

Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов, Г.Г. Аминов, Ю.А. Рагулин, А.С. Сысоев

СОЧЕТАННАЯ (ФОТОННО-НЕЙТРОННАЯ) ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск

В работе представлены отдаленные результаты комплексной терапии больных местнораспространенным раком молочной железы с использованием сочетанной фотонно-нейтронной терапии. Среди 201 больной с местнораспространенным раком молочной железы, получавших лучевую терапию, 95 она реализована в виде сочетанной фотонно-нейтронной лучевой терапии и у 106 — в виде мегавольтной фотонной терапии (ФТ). Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения свидетельствует о преимуществе фотонно-нейтронной терапии (ФНТ). Непосредственный эффект после ФНТ в виде полной и выраженной регрессии опухоли составил 87,4 %, а после ФТ — 49 % случаев. 5-летняя и 10-летняя выживаемость без признаков болезни при ФНТ составила 58,1 % и 29,5 %, а при ФТ — 36,4 % и 7,4 % соответственно.

Существенного различия в токсичности методик не отмечено.

Ключевые слова: лучевая терапия, быстрые нейтроны, рак молочной железы

Рак молочной железы в России, так же как и в странах Европы и Америки, занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных образований среди женщин [1]. Следует учесть тот факт, что даже в развитых странах до 39 % случаев к моменту лечения у больных наблюдается местнораспространенный опухолевый процесс [5].

Лечение местнораспространенного рака молочной железы остается сложной и нерешенной до конца проблемой. При всем многообразии используемых подходов 5-летняя выживаемость при этом колеблется от 35 до 70 % [10]. Комплексное лечение позволяет снизить число местных неудач и повысить 5-летнюю общую выживаемость до 71–75 % [2, 10, 11, 12]. Использование предоперационной лучевой терапии увеличивает абластичность оперативного вмешательства, а дробно-протяженное облучение местнораспространенных процессов способствует повышению операбельности. При некоторых неблагоприятных формах рака

молочной железы результаты комплексного лечения остаются неудовлетворительными, в частности, при первичном отечно-инфильтративном раке молочной железы 5-летняя выживаемость составляет 5–45 %, а число местных рецидивов достигает 35–80 % [7, 8]. Нейтронная терапия редко включается в комплексное лечение больных раком молочной железы, хотя накопленный опыт свидетельствует о перспективности этого метода [1, 2, 3, 5]. Наибольшее внимание радиологов привлекает сочетанная фотонно-нейтронная терапия, которая позволяет сохранить многие положительные эффекты чисто нейтронного облучения и, нивелируя его недостатки, резко расширить показания к данному методу лучевой терапии [1].

Материал и методика

В МРНЦ с 1985 по 2002 гг. проведено лечение более 450 пациентов различными злокачественными новообразованиями с использованием быстрых нейтронов реактора. В качестве источника нейтронов применялся пучок Б-3 реактора БР-10 ГНЦ ФЭИ (г.Обнинск) с энергией около 1 МэВ и расстоянием от активной зоны реактора до больного около 10 м.

В настоящей работе представлен сравнительный анализ результатов лечения 201 больной раком молочной железы, которые получили радикальный курс лучевой терапии в качестве компонента комплексного лечения. Среди них 95 пациенток получили сочетанную фотонно-нейтронную терапию (основная группа), а остальные 106 — фотонную терапию (контрольная группа). У всех больных распространенность опухолевого процесса соответствовала III стадии заболевания. В контрольной группе стадия ША выявлена у 27 (25,5 %), ШВ — у 67 (63,2 %), ШС стадия — у 12 (11,3 %) больных. В основной группе стадия ША зарегистрирована у 11 человек (11,6 %), ШВ — у 61 (64,2 %) и ШС стадия — у 23 (24,2 %) больных. Распространенность Т4 установлена у 78 больных, получавших сочетанную фотонно-нейтронную терапию (82,1 %), и у 79 больных, которым проведена фотонная терапия (74,5 %). Метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено у большинства больных обеих групп: в контрольной группе — у 102 (96,2 %), а в основной группе — у 92 (96,8 %) пациентки. Отечно-инфильтративный и инфильтративно-язвенный раки молочной железы, относящийся к прогностически неблагоприятным формам, диагностированы у 26 (24,5 %) в контрольной группе и у 51 (53,7 %) больной в основной группе. В основной группе сочетанная гамма-нейтронная терапия реализована по двум методикам. По первой методике вначале проводилась нейтронная терапия 0,4 Гр 5 раз в неделю до СОД нейтронов 2 Гр, а затем гамма терапия по 2 Гр 5 раз в не-

Таблица 1

Местные лучевые реакции и повреждения в основной и контрольной группах

Лучевые реакции и повреждения	Гамма-нейтронная терапия (n1 = 95)		Гамма-терапия (n = 106)		Уровень вероятности Р
	абс	% (M + m)	абс	% (M + m)	
Отсутствуют		0	3	2,8 + 1,6	< 0,05
Гиперемия кожи	6	6,3 + 2,5	5	4,7 + 2,1	> 0,5
Сухой эпидермит	34	35,8 + 4,9	39	36,8 + 4,7	> 0,5
Влажный эпидермит	55	57,9 + 5,1	59	55,7 + 4,8	> 0,5
Атрофия кожи*	2	2,1 + 1,5	1	1,2 + 1,1	> 0,5
Лучевая язва*	1	1,1 + 1,1	1	1,2 + 1,1	> 0,2
Постлучевой фиброз*	19	20 + 4,1	10	10,9 + 3,2	> 0,5
Плексит*	4	4,2 + 2,1	2	2,2 + 1,5	> 0,05
Постлучевой фиброз легкого*	6	6,3% + 2,5	3	3,3 + 1,9	> 0,1
Отек в/конечности	7	7,4% + 2,7	4	4,3 + 2,1	> 0,2

Примечание — поздние лучевые повреждения оценены у 95 больных основной группы и у 92 больных контрольной группы.

делю до эквивалентной дозы 60 Гр. По второй методике проводилась гамма-терапия по 2 Гр 5 раз в неделю, нейтронный вклад 3 Гр (по 1 Гр n через день) осуществлялся на любом этапе гамма-терапии. При этом доза гамма-терапии составляла 48 Гр, а эквивалентная СОД 60 Гр. Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, а также осложнений не выявил существенных различий между этими методиками, поэтому они и составили общую основную группу. Вклад нейтронов в СОД основной группы с учетом ОБЭ составил около 20 %. В контрольной группе в течение всего курса лечения больным проводилась только фотонная терапия по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 60 Гр.

Через месяц после окончания лечения проводилась этапная оценка его эффективности. В случае выраженной регрессии опухоли, отсутствии противопоказаний к операции, при согласии пациентки осуществлялась радикальная мастэктомия. Всем больным на фоне лучевой терапии проводился курс полихимиотерапии по схеме CMF, CAF, а в последующем все они получили адъювантные курсы полихимиотерапии, гормонотерапии.

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка ранних и поздних местных лучевых реакций и повреждений в обеих группах показала, что включение сочетанной фотонно-нейтронной терапии в комплексное лечение больных раком молочной железы не привело к снижению качества жизни по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Наиболее тяжелыми выявленными лучевыми повреждениями были лучевые язвы. В каждой группе было по одной такой пациентке. Через 10 лет наблюдения ни в одной группе не выявлено случаев рака, индуцированного радиационным воздействием.

Сравнительный анализ непосредственной эффективности лучевого лечения по данным методикам представлен в табл. 2.

Согласно представленным данным, полная регрессия опухоли после курса сочетанной фотонно-нейтронной терапии отмечена в 28,4 % слу-

Таблица 2

Регрессия опухоли в зависимости от метода лучевой терапии

Регрессия опухоли	Вид лучевого воздействия				Уровень вероят- ности, Р
	Гамма- нейтронная терапия (n-95)		Гамма-терапия (n-106)		
	Абс	% (M±m)	Абс	% (M±m)	
полная	27	28,4 ± 4,6	1	0,9 ± 0,9	< 0,001
> 50%	56	59,0 ± 5,0	51	48,1 ± 4,8	> 0,1
< 50%	12	12,6 ± 3,4	54	51,0 ± 4,9	< 0,001

чаев, а после фотонной терапии лишь в 0,9 % наблюдений ($p < 0,001$). Незначительный эффект или его отсутствие со стороны опухоли отмечено только в 12,6 % случаев в основной группе, а в контрольной группе, где проводилась фотонная терапия, у 51,0 % пациенток.

Таким образом, применение сочетанной фотонно-нейтронной терапии сопровождалось значительным увеличением непосредственной эффективности лечения, в результате чего удалось прооперировать 39 больных (41,1 %) из основной группы и только 24 человека (22,6 %) из числа тех, кому проводилась фотонная терапия.

Часть больных не удалось прооперировать из-за наличия сопутствующих заболеваний или отказа от операции, часть больных с полной и выраженной регрессией не были прооперированы вследствие III ст. заболевания (метастазы в надключичные лимфатические узлы).

В табл. 3 представлены данные об отдаленной общей выживаемости больных. Сравнительный анализ общей отдаленной выживаемости больных после проведенного радикального курса лучевой терапии свидетельствует, что использование сочетанной фотонно-нейтронной терапии по

Таблица 3.

Общая годовая выживаемость больных раком молочной, получивших радикальный курс лучевой терапии

Срок наблюдения	Выживаемость		Обобщенный показатель, с	Уровень вероятности, Р
	Гамма-нейтронная терапия, % (М ± m)	Гамма-терапия, % (М ± m)		
1 год	94,7 ± 2,3	91,9 ± 2,7	0,27	Р > 0,5
3 года	77,6 ± 4,6	55,6 ± 5,8	8,2	Р < 0,005
4 года	72,8 ± 5,1	46,7 ± 6,3	10,0	Р < 0,005
5 лет	63,4 ± 5,9	41,5 ± 6,6	8,6	Р < 0,005
10 лет	32,8 ± 7,2	17,1 ± 7,1	5,6	Р < 0,02

Таблица 4.

Погодовая выживаемость без признаков болезни у больных раком молочной железы, получивших радикальный курс лучевой терапии

Срок наблюдения	Выживаемость без признаков болезни		Обобщенный показатель, с	Уровень вероятности, Р
	Гамма-нейтронная терапия n-106, % (М ± m)	Гамма терапия n-95, % (М ± m)		
1 год	90,4 ± 2,8	80,8 ± 3,0	3,0	> 0,05
3 года	65,0 ± 5,0	51,1 ± 5,8	4,3	< 0,05
4 года	61,7 ± 5,2	43,1 ± 6,5	5,6	< 0,02
5 лет	58,1 ± 5,5	36,4 ± 7,0	6,4	< 0,02
10 лет	29,5 ± 6,5	7,4 ± 4,9	6,2	< 0,02

Таблица 5.

Местная излеченность больных раком молочной железы, получивших радикальный курс лучевой терапии.

Срок наблюдения	Местная излеченность		Обобщенный показатель, с	Уровень вероятности, Р
	Гамма-нейтронная терапия (n-95), % (М ± m)	Гамма терапия (n-106), % (М ± m)		
1 год	100	93,7 ± 2,5	4,1	< 0,05
2 года	94,0 ± 2,6	87,8 ± 3,7	1,9	> 0,05
3 года	94,0 ± 2,6	80,0 ± 5,6	5,2	< 0,02
5 лет	91,9 ± 3,3	63,5 ± 11,0	8,4	< 0,005
10 лет	86,5 ± 5,0	44,5 ± 19,3	8,1	< 0,005

сравнению с фотонной терапией позволяет существенно повысить общую выживаемость пациентов при сроках наблюдения от 2 до 10 лет. Например, 10-летняя общая выживаемость при использовании нейтронного вклада возросла на 15,7 % (р < 0,02) по сравнению с 10-летней общей выживаемостью в контрольной группе.

Одним из основных показателей эффективности проведенного лечения является также выживаемость без признаков болезни, сравнительные данные о которой представлены в табл. 4. Этот показатель позволяет оценить число пациентов, которые живы без признаков регионарных и отдаленных метастазов.

Согласно представленным данным анализ отдаленных результатов, обобщенных в табл. 4, подтверждает преимущество сочетанной фотонно-нейтронной терапии по сравнению с фотонной терапией. Выживаемость наиболее заметно снижалась в течение первых двух лет наблюдения как в контрольной, так и в основной группах. Например, в основной группе через 2 года

после лечения были живы без признаков болезни 78,2 % больных, а в контрольной группе аналогичный показатель равен 61,4 % (р < 0,02). Через 10 лет наблюдения различие между группами по показателю выживаемости без признаков болезни составило 22,1 % (р < 0,02).

По мнению многих исследователей, местные рецидивы сами являются источником метастазирования, как и рецидивы регионарных метастазов в лимфатические узлы [5]. Учитывая, что эффекты лучевого воздействия должны преимущественно реализовываться через снижение случаев местного рецидивирования, мы сочли целесообразным провести анализ данного показателя у пациенток, получивших радикальный курс лучевой терапии (табл. 5).

Представленные в табл. 5 данные свидетельствуют о том, что в течение 10 лет наблюдения рецидивы выявлены лишь у 13,5 % больных основной группы. В то же время в контрольной группе данный показатель составил 55,5 % (р < 0,005). Следует отметить, что в обеих груп-

пах рецидивы развивались только в первые четыре года наблюдения. В контрольной группе они появлялись достаточно равномерно на протяжении этого промежутка времени, а в основной группе большинство их зарегистрировано в течение второго года наблюдения. Частота возникновения рецидивов рака молочной железы после сочетанной фотонно-нейтронной терапии сопоставима с лучшими результатами, полученными в мире [2, 6, 7, 8, 9]. Высокий риск развития тяжелых местных поздних лучевых повреждений явился одной из основных причин критического отношения к нейтронной терапии в мире [5]. В настоящее время лишь немногие исследователи предпринимают попытки расширить показания к использованию нейтронов в лечении злокачественных новообразований [1, 2]. Представленные нами методики сочетанной фотонно-нейтронной терапии доказывают возможность достижения высокой эффективности лечения при удовлетворительной его переносимости окружающими опухоль нормальными тканями. Данный подход открывает дополнительные возможности для расширения области применения нейтронов в онкологии [1, 2].

Таким образом, показано, что использование сочетанной фотонно-нейтронной терапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком молочной железы позволяет существенно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения, не снижая при этом качества жизни пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск: МРНЦ РАМН. — 2001. — С. 132.
2. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Смирнова И.А. и др., Сочетанная фотонно-нейтронная терапия в комплексном лечении больных раком молочной железы III–IV стадии // Сиб. онкол. журн. — 2004. — № 2–3. — С. 66–69.
3. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Слонимская Е.М. Способ нейтронно-фотонной терапии местно-распространенного рака молочной железы / Патент РФ на изобретение № 2186591 от 10 августа 2002 г.
4. Жогина Ж.А., Лисин В.А., Мусабаева Л.И. Применение предоперационного курса быстрых нейтронов в лечении местно-распространенного рака молочной железы // В кн.: «Нейтронная терапия злокачественных новообразований / Под ред. проф. Л.И. Мусабаевой и д.т.н. В.А. Лисина — Изд-во НТЛ, 2008. — С. 118–173.
5. Пасов В.В., Бардычев М.С. Анализ частоты развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы // Мед. радиол. радиац. безопасн. — 2001. — № 5. — С. 74–76.
6. Хмелевский Е.В.; Харченко В.П.; Панышин Г.А. Современные технологии облучения при консервативном лечении местнораспространенного рака молочной железы // Вопр. онкол. — 1997. — С. 499–504.
7. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C. et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer // Radiat Oncol. — 2009. — Jul 11. — 4:24.
8. Baillet F., Rozec C., Ucla L. et al. Treatment of locally advanced breast cancer without mastectomy: 5- and 10-yr results of 135 tumors larger than 5 cm treated by external-beam therapy, brachytherapy and neoadjuvant chemotherapy // Pisa Symposia in Oncology. Breast Cancer: From Biology to Therapy. — October 19–21, 1992. — Pisa. — P. 22.
9. Bates T, Williams NJ, Bendall S et al. Primary chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. Breast. 2012 Jun; 21(3):330-5
10. Huang EH, Tucker S, Strom E et al: Radiation treatment improves local-regional control and survival in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy // Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:S238, 2005
11. Jasna But-Hadžić MD, Cvetka Bilban-Jakopin MD, PhD, Vedran Hadžić MD The Role of Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer. The Breast Journal Volume 16, Issue 2, pages 183–188, March/April 2010
12. Jesmin Shafiq, Geoff Delaney, Michael B. Barton, et al. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer July 2007 Radiotherapy and Oncology. — Vol. 84. — P. 11–17
13. Matuschek C., Bölke E., Roth S.L. et al. Long-term outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer and predictive factors for a pathologic complete remission: results of a multivariate analysis // Strahlenther Onkol. — 2012 Sep; 188:777-81.

*Yu.S. Mardynsky, I.A. Gulidov, G.G. Aminov,
Yu.A. Ragulin, A.S. Sysoev*

MIXED (PHOTON-NEUTRON) THERAPY IN COMPLEX TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

Medical Radiological Research Center, Obninsk

Long term results of treatment of patients with locally advanced breast carcinoma with the use of mixed photon-neutron therapy (PNT) are presented. Among 201 patients with locally advanced breast cancer receiving radiation therapy, in 95 of them it was implemented as a combination of photon and neutron radiation therapy and in 106 — in the form of megavolt photon therapy (PT). Comparative evaluation of the long-term results of treatment proved the superiority of PNT. The immediate effect after PNT in the form of complete and partial response of tumor was registered in 87.4 %, and after PT — in 49 % of cases. Five-year and ten-year survival rates without signs of disease after PNT were 58.1 % and 29.5 %, and after PT — 36.4 % and 7.4 % respectively. Substantial differences in toxicity of techniques were not observed.

Key words: radiation therapy, fast neutrons, breast cancer

Поступила в редакцию 17.03.2014 г.