



СОЧЕТАННАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ И ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Слонимская, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков, Н.А. Красулина, Ю.Л. Кокорина,
Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ж.А. Жогина, Ю.Н. Струков, В.М. Одышев

НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН; кафедра онкологии СибГМУ, Томск

COMBINED INTRAOPERATIVE AND TELERADIO THERAPY IN THE ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF BREAST CANCER

Ye.M. Slonimskaya, A.V. Doroshenko, Ye.Yu. Garbukov, N.A. Krasulina, Yu.L. Kokorina,

L.I. Musabayeva, V.A. Lisin, Zh.A. Zhogina, Yu.N. Strukov, V.M. Odyshev

Research of Oncology, Tomsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences;

Department of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk

The paper provides the results of organ-preserving treatment for breast cancer, which comprises an economic surgical operation and intraoperative irradiation, followed by gamma-teletherapy. It characterizes the specific features of surgery, analyzes radiotherapy-associated complications, and evaluates cosmetic results.

Увеличение числа больных с ранними формами рака молочной железы (РМЖ) привело к росту количества органосохраняющих операций, что позволило существенно улучшить качество жизни этого контингента пациенток. В то же время одной из основных проблем органосохраняющего лечения является более высокий риск развития местных рецидивов (8—27%) по сравнению с таковым после радикальной мастэктомии (1—12%) [1, 2].

Предоперационная химиолучевая терапия позволяет значительно снизить количество местных рецидивов после экономных операций, что подтверждено результатами рандомизированных исследований [3]. Традиционно курс адъювантной лучевой терапии (АЛТ) включает в себя дистанционную гамма-терапию на область оставшейся молочной железы разовой очаговой дозой (РОД) 1,8—2 Гр 5 раз в неделю до СОД 50—55 Гр и электронную терапию ложа опухоли РОД 2—4 Гр до СОД 10—16 Гр. Облучение зон регионарного лимфооттока выполняется по показаниям — при метастатическом поражении аксиллярных лимфатических узлов и локализации опухоли во внутренних квадрантах молочной железы.

В некоторых случаях использование АЛТ может осложняться развитием эритемы, сухого и влажного дерматита, фиброза в зоне облучения и даже образованием лучевых язв, что нивелирует косметические результаты [4]. В связи с этим в настоящее время продолжается поиск новых, более эффективных методов локального воздействия, одним из которых является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ).

Первая публикация об использовании ИОЛТ при лечении РМЖ относится к концу 1980-х годов [5]. Исследование проводилось в медицинском

колледже Огайо, США, в него были включены 20 пациенток. После лампэктомии и аксиллярной лимфаденэктомии на область удаленной опухоли проводили лучевую терапию в дозе 10 или 15 Гр с использованием энергии пучка электронов 6, 9, 12 и 16 мэВ. В послеоперационном периоде проводился курс дистанционной лучевой терапии в дозе 45—50 Гр на оставшуюся часть молочной железы. Авторы не отметили каких-либо осложнений, связанных с ИОЛТ, в раннем послеоперационном периоде и получили хорошие косметические результаты. В течение 5 лет наблюдения местных рецидивов не возникло. Подобные исследования проводились и в других научных центрах Франции, Италии, Германии, Швейцарии, при этом использовались различные энергии и дозы облучения. Так, в некоторых онкологических учреждениях для проведения ИОЛТ применяли рентгеновское излучение в дозах 50—200 кВ [6, 7]. Интересно отметить, что был проведен ряд исследований, в которых ИОЛТ использовали и в качестве единственного вида лучевой терапии у больных РМЖ после выполнения органосохраняющей операции [6, 8].

По мнению большинства исследователей, очевидным преимуществом ИОЛТ является то, что непосредственно во время хирургического вмешательства источник излучения можно наиболее точно подвести к ложу опухоли, вследствие чего удастся избежать воздействия облучения на кожу, подкожную клетчатку, уменьшить риск развития фиброза и сохранить косметический результат [8, 9]. Кроме того, ИОЛТ позволяет несколько сократить сроки проведения АЛТ.

И все же несмотря на довольно большой накопленный мировой опыт по проведению ИОЛТ при органосохраняющих операциях у больных

РМЖ (общее количество больных приближается к 1000), единой точки зрения в отношении выбора вида, дозы облучения, эффективности этого метода лечения, характера осложнений, возможности сочетания с АЛТ нет [10].

В НИИ онкологии накоплен большой и довольно успешный опыт проведения ИОЛТ при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Отмечено увеличение сроков безрецидивной выживаемости при лечении опухолей области головы и шеи, опорно-двигательного аппарата, рака легкого, желудка. С 2005 г. в НИИ онкологии выполняется программа органосохраняющего лечения больных РМЖ с применением ИОЛТ и АЛТ.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния ИОЛТ на ход операции, характер послеоперационных осложнений, косметический эффект после органосохраняющих операций с применением сочетанной лучевой терапии (ИОЛТ и АЛТ) у больных РМЖ.

В исследование включены 48 пациенток с РМЖ T1—2N0—3M0 в возрасте 20—69 лет. В предоперационном периоде 27 (56,25%) пациенток прошли курсы химиотерапии по схемам FAC, CAF. Объем операции был следующим: 14 больным выполнена секторальная резекция с аксиллярной лимфаденэктомией, 30 — радикальная резекция молочной железы, 4 — радикальная резекция с одномоментной пластикой молочной железы торакодорсальным лоскутом. ИОЛТ выполнялась на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э пучком электронов в дозе 10 Гр на ложе удаленной опухоли (см. рисунок). В послеоперационном периоде проводилась АЛТ в СОД 45—50 Гр на оставшуюся молочную железу. Зоны регионарного лимфооттока облучали при наличии метастатического поражения лимфатических узлов СОД 40—44 Гр. Курсовая доза смешанного облучения (ИОЛТ и АЛТ) составила 60 Гр. По показаниям проводились курсы химио- и гормонотерапии. Максимальный срок наблюдения за больными составил 19 мес.

Во время хирургического вмешательства каких-либо осложнений, связанных с проведением сеанса ИОЛТ, отмечено не было. Можно говорить лишь о незначительном увеличении продолжительности операции, поскольку вся процедура, связанная с установкой коллиматора и проведением облучения, занимает не более 15 мин.

В послеоперационном периоде на 3—7-е сутки у 56,25% пациенток развился умеренный отек

области послеоперационного рубца, который самостоятельно прошел через 2—4 нед без дополнительного лечения. Незначительная гиперемия в области рубца сохранялась у 29,16% больных в течение 2—3 нед после операции.

Из осложнений было отмечено образование лигатурных свищей в области послеоперационного рубца молочной железы у 6,25% больных на 10—12-е сутки после операции, по поводу чего проводилась санация. Формирование свища сложно отнести на счет ИОЛТ и, скорее, это можно связать с реакцией местных тканей на шовный материал. У четырех пациенток, которым была выполнена пластика молочной железы, послеоперационный период протекал без особенностей, заживление раны происходило первичным натяжением.

При анализе реакций и осложнений, связанных с проведением курса АЛТ на молочную железу, было отмечено, что у 4,16% пациенток через 2 нед появились выраженная гиперемия и отек молочной железы, сохранявшиеся в течение 2,5 мес, в связи с чем курс лечения прерывался, проводилась лазеротерапия с хорошим эффектом. У 54,16% пациенток было отмечено появление умеренного отека и гиперемии молочной железы, которые разрешились самостоятельно через 3—4 мес и не ухудшили косметических результатов лечения. В 4,16% случаев развились гнойные осложнения (воспаление в области послеоперационного рубца молочной



Малогабаритный бетатрон МИБ-6Э с коллиматором 7 × 11 см

железы и аксиллярной серомы) через 2 мес после завершения АЛТ, по поводу чего выполнено вскрытие и дренирование гнойных полостей, проводилась противовоспалительная терапия. Через 1 мес после окончания АЛТ у 47,91% пациенток развился умеренный фиброз в области послеоперационного рубца, который прошел через 6—12 мес.

Прогрессирование заболевания — множественные метастазы в легкие — выявлено у 1 (2,08%) больной РМЖ T2N3M0 через 7 мес после операции, что связано с исходно большой распространенностью опухолевого процесса, которая не была диагностирована до начала лечения.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что использование ИОЛТ в дозе 10 Гр не оказывает отрицательного влияния на течение операции, послеоперационного периода. Количество осложнений, связанных с проведением сочетанной лучевой терапии (ИОЛТ и АЛТ), было невелико, при этом у всех больных сохранился хороший косметический результат.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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;92:1143—50.
2. 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;347:1227—32.
3. 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;347:1233—41.
4. Бардычев М.С., Пасов В.В. Лечение вторичных лучевых повреждений после комбинированного лечения рака молочной железы. *Рос онкол журн* 1998;(1):18—21.
5. Dobeilbower 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 (Paris)* 1989;32:497—501.
6. Lesti G., De Felice A., DiLuzio S. et al. Breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy in single dose of 21 Gy. Preliminary report. In: International Society of Intraoperative Radiotherapy. Annual Meeting. Aachen, Germany, September 14, 2002. abstr 11.4.
7. Kraus-Tiefenbacher U., Scheda A., Steil V. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system. *Tumori* 2005;91:339—45.
8. Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg* 2003;138:1253—6.
9. Reitsammer R., Peintinger F., Sedlmayer F. et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2002;38:1607—10.
10. Cuncins-Hearn A., Saundres C., Walsh D. et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:271—80.

ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ (ЭР+) РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, Е.К. Жильцова, В.Г. Иванов, А.А. Божок, Р.М. Палтуев, О.А. Мельникова, А.А. Клетцель, П.В. Криворотко, Р.В. Донских, И.А. Кочетова, А.О. Дамения, К.Ю. Зернов, Д.А. Воскресенский, Л.М. Берштейн

НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

DIRECT COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY AND CHEMOTHERAPY IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE-DEPENDENT (ER-POSITIVE) BREAST CANCER

V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, G.A. Dashyan, Ye.K. Zhiltsova, V.G. Ivanov, A.A. Bozhok, R.M. Paltuyev, O.A. Melnikova, A.A. Klettsel, P.V. Krivorotko, R.V. Donskikh, I.A. Kochetova, A.O. Damenia, K.Yu. Zernov, D.A. Voskresensky, L.M. Bershtein
Prof. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg

This randomized phase II study evaluated the efficiency of neoadjuvant chemotherapy (doxorubicin + taxol) versus endocrine treatment with aromatase inhibitors (exemestane and anastrozole) in postmenopausal women with ER-positive and/or PgR-positive breast cancer. Preoperative neoadjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors proved not to be toxic, which leads to the same rate of tumor regression as that after chemotherapy and to the performance of breast-preserving operations in patients with ER-positive and/or PgR-positive tumors.

Введение

Предоперационная неоадьювантная химиотерапия, включающая доксорубин и/или таксаны, является эффективным лечением больных местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ), увеличивающим частоту органосохраняющих операций и долю пациентов, у которых впоследствии не было выявлено метастазов в подмышечных лимфатических узлах. Неоадьювантная химиотерапия позволяет также оценить потенциальный ответ опухоли на исследуемый химиопрепарат, что может влиять на выбор варианта адьювантной (послеоперационной) терапии. Данные крупных исследований II и III фазы применения химиотера-

пии продемонстрировали, что дооперационное лечение в течение 3—4 мес может быть назначено без риска снижения эффективности местно-регионарного контроля и долгосрочной выживаемости [1, 2].

По результатам некоторых ранних нерандомизированных и рандомизированных исследований была выдвинута гипотеза о том, что предоперационная системная терапия может увеличивать безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с адьювантной терапией, но дизайн не всех этих исследований предполагал прямое сравнение предоперационной химиотерапии с послеоперационной химиотерапией [3, 4]. В 1988 г. В. Fisher и соавт. сообщили результаты крупного проспек-