

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОВЕДЕНИЕМ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ РУБЕЦ

В.В. Великая, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru*

В исследование включено 39 больных местнораспространенным раком молочной железы $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$, в период с 2007 по 2011 г. получивших комплексное лечение с использованием нео- и адьювантной химиотерапии, радикальной или санационной мастэктомии, нейтронной терапии на область послеоперационного рубца и дистанционной лучевой терапии на зоны регионарного лимфоттока. Переносимость нейтронной терапии на область послеоперационного рубца у всех 39 больных РМЖ была удовлетворительной. Показатели 4-летней общей и безрецидивной выживаемости составили – $86,2 \pm 6,8\%$ и $92,7 \pm 4,9\%$ соответственно.

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

MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER INCLUDING NEUTRON THERAPY DELIVERED TO THE POSTOPERATIVE CICATRIX

*V.V. Velikaya, L.I. Musabaeva, V.A. Lisin, V.E. Goldberg, N.O. Popova
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk*

12/1, Savinykh Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

From 2007 to 2011, 39 patients with locally advanced breast cancer ($T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$) received multimodality treatment including neo-and adjuvant chemotherapy, radical or segmented mastectomy, neutron therapy to the area of postoperative cicatrix and external beam radiotherapy to the areas of regional spread. Neutron therapy delivered to the area of postoperative cicatrix was well tolerated by all patients. The overall 4-year and relapse-free survival rates were $86,2 \pm 6,8\%$ and $92,7 \pm 4,9\%$, respectively

Key words: breast cancer, recurrence, neutron therapy, multimodality treatment.

Рак молочной железы (РМЖ) составляет 20,5 % в структуре онкологической заболеваемости женского населения России, занимая первое место. Удельный вес больных I–II стадий среди всех впервые выявленных случаев рака молочной железы равняется 60,3 %, III стадии – 26,1 %, IV стадии – 12,4 % [4]. В нашей стране частота местнораспространенного рака молочной железы (МР РМЖ) неуклонно снижается, однако ее уровень остается достаточно высоким, составляя 20–25 % [3].

Под МР РМЖ понимается распространение опухоли на кожу молочной железы, подлежащую грудную стенку, с метастазами в ипсилатеральные надключичные и аксиллярные лимфатические узлы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам, а также большая опухоль в маленькой молочной железе. По последней классификации TNM к местнораспространенному раку молочной железы относят РМЖ IIIa стадии, IIIb стадии, IIIc стадии и частично IIb стадии [12, 13]. Отечные

формы РМЖ составляют около 15 % в структуре данного заболевания и отличаются частым (до 30–40 % случаев) и массивным локорегионарным рецидивированием, которое обычно реализуется в ближайшие месяцы после радикальной мастэктомии. При первичном отечно-инфильтративном РМЖ пятилетняя выживаемость составляет около 45 %, число местных рецидивов достигает 80 % [5, 8]. Помимо этого, на частоту локорегионарных рецидивов влияют: мультицентричный или мультифокальный рост опухоли, высокая степень злокачественности, ангиолимфатическая инвазия и другие неблагоприятные факторы прогноза [2, 6, 12]. Средний срок появления рецидива при T_3 составляет $19,5 \pm 3,4$ мес, при T_4 – $16,9 \pm 2,2$ мес [5]. По нашим данным, средний срок появления местного рецидива у больных РМЖ $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ составил $28,8 \pm 4,8$ мес, в том числе при T_{3-4} – $17,9 \pm 3,5$ мес. Необходимо заметить, что у этих больных проводилось комбинированное лечение, включающее

химиотерапию и радикальную мастэктомию, без облучения зоны послеоперационного рубца [1].

Современные схемы комбинированной химиотерапии позволяют добиться выраженного клинического эффекта у 50–60 % больных диссеминированным РМЖ при средней продолжительности ремиссии 6–14 мес и медиане продолжительности жизни с момента лечения до 2 лет и более [13]. Однако химиотерапия практически не оказывает влияния на возникновение местных рецидивов РМЖ в области послеоперационного рубца.

Послеоперационная лучевая терапия в комплексном лечении МР РМЖ снижает риск возникновения локорегионарных рецидивов с 38 до 5 % [6, 11, 15]. Немаловажный фактор, определяющий частоту рецидивов РМЖ при этом методе лечения, – применяемый вид ионизирующего излучения. Дополнительное облучение области послеоперационного рубца проводится в основном на бетатронах или линейных ускорителях, генерирующих пучок быстрых электронов и тормозного излучения [14]. Нейтронная терапия, как плотноионизирующее излучение, более эффективна в сравнении с редкоионизирующим излучением, так как способствует гибели радиорезистентных опухолевых клеток в области ложа удаленной опухоли, в кровеносных, лимфатических сосудах, периневральных пространствах и тканевых щелях. В ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН» накоплен значительный опыт по применению быстрых нейтронов 6,3 МэВ в лечении больных с МР РМЖ (в предоперационном режиме) и местными рецидивами опухоли. В результате предоперационной нейтронной терапии МР РМЖ в суммарной очаговой дозе 38–40 Гр по изoeffекту была снижена частота местных рецидивов до 2 %. Кроме того, получены удовлетворительные результаты в условиях применения быстрых нейтронов 6,3 МэВ у больных резистентными формами местнораспространенных рецидивов РМЖ после ранее проведенного комбинированного лечения с предоперационной фотонной терапией крупными фракциями первичного РМЖ [7, 9].

Цель исследования – оценить эффективность комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$ с неблагоприятными клинико-морфологическими факторами прогноза в условиях применения нейтронной терапии на область послеоперационного рубца и мягких тканей передней грудной стенки.

Материал и методы

В исследование включено 39 больных РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$, в период с 2007 по 2011 г. получивших комплексное лечение с использованием нео- и адьювантной химиотерапии, радикальной или условно-радикальной мастэктомии, нейтронной терапии на область послеоперационного рубца и дистанционной лучевой терапии на зоны регионарного лимфоттока.

До начала лечения у всех больных имелся высокий риск развития рецидива опухоли: локорегионарная распространенность, отечные формы, мультицентричный рост, ангиолимфатическая инвазия, прорастание в дерму. У 6 (15 %) больных РМЖ стадия заболевания определялись как $T_2N_1M_0$, но имелись прогностически неблагоприятные факторы: большая опухоль в маленькой молочной железе, отечная форма опухоли, мультицентричный рост. У других 6 пациенток до начала комплексного лечения имелись отдаленные метастазы в кости, легкие (табл. 1).

Всем больным МР РМЖ была выполнена мастэктомию по Мадден (n=34), санационная мастэктомию (n=5). Химиотерапия в нео- и адьювантном режиме (6–8 курсов) проводилась по схеме CAF/FAС у 23 (59 %) пациенток. В 16 (41 %) случаях применялись иные схемы химиотерапии: адриамицин 50 мг/м² + таксотер 75 мг/м², адриамицин 50 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м², цисплатин мг/м² + навельбин 20–25 мг/м² в 1-й, 8-й дни; цисплатин мг/м² + гемзар 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни. Антиэстрогенная терапия проводилась с использованием тамоксифена либо ингибиторами ароматазы по показаниям.

Таблица 1

Характеристика больных местнораспространенным РМЖ

| Факторы прогноза | Кол-во больных |
|---|----------------|
| Локорегионарная распространенность первичной опухоли: p $T_{2-4}N_{0-3}M_0$ | 33 (85 %) |
| Метастатический РМЖ: p $T_{3-4}N_{0-3}M_1$ | 6 (15 %) |
| Отечные формы РМЖ | 21 (54 %) |
| Мультицентричный рост, инвазия лимфатических сосудов, прорастание в дерму | 27 (69 %) |
| Рецепторно-отрицательные опухоли (PЭ -, PП-) | 14 (36 %) |

После радикальной или санационной мастэктомии больным РМЖ на послеоперационный рубец

Таблица 2

Зависимость фотонэквивалентной дозы в легком (с учетом его гетерогенности) от разовой очаговой дозы и количества сеансов облучения у больных РМЖ при нейтронной терапии на область передней грудной стенки

| РОД (80 % изодоза, глубина 2–2,5 см) | Поглощенная доза быстрых нейтронов в легочной ткани за один сеанс облучения (70 % изодоза, глубина 4 см) | Кол-во сеансов нейтронной терапии | Суммарная ФЭД в легочной ткани на глубине 4 см |
|--|--|---|--|
| 1,6 Гр | 1,4 Гр | 3 | 16,5 изоГр |
| | | 4 | 22 изоГр |
| 1,76 Гр | 1,54 Гр | 3 | 20 изоГр |
| | | 4 | 27 изоГр |

назначали 3–4 сеанса нейтронной терапии. Лучевую терапию быстрыми нейтронами 6,3 МэВ проводили на циклотроне У-120 на базе НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете. Использовались 2 формирующих устройства размерами 8×6 см² и 10×10 см² (площадь облучения быстрыми нейтронами – 96–200 см²). Размеры полей облучения соответствовали длине послеоперационного рубца (от 10 см до 20 см) с включением окружающих тканей на расстоянии 5 см в разные стороны от рубца. Пучок быстрых нейтронов направлялся перпендикулярно к грудной стенке, РИП – 110 см. Расчет очаговой дозы проводился по 80 % изодозе (h = 2,0–2,5 см). Разовая очаговая доза составляла 1,4–1,76 Гр, (ОБЭ – 2,99–2,85), на кожу – 1,75–2,2 Гр. Суммарная очаговая доза составила 16,7–29,9 изоГр, на кожу – 25,6–41 изоГр. При РОД 1,6–1,76 Гр входная разовая доза быстрых нейтронов в легком на глубине 4 см от поверхности передней грудной стенки (начало легочной ткани у больных РМЖ после радикальной мастэктомии по данным КТ грудной клетки) составила 1,4–1,54 Гр. Был произведен расчет суммарной дозы быстрых нейтронов в фотонэквивалентную дозу (ФЭД) в легочной ткани (с учетом ее гетерогенности) на заданной глубине (табл. 2), с увеличением РОД быстрых нейтронов и количества сеансов нейтронной терапии увеличивается ФЭД на легкое. Суммарная ФЭД в легком (на глубине 4 см) составила 16,5–27 Гр, что находится в пределах толерантной дозы (30–40 Гр) для одного легкого. Далее с учетом высокого риска развития регионарного рецидива у 37 (95 %) больных РМЖ проводилась послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на зоны регионарного лимфоттока в СОД 44–46 Гр.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Общая переносимость нейтронной терапии на область послеоперационного рубца у всех 39 больных РМЖ T₂₋₄N₀₋₃M₀₋₁ с неблагоприятными факторами прогноза была вполне удовлетворительной. Лучевые реакции кожи были умеренными, не требовали дополнительного лечения. Лишь в 2 (5 %) случаях отмечался влажный эпидермит, что потребовало назначения магнитолазерной терапии по разработанной нами методике [10]. Лучевые пневмофиброзы были диагностированы спустя 4–6 мес после нейтронной терапии у 4 (10 %) больных. Риск развития пневмофиброзов был связан с наличием сопутствующей легочной патологии, условиями проведения нейтронной терапии, когда пучок быстрых нейтронов направлен строго перпендикулярно к грудной стенке, а также с площадью применяемых полей облучения. У 2 пациенток из этой подгруппы имелась исходная сопутствующая легочная патология в виде наличия диффузного пневмофиброза, у других 2 больных площадь облучения быстрыми нейтронами составила 200 см². Коррекция лучевых повреждений легочной ткани проводилась антибактериальными, гормональными препаратами с положительным эффектом.

Безрецидивная выживаемость больных МР РМЖ за 4-летний период наблюдения составила 92,7 ± 4,9 %. В 2 (5 %) случаях зафиксировано развитие местного рецидива в области послеоперационного рубца спустя 1 год после нейтронной терапии. Проведенный анализ показал, что у одной из двух пациенток была использована неболь-

шая разовая очаговая доза (РОД) 1,4 Гр, 3 сеанса нейтронной терапии, СОД составила 16,7 изоГр. Далее, с учетом отсутствия фиброза тканей при предыдущем облучении, пациентке на возникший местный рецидив РМЖ была проведена повторная нейтронная терапия, но уже меньшими по размерам полями облучения в СОД 29 изоГр. Острая лучевая реакция отсутствовала. У другой больной изначально имела вторичная отечно-инфильтративная форма РМЖ, рецидив возник также через год и носил местно-распространенный характер.

Отдаленные метастазы РМЖ до начала нейтронной терапии были диагностированы у 6 (15%) пациенток, через 2 года после комплексного лечения перед они возникли еще у 8 (20,5%) больных. Таким образом, 4-летняя безметастатическая выживаемость составила $54,0 \pm 9,5\%$, что связано с изначально обширным местным распространением РМЖ и наличием диссеминированных форм заболевания. В итоге уровень 4-летней общей выживаемости равнялся $86,2 \pm 6,8\%$.

Таким образом, первый опыт применения нейтронной терапии на область послеоперационного рубца в комплексном лечении больных РМЖ с высоким риском местного рецидива показал вполне удовлетворительную переносимость данного вида лечения. Проведенная системная химиотерапия в количестве 6–8 курсов сыграла большую роль в продлении жизни больным РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$. Показатели четырехлетней безрецидивной выживаемости больных РМЖ, получавших нейтронную терапию на область послеоперационного рубца, достигли $92,7 \pm 4,9\%$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великая В.В., Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Лисин В.А. Эффективность нейтронной и нейтронно-фотонной терапии в комплексном лечении местных рецидивов рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1 (25). С. 11–16.
2. Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. и др. Особенности рецидивирования рака молочной железы в послеоперационном рубце и вне его у больных с разным состоянием менструальной функции // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5 (35). С. 5–10.
3. Демидов С.М., Петкау В.В., Лан С.А. Результаты лечения больных местно-распространенным раком молочной железы // Профессиональные канцерогены и рак. 2008. № 11 (51). С. 98–102.
4. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 260 с.
5. Казатова Ю.Д. Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2005. 129 с.
6. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы // Практическая онкология. 2002. № 1. С. 45–51.
7. Нейтронная терапия злокачественных новообразований / Под ред. Л.И. Мусабаевой, В.А. Лисина. Томск: Изд-во НТЛ, 2008. 288 с.
8. Пак Д.Д., Сарибекян Э.К., Пономарев Р.С., Аблицова Н.В. Лечение отечных форм рака молочной железы // Российский онкологический журнал. 2003. № 5. С. 25–27.
9. 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.
10. Патент РФ № 2444386 от 10.03.12. Способ профилактики местного рецидива у больных местно-распространенным РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$ / Л.И. Мусабаева, В.В. Великая, Ж.А. Старцева, В.А. Лисин.
11. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В. Адювантное химиолучевое лечение рака молочной железы // Практическая онкология. 2008. Т. 9, № 1. С. 9–15.
12. Харченко В.П., Хмелевский Е.В., Чхиквадзе В.Д. и др. Особенности развития и факторы риска постмастэктомических местно-регионарных рецидивов рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55, № 4. С. 88–93.
13. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000. 391 с.
14. Overgaard M., Kvistgaard M.E., Thomsen M.S. Postoperative radiotherapy treatment of early breast cancer // Ugeskr. Laeger. 2007. Vol. 169 (36). P. 2993–2996.
15. 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, №. 229. P. 231.

Поступила 1.02.12