

ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В работе дается краткий обзор методам дистанционной лучевой терапии рака молочной железы и анализ результатов изучения морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы при их применении. Оригинальное исследование проведено у 47 женщин, страдающих раком молочной железы, до и в течение недели после окончания курса лечения на аппаратах дистанционной гамматерапии «АГАТ-Р» и «АГАТ-С» при суммарной дозе 44–46 Грэй. Установлено снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, подтвержденное нарастанием тахикардии и снижением вариабельности сердечного ритма. Клинически значимыми являются поражения перикарда. Определена возможность предупреждения неблагоприятного эффекта дистанционной лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре злокачественных опухолей занимает третье место после рака легкого и рака желудка и составляет 10% от всей онкологической заболеваемости людей. В мире РМЖ ежегодно заболевает около миллиона женщин. В структуре онкологической заболеваемости Европы, США и России РМЖ составляет 20-30%, частота заболевания возрастает ежегодно на 1-2% [4, 3, 5, 8, 14]. В структуре смертности от злокачественных опухолей РМЖ занимает шестое место (6%), являясь наиболее частой причиной смерти от рака среди женщин. Смертность от РМЖ в большинстве стран довольно стабильна, за исключением Японии, где она возрастает. Смертность от РМЖ продолжает расти и в нашей стране [3, 6, 7, 15]. При локализованных опухолях 5-летняя выживаемость достигает 90%, при вовлечении подмышечных лимфатических узлов – 68%, при наличии отдаленных метастазов – 18% [4, 9].

Рак молочной железы – болезнь женщин преимущественно среднего и пожилого возраста [2]. Больные РМЖ отличаются от здоровых женщин того же возраста и физиологического периода определенными фоновыми признаками, которые во много раз реже или вовсе не встречаются у женщин нормальных популяций [2, 13].

Проблема лечения развитых и распространенных форм РМЖ, в общем оставаясь далекой от разрешения, в последнее время значительно продвинулась вперед, благодаря применению лучевых и оперативных местно-регионарных воздействий в комплексе с различными сочетаниями цитостатических и гормональных препаратов разнонаправленного действия, взаимно усиливающих друг друга.

Лечением онкологических больных занимаются взаимодействующие между собой врачи трех специальностей – онколог, хирург и специалист по лучевой терапии. Роль каждого из

них совершенствуется по мере появления новых противоопухолевых средств и все большей популярности комбинированного лечения.

Определение тактики противоопухолевого лечения начинается со сбора необходимой информации: определяется гистологический диагноз, стадия заболевания. Гистологическая верификация диагноза онкологического заболевания и определения типа опухоли – это исходные моменты для разработки плана обследования и лечения. Определение подтипа опухоли по ее гистохимическим и иммуногистохимическим свойствам обеспечивает более высокий уровень дифференциальной диагностики, который способствует правильному лечению.

Практическая необходимость в стандартизации лечебных мероприятий, а также учета и сравнения результатов лечения привела к многочисленным попыткам стандартизировать как опухолевый процесс, так и лечебные мероприятия. Стадией заболевания определяется не только выбор метода лечения, но и прогноз, что позволяет свести к минимуму неизбежные осложнения. Важность проблемы стала поводом для попыток разработать единые международные критерии стадий заболевания.

Стадия заболевания отражает характер первичной опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов. Чаще всего используют классификацию по системе TNM, разработанную Международным союзом борьбы с раком и Американской объединенной комиссией по злокачественным новообразованиям. В основе этой классификации лежит анатомический принцип. Учитываются размеры первичной опухоли (T1-4), поражение регионарных лимфатических узлов (N0 – лимфатические узлы не поражены, N1 – лимфатические узлы поражены), наличие отдаленных метастазов (M0 – метастазы отсутствуют, M1 – метастазы имеются). Определенные сочетания индексов TNM со-

ставляют стадию заболевания, которую обозначают римскими цифрами от I до IV.

Вопросы переносимости специальных методов лечения РМЖ привлекают внимание не только врачей-онкологов, но и врачей смежных специальностей: терапевтов, кардиологов, анестезиологов и др. Лица, не имеющие сопутствующей патологии, любую стадию онкологического заболевания переносят легче тех, кто ослаблен другими заболеваниями. От функциональных резервов зависит, насколько успешно организм будет выдерживать нагрузки, связанные с самим злокачественным заболеванием и его лечением. Нет ни достоверных тестов, ни критериев, по которым можно судить о подлинных взаимоотношениях между растущей раковой опухолью и организмом, некоторые особенности жизнедеятельности макроорганизма существенно отражаются на прогнозе [1, 2, 12].

Для лечения РМЖ в настоящее время применяется противоопухолевая терапия, включающая в себя хирургический, лучевой, химиотерапевтический и гормональный компоненты [2, 11, 12]. При использовании двух принципиально разных компонентов лечение обозначается как комбинированное, комплексным лечением принято называть такой способ лечения, при котором у одного больного применяют все существующие методы противоопухолевой терапии [1, 2]. Типичным примером использования комплексного метода лечения в онкологии является лечение рака молочной железы, когда на первом этапе специального лечения используется дистанционная лучевая терапия, на втором этапе – хирургическое лечение, на третьем этапе несколько курсов (обычно 6) химиотерапии на фоне постоянного приема гормональных препаратов.

В литературе имеются сведения о неблагоприятном воздействии методов противоопухолевой терапии на различные органы и системы организма, в том числе и на сердечно-сосудистую, однако они отрывочны, не вполне конкретны [1, 2, 11, 12]. Это послужило причиной изучения нами особенностей изменения состояния сердечно-сосудистой системы больных на каждом этапе комбинированной и комплексной противоопухолевой терапии РМЖ, в том числе и при использовании дистанционной лучевой терапии.

Как и хирургическое вмешательство, облучение относится к методам местного воздействия на опухоль. В основе лучевого воздействия на опухоль лежит различие в радиочувствительности между клетками опухоли и окружающих тка-

ней. В идеале облучение должно разрушать только опухолевые клетки. На практике обычно довольствуются тем, чтобы лучевое повреждение окружающих опухоль тканей не было слишком тяжелым и необратимым и по возможности не затрагивало жизненно важных органов.

Для лечения солидных опухолей чаще всего применяется рентгеновское и гамма-излучение. Рентгеновским называют электромагнитное (фотонное) излучение, испускаемое в результате внутриатомного перехода электронов с одного уровня на другой, либо изменения кинетической энергии при торможении электронов. Для его получения используют приборы типа линейного ускорителя. Гамма-излучение тоже является электромагнитным излучением, но возникает оно при распаде радиоактивных изотопов, обычно кобальт 60, Цезий 137, радий 226. По своим физическим свойствам и биологическому воздействию гамма-излучение ничем не отличается от рентгеновского, однако линейные ускорители шире используются в медицине и дают более сфокусированный пучок с меньшей полутенью.

При дистанционной лучевой терапии источник ионизирующего облучения располагается вне тела больного, при контактной лучевой терапии источником излучения служат капсулы с радиоактивным изотопом, помещаемые непосредственно в ткань опухоли или рядом с ней [12].

Принцип лучевой терапии заключается в подведении к тканям энергии, которая в итоге повреждает биологические структуры. Поглощенная доза излучения измеряется в грях (Гр), 1 Гр соответствует поглощению 1 Джоуля энергии килограммом ткани. Ранее использовалась другая единица – рад, эквивалентная 0,01 Гр (1 Гр – 100 рад). Одна и та же доза излучения уничтожает постоянную долю клеток, но не одинаковое их число. При высоких дозах зависимость доли выживших клеток от дозы описывается экспоненциальной функцией и в полулогарифмических координатах имеет вид прямой линии. При низких дозах кривая выживания носит криволинейный характер, что по всей вероятности, обусловлено репарацией поврежденных клеток.

Главная внутриклеточная мишень ионизирующего облучения – ДНК. Под действием излучения образуются свободные радикалы (в частности кислородные), которые повреждают внутриклеточные структуры, особенно ДНК. Разрыв обеих ее цепей считается критическим повреждением, ведущим клетку к гибели. Ги-

бель может наступить в течение ближайших часов или только после очередного митоза – это явление известно как митотическая гибель. В обоих случаях происходит запуск апоптоза (запрограммированной гибели) как опухолевых, так и нормальных клеток. Апоптоз – это генетически детерминированный процесс, который включает активацию эндонуклеаз, фрагментацию ДНК, конденсацию хроматина и нарушение целостности клеточных мембран. Главный регулятор апоптоза – ген-супрессор опухолевого роста TP53, корректирующий белок p53. В значительной доле злокачественных опухолей имеются мутации (в том числе делеции) гена TP 53, в результате которых облученные опухолевые клетки утрачивают способность к апоптозу. Клетки, избежавшие апоптоза, могут погибнуть в результате некроза, при котором клеточная мембрана разрушается раньше, чем ДНК [12].

Быстро обновляющиеся нормальные ткани, в частности, слизистая кишечника, костный мозг и эпидермис, особенно чувствительны к ионизирующему излучению. Лучевое повреждение этих тканей проявляется быстро. Напротив, в медленно обновляющихся тканях лучевое повреждение развивается гораздо позже, а иногда только после дополнительного болезнетворного воздействия [9, 10, 12].

Радиочувствительность как опухолевой, так и нормальной ткани отчасти зависит от деятельности механизмов репарации. Клетки нормальных тканей обычно восстанавливаются полностью через 4-6 часов после облучения. Кроме того, на радиочувствительность влияет концентрация кислорода в тканях, от которой зависит вызванное облучением образование свободных радикалов и их концентрация. В состоянии гипоксии ткани относительно устойчивы к облучению: для гибели клеток при этом требуется в 2-3 раза большая доза облуче-

ния. Поэтому скудно васкуляризованные центральные области крупных опухолей плохо поддаются лучевой терапии. Дозы облучения, переносимые нормальными тканями с приемлемой частотой поздних осложнений (т. е. не более чем у 5% больных в течение 5 лет после завершения лучевой терапии) [12].

Несмотря на то, что количество пациентов, подвергающихся дистанционному лучевому воздействию на область сердца при лечении злокачественных опухолей органов грудной клетки, велико, повреждения сердца вследствие радиационного воздействия изучены также недостаточно. Это связано с тем, что такие пациенты наблюдаются онкологами и радиологами, которые диагностируют только кардиальные осложнения лучевой терапии с выраженной клинической симптоматикой. Основное количество таких осложнений составляют острые постлучевые перикардиты. Изменения сердечно-сосудистой системы, происходящие под воздействием радиации у больных раком молочной железы и имеющие минимальные клинические проявления, мало изучены.

Длительное время считалось, что сердце относится к наиболее радиорезистентным органам. Однако клинические наблюдения за пациентами, получавшими дистанционную лучевую терапию по поводу злокачественных опухолей органов средостения, рака легкого, рака молочной железы, лимфогранулематоза, выявили, что сердце может подвергаться значительным лучевым поражениям [1, 2, 8, 10].

Облучение вызывает как немедленное, так и развивающееся постепенно и длительно поражение различных структур сердца. Считается, что чаще всего страдает перикард, реже наблюдается патология миокарда, эндокарда, папиллярных мышц, последнее место по частоте поражения занимают клапаны и коронарные артерии.

В этой связи целью исследования, проведенного нами, явилось изучение морфо-функциональных особенностей сердца и состояния центральной гемодинамики у больных раком молочной железы до и после окончания курса дистанционной лучевой терапии, а также на последующих этапах комплексного лечения основного заболевания.

Материалы и методы исследования

Методом электрокардиографии (ЭКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ, ритмокардиографии, доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) обследовано 47 женщин в возрасте от 34 до 67

Таблица

Ткань	Доза, греЙ	Осложнения
Головной мозг	60	Некроз
Спинальный мозг	45	Миелопатии
Сердце	45	Перикардит, повреждение миокарда
Кишечник	45	Стеноз, перфорация
Печень	30	Гепатит, тромбоз печеночных вен
Легкое	20	Пневмонит, пневмосклероз
Почка	20	Нефропатия
Костный мозг	2,5	Аплазия
Яичник	2	Бесплодие
Яичко	1	Бесплодие

лет ($44, 5 \pm 1, 08$) с диагнозом: рак молочной железы. Распространенность опухолевого процесса была следующая: стадия II В – 23 больных, стадия IIIА - 19, стадия III В – 5 человек.

Запись электрокардиограммы осуществлялась в 12 стандартных отведениях на аппарате «Schiller», холтеровское мониторирование ЭКГ – на аппарате «Икар ИН-22», кардиоинтервалография – на аппарате «Кардиотехника – 4000», ДЭхоКГ – на аппарате «Diasonics». В соответствии с «Протоколом ведения больных Сердечная недостаточность» оценивалась структура миокарда по размерам полостей сердца, толщине стенок левого желудочка, величине индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), который рассчитывался по скорректированной формуле ASE; в качестве критериев гипертрофии ЛЖ использовались данные фрамингемского исследования; систолическая функция левого желудочка оценивалась по величине фракции выброса в% (ФВ). Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась в режиме импульсной ДЭхоКГ, рассчитывались общепринятые показатели трансмитрального кровотока: пиковая скорость раннего (Е, см/сек) и позднего ((А, см/сек) диастолического наполнения, а также соотношение Е/А, время изоволюметрического расслабления (IVRT мсек).

Согласно общепринятым рекомендациям выделялось три типа нарушений диастолической функции ЛЖ: тип с нарушенным расслаблением, псевдонормальный и рестриктивный типы.

Вегетативный статус изучали по анализу мониторинга вариабельности ритма сердца в течение суток. Проводили временной и частотный анализ записей R-R интервалов с расчетом ЧСС ср – среднестатистической частоты сокращений сердца (уд/мин), SDNN – среднеквадратичного отклонения длительности RR-интервалов (мсек).

Кроме указанных методов исследования использовался также стандартный опрос для выявления симптомов артериальной гипертонии, стенокардии напряжения, инфаркта миокарда, сахарного диабета в анамнезе, трехкратное измерение АД по стандартной «офисной» методике, физикальное обследование. Выявляемые симптомы нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы подвергались медикаментозной коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторами, препаратами янтарной кислоты.

При анализе материала рассчитывались средние величины (М), их стандартные ошибки (т), стандартные отклонения (SD) и дове-

рительный 95% интервал. Полученные результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики.

Результаты исследования

Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы до начала лучевой терапии была выявлена у 21 больных: 2 пациентки имели ревматизм в неактивной фазе с признаками порока митрального клапана, не осложненного сердечной недостаточностью, 16 пациенток – артериальную гипертонию 1-2 степени, 1-2 стадии с низкой и средней степенью риска развития мозгового инсульта и инфаркта миокарда, у 3-х больных имелся метаболический синдром с нарушением жирового, углеводного обмена и артериальной гипертонией, выявлено по 1 случаю доброкачественной гипербилирубинемии, мочекаменной болезни и феномена WPW.

После окончания курса дистанционной лучевой терапии 27 больных предъявляли жалобы на общую слабость. Ощущение нехватки воздуха при физической нагрузке (подъем на второй-третий этаж лестницы) отмечали 18 больных (38, 3%), ощущение сердцебиения – 32 (68,0%), сухой кашель без других признаков поражения органов дыхания – 5 (10,6%), боль в левой половине грудной клетки отмечали 4 пациентки (8,5%).

Признаки гипертрофии ЛЖ до начала лечения были выявлены у 26 пациенток: в среднем ИММЛЖ до лечения составил $131,87 \pm 6,49$; после лечения данный показатель достоверно снизился до $116,68 \pm 3,00$ г/м², ($P > 0,05$).

Показатель систолической функции левого желудочка (ФВ) до начала лечения составил $65,1 \pm 0,56\%$, после окончания лечения – ФВ – $63,02 \pm 1,15$; $P > 0,05$. Выраженное снижение ФВ к моменту окончания ДЛТ отмечено у 8 больных (от 8,2 до 30,7%), у пациентки со снижением ФВ на 30,7% был диагностирован постлучевой перикардит.

У 7 пациенток отмечен рост показателя ФВ после окончания курса ДЛТ в пределах от 10,5% до 18,0%, что может быть связано с назначением медикаментозной терапии ингибиторами АПФ (эналаприл) в дозе 5-10 мг/сут. по поводу сопутствующей артериальной гипертонии, ранее этой группой препаратов не лечившихся.

До лечения диастолическая дисфункция миокарда по гипертрофическому типу определялась у 18 пациенток, средняя величина Е/А составила $1,09 \pm 0,23$, среднее время изоволюметрического расслабления (IVRT) – $110,5 \pm 2,32$

мсек, после лечения величина показателя E/A недостоверно уменьшилась: $0,98 \pm 0,056$, $P > 0,05$; недостоверно уменьшилось IVRT до $107,75 \pm 2,29$, $P > 0,05$, что, вероятно, отражает тенденцию ухудшения диастолической функции миокарда.

Вариабельность сердечного ритма до лечения в среднем соответствовала нормальным значениям: SDNN средний – $141,0 \pm 5,69$ мсек (в норме 141 ± 39 ; Стандарты измерения Рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии). После лечения данный показатель снизился до $121,5 \pm 5,95$, $P < 0,05$, что свидетельствует о снижении вариабельности сердечного ритма после курса ДЛТ.

При сравнении результатов стандартной ЭКГ у 9 больных (19,15%) после операции появились изменения фазы реполяризации в виде сглаженности или инверсии зубца Т в грудных отведениях, недостоверно возросла амплитуда интервала PR с $165,58 \pm 5,27$ до лечения до $170,64 \pm 5,74$ после лечения, $P > 0,05$, отмечалось также недостоверное увеличение продолжительности интервала QT с $383,18 \pm 7,77$ до $385,4 \pm 12,5$, $P > 0,05$.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ свидетельствовали о нарастании тахикардии. Так, среднесуточная частота сердечных сокращений до начала лечения составила $74,0 \pm 0,59$ уд/мин, после лечения ЧСС возросла до $80,6 \pm 1,62$ уд/мин, $P < 0,05$.

У 5-и пациенток были выявлены нарушения сердечного ритма в виде редкой суправентрикулярной экстрасистолии (не более 20 экстрасис-

тол за сутки) и редкой желудочковой экстрасистолии (не более 17 экстрасистол за сутки), у 1 больной появилась частая желудочковая экстрасистолия (3058 ЭС за 14 часов, т. е. 218 в час).

Были выявлены и другие клинически значимые проявления неблагоприятного воздействия ДЛТ на сердечно-сосудистую систему: у 4 больных (8, 5%) выявлены признаки постлучевого перикардита. Кроме того, был выявлен 1 случай постлучевого эзофагита.

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования можно сделать следующие выводы:

1. В процессе воздействия дистанционной лучевой терапии на область грудной клетки при раке молочной железы снижаются адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы, что подтверждается достоверным нарастанием тахикардии и снижением вариабельности сердечного ритма. Клинически это проявляется появлением жалоб на сердцебиение, ощущение нехватки воздуха, сухого кашля, боли в грудной клетке.

2. Воздействие ДЛТ незначительно ухудшает диастолическую и систолическую функцию левого желудочка.

3. Основными клинически значимыми проявлениями неблагоприятного воздействия ДЛТ на сердечно-сосудистую систему при лечении рака молочной железы являются поражения перикарда.

4. Медикаментозная терапия ингибиторами АПФ может предупредить возможные неблагоприятные воздействия лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему.

Список использованной литературы:

1. Демидов В. П., Островцев Л. Д., Волкова М. А. и др. Рак молочной железы -В кн.: «Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей» (под ред. В. И. Чиссова) – М., Медицина, 1989. – С. 207-234.
2. Дымарский Л. Ю. Рак молочной железы, М., 1980 – 192 с.
3. Заридзе Д. Г. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы // Вопр. онкол. – 2002 – Т. 48 -№3 – С. 489-495.
4. Нелюбина Л. Диагностика и скрининг рака молочной железы // Врач-2003 -№10-С. 38-41.
5. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Заболеваемость новообразованиями и смертность от них населения СНГ в 1998 г. – М. ; РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2000 – 270 с.
6. Ушакова Т. Н., Ревич Б. А., Аксель Е. М. и др. Стойкие хлорорганические соединения как фактор риска развития рака молочной железы // Вопр. онкол. – 2002 – Т. 48 – №3 – С. 292-300.
7. Хмелевский Е. В. Лучевая терапия рецидивов рака молочной железы // Вопр. онкол. – 2004 – Т. 4 – №2 – С. 167-171.
8. Deutch M., Parsons J., Mittal B. Radiation therapy of local regional recurrent breast carcinoma // int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1986. – Vol. 12. – P. 2061-2067.
9. Halverson K., Perek S. A., Kuske R. et al. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management // int. J. Radiat. Oncol. Biol/ Phys. – 1991 – Vol. 19 – P. 851-857.
10. Hardenbergh P.H., Munley M.T., Bentel G.C. et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: pre liminary results // int. J. Radiat. Oncol. Biol / Phys. = 2001. = V.15 = P. 1023-1028.
11. Marrie E. Wood, Paul. A. Bunn Hematology/onkology secrets. М.: Бином. – 2001.
12. Harrison s principles of internal medicine, под ред. Fauci A. S., Braunwald E. et al. – М.: Практика. – 2002.
13. Kristensen V. N., Harada N., Kristensen T. et al. Генетический полиморфизм и вариабельность метаболизма стероидных гормонов: связь с риском развития рака молочной железы // Вопр. онкол.– 2001.– №2.– С. 156-159.
14. Parkin D. Cancer incidence in Five Continents// IARC Sci. Pub.– №14 - Lyon: IARC, 1997. – 610 p.
15. Young J. L., Persy C. L., Asire AJ. Surveillance, epidemiology, and end results: incidence and mortality data 1973-1977. //U. S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Monograph 57, 1981.