

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕЙТРОННО-ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ

Е.М. Слонимская, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Р.А. Шагиахметова, Ж.А. Жогина

НИИ онкологии Томского научного центра

Одно из ведущих мест в лечении местнораспространенного рака молочной железы занимает лучевая терапия [3,5]. Применяются различные виды и режимы облучения [2]. Основной целью предоперационного облучения является снижение степени злокачественности опухолевых очагов за счет гибели малодифференцированных и анатиплазированных клеток, играющих определяющую роль в развитии местных рецидивов и отдаленных метастазов. Наряду с этим лучевая терапия способствует разрушению очагов злокачественного роста и микрометастазов в лимфоузлах и сосудах облучаемых зон [1].

Без применения курса облучения опасность возникновения рецидива возрастает многократно. По данным В.П. Харченко [4], даже в условиях предоперационного применения таких видов ионизирующего излучения, как гамма-терапия, тормозное излучение бетатронов и быстрых электронов, частота рецидивов при комплексном лечении составляет 9–10%.

С одной стороны, это обусловлено тем, что рак молочной железы является относительно резистентным к стандартной фотонной терапии, а с другой – устойчивость к воздействию излучения возрастает по мере увеличения размеров первичного опухолевого узла, и, кроме того, при таких распространенных процессах высока вероятность наличия мультицентрических очагов рака, которые нередко сами являются источником местных рецидивов опухоли.

Поэтому до настоящего времени ведется непрерывный поиск новых, более эффективных методов лечения. Одним из таких направлений стало изучение эффективности применения плотноионизирующего излучения при местнораспространенных формах рака молочной железы. Впервые этот вид облучения был использован в Хаммерсмитском госпитале (Великобритания) для лечения местнораспространенных и неоперабельных форм рака молочной железы. В России нейтронная терапия применяется лишь в двух

научных центрах: с 1984 г. в Томском научно-исследовательском институте и с 1985 г. в радиологическом центре г. Обнинска. Первыми клиническими моделями для отработки методики служили опухоли головы и шеи, а также рецидивные и метастатические опухоли РМЖ. Необходимо было не только оценить возможность применения быстрых нейтронов 6,3МэВ в качестве предоперационного курса облучения, но и выявить влияние этого вида излучения на состояние окружающих нормальных тканей, особенности выполнения радикальной мастэктомии, течение ближайшего послеоперационного периода, заживление раны и, что наиболее важно, на отдаленные результаты лечения.

Принимая во внимание все вышеперечисленные моменты, целью настоящего исследования явилось изучение эффективности нейтронно-фотонной терапии в комплексном лечении местнораспространенных форм рака молочной железы, рецидивов и метастазов опухоли.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 128 больных раком молочной железы, находившихся на лечении в отделении общей онкологии ТНЦ СО РАМН. Из них у 98 больных был первичный местнораспространенный рак молочной железы, у 30 пациенток – рецидивы и метастазы опухоли, выявленные в различные сроки наблюдения после проведенного комбинированного лечения по поводу рака молочной железы.

Основную исследуемую группу составили 56 больных раком молочной железы (26 – с первичным процессом и 30 – с рецидивами и метастазами), которым проводилась нейтронная или смешанная нейтронно-фотонная терапия различными режимами фракционирования дозы быстрых нейтронов.

В контрольные группы вошли 72 больные местнораспространенным раком молочной железы (группы исторического контроля). Из них у 45

пациенток в предоперационном периоде применялись уже известные виды лучевой терапии: дистанционная гамма-терапия крупными фракциями (14 больных – I контрольная группа) и дистанционная гамма-терапия в режиме стандартного фракционирования дозы (31 больная – II контрольная группа). В послеоперационном периоде всем пациенткам проводилась дистанционная гамма-терапия на зоны регионарного лимфооттока в стандартном режиме до суммарной дозы 40–44 Гр.

Всем 30 больным с признаками прогрессирования основного заболевания, имеющим рецидивы или метастазы РМЖ, проводилась химиотерапия по схемам CMF или CAF, а на патологический очаг – нейтронная или смешанная нейтронно-фотонная терапия. У 12 больных метастазы рака молочной железы локализовались в области грудины, грудино-реберного и грудино-ключичного сочленений, у остальных 18 пациенток были выявлены внутрикожные рецидивы опухоли и метастазы в мягкие ткани. Нейтронная терапия в самостоятельном варианте проведена 16 из 30 больных (53,3%) с рецидивами и метастазами рака молочной железы, а смешанная нейтронно-фотонная терапия – у 14 (46,7%) пациенток.

Лучевая терапия быстрыми нейтронами 6,3 МэВ проводилась на циклотроне У-120. Применялось одно- или двухпольное облучение. Размеры полей облучения варьировали от 6×8 до 10×10 см. Расстояние источник – поверхность – 110 см, центрация пучка быстрых нейтронов – световым полем и пучком лазера по ходу центрального луча. Режим облучения: РОД – 1,2 – 1,4 Гр, 2 фракции в неделю, ОБЭ нейтронов при однократной дозе 1,2 Гр – 3,2. Величина разовой дозы быстрых нейтронов зависела от метода лечения (только нейтроны или смешанное облучение) и локализации патологического очага. Среднее значение курсовой дозы быстрых нейтронов, применяемых в самостоятельном варианте, составляло 11–12 Гр, или 46–50 Гр по изоэффекту стандартного курса фотонной терапии; среднее значение дозы быстрых нейтронов смешанного курса – 7,0 Гр, что

соответствовало 25–30 Гр фотонного излучения. Среднее значение курсовой дозы смешанного облучения составляло 55–60 Гр по изоэффекту.

Для коррекции местных лучевых реакций был разработан способ лечения, предусматривающий воздействие на измененные ткани лазером на парах меди, который предполагал одновременное использование двух длин волн – 510,6 и 578,2 нм, длительностью импульса 20 нс, с частотой следования 10–15 кГц. Доза излучения лазера на окружающие опухоль измененные ткани составляла 3–4 Дж/см², терапию проводили через день, общий курс лечения состоял из 3–5 сеансов.

Программа лечения 26 пациенток с первичным МР РМЖ включала проведение в предоперационном периоде 1–2 курсов химиотерапии по схеме CMF, нейтронной терапии, выполнение оперативного вмешательства в объеме радикальной мастэктомии с последующей дистанционной гамма-терапией на зоны регионарного лимфооттока и адъювантной химиотерапией (4–5 курсов) по вышеуказанной схеме. Нейтронную терапию проводили только на область молочной железы с опухолью, не воздействуя при этом на зоны регионарного лимфооттока. Режим предоперационного курса нейтронной терапии был следующим: 3 фракции с интервалом 48–72 ч; разовая очаговая доза – 2,4 Гр (по 1,2 Гр с каждого поля), суммарная очаговая доза – 7,2 Гр, что соответствовало по изоэффекту 38–40 Гр стандартного курса фотонной терапии. Разовая очаговая доза быстрых нейтронов вычисляется по формуле:

$$Дн = (38 + 88 \cdot T^{0,11} \cdot N^{-0,85})^{0,5} - 6,15,$$

где Дн – доза быстрых нейтронов за фракцию; Т – интервал между сеансами; N – число фракций.

Облучение проводилось с двух тангенциальных полей, размеры которых варьировались в зависимости от размеров первичного опухолевого узла и составляли от 6×8 до 10×12 см. Расстояние источник – поверхность – 110 см.

При дозиметрическом планировании облучения злокачественных опухолей необходимо учи-

Таблица 1

Средняя удельная керма (фГр×м²), рассчитанная на единичный флюенс нейтронов циклотрона У-120, для основных элементов, входящих в состав биологической ткани, других тканей и материалов

Ткань, материал	Мягкие ткани	Кость	Жир	Мозг	Полиэтилен	Вода
Удельная керма k	4,52	3,85	5,61	4,82	6,34	4,85

тывать влияние гетерогенности облучаемых тканей на распределение поглощенной дозы. Так, в электронной и гамма-терапии вводятся поправки, учитывающие специфику взаимодействия редкоионизирующего излучения с легочной и костной тканями [6,7]. Для нейтронной терапии нами было изучено влияние различных типов тканей на распределение в них поглощенной дозы нейтронов. Рассмотрены наиболее характерные и важные для нейтронной терапии варианты, когда в мягкой биологической ткани (МБТ) неоднородность образуется слоем жира или слоем костной ткани. Для расчета поглощенной дозы нейтронов в области неоднородностей биологической ткани предложен приближенный метод.

Из табл. 1 видно, что значения k для рассмотренных типов тканей имеют существенные различия. Так, например, для жировой ткани они больше соответствующего значения, чем для костной ткани, на 45 %.

При проведении нейтронной терапии РМЖ наибольшее влияние на характер распределения поглощенной дозы может оказывать жировая ткань, в связи с чем при дозиметрическом планировании были введены соответствующие поправки.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows».

Основные результаты исследования

На первом этапе освоения лучевой терапии быстрыми нейтронами клиническими моделями для отработки методики и режимов фракционирования дозы служили местные рецидивы и метастазы РМЖ.

Из 18 пациенток с внутрикожными рецидивами и метастазами опухоли в мягкие ткани 10 получили нейтронную терапию на патологический очаг в чистом виде, а у 8 проводилось нейтронно-фотонное облучение. Из 12 больных раком молочной железы с метастазами в области грудины,

грудино-ключичного или грудино-реберного сочленений 6 пациенткам проводилась нейтронная терапия в самостоятельном варианте, а второй половине – сочетанное нейтронно-фотонное облучение.

Было показано, что проведение как нейтронной, так и смешанной нейтронно-фотонной терапии при лечении больных с рецидивами и метастазами рака молочной железы оказалось достаточно эффективным (табл. 2).

Однако при уменьшении вклада быстрых нейтронов в суммарную курсовую дозу облучения на патологические очаги-мишени у больных с рецидивами и метастазами рака молочной железы наблюдалась устойчивая тенденция к снижению частоты полных регрессий. Так, нейтронная терапия, используемая в самостоятельном варианте, в 14 из 15 наблюдений вызвала полную регрессию патологических очагов, что составило 93%, и только у 1 больной наблюдался частичный эффект. При сочетанном нейтронно-фотонном облучении количество полных регрессий было значительно меньшим: они отмечены только у 8 из 13 больных (62%), но при этом чаще прослеживались частичные регрессии – в 38% наблюдений.

На эффективность лечения определенное влияние оказывала и локализация опухолевых очагов (табл. 3). У больных с внутрикожными рецидивами и метастазами рака молочной железы, расположенными в области послеоперационного рубца или в мягких тканях, эффект самостоятельной терапии быстрыми нейтронами был отмечен в 100% наблюдений (у всех 10 больных). Несколько хуже подвергались лечению участки метастатического поражения в области грудины, грудино-ключичного и грудино-реберного сочленений. Полный регресс опухоли был отмечен у 4 из 5 больных (80%), а в одном наблюдении эффект от проведенного лечения был частичным.

Таблица 2

Характер регрессии опухоли очага у больных с рецидивами и метастазами рака молочной железы при нейтронной и смешанной нейтронно-фотонной терапии

Вид лучевой терапии	Число больных (%)	Регрессия опухоли, абс. ч. (%)		
		Полная	Частичная	Без эффекта
Нейтронная	15 (53)	14 (93)	1 (7)	–
Нейтронно-фотонная	13 (47)	8 (62)	5 (38)	–
<i>Всего</i>	<i>28 (100)</i>	<i>22 (79)</i>	<i>6 (21)</i>	<i>–</i>

Таблица 3

**Эффективность нейтронной и смешанной нейтронно-фотонной терапии
в зависимости от локализации опухолевого поражения**

Локализация опухолевого очага	Нейтронная терапия		Смешанная нейтронно-фотонная терапия	
	Регрессия опухолевого очага, абс. ч. (%)			
	Полная	Частичная	Полная	Частичная
Внутрикожные метастазы	10 (100)	–	6 (75)	2 (25)
Метастазы в грудину	4 (80)	1 (20)	3 (60)	2 (40)

При смешанном нейтронно-фотонном облучении полная регрессия внутрикожных рецидивов и метастазов была отмечена у 75% больных, тогда как при поражении грудины и грудино-ключичного сочленения – только в 60% наблюдений.

Меньшая эффективность нейтронной терапии у больных раком молочной железы, имеющих метастатическое поражение грудины, грудино-реберного и грудино-ключичного сочленений, по всей видимости, связана с тем, что по местному распространению оно носило более обширный характер. Кроме того, взаимодействие быстрых нейтронов с костной тканью отличается от взаимодействия с мягкими тканями.

При проведении облучения с использованием нейтронной терапии у 16 больных (57,1%) развились местные лучевые реакции и отмечались повреждения нормальных тканей. В первую очередь это – традиционно возникающие при проведении практически любого вида облучения эритема, сухие и влажные эпидермиты. Данные виды ранних осложнений были отмечены у 6 (37,5%) пациенток с рецидивами и метастазами рака молочной железы и стихали, как правило, самостоятельно, без какого-либо дополнительного лечения.

У 10 (62,5%) больных поздние повреждения кожи, подкожной клетчатки, осложнения, связанные с проведением лучевой терапии быстрыми нейтронами 6,3 МэВ, развились через несколько месяцев и даже лет после проведения лечения. Наиболее часто наблюдались телеангиоэкзазии, атрофия кожи и подкожно-жировой клетчатки. У 6 больных в областях, соответствующих полям облучения, определялись участки грубого фиброза, распространяющиеся не только на кожу, но и на подлежащие ткани, вплоть до мышечного слоя. У 2 больных через 1 год и спустя 12 лет после окончания лучевой терапии на фоне выраженных трофических изменений кожи развились лучевые язвы.

Для коррекции выявленных местных лучевых реакций и повреждений после проведения нейтронной терапии была разработана программа с использованием лазера на парах меди. Курс лечения составлял 8–15 сеансов. Применение разработанной методики оказалось высокоеффективным, что послужило основанием для ее использования с целью профилактики острых лучевых реакций, а также повреждений кожи и подкожной клетчатки в отдаленные сроки. С усовершенствованием планирования курса нейтронной терапии и дополнительным применением лазера на парах меди подобные осложнения в дальнейшем не наблюдались.

Успешное завершение клинической апробации и высокая эффективность использования нейтронной и смешанной нейтронно-фотонной терапии у больных с рецидивами и метастазами РМЖ послужили основанием для применения нейтронной терапии у пациенток с первичными местнораспространенными процессами в молочной железе ($T_{3-4}N_{0-2}M_0$), но уже в качестве предоперационного курса облучения.

Для проведения клинической апробации предоперационного курса нейтронной терапии у больных с местнораспространенными формами рака молочной железы была разработана программа, которая включала в себя предоперационную химиотерапию (1–2 курса по схеме CMF), нейтронную терапию в фотонэквивалентной дозе 40 Гр за три фракции с РОД 2,4 Гр, СОД 7,2 Гр, оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии, а в послеоперационном периоде проведение дистанционной гамма-терапии на зоны регионарного лимфооттока в СОД 40–44 Гр с последующими 4–5 курсами адьювантной химиотерапии по вышеуказанной схеме. В исследование были включены 26 больных, оценивались непосредственные (переносимость лечения, эффективность воздействия, характер и особенности

выполнения хирургического вмешательства и течения ближайшего послеоперационного периода) и отдаленные 3-летние результаты комплексного лечения.

Переносимость предоперационного курса нейтронной терапии была удовлетворительной. Непереносимости, общих побочных реакций отмечено не было. Из местных особенностей отмечалась лишь умеренно выраженная гиперемия кожи в области полей облучения у отдельных больных, однако эти незначительные проявления не были противопоказанием для проведения операции.

Поскольку в предоперационном периоде больные получали не только нейтронную терапию на молочную железу, но и системную химиотерапию, то оценка эффективности проводилась с учетом комплексного химиолучевого воздействия. Было показано, что полной регрессии опухоли не удалось добиться ни в одном наблюдении. Преимущественно были зарегистрированы частичные регрессии, при которых уменьшение размеров новообразования составило более 50% от первоначального объема. В эту группу вошли 23 из 26 больных, что составило 88,6%. У 3 (11,4%) пациенток отмечена стабилизация процесса, признаков прогрессирования основного заболевания на фоне проводимого лечения ни в одном случае выявлено не было.

Наиболее значимыми критериями, позволяющими судить об истинной эффективности используемой терапии, являются отдаленные результаты лечения. Оценивались 3-летние результаты наблюдения за пациентками.

При изучении частоты и сроков появления рецидивов у больных местнораспространенным раком молочной железы, получавших различные режимы предоперационной лучевой терапии, было показано, что наименьшее количество случаев местного прогрессирования заболевания отмечено в группе пациенток, которым с неоадьювантной химиотерапией проводилось облучение быстрыми нейтронами. Из 26 больных только у одной (3,8%) через 1,5 года после окончания комплексного лечения был диагностирован рецидив рака молочной железы. В контрольных группах количество местных рецидивов было практически в 2,5–3 раза выше и составило у больных, получавших фотонное облучение крупными фракциями, 14 %, а после гамма-терапии в стандартном режиме – 16 % наблюдений. Эта ситуация нашла отражение в показателях безрецидивной выживаемости: $94,9 \pm 4,9\%$

больных с МР РМЖ, получивших лучевую терапию быстрыми нейтронами 6,3 МэВ, пережили 3-летней период наблюдения без признаков рецидива опухоли (рис. 1). В сравниваемых группах эти показатели были значимо ниже и составили соответственно $80,5 \pm 6,1$ и $83,2 \pm 6,4\%$.

Отдаленные метастазы опухоли наиболее часто выявлялись у больных, которым в предоперационном периоде проводилась фотонная терапия крупными фракциями. Так, у 6 из 14 больных этой группы (42,8%) в течение 3-летнего периода наблюдения выявлена генерализация РМЖ. Пик метастазирования приходился на второй и третий год наблюдения. В двух других группах эти показатели были примерно равными и составили среди пациенток, получавших нейтронную терапию, 26,8%, а при проведении гамма-терапии в стандартном режиме фракционирования – 29,1%.

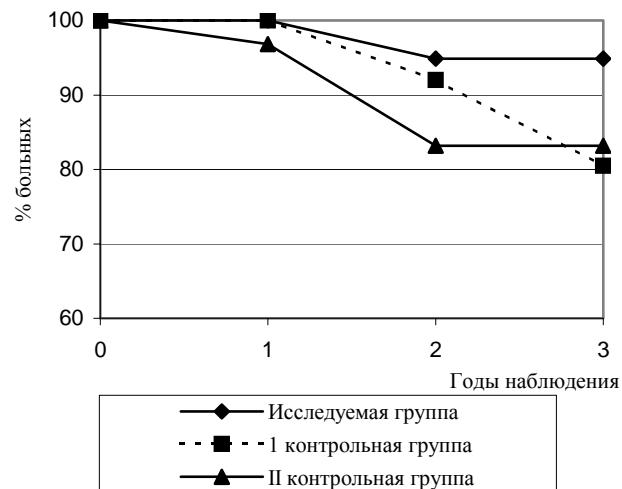


Рис. 1. Выживаемость больных без признаков рецидива опухоли

Этим результатам соответствовали и показатели 3-летней безметастатической выживаемости. Самые низкие ее значения наблюдались у больных, получивших в предоперационном периоде лучевую терапию крупными фракциями – $42,4 \pm 15,0\%$. Для пациенток, которым проводилось плотноионизирующее излучение и фотонная терапия в режиме стандартного фракционирования, эти показатели были несколько выше и составили $54,5 \pm 12,5$ и $53,3 \pm 11,3\%$ соответственно. Однако выявленные различия не были статистически значимыми (рис. 2).

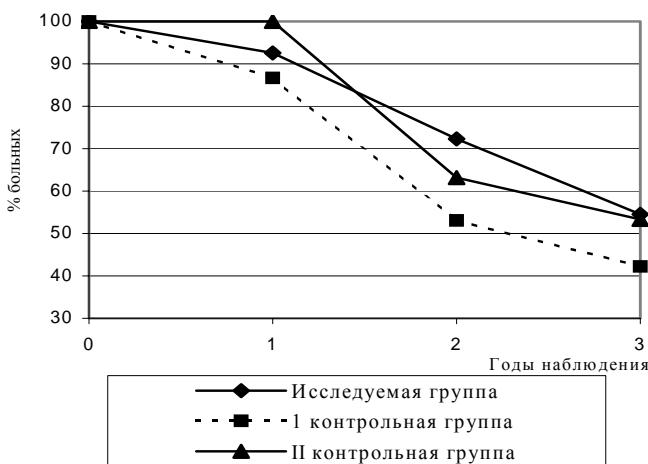


Рис. 2. Выживаемость больных без признаков метастазов опухоли

Аналогичная картина была характерна и для показателей общей продолжительности жизни больных. Так, при проведении фотонной терапии крупными фракциями только $37,7 \pm 13,6\%$ больных пережили 3-летний период наблюдения, тогда как у пациенток, при лечении которых использовались быстрые нейтроны, этот показатель составил $58,9 \pm 15,6\%$, а при стандартном курсе фотонной терапии – $56,5 \pm 11,4\%$.

Таким образом, представленные результаты комплексного лечения местнораспространенного рака молочной железы показали, что применение быстрых нейtronов 6,3 МэВ в качестве предоперационного курса в суммарной очаговой дозе 38–40 Гр по изоэффекту хорошо переносится больными, не вызывает побочных осложнений, не препятствует осуществлению оперативного вмешательства через 1–3 сут после окончания облучения и не сопровождается увеличением числа послеоперационных осложнений, что позволяет считать дозу предоперационного курса нейтронной терапии 7,2 Гр вполне адекватной, а предлагаемый способ – безопасным и эффективным для

применения у больных МР РМЖ. Дополнительное применение предоперационной нейтронной терапии в комплексной терапии указанной патологии достоверно снижает частоту появления местных рецидивов опухоли и увеличивает безрецидивную выживаемость, что является одним из существенных преимуществ плотноионизирующего излучения перед редкоионизирующей фотонной терапией.

Выводы

- Нейтронная и нейтронно-фотонная терапия являются эффективными методами лечения рецидивов и одиночных метастазов РМЖ.
- Предоперационный курс нейтронной терапии в комплексе с системной химиотерапией приводит к выраженным постлучевым изменениям в опухоли, не вызывая при этом повреждения окружающих нормальных тканей.
- Комплексная терапия местнораспространенных форм рака молочной железы с применением предоперационного курса нейтронной терапии снижает число местных рецидивов и увеличивает 3-летнюю выживаемость больных МР РМЖ без признаков рецидива опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

- Даценко В.С. Эволюция методик предоперационной лучевой терапии при раке молочной железы // Вопр. онкологии. 1990. Т 35. № 12. С. 1448–1454.
- Демидов В.П., Островцев Л.Д., Пак Д.Д., Саребян Э.К. Индивидуализация методик лечения больных с местнораспространенными формами РМЖ: Метод. рекомендации. М., 1995. С. 15.
- Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндина С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. СПб.: Грифон, 1997. 254 с.
- Харченко В.П., Паньшин Г.А., Хмелевский Е.В. Сравнительная эффективность различных вариантов комплексного лечения местнораспространенного рака молочной железы // Вопр. онкологии. 1998. Т 43. № 4. С. 443–446.
- Шомова М.П. Местнораспространенный рак молочной железы (лечение и факторы прогноза): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 45 с.