

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев<sup>2</sup>Киевский городской клинический онкологический центр

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



И.Б. Щепотин<sup>1</sup>,  
А.С. Зотов<sup>1</sup>, Р.В. Любота<sup>1</sup>,  
И.И. Любота<sup>2</sup>, Н.Ф. Аникусько<sup>2</sup>,  
Л.Н. Синюшкина<sup>2</sup>, А.М. Нейман<sup>2</sup>

*Адрес:*  
Любота Роман Викторович  
03053, Киев, ул. Верховинная, 69  
Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца  
E-mail: ljubota@ukr.net  
Тел.: (044) 450-82-32

**Ключевые слова:** рак грудной железы, предоперационная лучевая терапия, общая и безрецидивная выживаемость.

Применение лучевой терапии для лечения рака грудной железы (РГЖ) имеет почти 100-летнюю историю. При этом предоперационная лучевая терапия (ПЛТ) способствует повышению резектабельности опухоли и создает неблагоприятные условия для имплантации и роста клеток опухоли во время хирургического вмешательства. В данное исследование включено 346 больных РГЖ в возрасте от 27 до 82 лет (средний возраст  $56 \pm 12$  лет), которые проходили лечение в клинике онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца на базе хирургического отделения Киевского городского клинического онкологического центра в 2005–2006 гг. Больных разделили на 5 групп. Четыре из них опытные, которые отличались между собой методикой предоперационной лучевой терапии, и одна контрольная, которую составили больные, не получавшие ПЛТ. Оценивали общую и безрецидивную выживаемость больных.

## ВВЕДЕНИЕ

Применение лучевой терапии для лечения рака грудной железы (РГЖ) имеет почти 100-летнюю историю. При этом предоперационная лучевая терапия (ПЛТ) способствует повышению резектабельности опухоли и создает неблагоприятные условия для имплантации и роста клеток опухоли во время хирургического вмешательства. Первая публикация, посвященная результатам использования ПЛТ для лечения РГЖ, датирована 1925 г. [1]. Однако техническое несовершенство и малая обеспеченность рентгенотерапевтическими аппаратами лечебных учреждений в первой половине XX века существенно ограничивали широкое использование лучевой терапии для лечения онкологических заболеваний в целом и РГЖ в частности. Тем не менее к 60-м годам прошлого столетия были накоплены данные, свидетельствующие о положительном терапевтическом эффекте ПЛТ (суммарная доза в пределах 40 Гр, подведенных конвенциальным режимом фракционирования) у больных РГЖ [2, 3]. Последующие достижения в клинической дозиметрии позволили количественно учитывать поглощенную дозу и ее пространственное распределение. Эти технические достижения значительно улучшили условия подведения лечебных доз к опухолям внутренних органов, чем способствовали более широкому применению ионизирующего излучения

для лечения злокачественных опухолей как в предоперационный период, так и в адьювантном режиме, используя режим мелкого фракционирования дозы (классический).

Начиная с 60-х гг., наряду с классической схемой фракционирования для проведения ПЛТ начинают использовать крупнофракционное облучение (разовая доза 4–6 Гр в течение 3–5 дней) с коротким интервалом между последним сеансом лучевой терапии и оперативным вмешательством [4–9]. Экспериментально было показано, что однократное облучение первичной опухоли в дозе  $13 \pm 1$  Гр вызывает гибель большей части ее клеток, а по биологическому эффекту она эквивалентна 24 Гр, подведенным за 5 фракций, и 40 Гр — за 22 фракции, подведенных ежедневно [6].

В последующем камнем преткновения среди сторонников ПЛТ стал метод фракционирования предоперационного облучения. При мелком фракционировании облучение продолжается в течение 4–5 нед, а хирургическое вмешательство выполняют еще через 3 нед. При этом эффект лучевого воздействия, выражющийся дегенеративными изменениями, имеет место не только в опухоли, но и в окружающих ее нормальных тканях, что осложняет проведение операции и послеоперационный период. Интервал между окончанием облучения и операцией создает определенные трудности при проведении последней. Вызванные

# Опухоли грудной железы

ЛТ структурные повреждения стенок кро- веносных, лимфатических сосудов и со- единительной ткани облученной области наиболее выражены на 4–5-й неделе после завершения ПЛТ. В этот же период времени происходит не только регрессия опухоли за счет некроза летально поврежденных клеток, но и репарация, и рост сублетально поврежденных опухолевых клеток. Все это ставит под сомнение целесообразность применения данного метода фракционирования в предоперационный период. Продолжительность курса ПЛТ должна быть сведена к минимуму, без уменьшения его терапевтической эффективности. Обсуждение проблемы предоперационного облучения на рентгенологическом конгрессе в Германии в 1970 г. показало, что метод мелкого фракционирования дозы перед операцией клинически не оправдан [10].

Сторонники крупнофракционного облучения ссылаются на данные, которые свидетельствуют о том, что сохранение радиобиологического эффекта при сокращении продолжительности облучения возможно за счет повышения дозы каждой фракции [11]. Это мнение подтверждает номограмма Бернса, демонстрирующая корреляцию величины между разовой дозой и количеством фракций, и свидетельствующая, что эквивалентный радиобиологический эффект при уменьшении количества фракций может быть получен при соответствующем увеличении значения каждой фракции и уменьшении суммарной дозы [12].

Целью данного ретроспективного исследования было определить влияние ПЛТ на результаты комплексного лечения больных РГЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Пациенты

В исследование включено 346 больных РГЖ в возрасте от 27 до 82 лет (средний возраст  $56 \pm 12$  лет), которые проходили лечение в клинике онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца на базе хирургического отделения Киевского городского клинического онкологического центра в 2005–2006 гг.

### Методы лечения

ПЛТ проводили по одной из описанных ниже методик.

1-дневный курс ЛТ: при I стадии — на грудную железу 13 Гр с двух встречных полей; при II стадии — на грудную железу 13 Гр, на подмышечную область 10 Гр.

3-дневный курс ЛТ: при I стадии — на грудную железу разовая очаговая доза (РОД) 7 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 21 Гр; при II стадии — на грудную железу РОД 7 Гр, СОД 21 Гр, на подмышечную область РОД 6 Гр, СОД 18 Гр.

5-дневный курс ЛТ: при I стадии — на грудную железу РОД 5,4 Гр, СОД 27 Гр; при II стадии — на грудную железу

РОД 5,4 Гр, СОД 27 Гр, на подмышечную область РОД 4,5 Гр, СОД 22,5 Гр.

ПЛТ по радикальной программе — на грудную железу РОД 2 Гр, СОД 50 Гр, на подмышечную область РОД 2 Гр, СОД 40 Гр, на шейно-над-, подключичную

область РОД 2 Гр, СОД 40–44 Гр — проводится только при II стадии.

Пациентки, получавшие предоперационную лекарственную (химио-, гормональную) терапию, в данное исследование не включены.

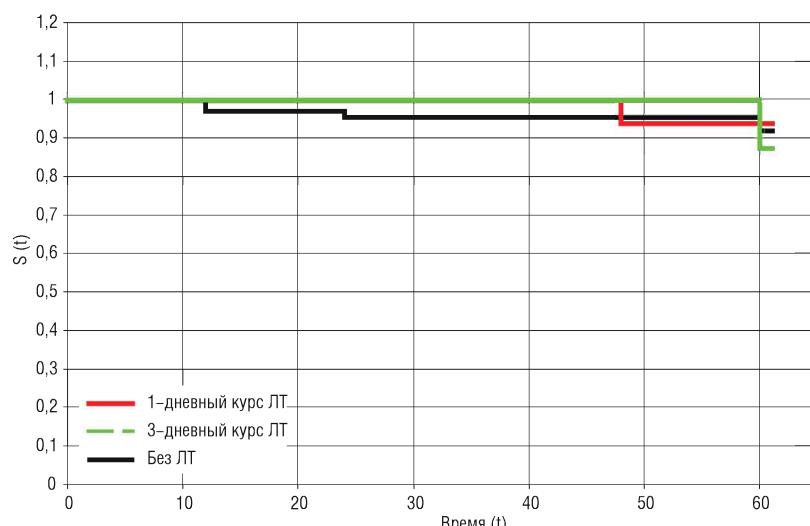


Рис. 1. Общая выживаемость больных с I стадией РГЖ

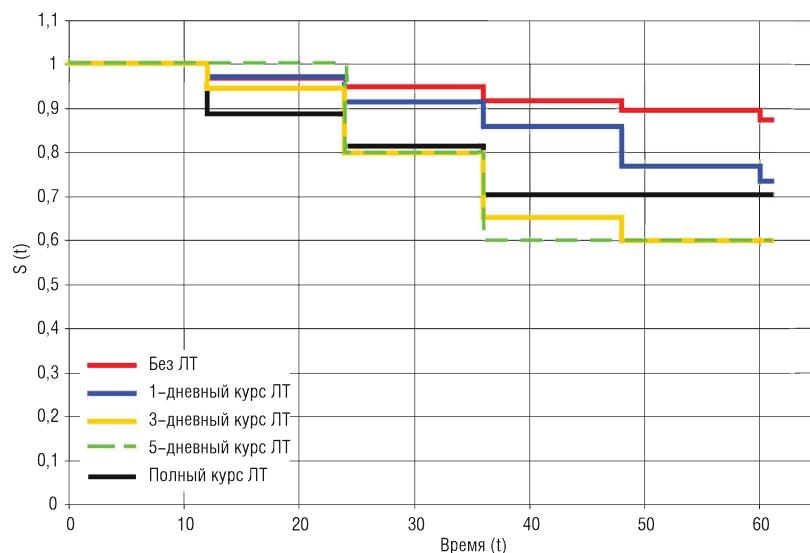


Рис. 2. Общая выживаемость больных со II стадией РГЖ

Таблица 1 Распределение больных в зависимости от стадии РГЖ

Исследуемые группы	I стадия (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	II стадия (T <sub>is</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	Всего
Без ЛТ	64 (73%)	99 (38%)	163 (47%)
1-дневный курс ЛТ	17 (19%)	72 (28%)	89 (26%)
3-дневный курс ЛТ	7 (8%)	55 (21%)	62 (18%)
5-дневный курс ЛТ	0	5 (2%)	5 (1,5%)
ПЛТ по радикальной программе	0	27 (11%)	27 (7,5%)
Всего	88 (100%)	258 (100%)	346 (100%)

Таблица 2 Общая выживаемость больных с I стадией РГЖ

Исследуемые группы	Общая выживаемость				
	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Без ЛТ	97%	95%	95%	95%	92%
1-дневный курс ЛТ	100%	100%	100%	94%	94%
3-дневный курс ЛТ	100%	100%	100%	100%	86%

**Таблица 3** Общая выживаемость больных со II стадией РГЖ

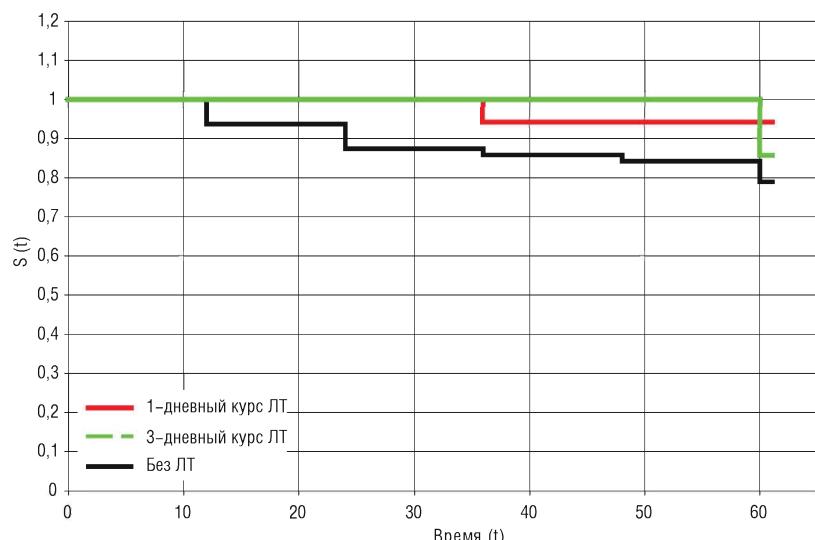
Исследуемые группы	Общая выживаемость				
	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Без ЛТ	97%	95%	92%	90%	87%
1-дневный курс ЛТ	97%	92%	86%	77%	74%
3-дневный курс ЛТ	95%	80%	66%	60%	60%
5-дневный курс ЛТ	100%	80%	60%	60%	60%
ПЛТ по радикальной программе	89%	82%	70%	70%	70%

**Таблица 4** Безрецидивная выживаемость больных с I стадией РГЖ

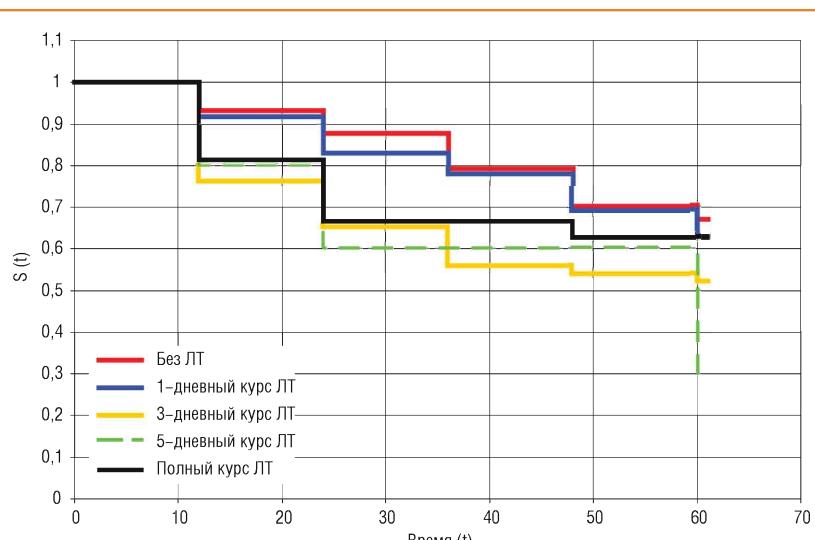
Исследуемые группы	Безрецидивная выживаемость				
	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Без ЛТ	94%	88%	86%	84%	79%
1-дневный курс ЛТ	100%	100%	94%	94%	94%
3-дневный курс ЛТ	100%	100%	100%	100%	86%

**Таблица 5** Безрецидивная выживаемость больных со II стадией РГЖ

Исследуемые группы	Безрецидивная выживаемость				
	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Без ЛТ	93%	88%	79%	70%	67%
1-дневный курс ЛТ	92%	83%	78%	69%	63%
3-дневный курс ЛТ	76%	65%	56%	54%	52%
5-дневный курс ЛТ	80%	60%	60%	60%	30%
ПЛТ по радикальной программе	82%	67%	67%	63%	63%



**Рис. 3.** Безрецидивная выживаемость больных с I стадией РГЖ



**Рис. 4.** Общая выживаемость больных со II стадией РГЖ

У всех больных проведены хирургические вмешательства в объеме радикальной мастэктомии.

Адьювантное лечение назначалось согласно национальным стандартам лечения РГЖ.

#### Статистические методы

Для расчета общей и безрецидивной выживаемости больных использовали метод Каплана — Мейера. Для оценки статистической достоверности полученных данных использовали лоранговский критерий. Данные анализировали с помощью программы MS Excel.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования больных разделили на 5 групп. Четыре из них опытные, которые отличались между собой методикой ПЛТ, и одна контрольная, которую составили больные, не получавшие ПЛТ. Распределение больных исследуемых групп в зависимости от стадии РГЖ представлено в табл. 1.

73% больных с I стадией РГЖ, которым планировалась радикальная мастэктомия, не получали ПЛТ. Пациентки, у которых была диагностирована II стадия заболевания, получили ПЛТ в 62% случаев.

Общая выживаемость больных с I стадией РГЖ представлена на рис. 1 и в табл. 2.

5-летняя общая выживаемость больных с I стадией РГЖ, не получавших ПЛТ, составила 92%, а также 94 и 86% у пациенток, которым проводили 1-дневный и 3-дневный курс ПЛТ соответственно. Различия между исследуемыми группами статистически не достоверны ( $p>0,05$ ).

Общая выживаемость пациенток исследуемых групп со II стадией РГЖ представлена на рис. 2 и в табл. 3.

5-летняя общая выживаемость больных со II стадией РГЖ наибольшая (87%) у больных, которые не получали ПЛТ. У пациенток, которые в предоперационный период получали ЛТ, общая 5-летняя выживаемость составила 74% у больных после 1-дневного курса ЛТ, 60% — после 3- и 5-дневного курса лучевой терапии, и 70% — в группе больных, которые проходили ПЛТ по радикальной программе. Различия между исследуемыми группами статистически достоверны ( $p<0,05$ ).

Безрецидивная выживаемость больных с I стадией РГЖ представлена на рис. 3 и в табл. 4.

5-летняя безрецидивная выживаемость больных с I стадией РГЖ равнялась 94 и 86% у пациентов, соответственно прошедших в предоперационный период 1- и 3-дневный курс ЛТ, против 79% больных, не получавших ЛТ. При проведении анализа полученных данных статистически достоверными являются отличия между группами без ЛТ и группой, получившей 1-дневный курс ЛТ ( $p<0,05$ ).

Безрецидивная выживаемость больных со II стадией РГЖ представлена на рис. 4 и в табл. 5.

# Опухоли грудной железы

5-летняя безрецидивная выживаемость пациенток со II стадией РГЖ равнялась 67% у больных, которые не получали ПЛТ, и 63% у пациентов после 1-дневного и полного курса ЛТ. Различия между описанными выше группами статистически не достоверны ( $p>0,05$ ). При этом 5-летняя выживаемость пациенток, получивших предоперационный 3- и 5-дневный курс ЛТ, составила 52 и 30% соответственно. При сравнении данных 5-летней безрецидивной выживаемости больных без ПЛТ и пациенток после предоперационного 3- или 5-дневного курса ЛТ выявлено, что различия между данными группами статистически достоверно ( $p<0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

- ПЛТ у больных с I стадией РГЖ не влияет на 5-летнюю общую выживаемость.
- У больных с I стадией РГЖ 1-дневный курс ПЛТ увеличивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 15%.

## Оцінка ефективності передопераційної променевої терапії первинно операційного раку грудної залози

I.Б. Щепотін<sup>1</sup>, О.С. Зотов<sup>1</sup>, Р.В. Любоміта<sup>1</sup>, І.І. Любоміта<sup>2</sup>,

М.Ф. Анікусько<sup>2</sup>, Л.М. Синюшкіна<sup>2</sup>, А.М. Нейман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
Київ

<sup>2</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

**Резюме.** Застосування променевої терапії для лікування раку грудної залози (РГЗ) має майже 100-річну історію. При цьому передопераційна променева терапія (ППТ) сприяє підвищенню резектабельності пухлини і створює несприятливі умови для імплантації та росту клітин пухлини під час хірургічного втручання. У дане дослідження включено 346 хворих на РГЗ у віці від 27 до 82 років (середній вік  $56\pm12$  років), які проходили лікування в клініці онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на базі хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру в 2005–2006 рр. Хворих розділили на 5 груп. Чотири з них дослідні, які відрізнялися між собою методикою передопераційної променевої терапії, і одна контрольна, яку становили хворі, які не отримували ППТ. Оцінювали загальну і безрецидивну виживаність хворих.

**Ключові слова:** рак грудної залози, передопераційна променева терапія, загальна та безрецидивна виживаність.

3. Проведение ПЛТ у больных со II стадией РГЖ снижает 5-летнюю общую выживаемость: на 13% — при проведении 1-дневного курса ЛТ, на 27% — при 3- и 5-дневном курсе ПЛТ и на 17% — при проведении ПЛТ по радикальной программе.

4. Предоперационный курс лучевой терапии по радикальной программе также, как и 1-дневный курс ЛТ, не влияют на 5-летнюю безрецидивную выживаемость больных со II стадией РГЖ. Однако проведение 3- и 5-дневного курса ПЛТ уменьшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость пациенток со II стадией РГЖ на 15 и 37% соответственно.

5. Применение ПЛТ для лечения больных с I, II стадией РГЖ оправдано лишь в случае использования 1-дневного курса лучевой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Lee B.J., Herendeen N.E. (1925) Pre-operative and post-operative X-ray treatment. *Ibid.*, lxxxii, p. 404.

2. Kohler A.K. (1950) Hnische Erfahrungen mit der Pendelbestrahlung von Geschwülsten. *Strahlentherapie*, 81: 315–324.

3. Rohrer A. (1952) 10 Jahr preoperative Bestrahlung des Mammacarcinom. *Strahlentherapie*, 88: 150–157.

4. Nakajima K. (1964) Preoperative irradiation in the treatment of patients with carcinoma of the oesophagus and some other sites. *Clinical Radiologi*, 15: 232–241.

5. Powers W.E., Palmer L. (1968) Biologic Basis of preoperative radiation treatment. *Am. J. Roentgen*, 102(1): 176–192.

6. Годобенко Г.В. (1980) Предоперационная лучевая терапия операбельных форм злокачественных новообразований (клинико-экспериментальное исследование) Докт. дисс. Обнинск, 305 с.

7. Павлов А.С., Симакина Е.П., Хрущев М.М., Смирнова Е.С. (1970) Комбинированное лечение рака прямой кишки. *Хирургия*, 5: 67–73.

8. Симбирцева Л.П., Снешко Л.И., Смирнов Н.М. (1975) Результаты концентрированного комбинированного лечения больных раком прямой кишки. *Вопросы онкологии*, 4: 7–12.

9. Черниченко В.А. (1975) Интенсивный метод облучения онкологических больных в предоперационном периоде. Автореф. докт. дисс. Киев, 44 с.

10. Zupfinger A., Frank G., Renfer H. et al. (1957) *Fahrerfahrungen mit dem 31 Mev Betatron. Strahlentherapie*, Bd., 102(3): 407–418.

11. Cohen M., Martin S.J. (1966) Multiple field isodose charts. In *Atlas of Radiation Dose Distributions*. Vol. II International Atomic Energy Agency, Vienna.

12. Burns J.E. (1965) Nomograms for radiobiological-equivalent fractionated X-ray doses. *Br. J. Radiol.*, 38: 545.

## Evaluating the effectiveness of preoperative radiation therapy of primary operable breast cancer

I.B. Schepotin<sup>1</sup>, A.S. Zотов<sup>1</sup>, R.V. Liubota<sup>1</sup>, N.F. Anikusko<sup>2</sup>,

I.I. Liubota<sup>2</sup>, L.N. Sinyushkina<sup>2</sup>, A.M. Neyman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National medical university named after A.A. Bogomolets, Kyiv  
<sup>2</sup>Kyiv municipal clinical oncological centre, Kyiv

**Summary.** The use of radiation therapy for breast cancer (BC) has a nearly 100-year history. This preoperative radiotherapy (PRT) promotes resection tumor and creates a hostile environment for implantation and growth of tumor cells during surgery. In the present study included 346 patients with BC at the age of 27 to 82 years (mean age  $56\pm12$  years) who were treated in hospital oncology National Medical University named after A.A. Bogomolets at the surgical department of the Kiev municipal clinical oncological centre in 2005–2006. Patients were divided into 5 groups. Four of them experimental, which differed with each method of preoperative radiation therapy, and one control, which made the patients not receiving PRT. Evaluated overall and recurrence-free survival of patients.

**Key words:** breast cancer, preoperative radiotherapy, overall and recurrence-free survival.