

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ КАК СЕНСИБИЛИЗАТОР ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.И. Ткачев, О.П. Трофимова, В.М. Иванов
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

LOCAL HYPERTHERMIA AS A SENSITIZER OF RADIATION AND CHEMOTHERAPY IN MULTIMODALITY THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

*S.I. Tkachyov, O.P. Trofimova, V.M. Ivanov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

Analysis of the results of a study indicated that in patients with locally advanced breast cancer (LABC), multimodality treatment involving radiotherapy, chemotherapy, and local tumor overheating could yield a significantly better local antitumor effect, increase the performance rate of radical mastectomy, and significantly improve the long-term results of treatment. The findings call for further studies of radio- and chemo-modifying agents in patients with LABC.

В настоящее время лечение женщин, больных раком молочной железы (РМЖ), как ранними, так и распространенными формами, представляет собой сложную и еще окончательно не установившуюся комбинацию хирургического, лучевого, химиотерапевтического, эндокринного и иммунологического воздействий. Имеется множество спорных вопросов, к которым можно отнести проблему места и времени применения лучевого, лекарственного и хирургического компонентов [1, 2].

Технический прогресс в радиологии и экстраполирование в клинику данных радиобиологии значительно расширили к настоящему времени терапевтические возможности данного метода и обусловили его широкое применение как адъювантного, а при необходимости и как самостоятельного способа лечения различных форм локализованного и метастатического РМЖ [1, 3].

К 2003 г. заболеваемость РМЖ у женщин в России выросла до 49,0 на 100 тыс. населения, составив 17,1% от общего числа злокачественных опухолей. Доля больных с распространенными формами РМЖ среди женщин с впервые выявленным заболеванием составила 37,6% [4].

Относительно низкая чувствительность местно-распространенного рака молочной железы (МРРМЖ) к действию ионизирующего излучения значительно ограничивает эффективность его применения. По данным большинства отечественных и зарубежных исследователей, 5-летняя выживаемость не превышает 30–40% [1, 3, 5]. Радиорезистентность обусловлена содержанием значительной доли аноксических и гипоксических опухолевых клеток, для повреждения которых требуется доза, в 2–2,5 раза превышающая толерантность нормальных тканей. Одним из изучаемых путей улучшения показателей лечения является использование сенсibilизаторов опухолевых клеток

к ионизирующему излучению. Наиболее перспективным из них в настоящее время является локальная электромагнитная гипертермия [6, 7].

Материалы и методы

С 1987 по 1993 г. в радиологическом отделении ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН получали лечение 142 пациентки с МРРМЖ в стадии T3–4N0–2M0.

Возраст больных составлял 35–76 лет, медиана — 56,6 года; IIIA стадию имели 50, IIIB — 92 пациентки. Все больные на момент начала лечения были признаны неоперабельными из-за местного распространения опухолевого процесса, у 57 (40%) больных имелись серьезные сопутствующие заболевания, не позволившие проводить лекарственное лечение на первом этапе терапии.

Лечение было начато с лучевой терапии (ЛТ) у 30 пациенток, последовательно химиотерапия (ХТ) и ЛТ применялись у 45, термордиотерапия (ТРТ) — у 27 и ТРТ+ХТ — у 40 больных. Полихимиотерапия в неоадъювантном режиме проводилась по схемам CMF, CAF, VAM, CMFVP. Количество курсов колебалось в зависимости от переносимости и эффективности лечения от 1 до 8 (медиана 6). Лучевое выключение функции яичников произведено 15 (10,5%) больными. Гормонотерапия тамоксифеном применена у 86 (60,5%) больных.

Методика облучения была единой при ТРТ и ЛТ. Облучение молочной железы и всех зон регионарного метастазирования проводилось в 2 этапа классическим фракционированием, 2 Гр за фракцию, 5 раз в неделю в течение 9–10,5 нед, с учетом перерыва между этапами. На 1-м этапе суммарная очаговая доза (СОД) на локорегионарный объем составляла 40–44 Гр. После перерыва в 2–3 нед на 2-м этапе облучению подвергали всю молочную железу до СОД 60 Гр (с учетом поглощенной дозы на 1-м этапе), затем отдельными полями локально дозу на метастазы

в аксиллярной области доводили до 60–66 Гр, на опухоль в молочной железе — до СОД 70–74 Гр.

Для перегрева опухоли молочной железы и регионарных метастазов использовали два аппарата микроволнового диапазона отечественного производства (НПО «ИСТОК»): аппарат «ЯХТА-3» (частота электромагнитных колебаний 915 МГц, длина волны 33 см) — при опухолях на глубине до 4 см от поверхности кожи; аппарат «ЯХТА-4» (460 МГц, 65 см; рис. 1) — при опухолях до 6–10 см от поверхности кожи.

Температуру в опухоли измеряли с помощью игольчатых термодатчиков (длина 150 мм, диаметр 1,0–1,2 мм) с микродиодом на конце. Для исключения их перегрева и искажения величины измеряемой температуры игольчатые термодатчики вводили строго перпендикулярно вектору электрического поля излучения (рис. 2).

Методика ТРТ

Локальную гипертермию подключали после подведения к опухоли и регионарным зонам метастазирования СОД 10–12 Гр.

Перегреваю подвергали первичную опухоль и значительные по размеру (не менее 2–3 см) регионарные метастазы 2 раза в неделю (понедельник, четверг или вторник, пятница последовательно). Активная зона нагрева антенны-излучателя перекрывала на 1–3 см определяемые границы новообразования.

Гипертермию проводили через 3 ч после лучевого воздействия. Длительность гипертермии составляла 60 мин, температуру в опухоли поддерживали на уровне 42–45 °С (в основном 42–43 °С).

Непосредственный эффект по рекомендациям ВОЗ оценен у всех 142 больных через 3–5 нед после окончания ЛТ. Для оценки непосредственных результатов лечения и степени регрессии опухоли нами использованы критерии объективного эффекта лечения, сформулированные в «Руководстве ВОЗ по отчету о результатах терапии рака» (WHO, 1979).

Полный эффект: исчезновение всех опухолевых образований, установленное через 4 нед после проведения лечения и подтвержденное через 1 мес после установления эффекта.

Частичный эффект: уменьшение всех измеряемых опухолей на 50% или более, установленное через 4 нед после проведения лечения и подтвержденное через 1 мес после установления эффекта. При этом не должно наблюдаться появления новых опухолевых очагов.

Стабилизация или без эффекта: к этой категории больных относятся те, у которых отмечается уменьшение опухолей менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25%, установленное через 4 нед после проведения лечения и подтвержденное через 1 мес после установления эффекта. При этом не должны выявляться новые опухолевые очаги.

Прогрессирование: увеличение размеров опухоли на 25% или более, появление новых очагов.

Все больные прослежены не менее 8 лет после окончания лечения. Для оценки отдаленных резуль-



Рис. 1. Пульт управления аппаратом локальной электромагнитной гипертермии СВЧ-диапазона «ЯХТА-4» (вверху рисунка) с набором антенн-излучателей: в центре — гибкие наружные, внизу — внутритрilocостная антенна



Рис. 2. Больная во время проведения сеанса локальной СВЧ-гипертермии (для измерения температуры в опухоль введен игольчатый термодатчик)

татов лечения по критерию выживаемости использовался интервальный метод построения таблиц дожития, рекомендованный для применения Международным противораковым союзом (UICC). Использовались тесты Вилкоксона (Бреслау) и Мантел-Кокс.

Достоверность выявленных различий рассчитывали по критерию Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Выявлено отсутствие усиления повреждающего эффекта радиации на опухоль при добавлении полихимиотерапии, а сочетание термического, лучевого и химиотерапевтического воздействий привело к наиболее выраженному местному противоопухолевому эффекту (рис. 3).

Так, через 1 мес после окончания ЛТ и ХЛТ полная и частичная регрессия опухоли достигнуты только у 44 и 41% больных соответственно. После ТРТ подобный эффект благодаря радиосенсибилизирующему действию гипертермии достигнут у 73% больных, а

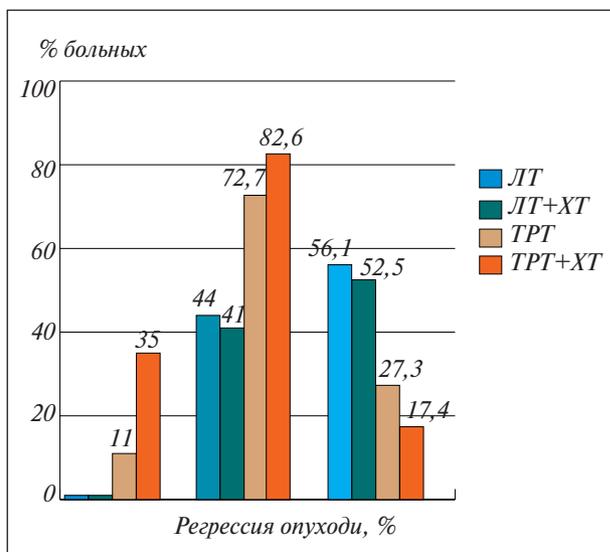


Рис. 3. Объективный эффект через 1 мес после окончания консервативного лечения

после терморadioхимиотерапии этот показатель увеличился до 83% ($p < 0,05$). Полная регрессия опухоли выявлена у 35% больных после терморadioхимиотерапии и у 11% после ТРТ ($p = 0,01$).

Таким образом, локальную гипертермию можно считать не только радиомодификатором, но и сенсбилизатором, повышающим чувствительность опухолевых клеток к действию противоопухолевых лекарственных препаратов.

После получения эффекта от консервативной терапии в виде полной регрессии опухоли за больными проводилось активное наблюдение. По достижении выраженной регрессии опухоли в молочной железе и регионарных метастазов, при отсутствии негативных побочных эффектов радиации, которые могли бы помешать заживлению раны, при общем удовлетворительном состоянии выполняли радикальную мастэктомию (РМЭ) с сохранением большой или обеих грудных мышц или РМЭ по Холстеду.

Оценивая результаты различных вариантов консервативного лечения, надо отметить, что в операбельное состояние переведено и прооперировано 7 (23%) больных, получавших ЛТ, 23 (51%) больных, получавших ЛТ + ХТ, 6 (22%) пациенток, подвергнутых ТРТ, и 28 (70%) больных, получивших терморadioхимиотерапию.

Местные рецидивы выявлены после проведения различных вариантов мультимодального лечения, включающих РМЭ, у 14 (22%) из 64 пациенток в сроки от 3 до 68 мес (медиана 20 мес) и у 7 (27%) из 26 больных с полной регрессией опухоли после консервативного лечения в сроки от 6 до 48 мес (медиана 12 мес).

Отдаленные метастазы выявлены у 68 (47,8%) из 142 больных в период наблюдения от 3 до 88 мес (медиана – 26 мес). Среди 64 больных после РМЭ отдаленные метастазы выявлены у 33 (51,6%), а в группе пациенток, получивших только консервативное лечение, – у 35 (44,9%). Обращает на себя внимание, что частота отдаленных метастазов была одинаковой в группе комплексного (включающего РМЭ) и консервативного лечения.

В то же время отдаленные метастазы чаще появлялись у больных с местными рецидивами или с наличием остаточной опухоли по сравнению с больными, не имеющими признаков локального проявления болезни (60,3 и 34,8% соответственно, $p = 0,0028$).

Показатели 5- и 8-летней общей выживаемости в целом по группе составили 50,7 и 36,5%, медиана выживаемости – 61,0 мес; среди 64 больных, получивших комплексное лечение, включающее РМЭ, – 59,65 и 47,5%; 79,7 мес соответственно, после консервативного лечения (78 больных) – 43,7 и 27%; 44,6 мес. Показатели общей 8-летней выживаемости у больных после комплексного лечения, включающего РМЭ, были достоверно выше ($p < 0,05$), чем после консервативного. Однако следует отметить, что показатели общей 8-летней выживаемости после ТРТ+ХТ не уступают показателям конвенционального комплексного лечения (ЛТ+ХТ+РМЭ) – 43 и 40,2% соответственно. Наиболее высокие показатели общей 8-летней выживаемости отмечены у больных после ТРТ+ХТ+РМЭ – 65,8%.

Таким образом, анализ результатов показал, что у больных с МРРМЖ использование мультимодального лечения, включающего ЛТ, ХТ и локальное перегревание опухоли, позволило получить достоверно лучший локальный противоопухолевый эффект, увеличило частоту выполнения РМЭ и достоверно улучшило отдаленные результаты лечения.

Полученные результаты требуют дальнейшего изучения радио- и химиомодифицирующих агентов у больных МРРМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Летыгин В.П. и др. Опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение, прогноз. М., 2000.
2. Шомова М.В. Сравнительная оценка эффективности различных методов комплексного лечения больных местно-распространенным раком молочной железы. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1995.
3. Perez C.A., Taylor M.E. Breast stage T3 and T4 tumors. In: Principles and practice

- of Radiation Oncology. 4th ed. ed C.A. Perez. Philadelphia, 2004. p. 1269–413.
4. Голдобенко Г.В., Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Джафаров Р.Д., Казымов И.К. К проблеме предоперационной терморadioтерапии больных раком молочной железы. Вест ОНЦ РАМН России 1992; (1):26–30.
5. Хмелевский Е.В. Современная лучевая терапия местно-распространенного и рецидивирующего рака

- молочной железы. Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 1997.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005. с. 3–77.
7. Трофимова О.П. Терморadioтерапия в комплексном лечении больных местно-распространенным раком молочной железы. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2002.