

Получена: 1 сентября 2017 / Принята: 29 ноября 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК: 618.19:616-006.03-614

## **АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АДЪЮВАНТНЫХ РЕЖИМОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

**Евгения О. Косымбаева**, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

**Тасболат А. Адылханов**, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Айнур С. Байсалбаева**, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

**Алмагуль С. Жабагина**, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

**Данияр Т. Раисов**, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Кафедра онкологии и визуальной диагностики,  
Государственный медицинский университет города Семей,  
г. Семей, Республика Казахстан

**Актуальность:** Лучевая терапия является важной частью комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). В настоящее время, в связи с широким распространением органосохраняющих операций, при I - II стадиях рака РМЖ, отмечается тенденция к возрастанию значения ионизирующего излучения.

Одним из важных показателей успешного лечения РМЖ является улучшение показателей отдаленных результатов лечения.

Стандартной схемой проведения лучевой терапии (ЛТ) является применение разовой очаговой дозы 2 Грей до суммарной очаговой дозы 50 Гр на область молочной железы. Но следует помнить, что ЛТ может давать разные побочные эффекты.

Таким образом, для повышения эффективности комплексного лечения необходимо разработать приемлемые схемы лечения для достижения лучшего локального контроля с минимальным риском возникновения токсичных эффектов у нормальных тканей.

**Целью** настоящего исследования является сравнение отдаленных результатов лечения у пациенток с РМЖ после хирургического лечения, получивших гипофракционированную лучевую терапию (ГФЛТ) с использованием режима 2,7 Гр на фракцию до общей дозы 43,2 Гр с общей группой пациенток, получавших традиционный режим фракционирования ЛТ.

**Методы:** Дизайн исследования – нерандомизированное клиническое исследование. За период с 2014 по 2017 гг. нами были проанализированы результаты лечения 160 пациенток с раком молочной железы, получившие адъювантную ГФЛТ. Оценивались показатели частоты локальных/локорегональных рецидивов от начала лечения рака молочной железы до прогрессирования процесса, а также наличие отдаленных метастазов. Сроки определения отдалённых метастазов из нашего исследования колебались от 2 до 30 месяцев от начала лечения. Для сравнения отдаленных результатов был использован U-критерий Манна-Уитни между группами, получавшими лечение по гипофракционированной и стандартной схеме. При значении  $p$  менее 0,05 разница считается статистически значимой. Весь анализ был проведен с помощью программного обеспечения SPSS ver.20.

**Результаты:** При оценке частоты рецидивирования установлено, что за 30-месячный период наблюдения показатели локальных и ипсилатеральных рецидивов РМЖ были одинаковыми в обеих группах. А показатели 30-месячной безметастатической выживаемости в изучаемых группах оказались практически одинаковыми и составили  $98,4 \pm 2,4\%$  и  $95,8 \pm 2,22\%$ , соответственно, не имеющих статистических различий ( $p=0,81$ ).

**Вывод:** Оценка отдаленных результатов позволила сделать вывод, что продолжительность

жизни при пролонгации РМЖ зависит от наличия многих факторов. Именно поэтому на сегодняшний день появляются все новые способы диагностики и лечения РМЖ. Одним из таких способов является усовершенствование схем ЛТ путем гипофракционирования общей суммарной дозы.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, рак молочной железы, гипофракционирование, отдаленные результаты, рецидив.

### Summary

## **LONG-TERM TREATMENT RESULTS FOR BREAST CANCER PATIENTS DEPENDING ON ADJUVANT REGIMES OF RADIATION THERAPY**

**Yevgeniya O. Kossymbayeva**, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

**Tasbolat A. Adylkhanov**, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Ainur S. Baissalbayeva**, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

**Almagul S. Zhabagina**, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

**Daniyar T. Raissov**, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Oncology and radiology department,  
Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan.

**Background:** Radiation therapy is an important part of the complex treatment of breast cancer (BC). At present, due to the wide spread of organ-conserving operations, at I-II stages of breast cancer, there is a tendency to an increase in the value of ionizing radiation.

One of the important indicators of the successful breast cancer treatment is the improvement of the long-term treatment results.

The standard scheme of radiation therapy (RT) is the use of a single dose by 2 Gy to a total dose by 50 Gy to the breast region. But it should be remembered that RT can give different side effects.

It is necessary to develop acceptable treatment regimens to achieve better local control with a minimal risk of toxic effects in normal tissues to improve the effectiveness of complex treatment

The aim of our study is comparison of the long-term treatment results at patients with breast cancer after surgical treatment who received the hypofractionated radiotherapy (HFRT) using the 2.7 Gy regimen per fraction up to a total dose of 43.2 Gy with the total group of patients receiving the traditional regimen of RT.

**Methods:** Study design is non-randomized clinical trial. From 2014 to 2017 years, 160 women with breast cancers were treated by the hypofractionated radiation therapy after surgical operations. The rates of local / locoregional recurrence from the start of breast cancer treatment to the progression of the process, as well as the presence of distant metastases were evaluated. The timing of the distant metastases development ranged from 2 to 30 months from the start of treatment. Mann-Whitney U test was used for comparing long-term treatment results between patients treated with hypofractionation and traditional radiotherapy. A p value of <0.05 was taken as significant. The whole analysis was performed with SPSS ver.20 software.

**Results:** It was designated that for a 30-month follow-up period, the indices of local and ipsilateral recurrences of BC were the same in both groups at the recurrence frequency assessment. And the parameters of the 30-month non-metastatic survival in the study groups were almost identical and amounted to  $98.4 \pm 2.4\%$  and  $95.8 \pm 2.22\%$ , respectively, without statistical differences ( $p = 0.81$ ).

**Conclusions:** Assessment of long-term results made it possible to conclude that life expectancy at prolongation of breast cancer depends on the presence of many factors. Because of that there are all new methods to diagnose and treat breast cancer. One of these method is the improvement of RT regimens by hypofractionation of the total dose.

**Key words:** radiation therapy, breast cancer, hypofractionation, long-term results, recurrence.

Түйіндеме

## СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ АДЪЮВАНТТЫҚ СӘУЛЕЛІК ТЕРАПИЯСЫНЫҢ РЕЖИМДЕРІНЕ БАЙЛАНЫСТЫ ҰЗАҚ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛДАУ

**Евгения О. Косымбаева**, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

**Тасболат А. Адылханов**, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

**Айнур С. Байсалбаева**, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

**Алмагуль С. Жабагина**, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

**Данияр Т. Раисов**, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Онкология және визуальді диагностика кафедрасы,  
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,  
Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Өзектілік:** Сәулелік терапия - сүт безі обырын кешенді емдеудің маңызды бөлігі. Қазіргі уақытта мүше сақтау операциялары кеңінен таралғандықтан, сүт безі қатерлі ісігінің I-II сатыларында иондаушы сәулелену құнының өсу үрдісі байқалады.

Сүт безінің обырын сәтті емдеудің маңызды көрсеткіштерінің бірі емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелерін жақсарту болып табылады.

Сәулелік терапияның стандартты схемасы - бұл 2 Гр-ден бір фокальды дозаны қолдану. Бірақ, сәулелік терапия әртүрлі жанама әсерлерін бере алады.

Осылайша, кешенді емдеудің тиімділігін арттыру үшін қалыпты тіндерде токсикалық әсер етудің минималды тәуекелімен жақсы локальды бақылауға қол жеткізу үшін қолайлы емдеу режимдерін қолдану керек.

Осы зерттеудің **мақсаты** сүт безі обырын хирургиялық емдеуден кейін сәулелі терапияның ұзақ мерзімді емдеу нәтижелерін салыстыру болып табылады, сәулелі терапия дәстүрлі фракциялау режимін және 43,2 Гр дозасын фракциясы 2,7 Гр пайдаланып алған науқастар гипофракцияланған режимін (ГФСТ) алды.

**Әдістері:** Зерттеудің дизайны - бұл кездейсоқ емес клиникалық зерттеу. 2014 жылдан 2017 жылға дейін жүргізілді. Біз сүт безі қатерлі ісігімен ауыратын 160 науқасты емдеу нәтижелерін талдадық, олар адьювантты ГФСТ алды. Сүт безі қатерлі ісігінің даму процесінің емдеу және шалғай метастазов қатысуымен басынан бастап жергілікті рецидивтері болжамды жиілігі көрсеткіштері. Біздің зерттеуімізден алшақ метастаздарды анықтау мерзімдері емдеу басталғаннан бастап 2 айдан 30 айға дейін созылды. Ұзақ мерзімді нәтижелерді салыстыру үшін Mann-Whitney U тесті гипофракцияланған және стандартты режиммен өңдеу топтар арасында қолданылды. P мәні 0,05-ден кем болса, айырмашылық статистикалық маңызды болып саналады. Бүкіл талдау SPSS 20 бағдарламасы көмегімен жүзеге асырылды.

**Нәтижелері:** Рецидив жиілігін бағалау кезінде 30 айлық кезеңде БК-ның жергілікті және екі жақты қайталану көрсеткіштері екі топта да бірдей болды. 30 айлық метастазсыз өмір сүрудің көрсеткіштері бірдей болды және статистикалық айырмашылықтарсыз (тиісінше  $98,4 \pm 2,4\%$  және  $95,8 \pm 2,22\%$ ) құрады ( $p = 0,81$ ).

**Қорытынды:** Ұзақ мерзімді нәтижелерді бағалау сүт безі қатерлі ісігінің ұзақтығына өмір сүру ұзақтығының көптеген факторлардың болуына байланысты деп қорытынды жасауға мүмкіндік берді. Сондықтан бүгінгі таңда сүт безі қатерлі ісігінің диагностикасы мен емдеудің барлық жаңа жолдары бар. Осы әдістердің бірі гипофракцияланған СТ режимдерін жақсарту болып табылады.

**Түйінді сөздер:** сәуле терапия, сүт безі қатерлі ісігі, гипофракцияландыру, ұзақ мерзімді нәтижелер, рецидив.

**Библиографическая ссылка:**

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагина А.С., Раисов Д.Т. Анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы в зависимости от адъювантных режимов лучевой терапии // Наука и Здоровоохранение. 2017. №6. С. 67-77.

Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Zhabagina A.S., Raissov D.T. Long-term treatment results for breast cancer patients depending on adjuvant regimes of radiation therapy. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 67-77.

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагина А.С., Раисов Д.Т. Сүт безі обырының адъюванттық сәулелік терапиясының режимдеріне байланысты ұзақ нәтижелерін талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 67-77.

**Введение**

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в экономически развитых странах на протяжении последних десятилетий. Число вновь выявленных случаев заболевания РМЖ в мире превышает 1,4 миллиона в год [17, 20].

В структуре онкологической заболеваемости женщин в Республике Казахстан доля этой формы рака в 2016 году составила 11.2% [4].

С ростом заболеваемости растет и общее количество операций на молочной железе (МЖ). В последние десятилетия существенно изменились подходы к лечению РМЖ при разных клинических стадиях, что связано с выявлением многих биологических свойств опухоли, установление их морфологической и генетической гетерогенности. [1, 10, 14, 24] Наряду со стандартными радикальными мастэктомиями (РМЭ) все чаще выполняются органосохраняющие операции (ОСО). В связи с этим все острее встает вопрос о выборе наиболее оптимального режима фракционирования лучевой терапии.

Лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы является стандартным и обязательным компонентом комплексного лечения, снижает частоту локальных рецидивов и увеличивает продолжительность жизни больных [8, 16, 18, 21].

Лучевая терапия в режиме фракционирования РОД 1.8-2Гр ежедневными фракциями до СОД 45 – 50Гр за 5 и более недель была принята стандартом в начале 1980-ых годов на основании публикаций в 1985г. большого (NSABP В-06) рандомизированного исследования [15, 22].

В прошлом десятилетии был возобновлен интерес к ускоренной гипофракционированной

лучевой терапии (ГФЛТ) с лучшим пониманием радиобиологических понятий гипофракционирования при раке молочной железы после органосохраняющих операций. Понятие концепции ускоренного гипофракционирования включает в себя облучение в больших суточных дозах (выше 2Гр) за более короткий общий период времени [5].

Методы гипофракционированной лучевой терапии поддержаны радиобиологическими концепциями о том, что рак молочной железы более чувствителен к большим дозам за фракцию, так как данный тип опухоли имеет низкое  $\alpha / \beta$  отношение ( $\alpha / \beta = 4$ ) [10]. Биологическая эффективная доза (BED) получена из линейного квадратичного уравнения и может использоваться, чтобы предсказать биологический эффект данного вида фракционирования для определенной ткани или опухоли в зависимости от ее  $\alpha / \beta$  отношения [19].

За прошедшее десятилетие было проведено множество рандомизированных исследований, в которых изучались данные 10-летнего мониторинга пациенток, получивших курсы ГФЛТ в сравнении со стандартным режимом фракционирования СОД [12, 13, 23]. Метаанализ этих исследований показал, что ускоренные гипофракционированные режимы лучевой терапии снижают частоту рецидивов по сравнению со стандартной лучевой терапией. В исследовании OSOG локальные рецидивы за 10 лет составили 6.7 % у больных после стандартной лучевой терапии, а после ускоренного гипофракционированного режима лечения 6,2 %. В исследовании START В также отмечена меньшая частота рецидивов после применения ускоренного режима радиотерапии РОД 2,67Гр: 2% против 3,3% после стандартной радиотерапии. Были

отмечены более высокие показатели 5-летней общей выживаемости у больных, получивших ускоренные режимы лучевой терапии в исследованиях START В и OCOG по сравнению со стандартной радиотерапией (90,4% против 87,5% и 92,3% и 91,7%, соответственно). Несмотря на увеличение РОД при ускоренных и гипофракционированных режимах лучевой терапии, частота постлучевых повреждений кожи, подкожной клетчатки, легких и сердца была эквивалентна или ниже, чем при стандартной лучевой терапии. Частота поздних лучевых повреждений кожи после гипофракционированных режимов лучевой терапии встречалась на 3,8%-9,3% реже, чем после стандартной лучевой терапии. Достоверно доказано, что гипофракционированная ЛТ, ввиду меньшего количества фракций, обеспечивает снижение количества лучевых реакций кожи, по сравнению с традиционным режимом подведения дозы облучения [2].

Таким образом, рандомизированные исследования показали лучшие результаты локального контроля опухоли, общей выживаемости у больных после ускоренных гипофракционированных режимов лучевой терапии, без увеличения частоты лучевых повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки, удовлетворительных и плохих косметических эффектов по сравнению со стандартным фракционированием [9].

Согласно данным проведенных клинических испытаний все больше увеличивается интерес исследователей к вопросу о применении гипофракционированных режимов ЛТ при лечении РМЖ I–II стадий. До сих пор исследований использования данных режимов лечения в Республике Казахстан в настоящее время нет, что делает данную проблему актуальной. Поэтому в нашей работе изучена возможность улучшения отдаленных результатов лечения путем внедрения метода гипофракционированной лучевой терапии в программу комплексного лечения для сохранения высокого уровня качества жизни, достижения хороших косметических результатов у больных ранним РМЖ после комплексного лечения.

Ожидается, что наше исследование получит результаты, которые характеризуют экономическую приемлемость и клиническую безопасность метода в Республике Казахстан.

**Целью** настоящего исследования является сравнение отдаленных результатов лечения у пациенток с раком молочной железы после хирургического лечения, получивших ГФЛТ с использованием режима 2,7 Гр на фракцию до общей дозы 43,2 Гр с общей группой пациенток, получавших традиционный режим фракционирования ЛТ.

#### **Методы**

С января 2014 года по июль 2017 года было обследовано 160 пациенток, которым было проведено хирургическое лечение в Региональном онкологическом центре города Семей. Все пациентки, были разделены на две группы: 80 больных, получивших ГФЛТ, остальные 80 пациенток получали ЛТ в стандартном режиме. К критериям включения относились пациентки с гистологически подтвержденным раком молочной железы, подвергшиеся хирургическому вмешательству,  $T \leq 2$  см, с отрицательными хирургическими полями. Пациентки, получающие конкурентную химиолучевую терапию, пациентки с раком иной локализации или с отдаленными метастазами, а также с серьезными сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистыми или легочными) были исключены из исследования.

Все пациентки подписали письменное информированное согласие до начала лечения по правилам нашего университета. Имеется выписка ЛЭК №5 от 12 марта 2014 года.

Всем пациенткам, включенным в исследование топометрическая подготовка выполнялась на КТ-симуляторе GE OPTIMA CT580 (КТ симулятор представляет собой компьютерный рентгеновский имитатор томографии для виртуального моделирования зоны облучения. Он состоит из спиральной компьютерного томографа с плоской столовой декой, а также системы движущихся лазерных указателей). Три рентгеноконтрастных точки наносятся на кожу пациента (в центре тела, а также на пересечении лазерных лучей на боковых поверхностях). Моделирование КТ выполняется на компьютерной томографии с

шагом 2,5-5 мм. Полученные изображения передаются на рабочую станцию планирования лечения Eclipse, где лучевой терапевт постепенно очерчивает критические органы (спинной мозг, сердце и легкие, печень). Количество полей облучения, размеры и их взаимное расположение были выбраны индивидуально для каждого пациента с учетом анатомической структуры.

Лучевое лечение доставлено дистанционным методом на гамма-терапевтических аппаратах Terabalt (GK60T03, Чехия, 2008 г.в.), Teragam (G1K-9-4, Чехия, 2006 г.в.), а также линейном ускорителе Truebeam (Varian medical systems, США 2013 г.в.).

Планирование ЛТ производилось по анатомическим точкам: верхняя граница – уровень грудинно-ключичного сочленения; медиальная граница - вдоль середины грудины; нижняя - на 2 см ниже субмаммарной (переходной) складки; латеральная - на 2 см латеральнее пальпируемой ткани молочной железы, обычно вдоль среднеподмышечной линии.

Границы над-подключичной зоны – *верхняя* - на уровне верхнего края перстнещитовидного углубления, *нижняя* - соприкасается с верхней границей тангенциального поля на уровне второго межреберья, *медиальная* - середина грудины, *латеральная* – медиальный край головки плеча.

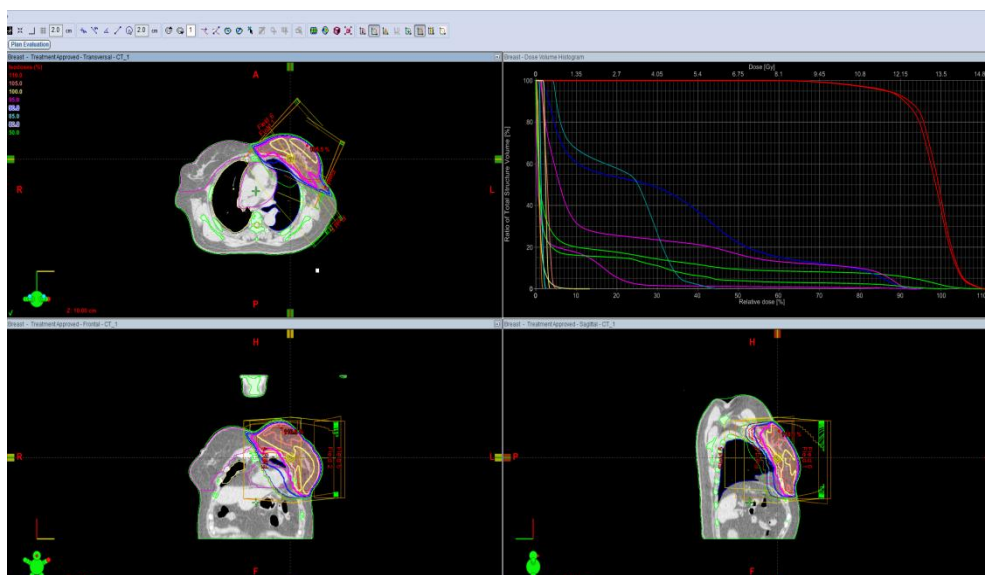


Рисунок 1. Пример дозового распределения при 3D конформной ЛТ молочной железы.

Во множественных исследованиях изучались сроки возникновения локальных рецидивов в зависимости от объема проведенного оперативного лечения, разных схем комплексного лечения, молекулярно-генетических подтипов РМЖ [11]. По результатам данных исследований были разработаны практические рекомендации Американского Общества Онкологов (NCCN), Европейского общества онкологов (EORTC) [7]. Благодаря внедрению разработанных стандартов лечения РМЖ удалось значительно снизить показатели смертности и увеличить показатели выживаемости пациенток [6]. Однако, несмотря на успехи комплексного лечения РМЖ, частота местных рецидивов остается достаточно высокой [3].

Медианное наблюдение 160 пациенток составило 2,5 года (диапазон 2-30 месяцев). Для сравнения отдаленных результатов лечения между пациентами, получавшими ГФЛТ и традиционную ЛТ использовался U-тест Mann-Whitney. Во всех случаях применяли 95% ДИ и двусторонний р. Значимыми считали различия с вероятностью не менее 95% ( $p \leq 0,05$ ). Весь анализ был выполнен с помощью программного обеспечения SPSS ver.20.

### Результаты

Характеристика пациентов и заболевания показаны в таблице 1. Средний возраст составил  $56,5 \pm 10,9$  (диапазон 35,6-81,2). Наиболее частый гистологический тип опухолей составлял инвазивный протоковый

(45,5%); размер первичной опухоли соответствовал T2, а стадия IIА по классификации TNM была у 39,6% пациенток.

Все пациентки были разделены по типу хирургического лечения: органосохраняющие операции - 9,7%, мастэктомии - 90,3%.

Таблица 1.

**Характеристика пациентов, абс.число (%).**

Характеристика пациентов		ТЛТ	ГФЛТ
Сторона поражения	Левая МЖ	46 (57.4%)	42 (52.5%)
	Правая МЖ	35 (43.7%)	38 (47.5%)
Стадия	I	5 (6.4%)	13 (16.3%)
	IIa	31 (39.6.%)	28 (35.0%)
	IIb	30 (37.7%)	26 (32.5%)
	IIIa	5 (4.7%)	4 (5.0%)
	IIIb	9 (11.6%)	9 (11.2%)
	T	T1	5 (6.3%)
	T2	48 (60.0%)	52 (65.0%)
	T3	15 (18.8%)	10 (12.5%)
	T4	12 (14.9%)	7 (8.7%)

*Локальные и/или локорегионарные рецидивы.*

В общей сложности у 8 (5,0%) пациентов наблюдался ипсилатеральный рецидив, из них 5 случаев в группе ТЛТ, 3 - в ГФЛТ. Медианное наблюдение составляло 2,3 года и 2,4 года в группах ГФЛТ и ТЛТ соответственно (p = 0,75).

Пять случаев рецидивов (62,5%) были - инвазивным морфологическим типом, а 3 (37,5%) - внутрипротоковые карциномы. Различия показателей рецидивирования и их типов не имели статистической значимости (таблица 2).

Таблица 2.

**Показатели рецидивирования по группам.**

	ТЛТ (2.4 года)	ГФЛТ (2.3 года)	p
Ипсилатеральный рецидив	5 (6,25%)	3 (3,75%)	0.151
Локальный рецидив	8 (10%)	7 (8,75%)	0.102
Всего	13 (16,25%)	10 (12,5%)	0.134

С целью определения структуры рецидивирования процесса мы разделили данную категорию пациентов с учетом клинической стадии, гистологического и молекулярного типов, перенесенного оперативного вмешательства (таблица 3).

Как следует из таблицы 3, индикаторы рецидивирования были значительно выше при поздней III стадии – 22, чем при II (4 случая), установленная разница была статистически значима. При анализе зависимости частоты рецидивирования от вида оперативного вмешательства, режима ЛТ, гистологической формы, наблюдаемая разница была статистически не значима, что в свою очередь позволяют сделать вывод, что рецидивирование РМЖ не зависит от режима ЛТ.

Таким образом, установлено, что за 30-месячный период наблюдения показатели локальных и ипсилатеральных рецидивов РМЖ были одинаковые в обеих группах. Каких либо характерных клинических особенностей роста рецидивных опухолей в зависимости от объема лучевого воздействия отмечено не было.

*Отдалённые метастазы.*

Медианное наблюдение за всеми 160 пациентами так же составило 2,5 года (диапазон 2-30 месяцев). Две пациентки умерли от метастатического рака; одна из них без признаков локального рецидива, во втором случае развился контралатеральный РМЖ. У данной пациентки первичный РМЖ был стадии IIIb, молекулярный тип - трижды

негативным, следовательно, стремительно развился системный метастаз.

У пяти пациенток обнаружены вторичные злокачественные новообразования.

Среди 9 умерших пациентов 2 умерли от других причин, не связанных с РМЖ. Двухлетняя наблюдаемая общая выживаемость составляет 79% (95% - ный интервал достоверности 66-92%).

Таблица 3.

**Распределение случаев – рецидивов с учетом основных клинических показателей (абсолютные цифры).**

	ТЛТ	ГФЛТ
<b>Ипсилатеральный рецидив</b>		
Гистологический тип		
-Инвазивный протоковый	3	3
-Инвазивный дольковый	2	-
Молекулярный тип		
-Гиперэкспрессия Her2Neu	4	1
-Трижды негативный	3	2
-Люминальный Б	1	-
Клиническая стадия		
-IIb	1	-
-IIIb	7	3
Вид оперативного вмешательства		
-РМЭ	6	2
-ОСО	2	1
<b>Локальный рецидив</b>		
Гистологический тип		
-Инвазивный протоковый	5	3
-Инвазивный дольковый	3	4
Молекулярный тип*		
-Гиперэкспрессия Her2Neu	3	3
-Трижды негативный	3	2
-Люминальный Б	1	2
-Люминальный А	1	-
Клиническая стадия*		
-IIb	2	1
-IIIb	6	6
Вид оперативного вмешательства		
-РМЭ	5	4
-ОСО	3	3
*- p менее 0.5		

В процессе динамического наблюдения отдаленные метастазы опухоли выявлены у 3 (3,75%) из 80 больных, которым проводилась ГФЛТ и у 4 (5%) пациенток, получивших адьювантную ЛТ в традиционном режиме облучения. Различия

между группами не имели статистически значимых различий ( $p=0,76$ ) (табл. 4). На наш взгляд, одной из основных причин развития метастаза в основной группе пациенток был базальный тип РМЖ с высоким уровнем Ki67.



Таблица 4.

**Частота и сроки метастазирования среди пациенток с РМЖ в зависимости от режима ЛТ (абс.цифры, % от общего числа).**

Сроки наблюдения (мес., годы)	Количество метастазов опухоли (абс.число, %)		p
	I группа (n =80) ГФЛТ	II группа (n = 80) ТЛТ	
2,5 года (30 мес)	3 (3,75%)	4 (5%)	0,76

В нашем исследовании у больных обеих групп отмечалось метастатическое поражение костей, что было подтверждено результатами проведенных КТ. Ввиду очень малого срока наблюдения и малой выборки пациентов тяжело оценить и сравнить результаты различных режимов ЛТ. Именно поэтому показатели 30-месячной безметастатической выживаемости в изучаемых группах оказались практически одинаковыми и составили  $98,4 \pm 2,4\%$  и  $95,8 \pm 2,22\%$ , соответственно, не имеющих статистических различий ( $p=0,81$ ).

Таким образом, продолжительность жизни при пролонгации РМЖ зависит от наличия многих факторов. Она может быть связана и с индивидуальными особенностями здоровья пациентов, и с характером первичной опухоли.

#### **Обсуждение**

Лучевая терапия является важной частью лечения рака молочной железы. В настоящее время, в связи с широким распространением ОСО, при I - II стадиях рака молочной железы, отмечается тенденция к возрастанию значения ионизирующих излучений.

Основным направлением нашего исследования является оценка выбора оптимального режима облучения у больных РМЖ с учетом значимых факторов риска. Основным посылом служило сокращение длительности курса лучевой терапии РМЖ за счет выбора режима фракционирования. Так как установлено, что опухоль этой локализации может быть гораздо более чувствительна к величине фракции, чем раки других органов. В случае если аденокарцинома МЖ реагирует на величину фракции примерно так же, как и лимитирующие дозу окружающие нормальные ткани (кожа, жировая клетчатка, железистая ткань, мышцы, кость), то это может являться рациональной основой для поиска новых, более коротких, удобных для пациента и, главное, наиболее эффективных режимов облучения.

Переходя к обсуждению проведенного нами исследования, следует сообщить, что нами проведен анализ комплексного лечения 160 пациенток с РМЖ, получивших адъювантную лучевую терапию в условиях Регионального онкологического диспансера г.Семей.

Согласно данным составленного нами регистра, а также записей в амбулаторных картах пациенток, мы получили сведения о частоте локальных / локорегионарных рецидивов РМЖ. Резюмируя полученные данные, нами было установлено, что Индикаторы рецидивирования были значительно выше при поздней III стадии – 22, чем при II (4 случая), установленная разница была статистически значима. При анализе зависимости частоты рецидивирования от вида оперативного вмешательства, режима ЛТ, гистологической формы, наблюдаемая разница была статистически не значима, что в свою очередь позволяют сделать вывод, что рецидивирование РМЖ не зависит от перечисленных клинических характеристик.

Нами также проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в обеих группах пациенток. Данный анализ позволил сделать вывод, что продолжительность жизни при пролонгации РМЖ зависит от наличия многих факторов. Она может быть связана и с индивидуальными особенностями здоровья пациентов, и с характером первичной опухоли.

Именно поэтому на сегодняшний день появляются все новые способы диагностики и лечения РМЖ. Одним из таких способов является усовершенствование схем ЛТ путем гипофракционирования общей суммарной дозы. Не было выявлено статистически значимой разницы возникновения отдаленных метастазов в обеих сравниваемых группах.

#### **Заключение**

Результаты нашего исследования показывают, что за 30-месячный период

наблюдения показатели локальных и ипсилатеральных рецидивов РМЖ были одинаковые в обеих группах. Каких либо характерных клинических особенностей роста рецидивных опухолей в зависимости от объема лучевого воздействия отмечено не было.

Оценка отдаленных результатов позволила сделать вывод, что продолжительность жизни при пролонгации РМЖ зависит от наличия многих факторов. Она может быть связана и с индивидуальными особенностями здоровья пациентов, и с характером первичной опухоли. Именно поэтому на сегодняшний день появляются все новые способы диагностики и лечения РМЖ. Одним из таких способов является усовершенствование схем ЛТ путем гипофракционирования общей суммарной дозы.

Полученные в нашем исследовании данные позволили нам достоверно доказать, что применение метода ГФЛТ в суммарной очаговой дозе 43,2 Гр за 16 фракций, вводимых в течение 3,5 недель, является эффективным и безопасным методом при комплексном лечении рака молочной железы.

Исследование продолжает оценивать долгосрочные результаты.

#### **Источники финансирования.**

Данное исследование проведено при грантовом финансировании Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан №4886.

#### **Конфликт интересов.**

При проведении исследования и написании статьи со стороны авторов конфликт интересов отсутствует.

#### **Вклад авторов**

Косымбаева Е.О. – набор материала, обработка данных, написание статьи.

Адылханов Т.А. - научное руководство.

Байсалбаева А.С. – оформление статьи, переписка с редакцией

Жабагина А.С.- резюме

Раисов Д.Т.-резюме, написание статьи

#### **Литература:**

1. *Abiltayeva A. et al.* Clinical, Histopathological and Molecular Characteristics of Metastatic Breast Cancer in North-Eastern Kazakhstan: a 10 Year Retrospective Study // *Asian Pacific J. Cancer Prev. J Cancer Prev.* 2016. Vol. 17. № 10. p. 6795–6800.

2. *Akhtari M., Teh B.S.* Accelerated partial breast irradiation: Advances and controversies // *Chin. J. Cancer.* 2016. Vol. 35. doi: 10.1186/s40880-016-0095-1.

3. *Ballo M.T. et al.* Local-regional control of recurrent breast carcinoma after mastectomy: Does hyperfractionated accelerated radiotherapy improve local control? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 44. № 1. p. 105–112.

4. *Beysebeyev E. et al.* Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan, 1999–2013 // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16. № 15. P. 6795.

5. *Caudrelier J.M., Truong P.T.* Role of hypofractionated radiotherapy in breast locoregional radiation // *Cancer / Radiotherapie.* 2015. Vol. 19. № 4. p. 241-7.

6. *Coleman M.P. et al.* Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. p. 730-56.

7. *Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F.* Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995. Vol. 31. № 5. p. 1341–1346.

8. *Darby S. et al.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials // *Lancet.* 2011. Vol. 378. p. 1707-16.

9. *Deantonio L. et al.* Hypofractionated radiotherapy after conservative surgery for breast cancer: analysis of acute and late toxicity // *Radiat. Oncol.* 2010. Vol. 5. p. 112.

10. *Dunnwald L.K., Rossing M.A., Li C.I.* Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients // *Breast Cancer Res.* 2007. Vol. 9. № 1. p. 101–110.

11. *Engels C.C. et al.* The clinical prognostic value of molecular intrinsic tumor subtypes in older breast cancer patients: A FOCUS study analysis // *Mol. Oncol.* 2016. Vol. 10. p. 594-600.

12. *Haffty B.G.* Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer // *Yearb. Oncol.* 2010. V. 2010. p. 32–33.

13. *Haviland J.S. et al.* Late normal tissue

effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials // *Radiother. Oncol.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.033>.

14. *Hilakivi-Clarke L.* Estrogens, BRCA1, and Breast Cancer // *CANCER Res.* 2000. Vol. 60. p. 4993–5001.

15. *Holloway C.L., Panet-Raymond V., Olivetto I.* Hypofractionation should be the new “standard” for radiation therapy after breast conserving surgery. // *Breast.* 2010. Vol. 19. № 3. p. 163–7.

16. *Hwan Shin K.* et al. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-conserving surgery // *Radiat Oncol J.* 2016. Vol. 34. № 2. p. 81–87.

17. *Jemal A.* et al. Global cancer statistics // *CA. Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. № 2. p. 69–90.

18. *McGale P.* et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *Lancet.* 2014. Vol. 383. p. 2127-35.

19. *Qi X.S., White J., Li X.A.* Is  $\alpha/\beta$  for breast cancer really low? // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100. p. 282-288.

20. *Smittenaar C.R.* et al. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035 // *Br. J. Cancer.* 2016. Vol. 115. p. 1147–1155.

21. *Speers C., Pierce L.J.* Postoperative Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer // *JAMA Oncol.* 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5805

22. *Wapnir I.L.* et al. Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS // 2011. Vol. 103. № 6. p. 478-488.

23. *Whelan T.J.* et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 6. p. 513-520.

24. *Wolff A.C.* et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer // *Arch Pathol Lab Med*—Vol. 2007. Vol. 131. p.18-43.

#### **Контактная информация:**

**Косымбаева Евгения Олеговна** - докторант PhD 2-го года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400 г. Семей, ул. Абая, 103.

**E-mail:** [Eva13.03@mail.ru](mailto:Eva13.03@mail.ru)

**Телефон:** 87054441265