

E. V. Kostrova¹, V. B. Sirota², N. V. Bochkova¹, R. S. Nurmaganbetova¹

NON-STANDARD MODE OF RADIATION WITH ARGLABIN IN BREAST CANCER

¹ Karaganda Regional Cancer Center, Kazakhstan

² Karaganda State Medical Academy MH RK, Kazakhstan

ABSTRACT

The studies were conducted in 126 breast cancer patients who received pre-surgery radiation therapy as a part of complex treatment: among them 50 patients received small fractions of radiation, 50 — average fractions with the daily dose distribution and 26 — average fractions with the daily dose distribution in combination of Arglabin at 185 mg/m² intravenous dosing. Combination of intravenous administration of Arglabin with pre-surgery radiation therapy by average fractionating with the daily dose distribution increases the efficiency of the latter to 12,5 %, tumor regression and frequency of III stage tumor pathomorphosis increases 2,3 times as compared with the group receiving radiation therapy by average fractionating of the dose without Arglabin.

Key words: radiation therapy, Arglabin, breast cancer.

Е. В. Кострова¹, В. Б. Сирота², Н. В. Бочкова¹, Р. С. Нурмаганбетова¹

НЕСТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ОБЛУЧЕНИЯ С АРГЛАБИНОМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Карагандинский областной онкологический центр, Казахстан

² Карагандинская государственная медицинская академия МЗ РК, Казахстан

РЕЗЮМЕ

Обследовано 126 больных раком молочной железы, получавших в плане комплексного лечения предоперационную лучевую терапию: из них 50 пациенток — мелкими фракциями, 50 — средними фракциями с дневным дроблением дозы, 26 — средними фракциями с дневным дроблением дозы в сочетании с арглабином из расчета 185 мг/м² внутривенно. Комбинация внутривенного введения арглабина с предоперационной лучевой терапией средним фракционированием с дневным дроблением дозы повышает эффективность последней на 12,5 %, регресс опухоли и учащение патоморфоза опухоли 3-й степени — в 2,3 раза по сравнению с группой, получавшей лучевую терапию средним фракционированием дозы без арглабина.

Ключевые слова: лучевая терапия, арглабин, рак молочной железы.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционное фракционирование является самым распространенным, но не всегда эффективным режимом лучевого воздействия на опухоль [2; 5]. В повседневной практике применяются нестандартные схемы облучения. Именно короткие интенсивные программы облучения укрупненными дозовыми фракциями применяются часто при предоперационной лучевой терапии (ЛТ) рака молочной железы (РМЖ). Дроблением лечебной дозы на фракции достигается расширение радиотерапевтического интервала [7].

Весьма целесообразной при проведении интенсивного курса ЛТ является радиомодификация. В первую очередь, это относится к больным с местнораспространенными формами опухолей, где обеспечивается наилучший лечебный эффект [3].

Перспективным научно-практическим направлением является комбинация ускоренного облучения с одновременной химиотерапией [1; 4; 6]. Химиотерапия сама по себе является очень агрессивным методом воздействия на организм. Но имеются ряд препаратов растительного происхождения, обладающие противоопухолевым действием. Применение их в качестве радиосенсибилизаторов может быть оправдано, но этот вопрос мало освещен в литературе.

В настоящее время применение фитопрепаратов является перспективным направлением в комплексном лечении онкологических больных. Одним из таковых является противоопухолевый препарат арглабин, созданный в Институте фитохимии МОН РК в г. Караганде под руководством профессора С. М. Адекенова. Изучение радиосенсибилизирующих свойств арглабина в клинической практике весьма актуально.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование включены 126 больных РМЖ, пролеченных в Карагандинском областном онкологическом центре. Возраст больных колебался от 35 до 80 лет. $\frac{1}{3}$ больных была в возрасте 41–50 лет, а около половины больных — в возрасте 51–70 лет. Все больные прошли клинико-рентгенологическое, ультразвуковое, морфологическое обследования. Диагноз во всех случаях верифицирован цитологическим методом исследования пунктата опухоли. По степени распространенности опухолевого процесса больные распределились следующим образом: со II стадией опухолевого процесса было 74 больных, с III стадией — 52.

С 1999 г. во 2-м радиологическом отделении КГКП КООЦ внедрена и используется предоперационная ЛТ в ускоренном режиме, разработанная на кафедре клинической радиологии РМАПО и МНИОИ им. П. А. Герцена. Методика лучевой терапии средним фракционированием с дневным дроблением дозы (ЛТ СФ ДДД) заключается в подведении суточной дозы 4 Гр (по 2 Гр 2 раза в день с интервалом 4–4,5 ч между фракциями) ежедневно на каждый объем (молочная железа, надключично-подключично-подмышечная и парастернальная зоны). Суммарная физическая доза 28–32 Гр, что эквивалентно 40–45 Гр обычного фракционирования. Операция выполнялась через 1–3 дня после окончания облучения. Среднее пребывание больных составило 9 койко-дней.

Данная методика показала ее преимущество перед продолжительным лечением с применением классического фракционирования дозы: хорошая переносимость, снижение частоты послеоперационных осложнений, уменьшение продолжительности и улучшение результатов лечения, возможность проведения системного лечения (химиотерапии) в более ранние сроки. Применение ее возможно во всех случаях у безусловно операбельных больных РМЖ. С 2002 г. предоперационное облучение в ускоренном режиме осуществляется с применением арглабина как радиомодификатора. Арглабин вводится из расчета 5 мг на 1 кг массы тела внутривенно ежедневно перед облучением, всего 8 инъекций.

В зависимости от метода лечения пациенты были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу были включены 50 больных РМЖ, получавших комплексное лечение в классическом варианте: предоперационная ЛТ мелкими фракциями + радикальная мастэктомия по Пейти + химиогормонотерапия. Предоперационный курс дистанционной гамма-терапии — в режиме классического фракционирования (ДТ КФ) по 2 Гр 5 раз в неделю на аппаратах «АГАТ-С» и «АГАТ-Р» до суммарной очаговой дозы 46–50 Гр. Эти больные составили группу контроля. Оперативное лечение прошли все 50 пациенток через 2–3 нед. после окончания лучевой терапии.

Во 2-ю группу вошли 50 больных РМЖ, которые получали предоперационную ДТ СФ ДДД, ежедневно 4 Гр, РОД 2 Гр 2 раза в сут с интервалом между фракци-

ями 4,5 ч на каждый объем (молочная железа, надключично-подключично-подмышечная и парастернальная зона). СОД 28–32 Гр, что эквивалентно при классическом фракционировании 40–45 Гр. Операцию выполняли через 1–2 сут после окончания ЛТ всем больным в объеме радикальной мастэктомии по Маддену.

В 3-ю группу вошли 26 больных РМЖ, в комплексное лечение которых включен курс неоадьювантной монотерапии арглабином при предоперационной ДТ СФ ДДД. Арглабин вводили по 185 мг/м² в виде 2%-ного раствора внутривенно за 15–20 мин до сеанса ЛТ. Методика фракционирования дозы та же, что и у больных 2-й группы. Количество введений арглабина — 8, суммарная доза варьировала от 1920 до 3520 мг. Из этой группы 25 больным сделаны операции в объеме радикальной мастэктомии по Маддену, 1 пациентка отказалась от операции. Оценку непосредственного объективного эффекта терапии проводили по методике, предложенной ВОЗ (1978).

На II этапе лечения женщинам производилась радикальная мастэктомия. Операционный материал исследовали методом световой микроскопии. Забор опухоли и ткани молочной железы осуществляли после операции. Больные РМЖ по гистологической форме распределились следующим образом: инфильтрирующая карцинома разной степени злокачественности — у 80 пациенток (63,5±3,6 %), карцинома с патоморфозом, из-за которого невозможно установить гистологическую форму, — у 42 (33,3±4,2 %), дольковая карцинома — у 3 (2,4±1,4 %), слизистая карцинома — у 1 (0,8±0,8 %). Эффективность проведенной лучевой терапии оценивалась по степени выраженности лучевого повреждения. В работе использована классификация лучевого патоморфоза рака молочной железы по Г. А. Лавниковой (1979). В обработке полученных результатов для определения достоверности различий в сравниваемых группах использовался *t*-критерий Стьюдента. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95 % (*p*<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение непосредственного клинического эффекта ЛТ показало, что ее эффективность у больных с классическим режимом фракционирования несколько выше, чем при применении СД ДДД (табл. 1).

Положительный клинический эффект (ПО+ЧО) при ЛТ КФ наблюдался у 60 % пациенток, тогда как при ЛТ СФ ДДД у 34 %. При проведении ЛТ СФ ДДД не отмечали ни полного регресса опухоли, ни прогрессирования процесса, что можно объяснить дефицитом времени как для реализации действия излучения, так и для дальнейшего роста новообразования.

Изучена динамика регресса объема опухоли при ЛТ по данным УЗИ. Объем новообразований варьировал в больших пределах — 2,0–90,4 см³. Средний показатель составил в группе с ЛТ КФ 15,5±0,35 см³, в группе с ЛТ СФ ДДД — 12,2±0,4 см³. У больных, получавших ЛТ КФ, опухоль уменьшилась в 2,2 раза, у пациенток, которым была проделана ЛТ СФ ДДД, — в 1,2 раза.

Таблица 1

Непосредственные результаты предоперационной лучевой терапии классическим и средним фракционированием с дневным дроблением дозы

Метод лечения	Количество больных, %	Клинический эффект, n (%)			
		Полный ответ	Частичный ответ	Без изменения	Прогрессирование
ЛТ КФ	50	5 (10,0±4,2)	25 (50,0±7,1)	15 (30,0±6,5)	5 (10,0±4,2)
ЛТ СФ ДДД	50	—	17 (34,0±6,7)	33 (66,0±6,7)	—

Ранние лучевые реакции в зонах облучения в виде гиперемии кожи наблюдались у 17,3 % пациенток с ЛТ СФ ДДД, а при ЛТ КФ — у 75 %, что приводило к вынужденному перерыву между ЛТ и операцией. Послеоперационные осложнения при ЛТ СФ ДДД отмечали у 6 % больных в виде длительной лимфореи. При лучевой терапии КФ имелись осложнения у 18,2 % пациенток, из них нагноение послеоперационной раны — у 5,45 %, длительная лимфорея — у 10,9 % и некроз кожного лоскута — у 1,8 %. Пребывание больной в стационаре при ЛТ КФ в среднем составило 28–30 сут, в то время как при ЛТ СФ ДДД — 8–10 сут.

Таким образом, меньший клинический эффект, меньший регресс объема опухоли при ЛТ СФ ДДД можно объяснить коротким курсом лучевого лечения и оперативным вмешательством сразу же после его окончания. В то же время при ЛТ КФ с момента ее окончания до операции проходит 10–15 сут, за которые реализуется повреждающее действие полученной дозы радиации. Вместе с тем именно быстрота курса ЛТ СФ ДДД обуславливает ряд преимуществ перед ЛТ КФ: хорошую переносимость, отсутствие выраженных ранних лучевых повреждений на коже в зонах облучения, сокращение койко-дней пребывания больной в стационаре в 3 раза, проведение хирургического вмешательства и адъювантной полихимиотерапии в более ранние сроки.

При сравнении клинического эффекта ЛТ СФ ДДД без арглабина и с ним мы не получили достоверной разницы между этими группами больных (табл. 2). В группе больных, получавших арглабин, у 2 пациенток наблюдали полный клинический ответ опухоли на ЛТ (с объемом образования 5,6 и 6,3 см³), у 1 пациентки — увеличение опухолевого узла в объеме с 4,6 до 4,8 см³ за счет выраженной лейкоцитарной инфильтрации опухоли, в которой наблюдали патоморфоз 3-й степени. Положительный клинический эффект (ПО+ЧО)

Таблица 2

Непосредственные результаты предоперационной лучевой терапии средним фракционированием с дневным дроблением дозы

Метод лечения	Количество больных, %	Клинический эффект, n (%)			
		Полный ответ	Частичный ответ	Без изменения	Прогрессирование
ЛТ СФ ДДД	50	—	17 (34,0±6,7)	33 (66,0±6,7)	0
ЛТ СФ ДДД + арглабин	26	2 (7,7±5,2)	10 (38,8±9,5)	14 (53,8±9,8)	0

наблюдали у 34,0±6,7 % пациенток в группе, получавших только ЛТ СФ ДДД, и у 46,5±9,8 % больных, получавших ЛТ в том же режиме с арглабином.

Средний объем опухоли до лечения в группе пациенток, получавших ЛТ СФ ДДД, составил 12,2 см³, в группе, получавших дополнительно арглабин, — 19,2 см³. В 1-й группе больных объем опухоли уменьшился в 1,2 раза (с 12,2 до 10,4 см³), во 2-й группе — в 1,9 раз (с 19,2 до 10,2 см³). Для клинической оценки различных схем фракционирования дозы облучения морфологический метод исследования облученной опухоли имеет большое значение. Постлучевой патоморфоз опухоли представлен в табл. 3.

Таблица 3

Степень постлучевого патоморфоза опухоли молочной железы

Метод лечения	Кол-во больных, %	Степень лучевого патоморфоза, n (%)				
		Нет патоморфоза	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
ЛТ КФ	50	—	17 (34,0±6,7)	15 (30,0±6,5)	12 (24,0±6,0)	6 (12,0±4,6)
ЛТ СФ ДДД	50	9 (18,0±5,4)	12 (24,0±6,0)	20 (40,0±6,9)	7 (14,0±4,9)	2 (4,0±2,8)
ЛТ СФ ДДД + арглабин	25	2 (8,0±5,4)	9 (36,0±9,6)	5 (20,0±8,0)	8 (32,0±9,3)	1 (4,0±3,9)

Одна больная после прохождения курса ЛТ СФ ДДД с арглабином отказалась от операции. 1-я и 2-я степени патоморфоза оказались одинаковыми у пациенток всех групп. 3-я степень патоморфоза встречалась в 2,3 раза чаще у больных, получавших ЛТ СФ ДДД с арглабином, по сравнению с группой без арглабина и в 1,3 раза чаще по сравнению с пациентами, получавшими ЛТ КФ. Лучевые повреждения опухолевых клеток при проведении ЛТ СФ ДДД на гистологическом уровне в подавляющем большинстве случаев соответствуют 1-й и 2-й степеням лучевого патоморфоза (около 60 %), что связано лишь с частичной реализацией лучевого эффекта на тканевом уровне из-за раннего исследования опухоли, а именно, спустя всего 24–48 ч после окончания облучения.

Таким образом, внутривенное введение арглабина при предоперационной ЛТ СФ ДДД у больных РМЖ повышает эффективность последней. Наблюдаются повышение положительного клинического эффекта на 12,5 %, более выраженный регресс опухоли и учащение патоморфоза опухоли 3-й степени в 2,3 раза.

ВЫВОДЫ

1. При предоперационной лучевой терапии рака молочной железы методом классического фракционирования дозы радиации наблюдаются более выраженный клинический эффект, регресс опухоли (в 2 раза), патоморфоз опухоли 3-й и 4-й степеней (в 2 раза) по сравнению с лучевой терапией средним фракционированием дозы, т. к. при проведении последней имеет место дефицит времени для реализации повреждающего действия полученной дозы ионизирующей радиации.

2. Лучевая терапия рака молочной железы средним фракционированием с дневным дроблением дозы показала ряд преимуществ перед облучением классическим фракционированием: хорошую переносимость, отсутствие выраженных ранних лучевых повреждений на коже в зонах облучения, снижение послеоперационных осложнений, возможность проведения операции и адъювантной полихимиотерапии в более ранние сроки, сокращение койко-дней с 28–30 до 9–10.

3. Комбинация внутривенного введения арглабина с предоперационной лучевой терапией средним фракционированием с дневным дроблением дозы у больных раком молочной железы повышает эффективность последней на 12,5 %, регресс опухоли и учащение патоморфоза опухоли 3-й степени в 2,3 раза по сравнению с группой, получавшей лучевую терапию средним фракционированием дозы без арглабина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С. Г., Антипов С. А., Завьялов А. А., Зырянов Б. Н. Применение радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии местнораспространенного рака желудка // Мат. научн.-практ. конф. «Инновации в охране здоровья людей». — Новосибирск, 2001. — С. 13–15.
2. Брежнева Л. Э., Вазенин А. В., Нечушкин М. И. Анализ эффективности различных методик облучения парастернальных лимфатических узлов при раке молочной железы I–II стадий медиальной и центральной локализации // Вестн. рентгенологии и радиологии. — 1996. — № 4. — С. 149–150.
3. Виноградов В. М., Василевская И. В., Исаева И. Е., Ялынич Н. Н. Основные принципы и реализация интенсивной лучевой и фармаколучевой терапии онкологических больных // Вопр. онкологии. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 664–667.
4. Дарьялова С. Л., Бойко А. В., Борисов В. И. и др. 5-фторурацил и препараты платины как радиосенсибилизаторы при лучевом лечении больных местнораспространенным дифференцированным раком легкого // Российский онкологический журнал. — 1999. — № 1. — С. 20–21.
5. Жуков В. М., Чирухин Ю. С., Вторая О. М., Выжлецов Л. П. Предоперационная лучевая терапия по методике концентрированного курса в комплексном лечении больных раком молочной железы // Вестн. рентгенологии и радиологии. — 1996. — № 4. — С. 152–153.
6. Завьялов А. А., Афанасьев С. Г., Добродеев А. Ю. Усиление лучевого воздействия при раке легкого путем использования радиомодификатора // Мат. научн.-практ. конф. «Инновации в охране здоровья людей». — Новосибирск, 2001. — С. 51–52.
7. Канаев С. В., Семглазов В. Ф., Тюреева Е. И., Соколов А. А. Анализ эффективности интенсивной предоперационной лучевой терапии в лечении больных локализованными формами рака молочной железы // Вопр. онкологии. — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 436–439.