

УДК 616-006.66

ВЛИЯНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–II СТАДИИ

¹Куланбаев Е.М., ²Сорокин А.А., ²Макимбетов Э.К.

¹Алматинский онкологический центр, Алматы;

²Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

В данной оригинальной статье авторы представили влияние интраоперационной лучевой терапии на выживаемость больных раком молочной железы. С 2014 по 2018 г. было пролечено 67 больных раком молочной железы с I–II стадиями с использованием интраоперационной лучевой терапии. В качестве контроля были анализированы 66 больных раком молочной железы с аналогичными стадиями, но без использования облучения во время операции. Облучение проведено на линейном ускорителе «ELLIOT-LIAC». В основной группе больных раком молочной железы после проведенного лечения при медиане выживаемости в 76 месяцев рецидивов заболевания не было выявлено. В контрольной группе пациенток раком молочной железы было диагностировано 4 рецидива. Вероятность безрецидивной выживаемости в контрольной группе за весь период наблюдения составила 84,9%. Следовательно, для безрецидивной выживаемости фиксируются статистически значимые различия между группами (Log Rank $p = 0,019$). В отношении пятилетнего бессобытийного дожития получены следующие оценки: для основной группы $p = 0,939$, для контрольной $p = 0,791$. Получены статистически значимые различия между временами дожития для основной и контрольной групп (Log Rank $p = 0,027$), что безусловно говорит о преимуществе сохранной операции с одномоментным облучением груди.

Ключевые слова: рак молочной железы, сохранная операция, интраоперационная лучевая терапия, рецидив, выживаемость

THE EFFECT OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY ON THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH STAGE I–II BREAST CANCER

¹Kulanbaev E.M., ²Sorokin A.A., ²Makimbetov E.K.

¹Almaty Cancer Center, Almaty;

²Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

In this original paper, the authors presented the impact of intraoperative radiation therapy in breast cancer patients. From 2014 to 2018, 67 patients with stage I-II breast cancer were treated using intraoperative radiation therapy. As a control, 66 patients with breast cancer with similar stages, but without the use of radiation during surgery, were analyzed. The irradiation was carried out on the linear accelerator «ELLIOT-LIAC». In the main group of patients with breast cancer after treatment with a median survival of 76 months, no relapses of the disease were detected. In the control group of patients with breast cancer, 4 relapses were diagnosed. The probability of relapse-free survival in the control group over the entire follow-up period was 84.9%. Therefore, for relapse-free survival, statistically significant differences between the groups are recorded (Log Rank $p = 0.019$). For five-year non-event survival, the following estimates were obtained: for the main group $p = 0.939$, for the control group $p = 0.791$. Statistically significant differences were obtained between the survival time for the main and control groups (Log Rank $p = 0.027$), which certainly indicates the advantage of a safe operation with simultaneous breast irradiation.

Keywords: breast cancer, preserved surgery, intraoperative radiation therapy, relapse, survival

Во всем мире, в том числе и в Республике Казахстан, рак молочной железы (РМЖ) является одной из приоритетных форм злокачественных новообразований, стабильно занимая первое место в структуре злокачественных опухолей женщин. В 2018 г. в Республике Казахстан было выявлено 4648 человек с диагнозом «рак молочной железы». Количество ежегодно выявляемых случаев РМЖ в 2014 г. составило 4142, прирост за период наблюдения составил 12,2%. Смертность от РМЖ на 2018 г. составила 8,2 случаев на 100 000 населения, а 5-летняя выживаемость достигла 54,2% [1].

Число больных РМЖ с запущенными стадиями составляет большую часть впервые выявленных случаев, что является зна-

чительным препятствием для полноценного лечения. Однако в большинстве развитых стран мира число больных РМЖ с ранними стадиями также увеличивается, что связано с ранней диагностикой и проведением скрининговых мероприятий. Установление диагноза на ранних стадиях способствует проведению органосохранного лечения [2, 3]. В данном направлении в последние годы широко начала развиваться интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) [4]. Некоторые авторами показано, что повышение уровня радиации после облучения всей груди не влияет на долгосрочную общую выживаемость, но может улучшить местный контроль с наибольшим абсолютным преимуществом у молодых пациентов, хотя

и увеличивает риск умеренного и тяжелого фиброза [5, 6]. Дополнительной дозы облучения можно избежать у большинства пациентов старше 60 лет [7, 8].

Цель исследования – изучить показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациенток раком молочной железы, получивших интраоперационную лучевую терапию.

Материалы и методы исследования

С 2012 по 2016 г. в Алматинском онкологическом центре были изучены две группы больных. Основная группа больных (n = 67) состояла из больных РМЖ ранних стадий, получивших интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ). В контрольной группе (n = 66) пациентки не получили ИОЛТ. Дизайн исследования был когортный, наблюдательный и проспективный. С помощью метода Каплана – Мейера подсчитана общая и бессобытийная (рецидив, смерть) выживаемость. Также подсчитаны средние бессобытийного дожития с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

В анализируемую основную группу (с ИОЛТ) вошли больные в возрасте от 28 до 76 лет (средний возраст $54,37 \pm 6,52$ лет). В контроле средний возраст составил $55,4 \pm 7,12$ лет. Самой старшей пациентке было 78 лет, самой младшей – 37 лет. В основной группе было 55 больных с Ia и IIa стадиями и 12 пациенток с IIb стадией. Контрольная группа состояла из 66 пациенток с аналогичными стадиями (табл. 1).

Критериями включения в научное исследование явились: 1) размер опухоли (T) < 2,5 см, отсутствие мультицентричного роста; 2) статус лимфатических узлов (N) – отрицательный или N0 и 3) положительный рецепторный статус опухоли.

Критериями исключения явились: 1) большие размеры опухоли (более 2,5 см); 2) мультицентричный тип роста опухоли; 3) положительный статус лимфоузлов 4) отрицательный рецепторный статус опухоли при ИГХ-исследовании.

Пациентки с ранними формами РМЖ получили различные дозы ИОЛТ. При лю-

минальном типе В, тройном негативном раке и Her 2 neu положительном РМЖ пациентки получили дозу облучения в 12 Гр (n = 35). При люминальном А типе РМЖ пациентки получили дозу в 21 Гр. (n = 32). Для проведения лучевой терапии непосредственно в операционной подводили специальные аппликаторы на место удаленного участка молочной железы (рис. 1). Обычно резекция органа представлялась в виде квадрантэктомии или люмпэктомии.

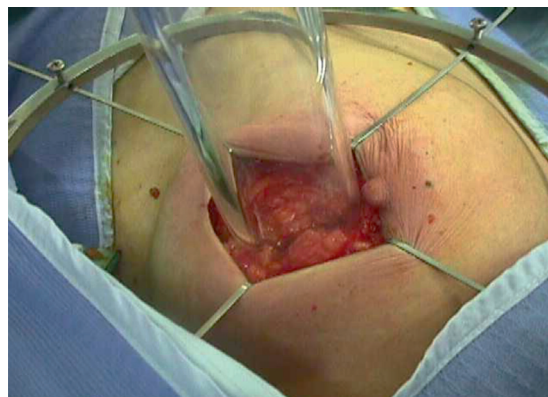


Рис. 1. Наложение аппликатора для проведения интраоперационной лучевой терапии

В контрольной группе больные получили стандартную терапию (операция, химиотерапия и облучение всей груди в послеоперационном периоде). Эти пациентки не получали ИОЛТ. В данной группе в 8 случаях наступил рецидив основного заболевания. Безрецидивная выживаемость у больных РМЖ в контроле составила 88% (рис. 2).

На рис. 2 представлены оценки Каплана – Мейера для события «смерть». В основной группе из 67 пациенток на момент завершения срока наблюдения 63 были живы. Четверо пациенток умерли от сопутствующих заболеваний, не от рецидивирования или прогрессирования основного заболевания. Рецидивов заболевания за анализируемый период времени не было зарегистрировано. Таким образом, пятилетняя вероятность выживания, для пациенток в основной группе (с ИОЛТ) составила $p = 0,938$ (рис. 2).

Таблица 1

Распределение больных РМЖ по стадиям в контрольной и основной группах

Группа	Клиническая стадия (абс., %)		
	Ia	IIa	IIb
Основная (n = 67)	28 (41,8%)	27 (40,3%)	12 (17,9%)
Контрольная (n = 66)	26 (39,4%)	29 (43,9%)	11 (16,7%)
Всего (n = 133)	54 (40,6%)	56 (42,1%)	23 (17,3%)

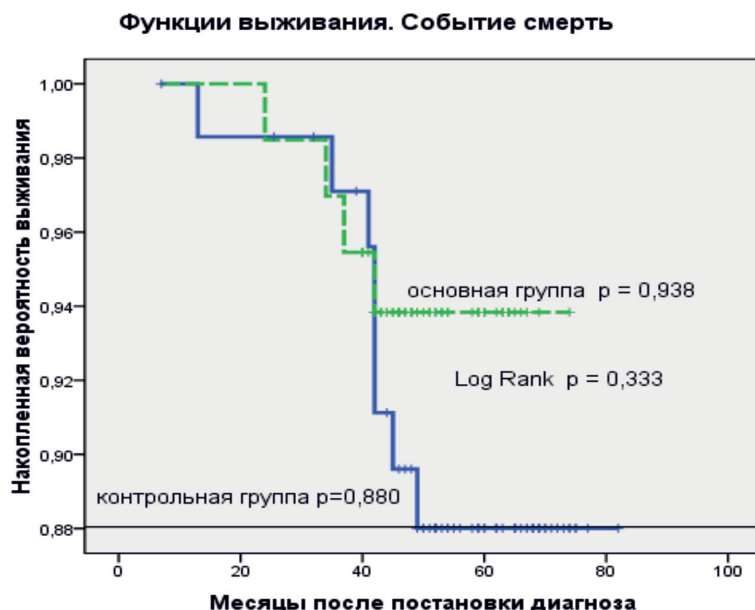


Рис. 2. Оценки Каплана – Мейера общей выживаемости больных раком молочной железы в основной и контрольной группах. Событие: смерть от любых причин. Засечки означают цензурированные данные

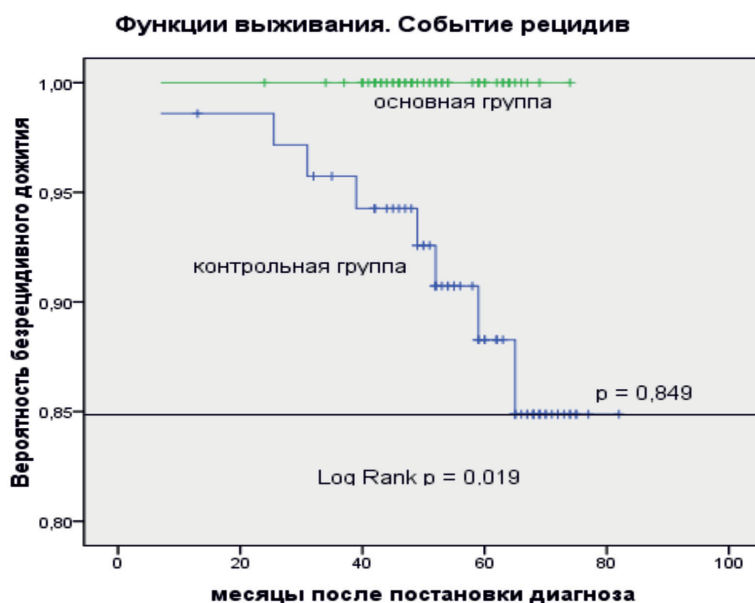


Рис. 3. Оценки Каплана – Мейера безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы в основной и контрольной группах. Событие: рецидив. Засечки означают цензурированные данные

При этом бессобытийная (безрецидивная) выживаемость в этой группе больных РМЖ составила 100,0% (рис. 3). Очевидно, что при таком соотношении нецензурированных и цензурированных данных расчет медианы выживаемости невозможен, а расчет среднего времени жизни будет определяться наибольшим временем выживания среди цензурированных данных.

Как видно из рисунка, точечная оценка трехлетней выживаемости в обеих группах одинакова и равна 97%. Оценки пятилетней выживаемости для основной группы 93,8% и для контрольной группы 89,3%. Необходимо также отметить, что эти оценки статистически значимо не различаются (Log Rank $p = 0,333$). Нет статистически значимых различий и в частоте возникновения

события в обеих группах (тест хи-квадрат $p = 0,248$).

На рис. 3 представлены оценки Каплана – Мейера для события «рецидив».

Как видно из рисунка, в основной группе не было зарегистрировано ни одного рецидива, что и привело к 100% вероятности безрецидивной выживаемости в течение всего времени наблюдения. Вероятность безрецидивной выживаемости в контрольной группе за весь период наблюдения составила 84,9%. В данном случае, для безрецидивной выживаемости фиксируются статистически значимые различия между группами (Log Rank $p = 0,019$).

На рис. 4 представлены оценки Каплана – Мейера для события «смерть или рецидив» для основной и контрольной групп больных.

Оценка трехлетнего бессобытийного дожития больных в основной группе (с ИОЛТ) была равна $p = 0,969$, а в кон-

трольной – $p = 0,931$. В отношении пятилетнего бессобытийного дожития получены следующие оценки: для основной группы $p = 0,939$, для контрольной $p = 0,791$.

Получены статистически значимые различия между временем дожития для основной и контрольной групп (Log Rank $p = 0,027$), что безусловно говорит о преимуществе ИОЛТ.

Важной особенностью проведенного исследования является большое количество цензурированных данных, что не позволяет рассчитать медиану выживаемости. Оценка же среднего времени выживания ограничивается наибольшим временем выживания цензурированных данных. Отсюда следует, что если бы наблюдения были продолжены, оценка среднего времени выживаемости была бы другой. Тем не менее для иллюстрации полученных данных в табл. 2 представлены оценки среднего времени бессобытийной выживаемости.

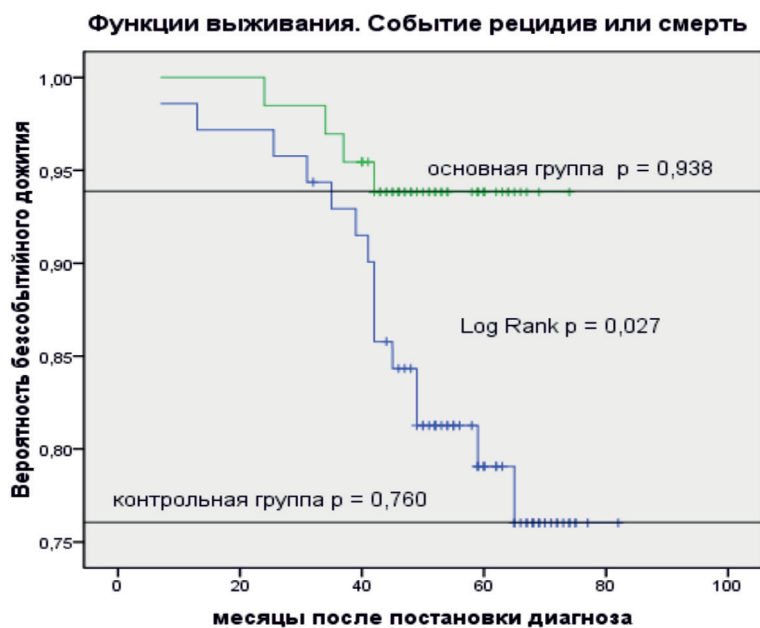


Рис. 4. Оценки Каплана – Мейера бессобытийной выживаемости больных раком молочной железы в основной и контрольной группах. Событие: смерть + рецидив. Засечки означают цензурированные данные

Таблица 2

Среднее время бессобытийного дожития для основной и контрольной групп

Фактор	Среднее ^а			
	Оценка	Ст. ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Контрольная группа	72,982	2,248	68,577	77,388
Основная группа	71,558	1,197	69,212	73,904
Всего	75,374	1,479	72,474	78,273

а. Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что интраоперационная лучевая терапия является эффективным методом лечения больных раком молочной железы при I–II стадиях. В основной группе больных, получивших сохранную операцию с облучением груди во время хирургической резекции органа, рецидивов заболевания не было, а безрецидивная выживаемость достигла 100%. В контрольной группе больных, которым не проводилось облучение ложа опухоли во время выполнения сохранной операции, рецидивы возникли в 8 случаях из 66, а безрецидивная выживаемость была равна 84,9%. В основной группе больных умерло 4 больных, где пациентки умерли не от основного заболевания, а от сопутствующих болезней. Общая выживаемость (71-месячная) в группе больных, получивших облучение во время операции, была равна 93,8%. Бессобытийная выживаемость в контрольной группе была равна 74,8%. При сравнении основной группы с контрольной группой разница была статистически значимой ($p < 0,05$).

Таким образом, проведение лучевой терапии на ложе опухоли непосредственно во время выполнения сохранной операции больным с ранними стадиями рака молочной железы является эффективным методом лечения и может быть рекомендовано для широкого внедрения в клиническую практику онкомамологии. Такая методика позволяет контролировать местный рецидив.

Список литературы

1. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://onco.kz/o-rake/ponimanie-raka/statistika-raka> (дата обращения: 22.05.2021).
2. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J., Cameron D.A., Dixon J.M. PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older

with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16(3). P. 266–273. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5.

3. Kaiser J., Reitsamer R., Kopp P., Gaisberger C., Kopp M., Fischer T., Zehentmayr F., Sedlmayer F., Fastner G. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2018. Vol. 13. No. 3. P. 162–167. DOI: 10.1159/000489637.

4. König L., Lang K., Heil J., Golatta M., Major G., Krug D., Hörner-Rieber J., Häfner M.F., Koerber S.A., Harrabi S., Bostel T., Debus J., Uhl M. Acute Toxicity and Early Oncological Outcomes After Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) as Boost Followed by Whole Breast Irradiation in 157 Early Stage Breast Cancer Patients-First Clinical Results From a Single Center. *Front Oncol.* 2019. Vol. 21. No. 9. P. 384. DOI: 10.3389/fonc.2019.00384.

5. Vicini F.A., Cecchini R.S., White J.R., Arthur D.W., Julian T.B., Rabinovitch R.A., Kuske R.R., Ganz P.A., Parida D.S., Scheier M.F., Winter K.A., Paik S., Kuerer H.M., Vallou L.A., Pierce L.J., Mamounas E.P., McCormick B., Costantino J.P., Bear H.D., Germain I., Gustafson G., Grossheim L., Petersen I.A., Hudes R.S., Curran W.J. Jr, Bryant J.L., Wolmark N. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet.* 2019. Vol. 14. No. 394 (10215). P. 2155–2164. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32514-0.

6. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P., Weltens C., Fourquet A., Jager J., Schinagl D., Oei B., Rodenhuis C., Horiot G.-C., Struikmans H., Limbergen E.V., Kirova Y., Elkhuiszen P., Bongartz R., Miralbell R., Morgan D., Dubois J.-B., Remouchamps V., Mirimanoff R.O., Collette S., Collette L. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. 47–56.

7. Kindts I., Laenen A., Depuydt T., Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 6; 11(11):CD011987. DOI: 10.1002/14651858.CD011987.pub2.

8. Polgár C., Ott O.J., Hildebrandt G., Kauer-Dorner D., Knauerhase H., Major T., Lyczek J., Guinot J.L., Dunst J., Miguez C.G., Slampa P., Allgäuer M., Lössl K., Polat B., Kovács G., Fishedick A.R., Fietkau R., Resch A., Kulik A., Arribas L., Niehoff P., Guedea F., Schlamann A., Pötter R., Gall C., Uter W., Strnad V. Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18 (2). P. 259–268. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6.