СОЧЕТАННАЯ ФОТОННО-НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IIIV СТАДИИ

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

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

Лечение местнораспространенного рака молочной железы остается сложной и не решенной до конца проблемой. При всем многообразии используемых подходов пятилетняя выживаемость пациенток с местнораспространенным раком молочной железы колеблется от 35 до 70% [9]. Наибольшую распространенность получил комплексный подход к лечению местнораспространенного рака молочной железы, предусматривающий совместное использование лучевого, хирургического методов и полихимиотерапии. Комплексное лечение позволяет снизить число местных неудач и повысить пятилетнюю общую выживаемость до 71—75% [2, 4]. Использование предоперационной лучевой терапии увеличивает абластичность оперативного вмешательства, а при мелкопротраженном облучении местнораспространенных процессов способствует также повышению операбельности. При некоторых неблагоприятных формах рака молочной железы результаты даже комплексного лечения остаются неудовлетворительными, в частности, при первичном отечно-инфильтративном раке молочной железы пятилетняя выживаемость составляет 5—45%, а число местных рецидивов достигает 35-80% [6, 7].

Нейтроны редко включаются в комплексное лечение больных раком молочной железы, хотя весь накопленный опыт свидетельствует о перспективности подобного подхода [3,5]. Сочетанная фотонно-нейтронная терапия позволяет сохранить многие положительные эффекты чисто нейтронного облучения и в то же время ослабить его недостатки, давая возможность резко расширить показания к данному методу лучевой терапии [1].

В МРНЦ РАМН с 1985 по 2002 г. проведено лечение более 450 пациентов различными зло-

качественными новообразованиями с использованием быстрых нейтронов реактора. В качестве источника нейтронов применялся пучок Б-3 реактора БР-10 ГНЦ ФЭИ (г. Обнинск) с энергией около 1МэВ и расстоянием от активной зоны реактора до пациента около 10 м.

В данной статье представлены результаты лечения 201 больной раком молочной железы, которые получили радикальный курс лучевой терапии в качестве компонента комплексного лечения. Девяносто пять пациенток получили сочетанную фотонно-нейтронную терапию (основная группа), а остальные 106 — фотонную терапию (контрольная группа).

У всех больных отмечена распространенность опухолевого процесса, соответствующая III—IV стадии заболевания. В контрольной группе стадия IIIa выявлена у 27 пациенток (25,5%), IIIb — у 67 женщин (63,2%), IV стадия T₃N₁M₀ - у 12 больных (11,3%). В основной группе стадия IIIa зарегистрирована у 11 человек (11,6%), IIIb - у 61 пациентки (64,2%) и IV стадия T₃ N₁ M₀ - у 23 больных (24,2%). Распространенность T₄ установлена у 78 пациенток, 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 пациенток (96,2%), а в основной группе - у 92 пациентов (96,8%). Относящийся к неблагоприятным формам отечно-инфильтративный и инфильтративно-язвенный рак молочной железы диагностирован у 26 пациенток (24,5%) в контрольной группе и у 51 больной (53,7%) в основной группе.

В основной группе вначале проводилась нейтронная терапия по 0,4—1,0 Гр (ОБЭ = 4—5) 3-5

раз в неделю до СОД нейтронов 2—3 Гр, а затем фотонная терапия по 2 Гр 5 раз в неделю до эквивалентной дозы 60 Гр, Вклад нейтронов в СОД с учетом ОБЭ составил около 20%. Контрольная группа отличалась лишь тем, что 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 оценка его эффективности, и при согласии пациентки и отсутствии противопоказаний осуществлялась радикальная мастэктомия. Всем больным на фоне лучевой терапии проводился курс полихимиотерапии по схеме CMF, CAF, а в последующем все они получили адьювантные курсы полихимиотерапии.

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).

Таблица 1
Местные лучевые реакции и повреждения

Лучевые реакции и повреждения	Фотонно-нейтронная терапия % (M ± m)	Фотонная терапия, % (M ± m)	P
Гиперемия кожи	6,3 ± 2,5	4,7 ± 2,1	> 0,05
Сухой эпидермит	35,8 ± 4,9	36,8 ± 4,7	> 0,05
Влажный эпидермит	57,9 ± 5,1	55,7 ± 4,8	> 0,05
Атрофия кожи*	2,1 ± 1,5	1,1 ± 1,1	> 0,05
Лучевая язва*	1,1 ± 1,1	1,1 ± 1,1	> 0,05
Постлучевой фиброз*	20,0 ± 4,1	10,9 ± 3,2	> 0,05
Плексит*	4,2 ± 2,1	2,2 ± 1,5	> 0,05
Фиброз легкого*	6,3 ± 2,5	3,3 ± 1,9	> 0,05
Отек руки*	7,4 ± 2,7	4,3 ± 2,1	> 0,05

Примечание: * — позание лучевые повреждения оценены у 95 больных основной группы и у 92 больных контрольной группы

Ранние местные лучевые реакции различной степени выраженности наблюдались у всех больных после сочетанной фотонно-нейтронной терапии и у 97,2% пациенток после фотонной терапии ($p > 0,05$). Большинство наблюдавшихся поздних местных лучевых повреждений у больных обеих групп были I—II степени по

шкале SOMA (EORTC) [8] и существенно не влияли на качество жизни пациенток. Наиболее тяжелыми выявленными лучевыми повреждениями были лучевые язвы. В каждой группе было по одной такой пациентке.

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

Таблица 2
Непосредственная эффективность радикального курса лучевой терапии больных раком молочной железы

Регрессия опухоли	Вид лучевого воздействия				P
	Гамма-нейтронная терапия (n ₁ =95)		Гамма-терапия (n ₂ =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 ± 4,9	> 0,05
<50%	12	12,6 ± 3,4	54	51,0 ± 4,9	<0,001

Полная регрессия опухоли после курса сочетанной фотонно-нейтронной терапии отмечена в 28,4% случаев, а после фотонной терапии лишь в 0,9% наблюдений ($p < 0,001$). В то же время в основной группе, где использовались быстрые нейтроны реактора, отсутствие эффекта со стороны опухоли отмечено только в 12,6% случаев, а в контрольной группе, где проводилась фотонная терапия, у 50,9% пациенток регрессия опухоли была менее 50%.

Таким образом, применение сочетанной фотонно-нейтронной терапии сопровождалось значительным увеличением непосредственной эффективности лечения. В результате этого 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 отказа от операции и наличия сопутствующих заболеваний, часть больных с полной и выраженной регрессией не были прооперированы вследствие изначальной IV ст. заболевания (метастазы в надключичные лимфатические узлы M_{1s}).

Обобщенные результаты наблюдений за больными, получившими радикальный курс лучевой те-

Т а б л и ц а 3
Общая годовая выживаемость больных раком молочной железы

Срок наблюдения	Выживаемость		P
	Фотонно-нейтронная терапия (n ₁ =95)	Фотонная терапия (n ₂ =106)	
	% (M ± m)	% (M ± m)	
1 год	94,7 ± 2,3	91,9 ± 2,7	> 0,05
2 года	89,2 ± 3,2	74,1 ± 4,7	< 0,025
3 года	77,6 ± 4,6	55,6 ± 5,8	< 0,005
4 года	72,8 ± 5,1	46,7 ± 6,4	< 0,005
5 лет	63,4 ± 5,9	41,5 ± 6,6	< 0,005

рапии, представлены в табл. 3-5. В табл. 3 представлены данные об общей выживаемости пациентов.

Сравнительный анализ общей годовой выживаемости больных раком молочной железы после проведенного радикального курса лучевой терапии свидетельствует, что использование сочетанной фотонно-нейтронной терапии по сравнению с фотонной терапией позволяет повысить общую выживаемость пациентов при сроках наблюдения от 2 до 5 лет. Например, пятилетняя общая выживаемость при использовании нейтронного вклада возросла на 21,9% (p<0,005) по сравнению с пятилетней общей выживаемостью у пациентов контрольной группы. Наибольшее снижение выживаемости больных в обеих группах отмечается на втором—третьем году наблюдения.

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

Т а б л и ц а 4
Годовая выживаемость больных раком молочной железы без признаков болезни

Срок наблюдения	Выживаемость без признаков болезни		P
	Фотонно-нейтронная терапия (n ₁ =95)	Фотонная терапия (n ₂ =106)	
	% (M ± m)	% (M ± m)	
1 год	90,5 ± 3,0	80,8 ± 4,0	> 0,05
2 года	78,2 ± 4,3	61,4 ± 5,2	< 0,02
3 года	65,0 ± 5,2	51,1 ± 5,8	< 0,05
4 года	61,8 ± 5,5	43,1 ± 6,5	< 0,02
5 лет	58,1 ± 5,7	36,4 ± 7,0	< 0,02

Анализ отдаленных результатов, обобщенных в табл. 4, позволил выявить преимущество сочетанной фотонно-нейтронной терапии по сравнению с фотонной терапией в сроки наблюдения от 2 до 5 лет. Выживаемость наиболее заметно снижается в течение первых двух лет наблюдения как в контрольной, так и в основной группах. Например, в основной группе через 2 года после лечения живы без признаков болезни 78,2% больных, а в контрольной группе аналогичный показатель равен 61,4% (p<0,02). Через пять лет наблюдения различие между группами по показателю выживаемости без признаков болезни составило 21,7% (p<0,02).

По мнению многих исследователей, местные рецидивы сами являются источником метастазирования, как и рецидивы регионарных метастазов в лимфатические узлы. Учитывая, что эффекты лучевого воздействия должны преиму-

Т а б л и ц а 5
Частота рецидивирования у больных раком молочной железы после радикального курса лучевой терапии

Срок наблюдения	Частота рецидивирования		P
	Фотонно-нейтронная терапия (n ₁ =95)	Фотонная терапия (n ₂ =106)	
	% (M ± m)	% (M ± m)	
1 год	0	6,3 ± 2,5	< 0,05
2 года	5,8 ± 2,5	12,2 ± 3,7	> 0,05
3 года	5,8 ± 2,5	20,4 ± 5,6	< 0,025
4 года	7,6 ± 3,0	36,3 ± 11,0	< 0,005
5 лет	7,6 ± 3,0	36,3 ± 11,0	< 0,005

щественно реализовываться через снижение случаев местного рецидивирования, нам представлялось целесообразным провести анализ данного показателя у пациентов, получивших радикальный курс лучевой терапии (табл. 5).

Представленные в табл. 5 данные свидетельствуют о том, что в течение пяти лет наблюдения рецидивы выявлены лишь у 7,6% больных основной группы. В то же время в контрольной группе данный показатель составил 36,3% (p<0,005). Нужно отметить, что в обеих группах 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 [4]. При этом отмечена корреляция между местными результатами лечения и выживаемостью больных.

Высокий риск развития тяжелых местных поздних лучевых повреждений явился одной из основных причин критического отношения к нейтронной терапии в мире. В настоящее время лишь немногие исследователи предпринимают попытки расширить показания к использованию нейтронов в лечении злокачественных новообразований [1,3]. 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.

Так, в настоящем исследовании показано, что использование сочетанной фотонно-нейтрон-

ной терапии в комплексном лечении больных раком молочной железы III—IV ст. позволяет существенно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения, не снижая при этом качества жизни пациенток.

Литература

1. Гумидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыба А.Ф., Сысоев А.С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск: МРНЦ РАМН, 2001. 132 с.
2. Леттин В.П. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2002. № 1. С. 66—68.
3. Слонимская Е.М., Муссабаева Л.И., Шагиахметова Р.А., Ялова М.Ф. // Быстрые нейтроны в онкологии / Под ред. Л.И. Мусабаевой. Томск, 2000. С. 128-183.
4. Burnt A, Carbon K, Goffinet D. et al. // Breast J. 2001. Vol. 7, № 2. P. 131-137.
5. Ha/fern J., Moor M., Hussey D. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990. Vol. 18, № 4. P. 825-831.
6. Hasbini A., Le Pechoux C, Roche B. et al. // Cancer Radiother. 2000. Vol. 4, № 4. P. 265-273.
7. Hortobagyt G., Singletary S., McNeese M. // Diseases of the Breast. Philadelphia; New York, 1996. P. 585-601.
8. Pavy J.-J., Denekamp J., Letschert J. et al // Radiother. Oncol. 1995. Vol. 35, № 1. P. 11-60.
9. Valero V.V., Bu^dar A., Hortobagyt G. // Oncologist. 1996. Vol.1, № 1-2. P. 8-17.

Поступила 29.03.04