



Л.И. МУСАБАЕВА, В.А. ЛИСИН, Ж.А. ЖОГИНА, В.В. ВЕЛИКАЯ
НИИ Онкологии СО РАМН, г. Томск

Нейтронная и нейтронно-фотонная терапия в лечении местнораспространенных форм рака молочной железы и местных рецидивов

Мусабаева Людмила Ивановна

профессор, доктор медицинских наук,
руководитель отделения радиологии Томского НИИ онкологии
634050, г.Томск, ул. Кооперативная, 5. тел.: (3822) 42 62 83

В статье представлены результаты использования оригинальных методик нейтронной и нейтронно-фотонной терапии в лечении местнораспространенных форм рака молочной железы и местных рецидивов. Получено уменьшение числа местных рецидивов, увеличение продолжительности безрецидивного периода, что играет немаловажную роль для качества жизни больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, нейтронная терапия, нейтронно-фотонная терапия.

L.I. MUSABAEVA, V.A. LISIN, Z.A. ZHOGINA, V.V. VELIKAYA

Neutron and neutron-photon therapy in treatment of the local-spread forms cancer of the mammary gland and local relapses

In article results of use of original techniques of use the neutron and neutron-photon therapy in treatment local-spread forms of the cancer of mammary gland and local relapses are presented. Reduction of number of local relapses, increase in duration relapse-free period that plays an important role for quality of a life of patients is received.

Keywords: cancer of mammary gland, neutron therapy, neutron-photon therapy.

В НИИ онкологии СО РАМН с 1984 г. проводится нейтронная терапия больных с различными локализациями злокачественных новообразований на циклотроне У-120, созданном НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете. С 1986 г. начаты исследования по использованию быстрых нейтронов в комплексном лечении больных раком молочной железы.

Цель исследования. Улучшение результатов комплексного лечения больных первичным раком молочной железы и рецидивами опухоли за счет использования плотноионизирующего излучения (быстрых нейтронов).

Материалы и методы. В исследование вошло 326 больных первичным раком молочной железы и с местными рецидивами опухоли, получавшие комплексное лечение с 1985 по 2007 гг. В I группе — 258 пациенток с местнораспространенными формами рака молочной железы (МР РМЖ) T2-4N0-2M0, из которых у 97 проводили комплексное лечение по программе: нео- и адъювантная химиотерапия (CMF, CAF/FAC), предоперационный курс нейтронной терапии на область молочной железы, радикальная мастэктомия, гормонотерапия и дистанционная гамма-терапия на зоны метастазирования СОД-40-44 Гр. В группы сравнения вошло 78 пациенток, получавших

аналогичное лечение, но с предоперационной гамма-терапией крупными фракциями СОД-35-40 изоГр (n=40) и в стандартном режиме СОД-40-44 Гр (n=38). Группу контроля составили 83 больные МР РМЖ — без предоперационной гамма-терапии на молочную железу. Разработан способ лечения больных МР РМЖ быстрыми нейтронами 6,3 МэВ и гамма-излучением ^{60}Co (Патент РФ 2186591 от 10.08.02). Нейтронная терапия проводилась только на область пораженной молочной железы. Использовались наборы коллиматоров из борированного полиэтилена размером 6x8 см — 10x12 см в зависимости от величины молочной железы. Расстояние источник-поверхность (РИП) - 110 см. Применялось два встречных или тангенциальных поля облучения. Предоперационный режим нейтронной терапии предусматривал проведение 3 сеансов с интервалом 48-72 часа (2 фракции в неделю), РОД-2,4 Гр, СОД-7,2 Гр (ФЭД — 38-40 Гр). В послеоперационном периоде, после уточнения распространенности опухолевого процесса, назначался курс дистанционной гамма-терапии в стандартном режиме СОД — 40-44 Гр на зоны метастазирования, который получили 77 пациенток исследуемой группы.

Во II группе наблюдалось 68 пациенток с местными рецидивами рака молочной железы. В 10 случаях проводилась

нейтронная терапия по радикальной программе до СОД- 30-40 изоГр, у остальных 58 пациенток — нейтронно-фотонная терапия СОД-60-65 изоГр. Кроме того, все больные получали 4-6 курсов полихимиотерапии (CMF/CAF). Сроки наблюдения составили от 6 до 8 лет. Разработан способ лечения быстрыми нейтронами больных РМЖ с местными рецидивами (Патент РФ 2286818 от 10.11.06). При нейтронной терапии использовали поля облучения размерами: 6х8 см — 10х10 см, РИП-110 см. Направление пучка быстрых нейтронов — перпендикулярно к грудной стенке. Применяли 1-4 поля облучения, в зависимости от распространенности процесса. В зону облучения включали область рецидива и окружающую нормальную ткань на расстоянии не менее 3-5 см в разные стороны от опухолевых очагов. Расчет очаговой дозы проводился по 80% изодозе, которая располагалась на расстоянии 2-3 см от поверхности кожи в зависимости от величины поля облучения. Величина РОД — 1,6-2,0 Гр (ОБЭ-2,91-2,79), при этом на кожу — 2,0-2,2 Гр (ОБЭ — 2,79-2,73), что составляло 7,4-8,0 Гр ФЭД с учетом поправок на ОБЭ, гетерогенность жирового слоя и величину укрупненной фракции. Проводили 3-4 сеанса нейтронной терапии, в отдельных случаях 5 сеансов, с интервалами между сеансами 48-72 часа, после нейтронной терапии гамма — терапию или электронную терапию. Суммарная доза нейтронно-фотонной терапии при местных рецидивах РМЖ равнялась 60-65 Гр (100 усл. ед. ВДФ).

Статистическая оценка результатов исследования проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0».

Результаты комплексного лечения больных МР РМЖ Т3-4N0-2M0. Наиболее значимыми критериями эффективности комплексного лечения являлись частота и сроки появления местных рецидивов опухоли и безрецидивная выживаемость больных МР РМЖ. Наименьшее количество случаев местного прогрессирования заболевания отмечено в группе пациенток, которым в предоперационном периоде проводилось облучение быстрыми нейтронами. Из 97 больных МР РМЖ только у двух ($2\pm1,4\%$) через два и шесть лет после окончания комплексного лечения были диагностированы рецидивы РМЖ. В группах сравнения количество местных рецидивов было в 7-12 раз выше и составило у больных, получавших ДГТ крупными фракциями, $15\pm5,6\%$ ($p=0,008$), при стандартном режиме — $23,7\pm6,9\%$ ($p=0,0002$). В группе контроля частота рецидивов опухоли была максимальной — 26 ($31,3\pm5,1\%$) из 83 пациенток ($p<0,01$). Выживаемость без признаков рецидива опухоли составила в исследуемой группе — $96,0\pm3,0\%$ против $74,4\pm10\%$ и $69,8\pm8,9\%$ в группах сравнения, $57,9\pm7,4\%$ — в контроле, соответственно ($p<0,05$). У больных МР РМЖ исследуемой группы безметастатическая выживаемость на уровне восьми лет наблюдения была максимально высокой — $63,6\pm6,1\%$ по сравнению с пациентками с предоперационной ДГТ крупными фракциями ($40,1\pm9,6\%$) и в режиме стандартного фракционирования ($49,6\pm9,4\%$) ($p<0,05$). Наиболее низкие показатели безметастатической выживаемости отмечались у больных группы контроля — $37,0\pm7,1\%$ ($p<0,05$). Частота летальных исходов — 21,6% против 40%, 37% и 44,6 $\pm$ 5,5%; общая восьмилетняя выживаемость — 70,8 $\pm$ 5,8% против 42,4 $\pm$ 10,7%, 54,2 $\pm$ 9,6% и 40,6 $\pm$ 7,5%, соответственно ($p<0,05$).

Частота острых лучевых реакций в группе исследования была значительно ниже ($30,9\pm4,7\%$) по сравнению с группой больных, получавших предоперационную фотонную терапию в режиме стандартного фракционирования дозы ($55,3\pm7,9\%$) и ДГТ крупными фракциями ($45\pm7,9\%$) ($p=0,01$). При дальнейшем динамическом наблюдении у 18 ($18,6\pm4,0\%$) из 97 больных МР РМЖ исследуемой группы отмечались поздние лучевые изменения нормальных тканей, преимущественно I и II степени

по шкале RTOG/EORTS. В группе пациенток после комплексного лечения с предоперационной ДГТ в стандартном режиме отмечалось значимо большее число поздних лучевых изменений нормальных тканей — 13 ($34,2\pm7,7\%$), при ДГТ крупными фракциями — 10 ($25\pm6,8\%$) ($p<0,05$).

Результаты комплексного лечения больных с местными рецидивами. Применение быстрых нейтронов 6,3 МэВ в комплексном лечении больных с местными рецидивами РМЖ позволило увеличить непосредственную эффективность лучевой терапии (в 19 случаях отмечена полная регрессия рецидивной опухоли после нейтронной терапии, в 49 наблюдениях регрессия опухоли наблюдалась при ее сочетании с редкоизионизирующим излучением) (рис.1). В двух случаях (4%) диагностировалось распространение рецидивной опухоли по краю поля облучения через 1 и 3 года после проведения нейтронной и нейтронно-фотонной терапии. За шесть лет динамического наблюдения выживаемость без признаков повторного рецидива опухоли составила $92,2\pm5,7\%$, общая шестилетняя выживаемость больных — $56,0\pm8,6\%$. У 36 (53%) из 68 больных II группы отмечались местными рецидивами острые лучевые реакции кожи I степени по RTOG/EORTC (1995), II степени — у 20 (29%), III степени — у 12 (18), которые купировались назначением лазера на парах меди, 7-10 сеансов магнитолазерной терапии и препаратом «Тизоль». В сроки наблюдения от одного до трех лет после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у 16 (24%) из 68 больных наблюдались поздние лучевые повреждения кожи и подкожной клетчатки на полях облучения: очаговая атрофия кожи и телеангиозктазии у 7 (10%), выраженный фиброз кожи у 5 (7%) и лучевая язва у 4 (6%) больных. В двух случаях лучевая язва появилась при 56-59% вкладе быстрых нейтронов в курсовую СОД (64 изоГр). В третьем случае лучевая язва появилась через 4 года при повторном проведении нейтронной терапии на краевой местный рецидив РМЖ. В четвертом случае лучевая язва развилась после 5 сеансов нейтронной терапии, СОД на кожу — 45 изоГр.

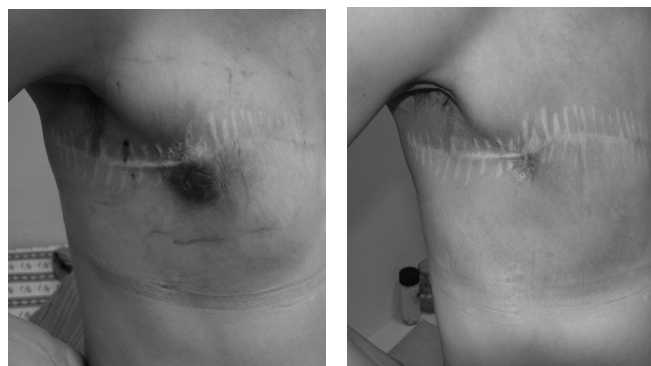


Рисунок 1. Больная Л., 36 лет. Местный рецидив рака молочной железы (а). Полная регрессия после нейтронно-фотонной терапии (б)

Заключение. Таким образом, основное преимущество применяемого предоперационного курса нейтронной терапии в комплексном лечении больных МР РМЖ заключается в уменьшении числа местных рецидивов (2%), увеличении продолжительности безрецидивного периода, что играет немаловажную роль для качества жизни больных МР РМЖ. В отношении представленных больных с распространенными местными рецидивами РМЖ нейтронная терапия в отдельных случаях является единственным возможным способом эффективного лечения, так как многим из них было отказано в лечении другими известными методами.