

# РОЛЬ І МІСЦЕ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ РАННІХ СТАДІЙ ЗА НАЯВНОСТІ ЕНДОПРОТЕЗУ

М. В. Соколовська

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

Радіотерапія реконструйованої грудної залози з ендопротезом не відрізняється від традиційної методики опромінення неоперованої грудної залози, тому не становить труднощів у проведенні передпроменевої підготовки хворих, дозових розрахунках і техніці виконання процедур. При цьому здійснення хіміопроменевого/променевого лікування раку грудної залози ранніх стадій після радикального хірургічного втручання з первинною реконструкцією дозволяє підвищувати показники 10-річної виживаності та поліпшити віддалені результати (частота місцевого рецидивування, виникнення віддалених метастазів) порівняно з одним лише хірургічним лікуванням. Однак під час комплексного та комбінованого лікування підвищується ризик розвитку післяопераційних ускладнень, що потребує профілактики та додаткової супутньої терапії.

**Ключові слова:** рак грудної залози, первинна реконструкція грудної залози, ендопротез грудної залози, післяопераційне хіміопроменеве лікування, післяопераційна променева терапія.

Радиотерапия реконструированной грудной железы с эндопротезом не отличается от традиционной методики облучения неоперированной грудной железы, поэтому не вызывает трудностей при проведении предлучевой подготовки больных, дозных расчетов и в технике выполнения процедур. При этом осуществление химиолучевого/лучевого лечения при раке грудной железы ранних стадий после радикального хирургического вмешательства с первичной реконструкцией позволяет повысить показатели 10-летней выживаемости и улучшить отдаленные результаты (частота местного рецидивирования, частота возникновения отдаленных метастазов) по сравнению с одним только оперативным вмешательством. Но при комплексном и комбинированном лечении повышается риск развития послеоперационных осложнений, что требует профилактики и сопутствующей дополнительной терапии.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, первичная реконструкция грудной железы, эндопротез грудной железы, послеоперационное химиолучевое лечение, послеоперационная лучевая терапия.

## The role and place of radiation therapy in early treatment of breast cancer in patients with endoprosthesis

Radiotherapy reconstructed breast cancer surgery will not different from the traditional methods of irradiation is not operated breast cancer, so do not cause difficulties when conducting pre-radiation prepare patients, dose calculation and technique of procedures. At the same time chemoradiotherapy/radiotherapy of breast cancer patients Stages I-II after radical surgical intervention with the primary reconstruction improves performance a ten-year total survival rate and improved far remote oncological outcomes (local recurrence-free survival and remote recurrence-free survival) in comparison with the independent operational intervention. But in the complex and combined treatment simultaneously postoperative surgical complications have had increased that require prevention and related additional therapy.

**Keywords:** breast cancer, primary breast reconstruction, breast endoprosthesis, postoperative chemoradiotherapy, postoperative radiation therapy.

### ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) є найпоширенішою злоякісною пухлиною в жінок як в Україні (60,9 на 100 тис. населення) так і в світі (41,4 на 100 тис. населення). У нашій країні 70,3% пацієток підлягають комбінованому або комплексному лікуванню, важливою складовою яких є операція [3].

Видалення грудної залози є важкою фізичною та психічною травмою для жінки, особливо

у молодому віці. Тому останнім часом усе більше уваги приділяється питанням якості життя хворих, їх соціальної та психологічної реабілітації. Для сучасної клінічної онкології надзвичайно актуальною є проблема реконструкції та відновлення маси і форми радикально видаленої грудної залози [1,2]. Для підвищення радикальності оперативного втручання та забезпечення локального контролю доцільним є призначення променевої терапії (ПТ)

після виконання реконструкції грудної залози [4, 8]. Це дозволяє, за даними літератури, зменшити кількість рецидивів після радикальних операцій на 7–15 % [2,4,5].

У вітчизняній літературі мало приділено уваги питанням виконання післяопераційного опромінення хворих на РГЗ у випадках наявності силіконового ендопротезу та результатам проведеного лікування. Однак це питання є нині актуальним, оскільки кількість реконструктивних операцій постійно зростає.

**Мета роботи** — висвітлення підходу до проведення та оцінки переваги післяопераційної радіотерапії грудної залози під час її первинної реконструкції із застосуванням силіконових ендопротезів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота базується на досвіді лікування з 2001 по 2011 роки в Київському міському клінічному онкологічному центрі 103 хворих на РГЗ I–II стадій, яким одночасно із радикальною операцією провели реконструкцію грудної залози. Усім пацієнткам була виконана підшкірна мастектомія з лімфодисекцією аксилярної групи лімфатичних вузлів та заміщення тканини грудної залози ендопротезом. Серед ендопротезів використовували вітчизняні протези (Інтерфалл, Естеформ, Нубіплант) у 58 пацієнтки та закордонні: Polytech (Германія) — у 30 та Allergan (USA) — у 15 осіб [1]. Усі ендопротези були сертифікованими та не мали протипоказань для проведення післяопераційного опромінення.

Пацієнтки були поділені на дві групи: досліджувану (71 хвора) — яким у післяопераційному періоді проводилось хіміопроменеве або променеве лікування та контрольну (32 особи) — де обмежились лише хірургічним лікуванням. Хворі обох груп були співставлені за віком, стадією, локалізацією, морфологічною формою патологічного процесу та за гістологічним варіантом пухлинного ураження. Вибір методу лікування та проведення його етапів здійснювали відповідно до прийнятих в Україні стандартів та затверджених протоколів.

Пацієнтки досліджуваної групи отримували післяопераційне конформне фотонне опромінення на лінійному прискорювачі ONCOR Impression Plus (Siemens). Передпроменеву підготовку здійснювали на спіральному комп'ютерному томографі Somatom spirit (Siemens) для визначення розміру, площі та об'єму зон опромінення, синтопії вогнища, суміжних і критичних органів у зоні променевого впливу. Дозиметричне планування проводили з використанням автоматизованих програм на комп'ютерній системі XiO (CMS). На весь об'єм реконструйованої залози підводилася сумарна осередкова доза (СОД) 50 Гр, на над-підключичну та парастернальну зони з боку ураження — СОД 46 Гр. Разова осередкова доза (РОД) становила 2–2,5 Гр [4,6,9].

Слід зазначити, що всі дозиметричні розрахунки реконструйованої грудної залози з ендопротезом

не відрізнялися від таких, які проводять під час опромінення тканин не оперованої грудної залози. Оскільки, згідно з проведеними дослідженнями було виявлено, що матеріал ендопротезу є тканиноеквівалентним через однакову з водою електронну щільність, під впливом опромінення не спричиняє помітних змін дозового розподілу і витримує дозове навантаження 40–80 Гр (деякі імпланти до 100–120 Гр) без зміни своєї структури [6,7].

Відповідно і методика проведення післяопераційного опромінення грудної залози під час наявності ендопротезу не відрізнялась від методики променевого лікування тканин не оперованої грудної залози. Положення пацієнтки на спині з відведеною в бік рукою (з боку ураження) під кутом 90° та з використанням фіксуючого пристрою. В об'єм опромінення включали реконструйовану грудну залозу та, за показаннями (визначені стандартами лікування в Україні), зони регіонарного метастазування. Перед плануванням променевої терапії, згідно з рекомендаціями ESTRO, визначали необхідні об'єми тканин (CTV, PTV, IV), що підлягають променевому впливу на критичні органи (обидві легені та серце). Опромінення грудної залози проводили за індивідуальними планами, залежно від клінічної ситуації (об'єм грудної залози, сторона ураження — права чи ліва, необхідність опромінення зон регіонарного метастазування). При цьому індивідуально до кожного випадку підбирали кількість полів та їх енергію [7]. На рис. 1 подано приклад конформного планування радіотерапії раку реконструйованої грудної залози за чотирипольною методикою. Нами вибрано 2 тангенційних поля (по 6 МеВ) з віртуальними клинами по 30° та передні поля під кутами 0° та 40° (по 8 МеВ). Такий план є найоптимальнішим для даного випадку, оскільки в пацієнтки реконструйована ліва грудна залоза і вибір лише одного прямого поля під кутами 40–50° спричинить значне променеве навантаження на серце та ліву легеню.

Більшість пацієнток — 55 осіб (77,5 %) досліджуваної групи після операції, окрім променевого лікування, отримували і профілактичну хіміотерапію (2–6 курсів) за схемами CMF або CAF, а у 16 пацієнток даної групи (22,5 %) проводилася лише післяопераційна ПТ.

Усі отримані цифрові дані були оброблені на ЕОМ за методами варіаційної статистики з визначенням критерію t шляхом співставлення спостережень.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Променеве лікування в досліджуваній групі ми починали після 4–12 тижнів від дня операції, але не пізніше 6 місяців при проведенні ад'ювантної хіміотерапії. До того ж, радіотерапію застосовували після проведення всього запланованого циклу хіміотерапевтичного лікування та не пізніше 4-х тижнів після останнього її курсу.

З метою створення оптимального характеру дозового розподілу під час променевого лікування РГЗ ми надавали перевагу методиці конформного опромінення на лінійному прискорювачі. На рис. 2 наведено приклад ізодозного розподілу під час тривимірного конформного планування радіотерапії раку реконструйованої грудної залози. Якість плану опромінення оцінювали за допомогою гістограм доза-об'єм (DVH) з урахуванням дозового навантаження не лише на запланований об'єм опромінення, а й на критичні органи (рис. 3). Як видно на рисунках 2 та 3, все патологічне вогнище отримує необхідну заплановану дозу. При цьому критичні органи (сегменти легенів, серце) опромінюються в мінімальному об'ємі та в дозах, які не перевищують їх толерантні (згідно з даними QUANTEC Summary). А, отже, променеві реакції будуть мінімальними.

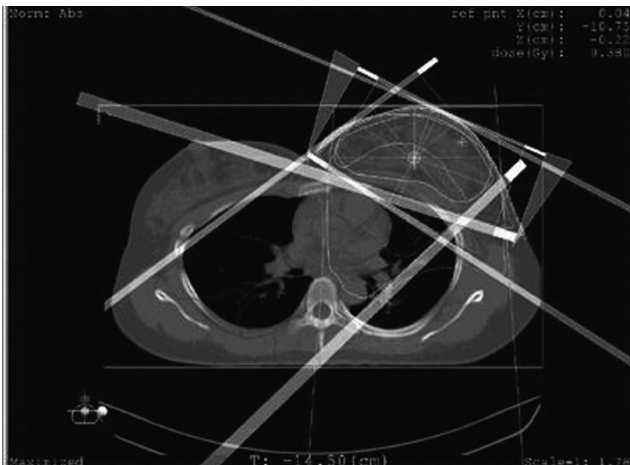


Рис. 1. Тривимірне конформне планування радіотерапії раку реконструйованої грудної залози



Рис. 2. Ізодозний розподіл під час радіотерапії раку реконструйованої грудної залози

Оцінку ефективності застосування післяопераційного променевого лікування РГЗ I-II стадій після радикальної операції з одномоментним ендопротезуванням проводили за такими критеріями: загальна виживаність хворих протягом 10 років спостереження, наявність місцевих рецидивів та

метастазів протягом даного періоду, а також наявність або відсутність післяопераційних місцевих ускладнень, що мали місце після оперативного втручання та в результаті проведення променевого лікування. Отримані дані порівнювали з результатами самостійного хірургічного втручання.

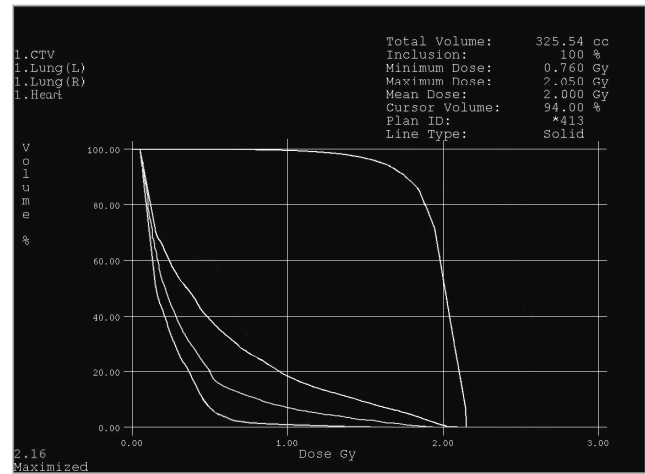


Рис. 3. Гістограма DVH (доза-об'єм). Променеве навантаження на об'єми опромінення та критичні органи під час радіотерапії раку реконструйованої грудної залози

Згідно з даними таблиці 1 достовірно вищі показники виживаності виявлено в досліджуваній групі, де в післяопераційному періоді проводили хіміопроменеве/променеве лікування. Так, протягом 10 років спостереження живими залишились  $87,3 \pm 3,9\%$  (62 із 71) пацієток цієї групи. У контрольній групі —  $65,6 \pm 8,4\%$  (21 із 32) хворих ( $P < 0,05$ ). Також у досліджуваній групі було виявлено зменшення показників місцевого рецидивування в 3 рази та віддаленого метастазування в 2 рази (табл. 2.). Отримані нами дані збігаються з даними інших дослідників [2, 4, 5].

Таблиця 1

**Виживаність хворих обох груп на рак грудної залози I-II стадій після радикальної операції з ендопротезуванням**

Спостереження (роки)	Досліджувана група (n=71)				Контрольна група (n=32)			
	живі		померли		живі		померли	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	69	97,2	2	2,8	31	96,9	1	3,1
2	67	94,4	2	5,6	30	93,7	1	6,3
3	66	93,0	1	7,0	24	75,0	6	25,0
4	64	90,2	2	9,8	23	71,9	1	28,1
5	63	88,7	1	11,3	23	71,9	-	28,1
6	63	88,7	-	11,3	21	65,6	2	34,4
7	63	88,7	-	11,3	21	65,6	-	34,4
8	62	87,3	1	12,7	21	65,6	-	34,4
9	62	87,3	-	12,7	21	65,6	-	34,4
10	62	87,3	-	12,7	21	65,6	-	34,4
<b>Показник виживання</b>	62	87,3±3,9	9	12,7±3,9	21	65,6±8,4	11	34,4±8,4

Таблиця 2

**Результати лікування хворих обох груп на рак грудної залози I-II стадій після радикальної операції з ендопротезуванням**

Показник	Результати лікування			
	Досліджувана група (n = 71)		Контрольна група (n = 32)	
	n	%	n	%
Місцеве рецидивування	3	4,2±2,3%	4	12,5±5,9%
Віддалене метастазування	8	11,3±3,7%	7	21,9±7,3%
Післяопераційні ускладнення:	12	16,9±4,4%	2	6,3±5,6%
нориці та розходження швів	2	2,8±4,8%	2	6,3±5,6%
частковий некроз шкірних лоскутів	2	2,8±4,8%	-	-
сероми	5	7,0±3,5%	-	-
контракційна капсула	3	4,2±4,9%	-	-

Перебіг післяопераційного періоду у хворих досліджуваної групи відрізнявся від аналогічного в контрольній групі, де обмежились лише оперативним втручанням із ендопротезуванням грудних залоз (табл. 2). Так, в контрольній групі у  $6,3 \pm 5,6\%$  (2 із 32) пацієнток спостерігались післяопераційні ускладнення (нориця та розходження швів). Водночас у досліджуваній групі післяопераційні ускладнення виявлені у  $16,9 \pm 4,4\%$  (12 із 71) пацієнток ( $P > 0,05$ ). Дані є статистично не достовірними, ймовірно тому, що не було порівняння результатів за видом ендопротезів та їх розмірами. Це може бути предметом нашого подальшого дослідження. Окрім нориці та розходження швів, також спостерігались: частковий некроз шкірних лоскутів, тривалі сероми між ендопротезом і шкірою та в  $4,2 \pm 4,9\%$  (3 хворих) розвинулась контракційна капсула, що потребувало висічення капсули та заміни ендопротезу. Такі ускладнення спостерігались і в інших дослідників [8, 9]. Вважаємо, що зростання кількості даних

## ЛІТЕРАТУРА

1. О показаниях к выполнению подкожной мастэктомии с одномоментным эндопротезированием у больных раком молочной железы / С. Д. Мясоедов, Я. А. Терсенов, Д. В. Мясоедов [и др.] // Клиническая онкология: спец. выпуск. — 2011. — № 2. — С. 73–74.
2. Синяков А. Г. Современные подходы к лечению резектабельных больных раком молочной железы / А. Г. Синяков // Современные проблемы науки и образования. — 2011. — № 6.
3. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2011–2012: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюлетень нац. канцер-реєстру України. — 2013. — № 14. — К., 2013. — 120 с.
4. Хирургическое лечение первично операбельного рака молочной железы: материалы XIV Российского онкологического конгресса / С. М. Портной, С. Н. Блохин, К. П. Лактионов [и др.]. — М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2010. — С. 177–185.
5. Шаповал Е. В. Лучевая терапия раннего рака молочной железы / Е. В. Шаповал // Медицинские новости. — 2009. — № 14. — С. 12–14.
6. Dose perturbation in the radiotherapy of breast cancer patients implanted with the Magna-Site: a Monte-Carlo study / C. Chatzigiannis [et al.] // Journal of Applied Clinical Medical Physics. — 2011. — Vol. 12. — № 2.
7. Influence of the Presence of Tissue Expanders on Energy Deposition for Post-Mastectomy Radiotherapy / D. M. Trombetta, S. C. Cardoso [et al.] // Plos One. — 2013. — Vol. 8. — № 2.
8. Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstruction / M. Nava, A. Pennati, L. Lozza, A. Spano, M. Zambetti [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. — 2011. — Vol. 128. — P. 353–359.
9. Schoenfeld J. Abbreviated course of radiotherapy (RT) for breast cancer / J. Schoenfeld, J. Harris // The Breast. — 2011. — № 20. — P. 116–127.

післяопераційних ускладнень в досліджуваній групі є реакцією тканин на наявність чужорідного тіла — ендопротезу та результатом дії променевої терапії, як компонента комбінованого лікування. Тому в післяопераційному періоді пацієнткам цієї групи призначали триваліше антибіотики, десенсибілізуючі засоби, препарати, що нормалізують трофіку м'яких тканин (детралекс, вобензим) та проводили пункцію сером.

Отже, застосування хіміопроменевого/променевого лікування після підшкірної мастектомії з реконструкцією з приводу РГЗ I-II стадій підвищує ризик розвитку післяопераційних місцевих ускладнень, однак значно покращує віддалені онкологічні результати лікування порівняно з проведенням самотійного хірургічного втручання.

## ВИСНОВКИ

1. Променева лікування реконструйованої грудної залози з ендопротезом не відрізняється від традиційної методики опромінення неоперованої грудної залози, тому не складає труднощів у проведенні передпроменевої підготовки хворих, дозових розрахунках та техніці виконання процедур.

2. Показники 10-річної виживаності достовірно вищі під час застосування хіміопроменевого/променевого лікування РГЗ I-II стадій після радикального хірургічного лікування з ендопротезуванням порівняно з наслідками самотійного застосування радикальної шкірозберігаючої мастектомії ( $87,3 \pm 3,9\%$  проти  $65,6 \pm 8,4\%$ ).

3. Застосування післяопераційного хіміопроменевого/променевого лікування сприяє зменшенню частоти місцевого рецидивування ( $4,2 \pm 2,3\%$  проти  $12,5 \pm 5,9\%$ ) та віддаленого метастазування ( $11,3 \pm 3,7\%$  проти  $21,9 \pm 7,3\%$ ).

4. Проведення хіміопроменевого/променевого лікування РГЗ після підшкірної мастектомії із одномоментною реконструкцією сприяє зростанню післяопераційних місцевих ускладнень.