

НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНЫМИ РЕЦИДИВАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Великая, Л.И. Мусабаева, Ж.А. Жогина.

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск, Россия
(634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), viktoria.v.v@inbox.ru*

Изучена эффективность применения быстрых нейтронов 6,3 МэВ в комплексном лечении 71 больной местно-распространенными рецидивами опухоли $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ и у 28 больных РМЖ с неблагоприятными факторами прогноза. Полная регрессия рецидивной опухоли отмечена после нейтронной терапии у 19 (27 %) пациенток и у 52 (73 %) из 71 больной – после нейтронно-фотонной терапии. В контрольной группе после электронной терапии – полная регрессия рецидива заболевания наблюдалась лишь у 27 (60 %) из 45 больных местными рецидивами РМЖ. Шестилетняя выживаемость больных без повторных признаков рецидива РМЖ после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии составила $92,2 \pm 5,7$ %, в контрольной группе - $51,5 \pm 9,1$ % ($p=0,0001$). Общая шестилетняя выживаемость больных в группе с нейтронной и нейтронно-фотонной терапией составила $56,0 \pm 8,6$ %, в группе с электронной терапией – $49,0 \pm 8,1$ % ($p>0,05$).

Клиническая апробация нейтронной терапии на послеоперационный рубец у 28 больных РМЖ с неблагоприятными факторами прогноза показала хорошие результаты. Двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость пациенток составила 100 % и $88 \pm 8,7$ % соответственно. Качество жизни больных без прогрессирования заболевания в отдаленный период наблюдения после нейтронной терапии было вполне удовлетворительным. Лучевые реакции и повреждения нормальных тканей были преимущественно I - II степени выраженности.

Таким образом, применение быстрых нейтронов 6,3 МэВ у больных местно-распространенными рецидивами опухоли и пациенток РМЖ с неблагоприятными прогностическими признаками позволяет повысить эффективность комплексного лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецидивы, нейтронная терапия.

NEUTRON THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER LOCAL RECURRENCES

V.V. Velikaya, L.I. Musabaeva, Zh.A. Zhogina

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia
(634050, Tomsk, Kooperativnii, 5), viktoria.v.v@inbox.ru

We studied the efficacy of 6.3 MeV fast neutrons in combined modality treatment of 71 patients with locally advanced recurrence from stage $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ breast cancer and in 28 breast cancer patients with unfavorable prognostic factors.

The complete regression of the recurrent tumor was achieved in 19 (27%) patients who received neutron therapy and in 52 (73%) patients who received combination of neutron and photon therapy.

In the control group patients who received electron therapy, the complete regression was observed in only 27 (60%) of the 45 patients with breast cancer local recurrence. The 6-year survival rate in patients without recurrence of breast cancer after neutron and neutron-photon therapies was $92,2 \pm 5,7$ %. The respective rate in the control group was $51,5 \pm 9,1$ % ($p=0,0001$). The overall 6-year survival rate was $56,0 \pm 8,6$ % in patients treated with neutron and neutron-photon therapies and $49,0 \pm 8,1$ % in patients treated with electron therapy. Clinical trial with the use of neutron therapy delivered to postoperative scar showed good results for 28 breast cancer patients with unfavorable prognostic factors. The 2-year recurrence-free and overall survival rates were 100% and $88 \pm 8,7$ %, respectively. Life quality of patients with long-term progression-free follow-up after neutron therapy was satisfactory. Radiation-induced reactions and damages to normal tissues were predominantly of I-II grade. Thus, the use of 6 MeV fast neutrons in treatment of breast cancer patients with locally-advanced recurrence and unfavorable prognostic factors allows the efficacy of combined modality treatment to be increased.

Key words: breast cancer, recurrence, neutron therapy.

Частота развития локорегионарных рецидивов рака молочной железы (РМЖ) зависит от неблагоприятных факторов прогноза, таких как распространенность опухолевого процесса, отечно-инфильтративные формы заболевания, мультицентричный, мультифокальный рост, ангиолимфатическая инвазия, 2-3 степень злокачественности, рецепторно-отрицательные опухоли, сохраненная менструальная функция больной и многие другие [1, 2, 4, 8].

Показана зависимость частоты рецидивов РМЖ от вида применяемой лучевой терапии, и ее роли в комплексном лечении больных. Проведенная после мастэктомии послеоперационная лучевая терапия в комплексном лечении РМЖ снижает риск возникновения локорегионарных рецидивов с 38 % до 5 % [3, 8, 10, 11]. Что касается предоперационной фотонной терапии на молочную железу, то ее использование, по мнению отдельных авторов, увеличивает риск развития рецидива заболевания в связи с изменением адгезивных свойств опухолевых клеток, увеличением их количества и попадания в кровеносное русло во время операции [9].

В НИИ онкологии СО РАМН накоплен значительный опыт по применению быстрых нейтронов 6,3 МэВ в комплексном лечении больных с местно-распространенными формами рака молочной железы и местными рецидивами опухоли [5]. Применение предоперационной нейтронной терапии, как плотноионизирующего излучения, более эффективно в сравнении с фотонным излучением, действует на опухоль и в тоже время способствует гибели опухолевых клеток в кровеносных, лимфатических сосудах, периневральных пространствах и тканевых щелях, что снижает частоту местных рецидивов опухоли до 2 %. Метод нейтронной терапии РМЖ имеет хорошую переносимость, не препятствует оперативному вмешательству и заживлению операционной раны, разрешен Академией медицинских наук к применению в практической медицине. Ни в одном случае не наблюдалось развитие язв кожи. Кроме того, были проанализированы результаты эффективного применения нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у больных с местно-распространенными рецидивами опухоли после комбинированного лечения с предоперационной фотонной терапией крупными фракциями первичного РМЖ.

С этих позиций, учитывая преимущество плотноионизирующего излучения перед редкоионизирующим, актуальным является возможность использования нейтронной терапии на послеоперационный рубец у больных с первичными формами РМЖ T2-4N1-2M0-1 с неблагоприятным прогнозом после радикальной мастэктомии.

Принимая во внимание прогрессирование заболевания, на первый план комплексного лечения рецидивов РМЖ должна выступать системная химиотерапия. Внедрение в клиническую практику новых комбинаций химиопрепаратов (таксаны, навельбин, герцептин и др.), диктует необходимость изучения эффективности новых схем системного лечения РМЖ в комбинации с лучевой терапией, с учетом прогностических факторов.

Предварительные результаты применения химиотерапии ТАС у больных операбельными и относительно операбельными формами РМЖ T2-4N1-2M0 показали статистически значимое преимущество перед другими схемами химиотерапии [7].

Однако, нередко лучевая терапия при лечении местно-распространенных рецидивов рака молочной железы является единственным методом выбора.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 144 пациентки РМЖ, которые получили комплексное лечение. *Первую группу* исследования составили 116 больных с местными рецидивами РМЖ T₂₋₄N₀₋₂M₀ (рис. 1.). Средний возраст больных - 53,5±1,0 год. В исследуемую группу вошла 71 больная с местно-распространенной формой рецидива РМЖ, которым в плане комплексного лечения проводилась лучевая терапия с применением нейтронной или смешанной нейтронно-фотонной терапии. В 63 (89 %) из 71 случая местный рецидив РМЖ был первичный, а в 8 (11 %) случаях – повторный, после ранее проведенной электронной терапии на

местный рецидив опухоли. У 6 (9 %) из 71 пациентки местный рецидив опухоли развился, несмотря на ранее проводимую электронную терапию на область послеоперационного рубца по поводу первичного РМЖ. У 12 (17 %) из 71 пациентки местный рецидив опухоли возник в течение первых двух лет после комплексного лечения больных первичным РМЖ с предоперационной дистанционной гамма-терапией (ДГТ) крупными фракциями на область молочной железы в режиме: РОД-4,0-6,0 Гр, 4-6 сеансов, СОД-30-40 изоГр и в 8 (11 %) случаях – после стандартной предоперационной ДГТ.

Методика нейтронной и смешанной нейтронно-фотонной терапии. Лучевая терапия быстрыми нейтронами 6,3 МэВ осуществлялась на циклотроне У-120 на базе института ядерной физики при ТПУ. В зависимости от распространенности местного рецидива РМЖ применялось 1-4 поля облучения, размерами: $6 \times 8 \text{ см}^2$ - $10 \times 10 \text{ см}^2$. Пучок быстрых нейтронов направлялся перпендикулярно к грудной стенке, РИП – 110 см. Расчет очаговой дозы проводился по 80 % изодозе ($h = 2,0-2,5 \text{ см}$). Разовая очаговая доза составляла 1,6-2,0 Гр (ОБЭ-2,91-2,79), на кожу – 2,0-2,2 Гр (ОБЭ - 2,79-2,73), что по изоэффекту соответствует 7,4-8,1 Гр стандартного фотонного излучения. Проводилось 3-5 сеансов нейтронной терапии с интервалом 48 - 72 часа. Средняя величина СОД – $6,6 \pm 1,5 \text{ Гр}$ ($27,7 \pm 5,8 \text{ изоГр}$), на кожу – $8,3 \pm 1,3 \text{ Гр}$ ($35,4 \pm 8,0 \text{ изоГр}$). По разработанному способу лечения 19 больных местными рецидивами РМЖ получили нейтронную терапию в СОД-30-40 изоГр и 52 пациентки - нейтронно-фотонную, нейтронно-электронную терапию в СОД-60 изоГр [6].

Контрольную группу составили 45 больных РМЖ, получивших в плане комплексного лечения на область местного рецидива опухоли радикальный курс электронной терапии, которая проводилась на малогабаритном бетатроне ПМБ – 7 МэВ - 10 МэВ в режиме: РОД – 3,0 Гр, 5 фракций в неделю. Курсовая СОД составила 48 Гр (60 изоГр). Группы исследования были сопоставимы по курсам (4-6) и схемам проводимой ПХТ: СМФ или САФ/ФАС. В исследуемой группе по схеме СМФ пролечено 11 больных, по схеме САФ/ФАС – 50 пациенток. В единичных случаях (n-10) назначалась ХТ по схемам: гемзар+цисплатин (n-3), АДР+таксотер (доцетаксел) - (n-3), кселода (n-2), паклитаксел (n-2). В контрольной группе по схеме СМФ пролечено 19 пациенток с местными рецидивами РМЖ, по схеме САФ /ФАС - 26 больных. По показаниям у больных обеих групп проводилась антиэстрогенная терапия. Медиана наблюдения составила $58 \pm 5,5 \text{ мес}$.

Вторую группу исследования составили 28 больных первичными формами РМЖ $T_{2-4}N_{1-2}M_{0-1}$ с неблагоприятными прогностическими признаками, которым в плане комплексного лечения после РМЭ проводилась нейтронная терапия на послеоперационный рубец. Как видно из таблицы 1. до начала лечения у 23 больных РМЖ имелся высокий риск развития рецидива опухоли, у 5 больных дополнительно были обнаружены отдаленные метастазы в кости, легкие.

У всех 28 больных проводилась послеоперационная ДГТ на зоны регионарного лимфоттока в СОД-40-44 Гр и 4-8 курсов ПХТ по схемам СМФ или САФ/ФАС и антиэстрогенная терапия (по показаниям). В единичных случаях применялись схемы: АДР+таксотер, навельбин, гемзар. Медиана наблюдения составила два года.

Методика нейтронной терапии у больных с высоким риском рецидива РМЖ. Проводилось всего 3 сеанса нейтронной терапии на послеоперационный рубец без дополнительного применения редкоионизирующего излучения. Использовались в основном 2 поля облучения: $8 \times 6 \text{ см}^2$, РОД - 1,4-1,76 Гр, на кожу - 1,75-2,2 Гр. Суммарная очаговая доза составила 16,7–25 изоГр, на кожу- 25,6-32 Гр по изоэффекту. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждения. Общая переносимость нейтронной терапии у больных местными рецидивами РМЖ была вполне удовлетворительной. Лучевые реакции кожи были отмечены у 68 (96 %) из 71 больной с местными рецидивами РМЖ и были преимущественно 1-2 степени (51% - 28 %). У 12 (17 %) больных отмечался влажный эпидермит. В 4 % случаев лучевых реакций не было. Пациенткам с профилактической целью и для купирования острых лучевых реакций назначалась лазерная терапия на парах меди, гель «Тизоль» и магнитолазерная терапия - с положительным эффектом.

В *исследуемой* группе полная регрессия рецидивной опухоли была получена после 3-5 сеансов нейтронной терапии у 19 (27 %) из 71 больной. В 52 (73 %) случае полная регрессия опухоли наблюдалась при ее сочетании с редкоизионизирующим излучением. В *контрольной* группе после электронной терапии полная регрессия рецидивной опухоли была достигнута у 27 (60 %) из 45 больных с местными рецидивами РМЖ.

Выживаемость без повторных рецидивов. У 69 (97 %) больных *исследуемой* группы возобновления рецидивной опухоли в зоне применения быстрых нейтронов 6,3 МэВ за шестилетний период наблюдения отмечено не было. Лишь в 2 случаях (3 %) наблюдался повторный рецидив РМЖ по краю поля облучения после ранее проведенной нейтронной и нейтронно-фотонной терапии. В *контрольной* группе появление повторных рецидивов РМЖ, как вне, так и в зоне ранее проводимой электронной терапии было отмечено у 18 (40 %) из 45 больных. Выживаемость без повторных рецидивов заболевания за шестилетний период наблюдения в *исследуемой* группе составила $92,2 \pm 5,7$ %. В контрольной группе (электронная) - $51,5 \pm 9,1$ %. Различия статистически значимы ($p=0,0001$). Общая шестилетняя выживаемость больных в группе с нейтронной и нейтронно-фотонной терапией составила $56,0 \pm 8,6$ %, в группе с электронной терапией - $49,0 \pm 8,1$ % ($p>0,05$). При использовании в комплексном лечении ПХТ по схеме САФ общая выживаемость больных за этот период наблюдения в *исследуемой* группе составила $78,3 \pm 8,6$ %, в контрольной группе - $54,5 \pm 7,4$ % ($p=0,007$). В случае применения схемы СМФ, шестилетняя общая выживаемость больных в *исследуемой* группе составила всего $24,5 \pm 8,7$ %, что связано с обширным местно-распространенным процессом, агрессивным характером течения заболевания и резистентностью рецидивной опухоли к проводимой системной терапии. В контрольной группе этот показатель был $39,4 \pm 8,3$ % ($p=0,2$).

Отдаленные лучевые повреждения нормальных тканей. У 16 (23 %) из 71 больной местными рецидивами РМЖ после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии наблюдались поздние местные лучевые повреждения кожи и подкожной клетчатки в виде: очаговой атрофии кожи, телеангиоэктазий у 7 (10 %), выраженного фиброза кожи у 5 (7 %). Лучевые язвы кожи возникли у 4 (6 %) больных. Причинами развития лучевых повреждений кожи у больных местными рецидивами РМЖ являлись: имеющаяся атрофия кожи после радикальной мастэктомии, отсутствие в некоторых случаях подкожно-жировой клетчатки, а также превышение вклада быстрых нейтронов (более 56 %) в курсовую суммарную дозу нейтронно-фотонного облучения, повторное проведение нейтронной терапии на краевой местный рецидив опухоли, назначение пяти сеансов нейтронной терапии (СОД 45 изоГр).

Проведение выше указанных лечебных мероприятий у данных больных для купирования лучевого повреждения кожи вызывало лишь временный положительный эффект, но не способствовало заживлению язв. Поэтому в НИИ онкологии совместно с кафедрой прикладной физики ФТФ ТПУ была разработана программа лечения лучевых язв кожи и подкожной клетчатки после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии с применением озоновых технологий. Клиническая апробация озонотерапии показала ее безвредность и целесообразность назначения. В результате проведения озонотерапии у трех из четырех больных, имеющих лучевые язвы размерами 2х3 см в области передней грудной стенки, отмечалось значительное улучшение общего состояния,

уменьшение болевого синдрома. После 4-7 сеансов - исчезновение неприятного запаха из раны, очищение дна язвенного дефекта от гнойного фибрина, уплощение краев раневого дефекта, появление грануляций, восстановление чувствительности здоровой ткани.

Лучевые повреждения легочной ткани при нейтронной и смешанной лучевой терапии больных местными рецидивами РМЖ. У 11 (15 %) из 71 больной местными рецидивами РМЖ были выявлены ранние лучевые реакции легочной ткани в виде пневмонита. Поздние лучевые повреждения легких наблюдались у 26 (37 %) из 71 пациентки, преимущественно I - II степени выраженности: 13 % - 20 %. И в 4 % случаев наблюдался пневмофиброз III степени. Риск развития пневмофиброзов связан с наличием сопутствующей легочной патологии, с ранее проведенной ДГТ по поводу первичного РМЖ, условиями проведения нейтронной терапии, когда коллиматор аппарата направлен строго перпендикулярно к грудной стенке. Нами был произведен расчет фотонэквивалентной дозы (ФЭД) в легочной ткани (с учетом ее гетерогенности). Как видно из таблицы 2. с увеличением РОД быстрых нейтронов на кожу и количества сеансов нейтронной терапии увеличивается ФЭД на легочную ткань, однако находится в пределах ее толерантности (30-40 Гр).

Результаты исследования в группе с профилактическим облучением послеоперационного рубца. Проведенная клиническая апробация применения быстрых нейтронов у 28 больных РМЖ $T_{2-4}N_{1-2}M_{0-1}$ с неблагоприятными факторами прогноза показала вполне удовлетворительную переносимость послеоперационной нейтронной терапии. Лучевые реакции кожи были умеренными, не требовали дополнительного лечения. Лишь в 2 (7 %) случаях из 28 пациенток отмечался влажный элидермит, что потребовало назначения магнитолазерной терапии. Лучевые пневмофиброзы были диагностированы спустя 4-6 мес. только у 3 (11 %) из 28 больных РМЖ. Коррекция лучевых повреждений легочной ткани проводилась антибактериальными, гормональными препаратами с положительным эффектом.

Двухлетняя безрецидивная выживаемость больных РМЖ составила 100 %. Отдаленные метастазы РМЖ имелись у пяти пациенток перед началом нейтронной терапии и у двух больных были диагностированы спустя два года после комплексного лечения. Двухлетняя безметастатическая выживаемость пациенток РМЖ составила $58,6 \pm 9,3$ %, а общая - $88 \pm 8,7$ %.

Заключение. Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что нейтронная терапия обладает выраженным эффектом при лечении местнораспространенных форм рецидивов РМЖ, что позволяет увеличить длительность безрецидивного периода, который за шестилетний срок наблюдения составил $92,2 \pm 5,7$ %. Качество жизни больных без прогрессирования заболевания в отдаленный период наблюдения после нейтронной терапии было вполне удовлетворительным.

Применение быстрых нейтронов на послеоперационный рубец у больных РМЖ с неблагоприятными факторами прогноза оправдано, так как это способствует увеличению общей продолжительности жизни больных в комплексе с системной химиотерапией. Двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость пациенток составила 100 % и $88 \pm 8,7$ % соответственно.

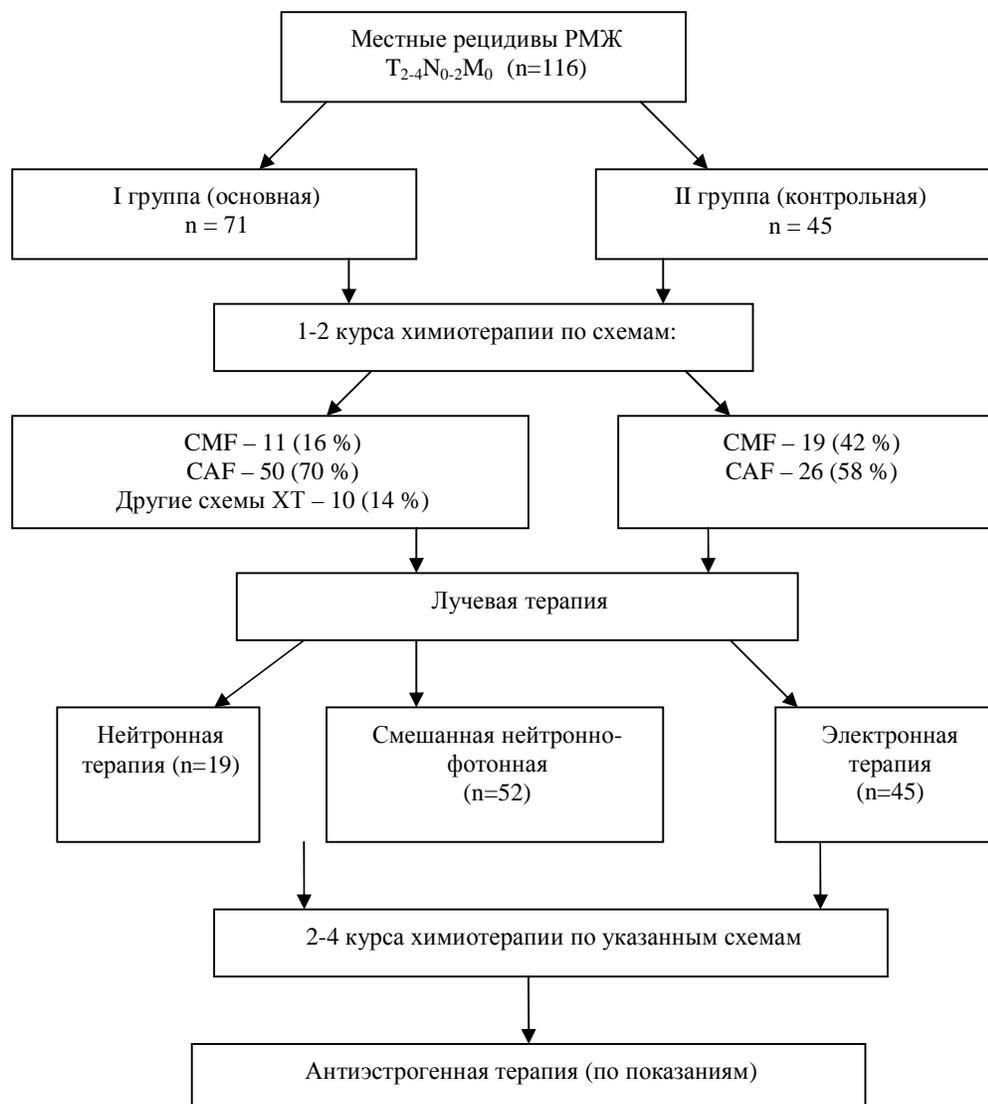


Рис. 1. Схема комплексного лечения больных местными рецидивами РМЖ T₂₋₄N₀₋₂M₀

Таблица 1

Характеристика больных первичным РМЖ до начала комплексного лечения (n-28)

Факторы прогноза	Абс.ч.(%)
Локорегионарная распространенность первичной опухоли: pT1-2N2-3, p T3N1-3, p T4N0-3	23 (82 %)
метастатический РМЖ: pT1-4N1-3M1	5 (18 %)
отечные формы РМЖ	13 (47 %)
мультицентричный рост, инвазия лимфатических сосудов, прорастание в дерму	21 (75 %)
рецепторно-отрицательные опухоли	13 (47 %)
Сохраненная менструальная функция	19 (68 %)

Таблица 2

Зависимость фотонэквивалентной дозы (ФЭД) в легочной ткани (с учетом ее гетерогенности) от разовой очаговой дозы на кожу и количества сеансов облучения быстрыми нейтронами у больных РМЖ при нейтронной терапии передней грудной стенки

Разовая доза быстрых нейтронов на кожу (Гр)	Разовая очаговая доза (Гр) Уровень 80 % изодозы (глубина 2- 2,5 см)	Поглощенная доза быстрых нейтронов в легочной ткани (Гр) за один сеанс облучения на глубине 4 см (70 % изодоза)	Количество сеансов нейтронной терапии	Суммарная ФЭД в легочной ткани (изоГр) Уровень 70 % изодозы
2,0	1,6	1,4	3	16,5
			4	22
			5	27
2,2	1,76	1,54	3	18,4
			4	24
			5	30

Список литературы

1. Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М., Дорошенко А.В., Слонимская Е.М. Особенности рецидивирования рака молочной железы в послеоперационном рубце и вне его у больных с разным состоянием менструальной функции // Сибирский онкологический журнал. – 2009. - № 5. – С. 5-10.
2. Гурбанов С.С. Факторы риска развития местно-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов после органосохраняющих операций рака молочной железы: Автореф. дис. к.м.н. – Москва, 2008. - 24 с.
3. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы// Практическая онкология. – 2002. - № 1. – С. 45-51.
4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В., Керимов Р.А., Роцин Е.М., Макаренко Н.П. Срок наступления локальных рецидивов у больных первично-операбельным раком молочной железы при различной лечебной тактике // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - № 6 (30).
5. Нейтронная терапия злокачественных новообразований / Под редакцией проф. Л.И. Мусабаевой, д.т.н. В.А. Лисина. - Изд-во НТЛ, Томск. - 2008. - 288 с.:ил.
6. Патент РФ № 2286818 от 10.11.06. Способ лечения местных рецидивов рака молочной железы /Л.И. Мусабаева, Ж.А. Жогина, В.В. Великая, В.А. Лисин.
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Адювантное химиолучевое лечение рака молочной железы // Практическая онкология. - 2008. - Т. 9. - № 1. - С.9 - 15.
8. Харченко В.П., Хмелевский Е.В., Чхиквадзе В.Д., Боженко В.К., Паньшин Г.А., Колесников Р.В. Особенности развития и факторы риска постмастэктомических местно-регионарных рецидивов рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2009. - Т.55. - № 4.
9. Хмелевский Е.В., Паньшин Г.А., Шишкин А.М. Повышает ли предоперационная лучевая терапия риск диссеминации при раке молочной железы? // Материалы III ежегодной Рос. онкол. конф. – СПб. - 1999. – С.98.
10. Van der Schueren E. Factors in decision making in the treatment of the breast cancer // Radiother. Oncol. – 2000. – Vol. 55. – P. 205-216.
11. Wong F., Moravan V., Speers C. et al. Effect of timing of breast radiation therapy (RT) on local control in women with breast conserving surgery (BCS) and adjuvant chemotherapy // Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24 Annual San Antonio Breast Cancer Symp. - 2001. – Vol. 69. –N. 229.-P. 231.