

Б.М.Алиев, В.П.Летягин, Т.П.Чуприк-Малиновская

К методике лучевой терапии неоперабельного рака молочной железы

НИИ клинической онкологии

Данные литературы и результаты наших клинических наблюдений свидетельствуют, что примерно 1/3 первичных больных раком молочных желез практически не подлежит оперативному лечению вследствие распространенности опухолевого процесса или выраженности сопутствующих заболеваний [4]. Эти больные, как правило, получают лучевое, химиолучевое или лекарственное лечение и, по показаниям, дополнительную гормонотерапию.

Опыт показывает, что у ряда больных после указанных методов лечения удается неоперабельные опухоли перевести в операбельное состояние и во втором этапе выполнить радикальное хирургическое вмешательство [4, 9]. Однако остается значительное количество пациентов, для которых консервативное лечение, в частности лучевая терапия, оказывается единственным методом радикального лечения, тем более что среди этих больных немало пациенток, которым интенсивная химио- и гормонотерапия противопоказана.

В связи с этим представляет определенный клинический интерес анализ современных возможностей лучевой терапии в самостоятельном варианте с дополнительным электронно- или гамма-облучением остаточной первичной опухоли [7].

Материал и метод. В течение 1982-1988 гг. лучевой терапии в самостоятельном варианте в отделении клинической лучевой терапии подвергнуты 27 больных неоперабельным раком молочной железы. Неоперабельность опухолей определялась выраженностью сопутствующих заболеваний или же локальной распространенностью опухолевого процесса, практически исключающих возможность выполнения как экономных хирургических вмешательств, так и химиотерапии. В последующие этапы наблюдения больные получали только тамоксифен. Возраст больных колебался от 40 лет до 81 года, 60% из них были старше 60 лет. У 13 больных обнаружена IА (5 больных) и IВ (8 больных), у 14 — IIIА (7 больных) и IIIB (7 больных) стадия заболевания.

Диагноз заболевания морфологически подтвержден у всех 27 больных, причем у 19 из них при цитологическом исследовании выявлены только клетки рака, у 8 обнаружены: солидный рак (у 3), скirr (у 2), инфильтрирующая карцинома (у 1), железистый рак (у 2).

Лучевая терапия проводилась в режиме расщепленного курса с использованием дистанционной гамма-терапии. В объем облучаемых тканей включались первичная опухоль и зоны регионарного метастазирования, над- и подключичные области, подмышечная и парастеральная зоны на стороне поражения. Первичная опухоль облучалась с 2 тангенциальных полей, зоны регионарного метастазирования облучались в соответствии с общепринятыми стандартными методами [8]. После очаговой дозы 30 Гр делался перерыв на 3 нед, и гамма-терапия продолжалась до СОД 60 Гр. Затем проводилось дополнительное гамма- или электронное облучение только остаточной опухоли в дозе 15-20 Гр. Облучение электронным пучком с энергией 9-20 МэВ проводилось с одного поля спе-

B.M.Aliev, V.P.Letiagin, T.P.Chuprik-Malinovskaya
On Radiotherapy for Inoperable Breast Cancer

Research Institute of Clinical Oncology

Data reported in the literature and results of our clinical observations show that about one third of primary breast cancer patients are not eligible to surgical treatment due to advance of the tumor disease or severity of concurrent maladies [4]. These patients as a rule receive radio-, chemoradio- or drug therapy supplemented by hormonotherapy by indications.

As a result some inoperable cancers are transferred into an operable state and can be subjected to surgery at the second stage of the treatment [4, 9]. However, there are still a considerable number of patients for whom conservative treatment, in particular radiotherapy, remains the only radical treatment possible, more so because intensive chemo- or hormonotherapy is contraindicated to many of them.

Therefore, an analysis may be of interest of potentials of present radiotherapy as given alone or supplemented with electron or gamma-irradiation of the primary tumor residue [7].

Materials and Methods. 27 patients with inoperable breast cancer underwent radiotherapy as administered independently at the department of clinical radiotherapy in 1982-1988. The inoperability of the tumors was determined by high grade of concurrent maladies or local advance of the tumor disease, that made economical surgery or chemotherapy practically impossible. The further treatment was restricted to administration of tamoxifen alone. The patients' age ranged from 40 to 61 years, 60% were older than 60 years of age. 13 patients had stage IА (5 patients) and IIB (8 patients) disease, in 14 patients the cancer was estimated as stage IIIА (7 patients) and IIIB (7 patients). The diagnosis was morphologically proven in all the 27 cases. By cytology cancer cells were found in 19 patients, the rest 8 cases were solid carcinoma (3), scirrhomia (2), infiltrating carcinoma (1), acinar carcinoma (2).

The radiotherapy was administered as a split course distant gamma-irradiation. The volume exposed to the irradiation included the primary tumor and regional metastasizing zones, supra- and sub-clavicular, axillary and parasternal zones on the side affected. The primary tumor was irradiated using 2 tangential fields, the regional metastasizing zones — according to the common standard regimens [8]. On achieving a tumor dose of 30 Gy the therapy was interrupted to be continued at a 3 week interval with gamma-irradiation upto a total tumor dose of 60 Gy. Then followed a supplementary gamma- and electron-irradiation to the tumor residue at a dose of 15-20 Gy. The irradiation with a 9-20 MeV electron beam was given using an anterior or a lateral field depending upon the site of the residual tumor (16 patients). The irradiation field size was 1-1.5 cm larger than the palpable tumor area. 11 patients were given additional ⁶⁰Co gamma-irradiation to the tumor residue. The irradiation was administered using 2 fields at an angle of 45-60° depending on the site of the tumor residue and breast form. The total dose to the regional outflow zones ranged from 40 to 60 Gy, mean 50 Gy.

Результаты радикальной лучевой терапии неоперабельного рака молочной железы (срок наблюдения 2-8 лет)
Results of radical radiotherapy for inoperable breast cancer (2-8 years of observations)

Results of radical radiotherapy for inoperable breast cancer (2-8 years of observation)									
Стадия рака	TNM	Число больных	Непосредственный результат			Отдаленный результат (2-8 лет)			Исчезли из- под наблю- дения
			полный эффект	частичный эффект	без эффекта	живы		умерли	
						без опухоли	с опухолью		
IIA	T2N0M0	5	5			2	1	2	
IIB	T2N1M0	8	7	1		5	1	1	1
IIIA	T2N2M0	4	1	3				3	1
	T3N2M0	3	1	1	1	1		2	
IIIB	T4N0-3M0	4	4			1		2	1
	T1-4N3M0	3	1		2		1	2	
Итого / Total		27	19	5	3	9	3	12	3
Cancer stage	TNM	No of cases	complete response	partial response	no response	disease free	non disease free	died	Lost to surveillance
						alive			
			Immediate result			Remote result			

реди или сбоку в зависимости от локализации остаточной опухоли (16 больных). Размеры полей облучения превышали пальпируемые границы опухоли на 1-1,5 см. 11 больных получили дополнительное облучение остаточной опухоли гамма-излучением ^{60}Co . Облучение проводилось с 2 полей под углом 45-60° в зависимости от локализации остаточной опухоли и формы молочной железы. Суммарная очаговая доза на зоны регионарного оттока колебалась от 40 до 60 Гр, в среднем 50 Гр.

Результаты лечения. Все 27 больных закончили радикальный курс лучевой терапии в соответствии с намеченным планом. Лучевые реакции на коже проявлялись в виде эритемы разной степени выраженности в зависимости от зон облучения и направления центрального луча (тангенциально или перпендикулярно к поверхности кожи). В участках тканей с тангенциальным направлением пучка явления выраженной эритемы кожи наступали при дозе 40-45 Гр, очаговый эпидермит — при дозах 50-55 Гр. Реакция кожи в области молочной железы выражалась в виде эритемы, что однако не мешало дополнительному облучению остаточной опухоли с уменьшенных полей. При очаговой дозе 75-80 Гр реакция кожи проявлялась в виде выраженной эритемы, реже — влажного эпидермита. Лишь у 2 из 27 больных был сделан перерыв на 2 нед после очаговой дозы 60 Гр, затем дополнительно подведено еще 20 Гр.

Непосредственные результаты лечения представлены в таблице. Как видно, полный клинический эффект получен у 19 из 27 больных, частичный, т.е. уменьшение опухоли более 50%, отмечен у 5 больных, без эффекта завершили лечение 3 больных, причем все они имели местнораспространенные опухоли с большим пакетом регионарных лимфоузлов (T1-4N3M0 — 2, T3N2M0 — 1). Непосредственный клинический эффект находился в прямой зависимости от стадии заболевания. У 12 из 13 больных с IIA, IIB стадией заболевания отмечена полная резорбция первичной опухоли и регионарных лимфоузлов и лишь у 7 из 14 больных — при IIIA-IIIB стадий.

Treatment Results. All the 27 patients managed to accomplish the radical radiotherapy course designed. The skin reaction to the radiation was erythema of various severity grades depending upon irradiation zones and direction of the central beam (tangential or perpendicular to the skin surface). In the tangential technique pronounced erythema was detected at 40-45 Gy and focal epidermitis — at 50-55 Gy. The erythema in the breast region was no hindrance to the additional irradiation using smaller fields. At a tumor dose of 75-80 Gy the skin reaction manifested itself as pronounced erythema or less often as epidermitis. Only 2 of the 27 patients needed a 2 week interval on achieving a 60 Gy dose, in addition they received 20 Gy after the break.

Immediate results of the treatment are presented in the table. Complete clinical response is seen to be obtained in 19 of the 27 cases, partial response, i.e. a more than 50% tumor reduction, was detected in 5 patients, 3 non-responders had locally advanced tumors with a number of regional lymph nodes involved (T1-4N3M0 — 2, T3N2M0 — 1). The immediate clinical response depended directly on the disease stage. Complete resorption of the primary tumor and regional lymph nodes was observed in 12 of the 13 stage IIA and IIB cases, and in just 7 of the 14 cases at stage IIIA-IIIB.

12 (44%) of the 27 patients died and 22 (44%) women have remained alive and under surveillance within 2-8 years. 3 patients were lost to surveillance within 41, 26 and 26 months, respectively. At their last visits to the doctor all of them were in clinical remission and exhibited no radiation damage of the tissues.

Of the 19 complete responders 3 patients relapsed, including 1 relapse in the site of the primary tumor and 2 relapses in supraclavicular lymph nodes (36 months following the treatment on the average). Dis-

В течение 2-8 лет наблюдения умерли 12 (44%) из 27 больных, живы и находятся под наблюдением 12 (44%) больных. Трое больных исчезли из-под наблюдения при сроках наблюдения 41, 26 и 26 мес соответственно. При последнем их посещении поликлиники все они находились в состоянии клинической ремиссии, лучевых повреждений тканей не было.

Из 19 больных с полным клиническим эффектом у 3 выявлен рецидив опухоли, причем у 1 из них в зоне ее первичной локализации, у 2 в лимфоузлах надключичной области (в среднем через 36 мес). У 5 из 19 больных в различные сроки выявлены отдаленные метастазы (в кости, печень, кожу и др.) в сроки от 6 до 60 мес (в среднем через 30 мес).

У всех 8 больных с остаточными опухолями отмечено прогрессирование заболевания спустя 3-8 мес, 6 из них умерли при средней длительности их жизни 18 мес, 2 живы и находятся под наблюдением.

Следует отметить, что у больных с прогрессированием заболевания специального химиолучевого, гормонального лечения (исключая прием тамоксифена) не проводилось из-за тяжести их состояния и выраженности сопутствующих заболеваний.

Самые лучшие результаты лечения отмечены у больных с IIA, IIB стадией заболевания. 8 (62%) из 13 живы и находятся под наблюдением свыше 5 лет, причем 7 — без признаков опухоли. В то же время из 14 больных в стадии IIIA, IIIB только 1 пережила 5-летний срок. 9 из 14 больных умерли в сроки 2-4 года. 5-летние результаты, вычисленные с использованием таблиц дожития, составили для всей группы больных 55,8%, для больных в стадии IIA, IIB — 74%, для больных в стадии IIIA, IIIB — 28%.

Одним из важных критериев в оценке возможностей любого метода, в том числе и изучаемого нами варианта лучевой терапии, несомненно, является частота и выраженность поздних лучевых повреждений. Из 27 леченых больных только у 3 были выявлены лучевые повреждения в виде индурации тканей с рубцовыми втяжениями кожи в зоне дополнительного лучевого воздействия на остаточную опухоль молочной железы (80 Гр). У ряда больных изменения кожи в отдаленные сроки проявлялись в виде легкой атрофии с телеангиэктазией кровеносных сосудов. Лучевые повреждения, как правило, не причиняли больным дополнительных неудобств. Отека руки, признаков плексита не было отмечено ни у одной из 27 больных.

Согласно данным [1-3, 5, 6], 5-летняя выживаемость больных раком молочной железы после радикальных методов лечения без учета стадий заболевания колеблется от 46 до 65%. 5-летние результаты среди изучаемой нами группы больных с дополнительным облучением остаточной опухоли в дозе 15-20 Гр составили 55,8%, причем при IIA, IIB стадиях — 74,1%, при IIIA и IIIB стадиях — 28%. По данным литературы, 5-летние результаты радикальной лучевой терапии местнорас-

tant (bone, liver, skin, etc.) metastases were detected in 5 of the 19 patients within 6-60 months (mean 30 months) following the treatment.

All the 8 patients with residual tumors exhibited progressive disease 3-8 months following the therapy, 6 of them died (mean life time 18 months), 2 have been alive and under surveillance.

Of note: the patients with progressive disease did not receive special chemoradio- or hormonotherapy (except tamoxifen administration) due to their poor performance status and severity of concurrent diseases.

The best results were achieved in patients with stage IIA and IIB disease. 8 (62%) of the 13 patients have been alive and under surveillance for more than 5 years, including 7 disease-free cases. Of the 14 patients with stage IIIA and IIIB disease 1 woman alone survived 5 years. 9 of the 14 patients died within 2-4 years. 5-year survival rate determined by the life tables was 55.8% for the group as a whole, 74% for stage IIA, IIB disease patients and 27% in the stage IIIA, IIIB group.

Incidence and severity of late irradiation damage are an important criterion in evaluating potentials of any radiotherapy technique, including that under consideration. Of the 27 cases 3 patients only presented radiation damage as tissue indurations and cicatrices in the zones exposed to the additional irradiation to breast tumor residue (80 Gy). In some patients the remote changes in the skin were mild atrophy and telangiectasis. The radiation damage as a rule did not bother the patients. No arm edema or plexitis signs were detected in any of the 27 cases.

By [1-3, 5, 6] 5 years survival in breast cancer patients subjected to radical treatment irrespective of disease stage ranges from 46 to 65%. 5 year survival rate in the group of patients exposed to additional irradiation to the residual tumor at 15-20 Gy considered in this study was 55.8%, the percent in stage IIA, IIB patients reached 74.1 and decreased to 28 in stage IIIA, IIIB cases. 5 year survival after radical radiotherapy (at 60 Gy) for locally advanced breast cancer, as reported in the literature, is about 21% [10].

The obtained outcomes of the treatment prove efficacy of radical radiotherapy as administered alone or supplemented with irradiation to the tumor residue at a dose of 15-20 Gy. This modality is not to compete with the combined or complex therapy regimens. It just enlarges potentials of practical oncologists in effective management of patients in whom more aggressive treatment is limited or contraindicated due to their poor performance status or presence of concurrent diseases. This method may also be applied to operable patients who refuse of surgery.

ространенного рака молочной железы (в дозе 60 Гр) составили примерно 21% [10].

Полученные нами результаты лечения подтверждают целесообразность клинического применения методики радикальной лучевой терапии в самостоятельном варианте с дополнительным облучением остаточной опухоли в дозе 15-20 Гр. Этот вариант лучевой терапии не является конкурентным методом по отношению к комбинированному и комплексному методам лечения. Он только расширяет возможности практических онкологов в оказании эффективной помощи тем больным, которым в силу общего их состояния, сопутствующих заболеваний применение более агрессивных методов лечения ограничено или противопоказано. Этот метод лучевой терапии эффективно может применяться также у операбельных больных, которые отказываются от хирургического лечения.

© Коллектив авторов, 1992

УДК 618.19-006.6-053:612.621.31

*Н.С.Чобанян, Н.Е.Кушлинский, Л.С.Бассалык,
З.В.Кузьмина, Е.С.Герштейн, Е.В.Савельева,
А.Ю.Барышников, З.Г.Кадагидзе*

Половые стероидные гормоны и показатели клеточного, гуморального иммунитета у больных раком молочной железы молодого и среднего возраста

НИИ клинической онкологии

Известно, что изменение эндокринного статуса оказывает модулирующее влияние на иммунный ответ [2]. Однако направленность и интенсивность этих воздействий до сих пор остается предметом дискуссий. Новые аспекты взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем открылись в результате исследований, показавших важную роль нейропептидов, простагландинов, катехоламинов, пептидов тимуса, интерлейкинов и других цитокинов в регуляции различных функций организма [3, 4]. Однако если к настоящему времени накопилось большое количество данных о влиянии цитокинов на иммунную систему, то взаимосвязь показателей клеточного иммунитета с эндокринологическим статусом, в частности с половыми стероидными гормонами, остается малоизученной. Особое значение такие исследования имеют у больных раком молочной железы, рост и развитие которого сопровождаются нарушением метаболизма половых стероидных гормонов [1]. Кроме того, увеличение контингента молодых женщин, больных раком молочной железы, диктует необходимость изучения механизмов эндокринного влияния на системы клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от возраста.

Особый интерес представляют исследования взаимосвязи системы клеточного, гуморального

Литература / References

1. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы. — М., 1985.
2. Даценко В.С. // Вopr. онкол. — 1979. — Т.25, № 4. — С. 54-58.
3. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. — М., 1980.
4. Летагин В.П., Соколова А.П., Кондратьева А.П., Иванов В.М. // Мед. радиол. — 1988. — № 6. — С. 41-44.
5. Трапезников Н.Н., Летагин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочной железы. — М., 1989.
6. Denoix P. Treatment of malignant breast tumors. — Berlin; New York, 1979.
7. Dragon V. The traitement conservateur du carcinome du sein dans un stage locoregionalement avance // Jahrbuch der Schweizerischen Gesellschaft fur Radiologie und Nucleare Medizin. — Lousanne, 1979. — P. 133-137.
8. Fletcher J. Textbook of Radiotherapy. — Philadelphia, 1980.
9. Fodor G., Gyenes G. // Magy Radiol. — 1987. — Vol. 61, № 3. — P.177-180.
10. Zaharia M., Caceres E., Valdivia S. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1987. — Vol. 13, № 8. — P. 1179-1182.

Поступила 19.03.91. / Submitted 19.03.91.

*N.S.Chobanyan, N.E.Kushlinsky, L.S.Bassalyk,
Z.V.Kuzmina, E.S.Gerstein, E.V.Savelieva, A.Yu.Baryshnikov, Z.G.Kadagidze*

Sex Steroid Hormones and Characteristics of Cellular, Humoral Immunity in Young and Middle-Aged Breast Cancer Patients

Research Institute of Clinical Oncology

Change in the endocrine status is known to exert a modulating effect on the immunity response [2]. However, direction and intensity of the effect is a disputable problem, so far. New aspects of interaction of the neuroendocrine and immune systems have been discovered in investigations revealing the important role of neuropeptides, prostaglandins, catecholamines, thymus peptides, interleukins and other cytokines in regulation of various functions of the organism [3, 4]. Though there are a great number of data about cytokine influence on the immune system, interrelation of cell immunity characteristics and the endocrine status, in particular, sex steroid hormones, remains a less investigated problem. Such investigations are of especial importance in breast cancer patients, as the disease progression is accompanied with disorder in the metabolism of sex steroid hormones [1]. Besides, growing of the number of young women with breast cancer necessitates the study of mechanisms of endocrine influence on the cellular and humoral immunity systems respective of age.

Study of interrelation of the cellular and humoral immunity systems with sex steroid hormones, particularly testosterone and estradiol-17 β (E2) are of great interest. The latter takes an active part both in proliferation and differentiation of normal and tumor