

Т.П. Якимова,
І.М. Пономарьов

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Променевий патоморфоз раку грудної залози при різних ритмах променевої терапії

Radiation pathomorphism of breast cancer
at various rhythms of radiation therapy

Цель работы: Клинико-морфологическое обоснование различных способов лечения рака грудной железы (РГЖ) и ритмов лучевой терапии (ЛТ).

Материалы и методы: Изучена 5-летняя выживаемость и гистологические препараты удаленного РГЖ и регионарных лимфатических узлов у 430 больных. Учитывали степень лучевого повреждения опухоли на основании резидуального объема опухолевой ткани, состояния дистрофических изменений в клетках и пролиферативной активности опухоли по исследованию ее митотической активности.

Результаты: При локальном облучении РГЖ дистрофия опухолевых клеток была выраженной умеренно, хотя и более, чем при традиционном облучении мелкими фракциями ($1,66 \pm 0,33$ у. е.). Степень лучевого повреждения опухолей составляла $59,00 \pm 7,00$ у. е., а митотический индекс был наименьшим ($5,70 \pm 1,04$ %). Патологические митозы были наибольшими ($83,00 \pm 5,19$ %), что свидетельствует о лучевом поражении клеток на генетическом уровне и угнетении пролиферативных возможностей опухолей. Использование локального облучения опухолей при органосохраняющих операциях уменьшает отек грудной железы, степень лучевых реакций кожи в виде эритемы, гиперпигментации и эпидермитов разной степени тяжести по сравнению с классическим методом ЛТ мелкими фракциями и другими использованными нами методами.

Выводы: Наиболее эффективным является метод локального облучения опухоли и всей грудной железы до и после операции при выполнении органосохраняющих операций.

Ключевые слова: рак грудной железы, лучевая терапия, ритмы, модификация.

Objective: To perform clinical morphological substantiation of various techniques for breast cancer (BC) treatment and rhythms of radiation therapy (RT).

Material and Methods: Five-year survival and histological specimens of removed BC and regional lymph nodes from 430 patients were studied. The degree of radiation lesion of the tumor was considered based on the volume of the residual tumor tissue, the state of dystrophic changes in the cells and proliferative activity of the tumor according to the study of the tumor mitotic activity.

Results: At local irradiation of BC, degeneration of the tumor cells was moderate though more pronounced than at the traditional irradiation with small reactions (1.66 ± 0.33 conventional units). The degree of radiation lesion of the tumor was 59.0 ± 7.0 conventional units; mitotic index was the lowest (5.7 ± 1.04 %). Pathological mitoses were the most pronounced (83.0 ± 5.19 %) which suggested radiation lesion of the cells at a genetic level and inhibition of proliferative capabilities of the tumors. The use of local irradiation at organ-preserving surgery reduced breast edema, the degree of radiation reaction of the skin (erythema, hyperpigmentation, epidermitis of various degree) when compared with the traditional method of RT with small fractions and the other administered techniques.

Conclusion: Local irradiation of the tumor and the whole breast before and after the operation at organ preserving surgery appears to be a more effective technique.

Key words: breast cancer, radiation therapy, rhythms, modification.

Рак грудної залози (РГЗ) є найпоширенішою злоякісною пухлиною у жінок, на нього хворіє кожна четверта онкологічна пацієнтка. Частота цього захворювання має тенденцію до зростання, смертність від нього теж не зменшується. П'ятирічна виживаність складає 50–60 %, від поширеного процесу гине 90 % [1–4].

Незважаючи на зусилля онкологів своєчасно виявити захворювання, більшість хворих на РГЗ виявляє пухлини самостійно, частіше вже в поширених стадіях (T1–3N0–2M0–1) [5, 6].

В арсеналі лікувальних засобів при РГЗ використовують хірургічну, променеву, хемо- та гормонотерапію, в деяких випадках — імунотерапію. Саме променева терапія (ПТ) є невід'ємною частиною перед- та післяопераційного лікування при поширених стадіях про-

цесу. Разом з тим ефективність традиційних способів ПТ досягла межі, а за останні 30 років співвідношення тих, хто захворів, та тих, хто помер, залишається стабільним і дорівнює 2:1. Останнім часом темпи росту смертності стали прискорюватися, що можна пояснити зниженням сили захисно-приспосувальних систем організму у зв'язку з погіршенням екологічного стану промислово розвинених країн. Необхідність використання ПТ у передопераційному періоді доведена різними авторами [5–10]. Для підвищення ефективності ПТ запропоновані різні ритми та способи комбінованого лікування, які ще широко не застосовуються у лікувальних закладах [7, 9, 10]. Це опромінення грудної залози за методом суперфракціонування, використання малих сен-

сибілізувальних доз іонізуючої радіації (ІР) у схемі ПТ, а також метод локального опромінення пухлин перед операцією.

Метою даного дослідження є клініко-морфологічне обґрунтування різних способів лікування РГЗ та ритмів ПТ.

Методика дослідження

Клініко-морфологічне дослідження проведено у 430 хворих віком 24–76 років із РГЗ II–III стадій (Т2N0M0, Т1–2N1M0 — Т1–3N0–2M0), які отримали перед операцією різні ритми ПТ.

Традиційна променева терапія малими фракціями по 2 Гр на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ) із СОД на пухлину 50–55 Гр була отримана 185 пацієнтами (I група). При цьому на підпахвові ЛВ СОД складала 45–48 Гр, на парастернальні та надпідключичні — 38–40 Гр.

Друга група (59 осіб) одержала ПТ малими фракціями з модифікацією малими сенсibiliзуючими дозами ІР (0,1 Гр підводилися за 3 хвилини до основної РОД 1,9 Гр на пухлину та на підпахвові ЛВ). Сумарна осередкова доза була традиційною для класичного методу ПТ.

Третю групу склали 95 хворих на РГЗ, які одержали ПТ великими фракціями — по 5 Гр на пухлину та по 4 Гр на регіонарні ЛВ. Сумарна осередкова доза на пухлину становила 25 Гр, на лімфатичні підпахвові вузли — 20 Гр. Після операції парастернальні та надпідключичні ЛВ опромінювали дрібними фракціями за традиційною схемою.

Хворі IV групи (31 особа) одержали однократно ПТ суперфракціями: по 10 Гр на пухлину з подальшою операцією на наступний день. Після мастектомії за методом Пейті пацієнткам була проведена ПТ на регіонарні ЛВ по 2 Гр до сумарної дози на парастернальні ЛВ 38–40 Гр, як і на надпідключичні, а на підпахвові — 40–45 Гр.

П'яту групу склали 60 хворих, які одержали ПТ за новим, запропонованим нами методом локального опромінення РГЗ. Суть методу полягає в чергуванні локального опромінення пухлин у грудній залозі двома великими фракціями при РОД 5 Гр: протягом двох днів прямим полем розмірами 6 × 6 см з подальшим трикратним опромінюванням усієї грудної залози до СОД 25 Гр на пухлину та 15 Гр на всю грудну залозу. Підпахвові ЛВ опромінювали у звичайному режимі великого фракціонування. Другою особливістю розробленого нами нового методу було опромінювання всієї грудної залози після органозберігальної операції в обсязі розширеної квадрант-ектомії з одночасною лімфаденектомією за методом М. М. Блохіна (1987). Післяопераційне опромінювання проводили методом мультифракціонування. Однократну осередкову дозу 2 Гр дробили на дві — по 1 Гр через 4 години.

Для морфологічної характеристики променевого патоморфозу ми користувалися розробленими критеріями, представленими у праці [5] Т. П. Якимової та Н. М. Таран (1995).

Результати та їх обговорення

При морфологічному дослідженні РГЗ після ПТ встановлено, що у хворих переважно виявляли часточковий рак та його комбінацію з протоковим — 41,5 % (179 осіб). На другому за частотою місці був протоковий рак —

17,2 % (74). Рак іншої гістологічної структури виявляли в невеликій кількості. Тубулярну аденокарциному реєстрували у 5,4 % випадків (23 хворі), а медулярну карциному — у 4,4 % (19). Рак з метаплазією плоскоклітинного типу та колоїдний рак траплялися рідко — 1,6 % (7) та 1,4 % (6) відповідно. У 87 хворих (20,2 %) гістологічну структуру визначити було неможливо у зв'язку зі значною регресією пухлини. У 8,1 % (35 випадків) наставала повна регресія пухлини. Як можна побачити, РГЗ має помірний рівень радіочутливості, з огляду на що метою передопераційної ПТ має бути не стільки знищення пухлини, скільки пригнічення її біологічних властивостей для профілактики метастазування та імплантації в рані під час операції.

Порівняння показників, які ми обрали для характеристики променевого патоморфозу РГЗ [5], у хворих, які одержали різні види та ритми ПТ, показало досить варіабельну радіоуразуваність пухлин. Так, при ПТ дрібними фракціями повну регресію пухлин зареєстрували у 19,02 %, а виражений, третій ступінь ушкодження новоутвору, коли залишаються одиничні гнізда пухлинних клітин, визначено у 44,5 % хворих. Але слід зазначити, що ступінь променевого ушкодження пухлин коливається в широких межах навіть при одній гістоструктурі, що пов'язано зі ступенем їх диференціації та біологічними властивостями. Найбільш радіочутливою є медулярна карцинома, при якій розвиваються найбільш виражені дистрофічні зміни в клітинах ($2,33 \pm 0,83$ ум. од.) та мітотичний індекс стає низьким ($4,67 \pm 0,92$ %). Найменш радіочутливими є колоїдний та часточковий рак. Дистрофічні зміни в клітинах пухлин при колоїдній карциномі були мізерними ($0,16 \pm 0,08$ ум. од.) В лобулярній карциномі ступінь дистрофії пухлинних клітин дорівнював лише $0,83 \pm 0,17$ ум. од. У середньому ступінь дистрофічних змін в клітинах після ПТ РГЗ дрібними фракціями дорівнював $1,42 \pm 0,22$ ум. од., тобто був слабким. Ступінь променевого ушкодження тканини самої пухлини помірний — $55,75 \pm 5,25$ %. Мітотична активність пухлин у середньому залишалася помірно високою і складала $9,85 \pm 1,15$ %.

Після ПТ РГЗ дрібними фракціями, модифікованими малими сенсibiliзувальними дозами ІР, дистрофічні зміни в пухлинних клітинах стали більш вираженими і середній показник ступеня дистрофії дещо підвищився до $1,55 \pm 0,19$ ум. од., хоча ступінь променевого ушкодження тканини пухлин залишався на тому ж рівні — $54,75 \pm 3,00$ %. Мітотична активність пухлин була пригніченою, а мітотичний індекс дещо знизився ($8,83 \pm 2,04$ %). Зросла кількість патологічних мітозів до $73,78 \pm 4,12$ % проти $68,00 \pm 4,57$ %, що свідчить про ушкодження генетичного апарату пухлинних клітин, які загинуть.

Стромальні імунні реакції після ПТ модифікованим методом залишилися незмінними ($1,78 \pm 0,07$ ум. од. проти $1,75 \pm 0,18$ ум. од.), а вираженість реакцій у ЛВ зросла значуще, до $2,50 \pm 0,43$ ум. од. проти $1,54 \pm 0,17$ ум. од., що свідчить про стимуляцію захисних реакцій у ЛВ. При порівнянні ефективності ПТ традиційним методом та його модифікації малими сенсibiliзувальними дозами радіації виявлено, що запропонований нами метод збільшує безрецидивний період на 5,4 міс. ($35,77$ міс. проти $30,31$ міс.) та досить значно підвищує понад п'ятирічну виживаність до $72,0$ % проти $53,6$ %, простеженої при традиційному методі лікування дрібними фракціями ПТ.

Використання ПТ у ритмі великого фракціонування в передопераційному періоді хоча і не спричиняє значного ушкодження пухлин на тканинному рівні ($66,25 \pm 4,47$ % і тільки у 20 % хворих, в основному ж спостерігалися помірні ушкодження — $40,25 \pm 4,37$ %), втім дистрофічні зміни ракових клітин в однієї третини хворих виражені та складають майже 3 ум. од. ($2,58 \pm 0,36$ %). Мітотична активність при цьому виді ПТ була на рівні 2-ї групи. Стромальні імунні реакції були вираженими та представлені густою лімфоїдною інфільтрацією строми у $40,5$ % пацієнтів, тоді як при дрібному фракціонуванні дози такі реакції реєструвалися лише у 14 %. Безрецидивний період у осіб, пролікованих великими фракціями ПТ, був дещо меншим, ніж при лікуванні дрібними фракціями ($29,75$ міс.), але

п'ятирічний рубіж у стані відносного здоров'я пережили $81,82$ % пацієнтів.

При ПТ методом суперфракціонування в передопераційному періоді суттєвих змін у променевому патоморфозі на тканинному рівні не відбулося. Регресія пухлин була незначною у $41,75 \pm 7,75$ %, значно виражена дистрофія — у $2,40 \pm 0,19$ %. Мітотичний індекс у хворих був нижчим, ніж у попередній групі ($7,0 \pm 1,5$ %), також збільшилася кількість патологічних мітозів ($75,94 \pm 6,02$ %). Показник п'ятирічної виживаності у стані клінічного одужання при цьому способі ПТ на 15 % вищий ($68,75$ %), ніж при використанні класичного методу, але нижчий, ніж при модифікованому малими дозами радіації методі, і значно нижчий, ніж при великому фракціонуванні дози.

При локальному опромінюванні РГЗ дистрофія пухлинних клітин була помірно вираженою, хоча й більшою, ніж при традиційному опромінюванні дрібними фракціями ($1,66 \pm 0,33$ ум. од.). Ступінь променевого ушкодження пухлин складав $59,00 \pm 7,00$ ум. од., мітотичний індекс був найменший ($5,70 \pm 1,04$ %). Патологічні мітози були найбільшими ($83,00 \pm 5,19$ %), що свідчить про променеве ураження клітин на генетичному рівні і пригнічення проліферативних можливостей пухлин. Використання локального опромінення пухлин при органозберігальних операціях зменшує набряк грудної залози, ступінь променевих реакцій шкіри у вигляді еритеми, гіперпігментації та епідермітів різного ступеня тяжкості й одночасно ступінь ушкодження пухлини значніше, ніж це спостерігається при класичному методі ПТ дрібними фракціями та при інших застосованих нами методах.

Ефективність лікування при ПТ запропонованим нами методом локального опромінювання підтверджується клінічними спостереженнями впродовж 5 років та складає $82,2$ %, що свідчить про виживаність хворих на РГЗ у стані клінічного одужання.

ВИСНОВКИ

1. Променева терапія РГЗ класичним методом дрібного фракціонування приводить до

повної регресії пухлини лише в 19,02 % випадків, а у 44,5 % пацієнтів реєструється значне ушкодження пухлин, що дозволяє виконувати операцію в умовах абластики і забезпечує 5-річну виживаність у 53,6 % хворих.

2. При ускладнених формах РГЗ використання методу дрібного фракціонування, модифікованого сенсibiliзувальними дозами радіації, підвищує радіочутливість пухлин та кількість хворих у стані одужання — 72,0 %, тобто на 18,4 %.

3. Променева терапія РГЗ великими фракціями у передопераційному періоді підвищує ефективність лікування порівняно з ПТ дрібними фракціями за рахунок дистрофії клітин на 28,2 %.

4. Використання ПТ РГЗ у ритмі суперфракціонування значно пригнічує проліферативну активність пухлин та поліпшує результати класичного методу на 15% і може бути альтернативою, оскільки має значний економічний ефект та зменшує перебування хворих в лікарні на 4–27 днів.

5. При виконанні органозберігальної операції ми пропонуємо новий, розроблений нами метод локального опромінювання пухлини грудної залози, який найбільше пригнічує проліферативну активність пухлин і є ефективним, запобігає локальним рецидивам та підвищує 5-річну виживаність до 82,2 %.

Література

1. Заридзе Д. // *Вопр. онкол.* — 2003. — № 4–5. — С. 489–495.
2. Дарьялова С.Л., Бойко С.Л., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 48–55.
3. Семглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. *Опухоли молочной железы (лечение и профилактика)*. — Алматы, 2001. — 345 с.
4. Шалимов С.О., Федоренко З.П., Гулак Л.О. // *Онкол.* — 2002. — № 2–3. — С.91–95.
5. Якимова Т.П., Таран Н.М. // *УРЖ.* — 1995. — № 3. — С. 223–227.
6. Якимова Т.П., Пономарьов І.М., Кононенко О.К. // *УРЖ.* — 2001. — Т.ІХ, вип.3. — С. 287–291.
7. Жовмир В.К., Макидон В.А. *Интенсивное предоперационное лечение рака молочной железы при выполнении экономных операций // Тез.докл. II съезда онкологов стран СНГ: Онкология-2000 (Киев, 23–26 мая 2000 г.)* — К., 2000. — Реф. № 865.
8. Пономарьов І.М. // *УРЖ.* — 1999. — Т. VII, вип. 1. — С. 66–67.
9. Пономарев И.Н. *Использование однократного предоперационного облучения при радикальном хирургическом лечении начальных стадий рака грудной железы // Тез.докл. II съезда онкологов стран СНГ: Онкология-2000 (Киев, 23–26 мая 2000 г.)* — К., 2000. — Реф. № 865.

10. Cowen D., Houvenaeghel G., Bardou V. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47, № 2. — P. 305–312.

Надходження до редакції 09.12.2005.

Прийнято 12.12.2005.

Адреса для листування:

Пономарьов Ігор Миколайович,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна