

Возможности лучевой терапии при лечении рака молочной железы

1. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

2. Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря

В статье на основании обзора литературных источников приведены данные, методы и результаты многолетнего опыта, и современные подходы в выборе режимов лучевой терапии при лечении рака молочной железы. Проанализированы особенности проведения лучевой терапии согласно стадии заболевания, объема хирургического лечения, а также результатов морфологических данных.

Ключевые слова: рак молочной железы, предоперационная крупно-фракционная лучевая терапия, предоперационная мелко-фракционная лучевая терапия, послеоперационная лучевая терапия.

Лечение рака грудной железы (РГЖ) с применением лучевой терапии (ЛТ) имеет почти 100-летнюю историю. Первые публикации с результатами лечения с применением метода предоперационной лучевой терапии, датированы 1925 годом.

Начиная с 60-х годов, при комбинированном лечении операбельных форм рака молочной железы (РМЖ), начали применять предоперационное крупно-фракционное облучение с сокращением лечебного перерыва между ее окончанием и выполнением оперативного лечения, что позволяет предотвратить имплантацию и рост опухолевых клеток во время хирургического вмешательства, а так же значительно повышает резектабельность опухоли.

Применение предоперационного облучения при 1–2 стадиях в режимах: однократного облучения молочной железы дозой 13 Гр, подмышечной области 10 Гр; 3-дневным курсом разовая очаговая доза РОД 7 Гр до суммарной очаговой дозы СОД 21 Гр на молочную железу и на подмышечную область РОД 6 Гр, СОД 18 Гр, а так же облучение молочной железы РОД 5 Гр СОД 25 Гр и подмышечную область РОД 4 Гр СОД 20 Гр, подведённым за 5 фракций, — доказало, что методы крупнофракционного облучения вызывают гибель большей части патологических клеток и по биологическому эффекту изоэффективно 40 Гр классического фракционирования — за 20 фракций, подведённых ежедневно [1–3]. Анализ полученных результатов при проведении описанных методик, подтверждает, что предоперационное крупно-фракционное облучение не влияет на частоту и характер послеоперационных осложнений, не усложняет выполнение радикальных операций, приводит к достоверному снижению числа рецидивов и при некоторых видах опухолей к уменьшению частоты отдалённых метастазов [8,12].

В. Fowble и соавт. также подтвердили преимущество проведения крупнофракционной предоперационной лучевой терапии в возрастной группе женщин 65–70 лет, что позволило добиться высоких результатов локально-регионарного контроля (90%) при небольшом количестве постлучевых повреждений (22%) [4]. Это также

давало значительное преимущество в проведении комплексного лечения, сокращая продолжительность облучения и интервал перед проведением оперативного лечения, а так же снижало частоту местных рецидивов и отдалённых метастазов.

В настоящее время, при I — II стадиях РМЖ при условии благоприятных факторов, предпочтение отдают органосохраняющим операциям, учитывая косметические, психологические и социальные аспекты в пользу женщин. Rissanen сравнил результаты лечения 1003 больных РМЖ, перенесших радикальную резекцию и мастэктомия, со стадиями T1–2N0M0 [11]. После органосохраняющих операций с проведением предоперационной лучевой терапии, показатели общей 5- и 10-летней выживаемости не уступали таковым после мастэктомии с послеоперационным облучением — соответственно 79 и 71% по сравнению с 82 и 71,5%. При проведенном мультицентровом исследовании M. Voordeckers и соавт., в которое было включено 58 169 больных РМЖ в стадиях T1–2N0M0, сравнили эффективность радикальной резекции с предоперационной лучевой терапией и радикальной мастэктомии [4]. Показатели 5- и 10-летней общей выживаемости больных в стадии T1N0M0 после органосохраняющих операций составили 93,9 и 84,9%, после радикальной мастэктомии — соответственно 89,3 и 73,8%. В стадии T2N0M0 эти показатели были равны 87,3 и 76,7% после органосохраняющих операций и 81,1 и 63,5% — после радикальной мастэктомии. Это подтвердило отсутствие значительной разницы в результате лечения на первых стадиях РМЖ при применении более агрессивных хирургических вмешательств у больных, по сравнению с органосохраняющими операциями.

Лучевое лечение является важным моментом в комплексном лечении РМЖ после органосохраняющих операций, значительно снижает частоту местных рецидивов с 26–30,8 до 4,5–7,6% и повышает показатели общей 5-летней выживаемости (87–92%) при хорошей социальной реабилитации и высоком косметическом эффекте. Минимальная суммарная доза при облучении молочной железы должна соот-

ветствовать 50 Гр (РОД = 1,8–2,0 Гр 5 раз в неделю). Некоторые исследователи считают возможным снижение СОД до 46,8 Гр (РОД = 1,8 Гр 5 раз в неделю), если больным планируется адъювантная химиотерапия, либо локальное облучение ложа первичной опухоли. Kunkler I.H и соавт., были приведены данные о результатах лучевой терапии в самостоятельном варианте у 73 женщин в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 74 года) при РМЖ I или II стадии, использовался классический режим фракционирования: РОД — 1,8–2,0 Гр 5 раз в неделю до СОД — 50 Гр на молочную железу и регионарные зоны с последующим бустом 20 Гр на ложе опухоли. Всем больным проводилась адъювантная эндокринная терапия тамоксифеном 20 мг/сут на протяжении 5 лет. Получены высокие результаты лечения: 8-летний локальный контроль составил 92,5% [14].

Остается спорным необходимость увеличения очаговой дозы на ложе опухоли (буст = 10–20 Гр) после 50 Гр при 1–2 стадии, после органосохраняющих операций. Частота рецидивов у больных, получивших и не получивших локальное облучение ложа опухоли фактически одинакова. Показания к повышению очаговых доз и локальному облучению ложа удаленной опухоли должны основываться на результатах морфологического заключения, т.е. при наличии раковых клеток в тканях по краю резекции опухоли, при локализации опухоли менее чем в 2 мм от края резекции, при морфологически неблагоприятных факторах прогноза. Необходимо учитывать и тот фактор, что риск рецидивов болезни возрастает у молодых женщин 30–40 лет с выявленным при гистологическом исследовании массивным внутрипротоковым компонентом. [2].

Решение вопроса о проведении лучевой терапии на пути лимфооттока также остается спорным. Рецидивы в надключичные лимфоузлы у больных с интактными подмышечными лимфоузлами или при наличии метастазов в 1–3 подмышечных лимфоузлах отмечались только у 0,5% больных, причем их частота не зависела от проведенного облучения регионарных зон. Но облучение регионарных зон необходимо всем пациенткам в пременопаузе с высоким риском рецидивирования (метастазы в 4 и более подмышечные лимфоузла, размер их более 2,5 см, при наличии экстракапсулярной инвазии опухоли). Обсуждается вопрос и о показаниях к облучению парастернальных лимфоузлов. Клинически, частота их инвазии варьирует от 3% до 65% в зависимости от размера опухоли и ее расположения в молочной железе [5,13]. Однако в целом частота их поражения не превышает 2%. Проведение лучевой терапии на область внутренних грудных лимфоузлов рекомендуется выполнять при локализации опухоли в медиальных и внутренних квадрантах молочной железы, а также при наличии метастазов в 4 и более подмышечных лимфоузлах.

Лечение местно-распространенного РМЖ последовательно включает все методы — хирургический, лучевой, гормональный и химиотерапевтический.

ЛТ занимает важный этап в лечении и может проводиться в пред- и(или) послеоперационном периоде, а также в сочетании с другими видами терапии. Основная цель в лучевой терапии МР РМЖ — перевести опухолевый процесс в операбельную форму, уменьшив объем опухоли, а так же уничтожить пролиферирующие клетки опухоли и снизить вероятность диссеминации раковых элементов во время операции [4]. Интересные данные приведены РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, где проводили облучение с расщеплением курса лучевого лечения на 3 этапа. Молочную железу облучали в классическом режиме фракционирования: РОД — 2 Гр до СОД — 60 Гр за два этапа лечения. На 3-м этапе локальное облучение остаточной первичной опухоли проводили электронным пучком до СОД 90 Гр. На зоны регионарного метастазирования подводили дозы 50 Гр с последующим локальным облучением остаточных регионарных ЛУ до СОД 60–64 Гр. В результате данной методики получили удовлетворительные показатели 5-летней общей выживаемости: соответственно 32,7 и 44,5%[4].

Метод предоперационной лучевой терапии мелкими фракциями обычно проводится в течении 4–5 недель, а хирургическое вмешательство выполняют еще через 3 недели. При этом эффект лучевого воздействия, выражающийся дегенеративными изменениями, не только в опухоли, но и в окружающих ее нормальных тканях, что осложняет проведение операции и реабилитации в послеоперационном периоде. Учитывается и тот факт, что интервал между окончанием облучения и операцией создает определенные трудности, вызванные лучевой терапией структурные повреждения стенок кровеносных, лимфатических сосудов и соединительной ткани облученной области, наиболее выражены на 4–5-й неделе после завершения лучевой терапии. В этот период происходит не только регрессия опухоли за счет некроза летально поврежденных клеток, но и репарация, и рост сублетально поврежденных опухолевых клеток [12].

Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом (ТН РМЖ) составляет 10–17% случаев рака молочной железы, диагностируемых во всем мире, около 200 000 случаев ежегодно, отличается от других подтипов РМЖ гораздо более агрессивным течением (раннее и преимущественно висцеральное метастазирование) и неблагоприятным прогнозом [13]. С другой стороны, в отличие от других подтипов ТН РМЖ на ранних стадиях может оказаться истинно излечимым заболеванием, при котором неоадъювантная химиотерапия не просто отдалает рецидив, а действительно уничтожает все опухолевые клетки в организме некоторых пациенток. При раннем ТН РМЖ первые 3–5 лет после завершения лечения риск прогрессирования несопоставимо выше, чем в других подгруппах, однако в дальнейшем риск возврата болезни при ТН РМЖ резко снижается [5,13–15]. С учетом этих особенностей, лечение начинают с неоадъювантной химиотерапии с последующим

планированием оперативного лечения и проведения лучевой терапии.

Выводы

Таким образом, выбор способа и тактики лечения зависит от многих факторов: стадии болезни, возраста женщины, строения и темпов роста опухоли. Следует подчеркнуть важную роль ЛТ в комплексной программе лечения первичных больных РМЖ. Являясь методом локального воздействия на опухоль и регионарные зоны, ЛТ способствует улучшению локально-регионарного контроля, увеличивая тем самым продолжительность жизни больных РМЖ, а использование современных методов лучевого лечения обеспечивает комфортность облучения.

Список литературы

1. Оценка эффективности предоперационной лучевой терапии первично операбельного рака грудной железы. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Любота Р. В., Любота И. И., Аникусько Н. Ф., Синюшкина Л. Н., Нейман А. М. Клиническая онкология. — 2012. — № 3. — С. 37–40.
2. Семиглазов В. Ф. Роль лучевой терапии в лечении ранних стадий рака молочной железы. Вопросы онкологии, 2000, С. 28–35.
3. Г. В. Голдобенко. Новые подходы к комбинированному лечению онкологических больных: роль лучевой терапии, ее достижения, неудачи и перспективы: [Электронный ресурс] // Материалы конгрессов и конференций. IV Российская Онкологическая конференция ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва. Режим доступа: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/04/68.php>
4. Роль лучевой терапии в программе комплексного лечения больных раком молочной железы. И. А. Гладилина, Г. Д. Монзуль, М. И. Нечушкин, А. А. Курносов. Журнал «Маммология», № 1, С. 43–47. 2005.
5. Razzak, A. R., Lin, N. U., & Winer, E. P. Heterogeneity of breast cancer and implications of adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*, 15(1), 2007. — P. 31–34. doi:10.1007/s12282-007-0007-y
6. Farris B., Vidal-Sicart S., Velasco M. et al. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 60. — P. 715–721. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.021
7. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. // *Radiother Oncol.* — 2007. — Vol. 84. — P. 84–101. doi:10.1016/j.radonc.2007.06.002
8. Изменение биологических свойств опухоли местно-распространенного рака молочной железы на фоне проведения неoadъювантного лечения. Седаков И. Е., Поминчук Д. В., Смирнов В. Н., Мотрий А. В. Журнал «Новообразование» № 2, 2016г, С. 50–56.
9. Пути оптимизации лечения больных местно-распространенным раком молочной железы. Седаков И. Е., Бондарь А. В. Специализированный научно-практический журнал «Новообразование» № 1, 2014г, С. 5–12.
10. Роль лучевой терапии в программе комплексного лечения больных раком молочной железы. И. А. Гладилина, Г. Д. Монзуль, М. И. Нечушкин, А. А. Курносов ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН Журнала «Маммология», № 1, 2005, С. 88–95.
11. Гипофракционированный режим лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы». Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» 2011г № 3, С. 67–81.
12. Влияние временных интервалов между лучевой терапией и хирургическим вмешательством на выживаемость больных раком молочной железы. Журнал «Медицинская радиология и радиационная безопасность». 2013 г. т58 № 5, С. 52–58.
13. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Research* 2007. Vol. 13. no. 15. Pp. 4429–4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
14. Kunkler I. H., Cameron D. A., Dixon J. M. et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer: a randomised controlled trial // *The Lancet Oncology.* — 2015 — Vol. 16. — № 3. — P. 266–273. doi:10.1016/S1470-2045(14)71221-5
15. Изменения в нео- и адъювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет. М. Б. Стенина, М. А. Фролова, Д. З. Купчан, С. А. Тюляндин НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России (Россия, Москва) *Практическая онкология* Т. 18, № 3–2017, С. 74–80.

N.G. Semikoz¹, A.V. Bondar¹, I. I. Fefelova², Yu.V. Tyumentseva², V.G. Teryanik², S.Yu. Yermilova²

Possibilities of radiation therapy in the treatment of breast cancer

1. M.Gorky Donetsk National Medical University

2. G.V. Bondar Republican Cancer Center

In the article on the basis of the review of references data, methods and results of long-term experience and modern approaches are provided in the choice of tactics of breast cancer therapy in the neoadjuvant period of the disease. Methods and features of radiation therapy according to a stage of a disease, volume of surgical treatment and also results of morphological data are analysed.

Keywords breast cancer, preoperative large and fractional radiation therapy, preoperative small - fractional radiation therapy, postoperative radiation therapy.