

© Коллектив авторов, 1992

УДК 616.316-006.6-085.849.1

Г.В.Голдобенко, Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов,
Р.Д.Джафаров, И.К.Казымов

К проблеме предоперационной терморадיותרпии больных раком молочной железы

НИИ клинической онкологии, Москва,
Республиканский онкологический научный
центр Минздрава Азербайджана, Баку

В настоящее время необходимость использования предоперационной лучевой терапии рака молочной железы признается большинством авторов. Это объясняется тем, что при комбинированном лечении снижается частота местных рецидивов и метастазов [2, 5, 7, 8, 13]. Дальнейшее усовершенствование методов использования ионизирующих излучений, которое могло бы привести к максимальному положительному эффекту предоперационной лучевой терапии, связано с усилением повреждения опухолевой ткани либо за счет увеличения дозы, либо путем селективного повышения ее радиочувствительности. Первое направление связано с возможностью увеличения числа послеоперационных осложнений, поэтому перспективным представляется второй путь.

В этом плане привлекает внимание локальная гипертермия. О целесообразности ее использования как адъюванта лучевой терапии высказываются ряд авторов [1, 3, 10-12]. По их данным, перегревание опухоли значительно усиливает повреждающее действие ионизирующих излучений, угнетая процессы репарации лучевых повреждений клеток, способствует подавлению синтеза РНК, ДНК и белков, синхронизации клеточного цикла, стимуляции иммунобиологических систем, а также ферментов лизосом, которые участвуют в аутолитической деструкции опухолевых клеток. Однако многие аспекты практического применения в онкологии электромагнитной гипертермии остаются проблематичными. В частности, к ним можно отнести следующие вопросы: последовательность теплового и лучевого воздействия, связь степени морфологического повреждения опухоли с клиническими результатами лечения и ряд других [1, 3, 10]. В связи с этим мы сочли возможным поделиться собственным опытом применения различных методик предоперационной терморадיותרпии в комплексном лечении рака молочной железы.

Материал и методы. Под наблюдением с 1986 по 1989 г. находилось 150 женщин, страдавших первично-операбельным раком молочной железы. У всех больных диагноз заболевания был подтвержден цитологически. При определении стадии заболевания руководствовались последним изданием классификации TNM (1987 г.). У всех больных была определена IIA и IIB стадия. Размеры первичной опухоли были от 1 до 2 см у 31 (21%) женщины, от 2 до 5 см у 108 (72%) и более 5 см у 11 (7%). Все больные подвергались комплексной терапии, при которой радикальное оперативное вмешательство дополнялось предоперационным лучевым или термолучевым воздействием и затем послеоперационным гор-

G.V.Goldobenko, D.A.Aliev, R.S.Zeinalov, R.D.Jafarov, I.K.Kazymov

To the Problem of Pre-Operative Thermoradiotherapy in Breast Cancer Patients

Research Institute of Clinical Oncology,
Moscow, Republican Cancer Research
Center of Azerbaijan Health Ministry,
Baku

At present the need in pre-operative radiotherapy for breast cancer is admitted by most authors, because the combined treatment decreases incidence of relapses and metastases [2, 5, 7, 8, 13]. Further improvement of ionizing radiation regimens which could lead to the maximum benefit of the pre-operative radiotherapy is aimed at a greater damage of the tumor tissue by means of dose escalation or selective increase of the tumor radiosensitivity. The first trend may result in rise of the rate of post-operative complications, that is why the second approach seems more promising.

Local hyperthermia is of especial interest in this respect. Its expediency as an adjuvant of radiotherapy is reported by many authors [1, 3, 10-12]. By their data tumor overheating considerably enhances the damaging effect of ionizing radiation by suppressing reparation of radiational damage in cells, contributes to suppressing synthesis of RNA, DNA and proteins, cellular cycle synchronization, stimulation of immunobiologic systems and lysosome enzymes that take part in autolysis of tumor cells. However, many aspects of application of electromagnetic hyperthermia in the oncological practice remain doubtful. They include in particular the following problems: sequence of thermal and radiation treatments, relation of morphologic tumor damage with clinical results and some others [1, 3, 10]. Therefore, we should like to share our experience in application of various modalities of pre-operative thermoradiotherapy in complex treatment for breast cancer.

Materials and Methods. 150 females with primary operable breast cancer were managed from 1986 to 1989. The diagnosis in all the cases was verified histologically. The disease staging was performed by the last edition of the TNM classification (1987). The disease was estimated as stage IIA and IIB in all the patients. The primary tumor size was 1-2 cm in 31 (21%), 2-5 cm — in 108 (72%) and greater than 5 cm in 11 (7%) cases. All the patients were subjected to complex therapy in which radical surgery was supplemented with pre-operative radio- or thermoradiotherapy and post-operative hormonotherapy. The last modality was similar for all the cases and depended mainly upon the patient's age, tumor morphology and presence or absence of lymph node metastases.

All the patients were randomized depending upon the pre-operative treatment modality ("envelope" method) into 5 groups (30 women each). Group 1 received pre-operative radiotherapy, group 2 — pre-operative radiotherapy with local hyperthermia 10 min after irradiation; group 3 — pre-operative radiotherapy

монокимиолечением. Последнее было однотипным и в основном зависело от возраста больной, морфологического строения опухоли и наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах.

В зависимости от метода предоперационного лечения все больные рандомизировано (методом "конвертов") были разделены на 5 групп (по 30 женщин в каждой группе). Больным 1-й группы была проведена предоперационная лучевая терапия; 2-й группы — предоперационная лучевая терапия с локальной гипертермией через 10 мин после облучения; 3-й группы — предоперационная лучевая терапия с локальной гипертермией через 3 ч после облучения; 4-й группы — предоперационная лучевая терапия с локальной гипертермией за 10 мин до облучения; 5-й группы — предоперационная лучевая терапия с локальной гипертермией за 3 ч до облучения.

Лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтической установке с облучением первичной опухоли и подмышечных лимфатических узлов. Разовая очаговая доза составляла 5 Гр и подводилась ежедневно в течение 5 дней (суммарная очаговая доза 25 Гр).

Локальное перегревание опухоли молочной железы осуществлялось электромагнитным излучением с частотой волны 915 МГц. Сеанс гипертермии длился в течение 30 мин в 1, 3, 5-й дни предоперационного облучения. Температуру измеряли путем введения в область опухоли термодатчика, вмонтированного в медицинскую иглу (в центре опухоли 44–45°C, а на ее периферии 42–43°C).

В среднем через 24–48 ч после предоперационного воздействия производили радикальную мастэктомию, затем больные получали 3 курса адъювантной полихимиотерапии.

У больных всех групп возраст, овариальная активность, стадия заболевания, степень злокачественности и локализация опухоли были практически одинаковыми.

Непосредственную эффективность предоперационного лечения во всех группах оценивали по степени лучевого патоморфоза в удаленной опухоли молочной железы (4-ступенная классификация Г.А.Лавниковой [4]). При проведении этой работы врач-морфолог не знал, какое предоперационное воздействие было проведено той или иной больной. Кроме того, были изучены частота пред- и послеоперационных осложнений и 3-летняя продолжительность жизни.

Результаты и их обсуждение. При оценке визуального изменения объема первичной опухоли практически во всех группах больных не было отмечено заметного обратного развития новообразования. Это, вероятно, связано с тем, что в короткие сроки предоперационного воздействия и отсутствие интервала между его окончанием и операцией не произошло морфоэвакуаторной реализации действия ионизирующего излучения на опухолевую ткань, которое бы выразилось в клинически определяемом уменьшении ее объема.

Результаты гистологического исследования рака молочной железы после различных видов предоперационного воздействия представлены в табл. 1, из которой видно, что наиболее выраженные лучевые повреждения опухолей (III и IV степень патоморфоза в сумме) отмечаются в 5-й группе больных (67%), это значительно превосходит результаты предоперационного воздействия в остальных группах. Кроме того, у 3 больных этой группы отмечался тотальный некроз опухоли.

Аналогичную статистически достоверную закономерность мы отметили при анализе частоты III и IV

with local hyperthermia 3 h after irradiation; group 4 — pre-operative radiotherapy with local hyperthermia 10 min prior to irradiation; group 5 — pre-operative radiotherapy with local hyperthermia 3 h prior to irradiation.

The radiotherapy was given using a γ -chamber to the primary tumor and axillary lymph nodes. The single tumor dose was 5 Gy delivered daily for 5 days (total tumor dose 25 Gy).

The local overheating of the breast tumor was performed by electromagnetic irradiation at 915 MHz. The hyperthermia session on day 1, 3, 5 lasted for 30 min. The temperature was measured with a medical needle with a built-in thermodector introduced in the tumor region (44–45°C at the center and 42–43°C at the periphery).

A radical mastectomy was performed about 24–48 h after the pre-operative treatment to be followed by 3 cycles of adjuvant polychemotherapy.

The patients of all the groups had about equal age, ovarian activity, disease stage, malignancy grade and tumor localization.

Immediate effect of the pre-operative treatment in every group was assessed by grade of the radiation-induced pathomorphosis in the removed breast tumor (4 grade classification by G.A.Lavnikova [4]). When estimating the effect, the morphologist did not know what kind of pre-operative treatment had been given to the patients. Besides, a study was performed of the pre- and post-operative complication rate and 3-year survival.

Results and Discussion. Visual evaluation of the primary tumor did not find a notable regression of the neoplasm in any patient group. This may be because the short term of the pre-operative treatment and the surgery being performed with no delay did not allow realization of the morpho-evacuatory action of the ionizing radiation on the tumor tissue, which could have reduced the tumor volume.

The results of histologic assay of breast cancer after various modalities of the pre-operative treatment are shown in table 1. The most pronounced radiation damage of the tumor (total grade III and IV pathomorphosis) is observed in group 5 (67%), which is much higher than in the other groups. 3 patients of the group presented total tumor necrosis.

We have discovered a similar statistically significant regularity in frequency of grade III and IV pathomorphosis in the groups with lesions of equal size (2–5 cm) — 23±9, 30±10, 36±10, 31±12 and 64±10%, respectively.

It was interesting to assess the effect of sequence of both the thermoradiotherapy components on radiation pathomorphosis of breast cancer without taking into account the interval between the treatments (table 2).

As is seen pronounced pathomorphosis was detected significantly more often in patients with the tumor overheating prior to the irradiation, as compared to the cases of the radiotherapy followed by the hyperthermia (52±6 and 30±6%, respectively).

So, the modality of a 30 min tumor heating at 42–43°C followed by irradiation at an interval of 3 h is the most efficient. This is, in our opinion, accounted

Таблица 1/ Table 1

Степень патоморфоза рака молочной железы после предоперационной термордио- и лучевой терапии
Breast cancer pathomorphosis after pre-operative thermoradio- and radiotherapy

Метод предоперационного лечения	Число больных	Степень патоморфоза			
		I	II	III	IV
Лучевая терапия (1-я группа)/Radiotherapy (group 1)	30 (100)	7 (23±7,7)	15 (50±9,1)	8 (27±8,1)	—
Лучевая терапия + СВЧ-гипертермия через 10 мин (2-я группа)/Radiotherapy + SHF-hyperthermia at a 10 min interval (group 2)	30 (100)	11 (37±8,7)	9 (30±8,3)	10 (33±8,6)	—
Лучевая терапия + СВЧ-гипертермия через 3 ч (3-я группа)/Radiotherapy + SHF-hyperthermia at a 3 h interval (group 3)	30 (100)	7 (23±7,7)	15 (50±9,1)	8 (27±8,1)	—
Лучевая терапия + СВЧ-гипертермия за 10 мин до облучения (4-я группа)/Radiotherapy + SHF-hyperthermia 10 min prior to irradiation (group 4)	30 (100)	5 (17±6,7)	14 (47±9,1)	11 (36±8,7)	—
Лучевая терапия + СВЧ-гипертермия за 3 ч до облучения (5-я группа)/Radiotherapy + SHF-hyperthermia 3 h prior to irradiation (group 5)	30 (100)	4 (13±6,1)	6 (20±7,3)	17 (57±9,0)	3 (10±5,4)
Pre-operative treatment modality	No of cases	I	II	III	IV
Pathomorphosis grade					

Примечание. Здесь и в табл.2 — в скобках процент.

Note. Here and in table 2 numbers in the parentheses represent percent.

степени патоморфоза в группах с одинаковым (от 2 до 5 см) размером новообразований (23±9, 30±10, 36±10, 31±12 и 64±10% соответственно).

Представлялось интересным оценить влияние последовательности применения обоих компонентов термордиотерапии без учета времени между ними на степень лучевого патоморфоза рака молочной железы (табл.2).

Как видно, у больных, которым перегревание опухоли осуществляли до облучения, выраженный патоморфоз встречался достоверно чаще, чем у больных, у которых гипертермия проводилась после лучевого воздействия (52±6 и 30±6% соответственно).

Таким образом, полученные данные показывают, что наиболее эффективной методикой термолучевой терапии является методика, при которой 30-минутное прогревание опухоли при температуре 42-43°C предшествует лучевому воздействию с интервалом времени между этими факторами 3 ч. Вероятно, как мы полагаем, последнее связано с сенсibilизацией опухолевых тканей за счет процесса реоксигенации, происходящего во время интервала между окончанием сеанса гипертермии и началом облучения. Это положение хорошо согласуется с данными, полученными Й.Патера [9], который определял кровоток в опухолях молочной железы при проведении локальной гипертермии. Было показано, что у 70% женщин кровоток усиливался в 1,5-2 раза между 15-30 мин нагревания и только затем наблюдалось значительное его снижение.

for by sensibilization of the tumor tissue due to re-oxygenation during the interval between the hyperthermia and the irradiation. This consideration is in a good agreement with data by J.Patera [9] who determined blood flow in breast tumors during local hyperthermia. He found the blood flow to get 1.5-2-fold intensified at the 15-30 min period of the heating and then to fall considerably.

Besides, absence of increase in the antitumor effect in patients subjected to short-term tumor overheating after irradiation seems to relate to a considerable slow-down of the blood flow or its entire absence being observed at a longer heating only.

This radiotherapy modality, as applied pre-operatively, caused mainly grade I and II tumor pathomorphosis (83%).

We have estimated prognostic value of the radiation pathomorphosis in studying 3-year results of the treatment in all the 5 groups of breast cancer patients (table 3).

Table 3 shows that the number of 3-year survivors is significantly higher at grade III and IV pathomorphosis ($p < 0.05$).

Besides, the effective pre-operative treatment results in decrease in the number of patients with local and distant metastases (81±5.2 and 50±8.6%, respectively, are alive with no evidence of metastases; $p < 0.001$).

The results obtained prove the great value of the

Таблица 2 / Table 2

Степень патоморфоза в опухолях молочной железы после термолучевой терапии в зависимости от последовательности применения гипертермии
Breast cancer pathomorphosis after thermoradiotherapy respective of hyperthermia administration sequence

Метод предоперационного лечения	Число больных	Степень патоморфоза			
		I	II	III	IV
Лучевая терапия + гипертермия /Radiotherapy + hyperthermia	60 (100)	18 (30±5,9)	24 (40±6,3)	18 (30±5,9)	—
Гипертермия + лучевая терапия /Hyperthermia + radiotherapy	60 (100)	9 (15±4,6)	20 (33±6,1)	28 (47±6,4)	3 (5±2,8)
Pre-operative treatment modality	No of cases	I	II	III	IV
Pathomorphosis grade					

Кроме того, по-видимому, отсутствие усиления противоопухолевого эффекта у больных, которым проводилось кратковременное перегревание новообразования после облучения, связано с тем, что значительное замедление кровотока или полное его отсутствие наблюдается только при более длительном времени нагрева.

При применении до операции только аналогичного курса лучевой терапии морфологические изменения в опухолях молочной железы были в основном I и II степени (83%).

Прогностическое значение лучевого патоморфоза было проведено при оценке 3-летних результатов лечения во всех 5 группах больных раком молочной железы (табл.3).

Из табл.3 видно, что число больных, переживших 3 года наблюдения, достоверно выше при III и IV степени лучевого патоморфоза ($p < 0,05$).

ности обнаружить микрокальцинаты и менее надежно, чем маммография [6].

Маммография с высокой достоверностью позволяет выявить микрокальцинаты, установить характер роста опухоли, уточнить клиническую форму, однако этот метод диагностики связан с повышенной лучевой нагрузкой и не может применяться достаточно часто при динамическом наблюдении за больным [4].

Успешно используется в комплексной диагностике опухолей молочных желез термографический метод исследования [1, 2, 5, 7, 9, 10, 12]. В то же время

maximum pre-operative tumor tissue destruction, even in primary operable lesions [6, 8].

Analysis of total and metastasis-free 3-year survival of the patients show that the best results are achieved in group 5 (89 ± 5.6 and $80 \pm 7.2\%$, respectively), while the parameters in group 1 were 77 ± 7.7 and $67 \pm 8.6\%$, in group 2 — 78 ± 7.6 and $60 \pm 8.9\%$, in group 3 — 78 ± 7.5 and $65 \pm 8.6\%$, in group 4 — 79 ± 7.4 and $72 \pm 8.2\%$. So, the results of the combined treatment are the best in the group with the highest rate of pronounced radiation damage in the tumor, as a result of the pre-operative management.

It is worth noting that there was no increase in the cases with local and distant metastases in any sequence of the local hyperthermia administration as compared with patients exposed to radiotherapy alone. And vice versa, the number of patients with no evidence of metastasizing increases after the combined pre-operative treatment (e.g. there were $67 \pm 8.6\%$ of such patients in group 1 and $80 \pm 7.2\%$ — in group 5).

We should like to note in conclusion that not a patient presented signs of general radiation reaction, while local reactions were no more severe than mild erythema. The surgery was performed without any difficulty, and the post-operative period proceeded similarly in all the groups.

Conclusions. 1. Local SHF hyperthermia combined with large-fraction radiotherapy does a

Таблица 3 / Table 3

3-летняя общая и безрецидивная продолжительность жизни (в %) больных раком молочной железы в зависимости от степени патоморфоза опухоли

3-year total and relapse-free survival (in %) of breast cancer patients respective of tumor pathomorphosis grade

Степень патоморфоза	Число больных	3 года живы и наблюдаются	
		общая продолжительность жизни	без признаков метастазов
I	34	$73 \pm 7,6$	$50 \pm 8,6$
II	59	$75 \pm 5,6$	$75 \pm 5,6$
III-IV	57	$92 \pm 3,6$	$81 \pm 5,2$
Pathomorphosis grade	No of cases	total survival	metastasis-free survival
Alive and under surveillance for 3 years			

Кроме того, можно отметить, что эффективное предоперационное воздействие приводит к уменьшению числа больных с местными и отдаленными метастазами ($81 \pm 5,2$ и $50 \pm 8,6\%$ соответственно — живы без признаков метастазов; $p < 0,001$).

Таким образом, полученные нами результаты еще раз подтверждают мнение тех исследователей, которые придают большое значение максимальному разрушению опухолевой ткани перед оперативным вмешательством, даже при первично-операбельных новообразованиях [6, 8].

При анализе общей и безметастатической 3-летней продолжительности жизни больных было выявлено, что наилучшие результаты наблюдались в 5-й группе больных ($89 \pm 5,6$ и $80 \pm 7,2\%$ соответственно), в то время как эти показатели в 1-й группе были равны $77 \pm 7,7$ и $67 \pm 8,6\%$, во 2-й — $78 \pm 7,6$ и $60 \pm 8,9\%$, в 3-й — $78 \pm 7,5$ и $65 \pm 8,6\%$ и в 4-й — $79 \pm 7,4$ и $72 \pm 8,2\%$. Таким образом, можно отметить, что лучшие показатели эффективности комбинированного лечения были в группе больных, у которых частота выраженных лучевых повреждений опухоли в результате предоперационного воздействия была наибольшей.

Необходимо также подчеркнуть, что не было отмечено увеличения числа больных с местными и отдаленными метастазами при любой последовательности применения локальной гипертермии по сравнению с больными, получавшими только лучевое лечение. Наоборот, после сочетанного предоперационного воздействия увеличивалось число больных без признаков метастазирования (например, в 1-й группе таких больных было $67 \pm 8,6\%$, а в 5-й — $80 \pm 7,2\%$).

В заключение отметим, что ни у одной больной не было зарегистрировано признаков общей лучевой реакции, а местные реакции ограничивались лишь легкой эритемой. Тактическое выполнение операций не представляло трудностей, и послеоперационный период во всех группах больных протекал одинаково.

Выводы 1. У больных раком молочной железы сочетание локальной СВЧ-гипертермии и крупнофракционной лучевой терапии вызывает более выраженное повреждение опухоли по сравнению с одним аналогичным облучением.

2. Локальную гипертермию, проводимую при температуре $42-43^\circ\text{C}$ в течение 30 мин, рационально использовать за 3 ч до лучевого воздействия при крупнофракционированной предоперационной лучевой терапии. При этом достигается наибольшая частота выраженных повреждений опухоли.

3. III и IV степень патоморфоза опухоли коррелируют с более высокой 3-летней общей и безметастатической продолжительностью жизни больных раком молочной железы.

more pronounced tumor damage as compared with a similar irradiation alone.

2. It is reasonable to give 30 min hyperthermia at $42-43^\circ\text{C}$ 3 h prior to large-fraction pre-operative radiotherapy. The rate of pronounced tumor damage is the highest in this modality.

3. Grade III and IV pathomorphosis correlates with a higher 3-year total and metastasis-free survival in breast cancer patients.

Литература / References

1. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.Е., Жаврид Э.А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. — М., 1980.
2. Голдобенко Г.В., Фирсова П.П., Строгонова Л.Г., Илюхин С.А. // *Вопр. онкол.* — 1979. — № 12. — С. 67-71.
3. Коноплянников А.Г. // *Мед. радиол.* — 1987. — № 1. — С. 53-56.
4. Лавникова Г.А. // *Вестн. АМН СССР.* — 1976. — № 6. — С. 13-19.
5. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. — М., 1977.
6. Муравская Г.В., Фурманчук А.В., Фастовский В.Л., Пантюшенко Т.А. // *Мед. радиол.* — 1984. — № 9. — С. 39-42.
7. Павлов А.С., Даценко В.С. // Там же. — 1989. — № 8. — С. 27-31.
8. Пантюшенко Т.А., Муравьев Г.А., Фрадкин С.З. и др. // Там же. — 1988. — № 12. — С. 10-14.
9. Патера И. // Всесоюзный симпозиум с международным участием "Гипертермия в онкологии", 2-й: Тезисы докладов. — Минск; Обнинск, 1990. — С. 97-98.
10. Ярмоненко С.П. // *Мед. радиол.* — 1987. — № 11. — С. 10-18.
11. Abe M., Ono K., Hiraoka M. et al. // *Jap. J. Cancer clin.* — 1983. — Vol. 29, № 13. — P. 1570-1573.
12. Dewey W., Holaha E. // *Cancer Bull.* — 1982. — Vol. 34, № 5. — P. 200-208.
13. Baral E., Ogenstad S., Wallgreen A. // *Cancer (Philad.).* — 1985. — Vol. 56. — P. 2779-2782.

Поступила 22.10.91. / Submitted 22.10.91.