

УДК 618.19-006.6-036.65:615.849.12

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ 6,3 МЭВ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНЫМИ РЕЦИДИВАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

^{1,2}Великая В.В., ^{1,2}Старцева Ж.А., ^{1,2}Мусабаева Л.И.

¹ФГБНУ «Томский НИИ онкологии», Томск, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru;

²Национальный исследовательский томский политехнический университет, Томск

Проведена оценка эффективности терапии быстрыми нейтронами 6,3 МэВ у больных с местно-распространенными рецидивами рака молочной железы T2-4N0-2M0. Показатель шестилетней выживаемости пациенток без повторных признаков рецидива РМЖ после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии составил $92,2 \pm 5,7\%$ и был значимо выше, чем в контрольной группе (электронная терапия) – $51,5 \pm 9,1\%$ ($p = 0,0001$). Изучено влияние нейтронной терапии на нормальные ткани и различные критические органы у больных в зависимости от вклада быстрых нейтронов 6,3 МэВ в смешанное облучение. При вкладе быстрых нейтронов 50–53% – серьезных лучевых осложнений не отмечалось. Лучевые повреждения кожи и легочной ткани наблюдались преимущественно I–II степени, не ухудшая качество жизни больных.

Ключевые слова: рецидив рака молочной железы, нейтронная терапия, лучевые реакции и повреждения

LONG-TERM OUTCOMES AFTER TREATMENT WITH 6,3 MEV FAST NEUTRONS IN PATIENTS WITH LOCAL BREAST CANCER RECURRENCE

^{1,2}Velikaya V.V., ^{1,2}Startseva Z.A., ^{1,2}Musabaeva L.I.

¹Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru;

²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

Effectiveness of radiation therapy with 6,3 MeV fast neutrons was assessed in patients with locally advanced breast cancer recurrence (T2-4N0-2M0). The 6-year survival rate in patients with no evidence of re-recurrence of breast cancer, who received neutron and combined neutron-photon radiation therapy was significantly higher than that observed in the control group patients who received electron beam therapy ($92,2 \pm 5,7\%$ versus $51,5 \pm 9,1\%$, $p = 0,0001$). The effect of neutron therapy on normal tissues and various critical organs with respect to the contribution of 6,3 MeV fast neutrons to mixed-beam radiotherapy was studied. No severe radiation-induced complications were found with fast neutron contribution of 50–53%. Grade I–II radiation-induced damages to skin and pulmonary tissue were the most common adverse effects.

Keywords: breast cancer recurrence, neutron therapy, radiation-induced damage

Нейтронная терапия является одним из возможных путей преодоления возникшей радиорезистентности и позволяет повысить эффективность комплексного лечения больных ЗНО различных локализаций [2, 5, 6, 7, 8].

Впервые терапия быстрыми нейтронами 6,3 МэВ у больных с местными рецидивами РМЖ была применена в НИИ онкологии СО РАМН г. Томска. Пятилетняя выживаемость больных без повторных признаков рецидива РМЖ после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии составляла – $91,7 \pm 6,2\%$, а в контрольной группе (электронная терапия) – $51,5 \pm 9,1\%$ ($p = 0,0001$) [1].

При этом на полях облучения после нейтронно-фотонной терапии в СОД-60-65 изоГр, в 21% случаев у больных наблюдались отдаленные лучевые повреждения кожи и подкожной клетчатки, в 38% случаев – лучевые повреждения легких различной степени выраженности: I степень – 6 (13%) больных, II ст. – у 11 (23%) больных, у одной больной (2%) отмечена III степень лучевого повреждения легочной ткани (классификация RTOG/EORTC) [4].

Характер и клиническое проявление лучевых повреждений нормальных тканей в значительной мере обусловлены видом ионизирующего излучения, величиной поглощенной дозы ионизирующего излучения, распределением дозы в облучаемом объеме ткани. Поэтому, изучение влияния нейтронной терапии на нормальные ткани и различные критические органы у больных с местными рецидивами РМЖ является актуальной задачей настоящего исследования.

Цель исследования: представить результаты нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у больных с местными рецидивами РМЖ и изучить ее влияние на нормальные окружающие ткани в зависимости от вклада быстрых нейтронов в курсовую дозу смешанного облучения.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 105 больных с местными рецидивами РМЖ. *Исследуемая группа* – 60 больных с местно-распространенной формой рецидива РМЖ T₂₋₄N₀₋₂M₀, которым с 2007 по 2013 гг. проводилась нейтронная и нейтронно-фотонная терапия на циклотроне У-120.

До начала нейтронной терапии у 15 (25%) из 60 больных с местными рецидивами РМЖ имелась сопутствующая легочная патология в виде рентгенологически подтвержденного, диффузного пневмосклероза после ранее перенесенных воспалительных заболеваний легких и проведенной лучевой терапии в анамнезе по поводу лечения первичного РМЖ.

У 20 (33%) из 60 больных до начала нейтронной и нейтронно-фотонной терапии функция легких по данным спирографии была в норме.

В зависимости от распространенности местного рецидива РМЖ применяли от одного до четырех полей облучения, размерами: $6 \times 8 \text{ см}^2$ – $10 \times 10 \text{ см}^2$ (площадь облучения от 96 см^2 до 248 см^2). Пучок быстрых нейтронов направлялся перпендикулярно к грудной стенке, РИП – 110 см. Расчет очаговой дозы проводился по 80% изодозе ($h = 2,0$ – $2,5 \text{ см}$ от поверхности грудной стенки). Разовая очаговая доза (РОД) быстрых нейтронов составляла $1,6$ – $2,0 \text{ Гр}$ (ОБЭ – $2,91$ – $2,79$), на кожу – $2,0$ – $2,2 \text{ Гр}$ (ОБЭ – $2,79$ – $2,73$). Обязательным являлся расчет дозы на легкое в зоне облучения быстрыми нейтронами с учетом его гетерогенности. Так, при РОД – $1,6$ – $1,8 \text{ Гр}$, входная разовая доза быстрых нейтронов в легком на глубине 4 см от поверхности передней грудной стенки (по данным КТ ОГК при планировании) составляла $1,4$ – $1,54 \text{ Гр}$. Суммарная фотонэквивалентная доза (ФЭД) быстрых нейтронов в легочной ткани (с учетом ее гетерогенности) составила $16,5$ – 27 Гр , что находится в пределах толерантной дозы (30 – 40 Гр) для одного легкого.

Проводилось 3–5 сеансов нейтронной терапии с интервалом 48 и 72 часа. По разработанному способу лечения [3]: нейтронную терапию в суммарной очаговой дозе (СОД) – 30 – 40 изоГр получили 26 больных с местными рецидивами РМЖ и 34 пациентки – нейтронно-фотонную терапию в СОД – 50 – 60 изоГр . Показаниями к назначению смешанной нейтронно-фотонной терапии являлись: распространенность рецидивной опухоли, опухолевая инвазия подлежащей ткани. Однако, учитывая увеличение нагрузки на легочную ткань при нейтронно-фотонной терапии, величина СОД смешанного облучения была уменьшена с 65 изоГр до 50 – 60 изоГр . Вариабельность вклада быстрых нейтронов в суммарную очаговую дозу смешанного облучения составила 25% – 63% .

Контрольная группа – 45 пациенток (электронная терапия на область местного рецидива опухоли, РОД – $3,0 \text{ Гр}$, СОД – 60 изоГр).

Результаты исследования и их обсуждение

Общая переносимость нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у всех больных с местными рецидивами РМЖ была удовлетворительной. У 26 пациенток исследуемой группы при подведении 4–5 сеансов нейтронной терапии получена полная регрессия местного рецидива РМЖ. У 28 (82%) из 34 больных при сочетании с фотонным излучением наблюдалась полная и в 6 (18%) случаях – частичная регрессия опухоли. Процент полных регрессий рецидива РМЖ был выше при 40% – 63% вкладе быстрых нейтронов в курсовую дозу смешанного облучения (50 – 60 изоГр).

При величине РОД – $1,6$ – $1,8 \text{ Гр}$, 4-х сеансов нейтронной терапии, с вкладом быстрых

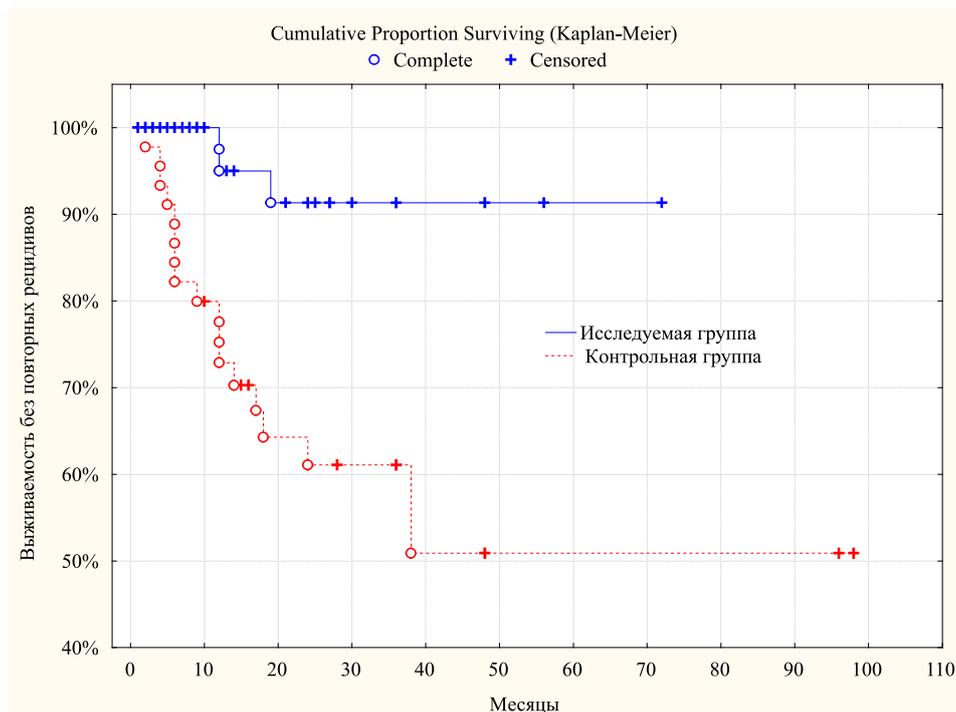
нейтронов в смешанное облучение – 50 – 53% и ДГТ стандартной дозы – $2,0 \text{ Гр}$ до общей суммарной дозы – 55 – 58 изоГр – серьезных лучевых осложнений на коже не наблюдалось. Однако, при проведении 5 сеансов нейтронной терапии с РОД – $1,8 \text{ Гр}$, когда вклад быстрых нейтронов $6,3 \text{ МэВ}$ в смешанное облучение составлял более 55% , а разовая очаговая доза ДГТ = $2,5$ – $3,0 \text{ Гр}$ – у больных наблюдались лучевые повреждения: фиброз кожи ($n = 1$), язва кожи ($n = 2$).

Локальные лучевые реакции и повреждения легочной ткани. После проведения 3–4-х сеансов нейтронной терапии у 5 (19%) из 26 больных с местными рецидивами РМЖ отмечались острые лучевые реакции легочной ткани в виде пневмонита, но отдаленных лучевых повреждений в виде пневмофиброзов не наблюдалось. При проведении смешанного облучения, когда к нейтронной терапии дополнительно применялась гамма-терапия, лучевые повреждения легочной ткани наблюдались у 8 (24%) из 34 больных в виде: пневмофиброза I степени – 3 (9%), II степени – 4 (12%), III степени – 1 (3%). Большую роль в развитии лучевых повреждений легких сыграл вклад быстрых нейтронов (больше 55%), а также достаточно большие разовые очаговые дозы гамма-терапии ($2,5$ – $3,0 \text{ Гр}$).

Коррекция лучевых повреждений легких проводилась антибактериальными, гормональными препаратами с положительным эффектом. Наличие локальных лучевых повреждений легочной ткани – пневмофиброзов, не повлияло на качество жизни данной категории больных.

В контрольной группе после электронной терапии – полная регрессия рецидива заболевания наблюдалась лишь у 27 (60%) из 45 больных местными рецидивами РМЖ. Лучевые реакции кожи были минимальными, а лучевых повреждений легочной ткани вовсе не отмечалось. Однако, нужно отметить, что и эффективность электронной терапии у больных с местными, радиорезистентными рецидивами РМЖ была незначительной.

Выживаемость без повторных рецидивов. У 26 больных исследуемой группы после курса нейтронной терапии возобновления рецидивной опухоли за шестилетний период наблюдения отмечено не было. Независимо от процента вклада быстрых нейтронов у всех 34 пациенток после нейтронно-фотонной терапии также не отмечалось развития повторных рецидивов РМЖ. Лишь у 3 (9%) из 34 больных возник краевой местный рецидив РМЖ вне зоны облучения. В контрольной группе после электронной терапии повторные местные рецидивы РМЖ в области облучения отмечены у 17 (38%) из 45 больных.



Выживаемость без повторных признаков рецидива РМЖ в исследуемой и контрольной группах

Как показано на рисунке, шестилетняя выживаемость больных без повторных признаков рецидива РМЖ после нейтронной и нейтронно-фотонной терапии составила $92,2 \pm 5,7\%$, в контрольной группе – $51,5 \pm 9,1\%$ ($p = 0,0001$).

Выводы

Таким образом, применение быстрых нейтронов 6,3 МэВ у больных с местнораспространенными рецидивами РМЖ нередко является единственным методом лечения. Шестилетняя выживаемость без повторного рецидива опухоли у больных с местными рецидивами РМЖ после проведения нейтронной и нейтронно-фотонной терапии значимо выше ($92,2 \pm 5,7\%$), чем в контрольной группе после электронной терапии – ($51,5 \pm 9,1\%$). Лучевые реакции и повреждения кожи и легочной ткани отмечались преимущественно I–II степени, не ухудшая качество жизни больных.

Список литературы

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. – С. 11–16.

2. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.А. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. Научно-исследовательский институт онкологии СО РАМН. – Томск, 2003. – 200 с.

3. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А. Способ лечения местных рецидивов рака молочной железы // Патент РФ № 2286818, 2006. Бюл. № 31.

4. Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Великая В.В. Лучевые реакции и повреждения нормальных тканей при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии рака молочной железы и рецидивов опухоли // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 36–41.

5. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Жогина Ж.А., Великая В.В. Нейтронная и нейтронно-фотонная терапия в лечении местнораспространенных форм рака молочной железы и местных рецидивов // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С. 45–46.

6. Мусабаева Л.И., Великая В.В., Жогина Ж.А., Лисин В.А. Способ профилактики местного рецидива у больных местнораспространенным раком молочной железы T2-4N1-3M0-1 с неблагоприятными прогностическими признаками // Патент РФ № 2444386, 2010. Бюл. № 7.

7. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Старцева Ж.А., Грибова О.В. и др. Нейтронная терапия на циклотроне U-120. К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 53–61.

8. Tuzikov S.A., Musabaeva L.I., Zhogina Zh.A. Breast plastics after preoperative neutron therapy in a breast cancer patient // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2002. – Т. 47, № 3. – С. 45–47.