часто встречающемся значении фактора $\text{ВДФ}_{\text{пр}} = 100$ ед. выражение (1) примет вид (2)

$$N = [83 - D_u^{1,538} (\Delta T)^{-0,169}] d_{\phi}^{-1,538} (\Delta t)_{\phi}^{0,169}.$$

Средняя величина суммарной очаговой дозы гамма-терапии на оставшуюся молочную железу составляла $46 \pm 8,1$ Гр, на зоны регионарного лимфооттока – 40 Гр. Курсовая доза смешанного облучения в мишени (ИОЛТ и ДГТ) – 60 изоГр (100 усл.ед ВДФ).

При проведении курса адьювантной дистанционной гамма-терапии у 124 (56,9 %) больных возникли местные лучевые реакции кожи в виде эритемы. У 22 (10 %) пациенток наблюдался выраженный отек и гиперпигментация кожи, в

5 (2,3 %) случаях развился влажный эпидермит. Больным со II–III степенью местных лучевых реакций по EORTC/RTOG (1995) проводилась магнито-лазерная терапия с положительным эффектом, мазевые аппликации («Колагель», гель «Тизоль»).

Косметические результаты оценивались как врачом, так и пациенткой. При этом учитывались сохранение формы, объема молочной железы и развитие фиброза в области послеоперационного рубца по данным клинического осмотра, маммографии и УЗИ. Умеренный фиброз в области послеоперационного рубца определялся через 1 мес после окончания адьювантной лучевой терапии у 95 (43,6 %) пациенток, он самостоятельно купировался через 6–12 мес. Косметический эффект после выполнения органосохраняющих операций в 93,1 % наблюдений оценен как «хороший» и «отличный», в 6,4 % – как «удовлетворительный», в последнем случае это преимущественно было связано с уменьшением размеров оперированной молочной железы.

Местные рецидивы РМЖ за три года наблюдения были выявлены у 6 (2,8 %) из 218 пациенток (таблица). Из них в одном случае рецидив был обусловлен мультицентрическим типом роста опухоли, который не был диагностирован на этапе обследования, и новые опухолевые узлы определялись в других квадрантах молочной железы через 3 мес после операции. В другом наблюдении рецидив был выявлен у пациентки, которой из-за сопутствующей сердечно-сосудистой патологии не проводился курс адьювантной дистанционной гамма-терапии на область молочной железы. При этом трехлетняя безрецидивная выживаемость составила $93,5 \pm 2,8$ %.

Отдаленные метастазы возникли у 9 больных, что составило 4,2 %. Следует отметить, что по результатам морфологического исследования более чем у половины этих пациенток было выявлено обширное лимфогенное метастазирование (N_{2-3}). Безметастатическая выживаемость на уровне 3-летнего периода наблюдения составила $96,7 \pm 1,9$ %.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что использование ИОЛТ в дозе 10 Гр не оказывает отрицательного влияния

**Частота и сроки развития местных рецидивов, отдаленных метастазов
и летальных исходов у больных РМЖ, абс. ч. (%)**

| Срок наблюдения | Частота местных рецидивов | Частота отдаленных метастазов | Летальные исходы |
|-----------------|---------------------------|-------------------------------|------------------|
| 1-й год | 2 (1) | 3 (1,4) | - |
| 2-й год | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 1 (0,5) |
| 3-й год | 3 (1,4) | 5 (2,3) | 2 (1) |
| Всего | 6 (2,8) | 9 (4,2) | 3 (1,4) |

на ход оперативного вмешательства и течение послеоперационного периода. Проведение сочетанной ИОЛТ и ДГТ не сопровождается развитием выраженных осложнений, способствует сохранению достойного косметического эффекта, не ухудшая отдаленных результатов, и может быть использовано в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А., Тюкалов Ю.И. Десятилетний опыт интраоперационной лучевой терапии // Вопросы онкологии. 1999. Т. 45, № 6. С. 680–684.
2. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 1. С. 45–51.
3. Dobelbower R., Merrick H., Eltaki A. et al. Intraoperative electron beam therapy and external photon beam therapy with lumpectomy as primary treatment for early breast cancer // Ann. Radiol. 1989. Vol. 32. P. 497–501.
4. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 1233–1241.
5. Holmes D.R., Baum M., Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update) // Am. J. Surg. 2007. Vol. 194, № 4. P. 507–510.
6. Kraus-Tiefenbacher U., Scheda A., Steil V. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the IntraBeam system // Tumori. 2005. Vol. 91. P. 339–345.
7. Lesti G., De Felice A., DiLuzio S. et al. Breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy in single dose of 21 Gy. Preliminary report // International Society of Intraoperative Radiotherapy. Annual Meeting. Aachen, Germany, 2002. Abst. 11.4.
8. Merrick H., Hager E., Dobelbower R. Intraoperative radiation therapy for breast cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2003. Vol. 12. P. 1065.
9. Reitsamer R., Peintinger F., Kopp M. et al. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study // Strahlenther. Onkol. 2004. Pd. 180, № 1. S. 38–44.
10. Reitsamer R., Sedlmayer F., Kopp M. et al. Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer // Breast Cancer. 2008. Vol. 15, № 1. P. 40–46.
11. Sacchini V., Beal K., Goldberg J. et al. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer // Br. J. Surg. 2008. Vol. 95, № 9. P. 1105–1110.
12. van Dongen J., Voogd A., Fentiman I. et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial // J. Natl. Cancer Inst. 2000. Vol. 92. P. 1143–1150.
13. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 1227–1232.
14. Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast conserving surgery // Arch. Surg. 2003. Vol. 138. P. 1253–1256.

Поступила 12.05.09