

УДК: 618.19-006.6-085.849.1-036.8

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСКОРЕННОГО И КОНВЕНЦИОНАЛЬНОГО РЕЖИМОВ ОБЛУЧЕНИЯ

А.Г. Золотков, Г.Г. Аминов, Ю.А. Рагулин, И.А. Гулидов, А.Б. Оркина

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4,
e-mail: yuri.ragulin@mail.ru*

Представлены результаты лечения 172 больных местнораспространенным раком молочной железы, получивших радикальный курс фотонной лучевой терапии в качестве компонента комплексного лечения. В основной группе (n=66) облучение проводили ускоренным курсом (1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 5–6 ч), СОД на стернальную и подключичную зоны – 51 Гр (изоэффективно 60 Гр), на молочную железу – 60 Гр (изоэффективно 70 Гр). Больным контрольной группы (n=106) проводили конвенциональную лучевую терапию (РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 60 Гр). Полная регрессия опухоли в основной группе отмечена в 25,7 %, в контрольной – в 0,9 % случаев (p<0,001). Пятилетняя общая выживаемость при использовании ускоренного курса лучевой терапии возросла на 18,7 % по сравнению с конвенциональным облучением (p<0,02).

Ключевые слова: местнораспространенный рак молочной железы, традиционный курс лучевой терапии, ускоренный курс лучевой терапии, эффект лечения, лучевые реакции и повреждения.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ACCELERATED AND CONVENTIONAL RADIOTHERAPY REGIMENS IN COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

A.G. Zolotkov, G.G. Aminov, Yu.A. Ragulin, I.A. Gulidov, A.B. Orkina
*Medical Radiological Research Center of the Russian Ministry of Health
4, Koroleva str., Obninsk, Kaluga reg., 249036-Russia,
e-mail: yuri.ragulin@mail.ru*

Results of treatment of 172 patients with locally advanced breast cancer (stage III) who received a radical course of radiotherapy as a component of comprehensive treatment are presents. In the study group A patients (n=66) received accelerated course radiotherapy (daily dose 3 Gy, given in 2 fraction 1,5 Gy with interval 5–6 hours). Total dose on the sternal and subclavian zone was 51 Gy (60 units TDF) and to the breast 60 Gy (70 units TDF). Patients of the control group (n=106) received the conventional radiotherapy (2 Gy, 5 times a week, total dose 60 Gy). Complete regression of tumors in the study group A was revealed in 25,7 % of cases, in the control group B only in 0,9 % of patients (p<0,001). Five-year overall survival with accelerated radiotherapy has increased on 18,7 % in comparison with conventional regimen (p <0,02).

Key words: locally advanced breast cancer, conventional radiation therapy, accelerated radiotherapy, survival results, radiation reactions and complications.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в мире. В России более четверти больных РМЖ с впервые установленным диагнозом имеют III стадию заболевания ($T_3N_1M_0$, $T_{0-3}N_{2-3}M_0$, $T_4N_{0-3}M_0$), относимую к местнораспространенным процессам. Лечение данной когорты больных остается сложной и не решенной до конца проблемой. При всем многообразии ис-

пользуемых методик пятилетняя выживаемость пациенток с местнораспространенным РМЖ колеблется от 35 до 70 % [1, 2, 4, 6].

В лечении наибольшее применение получил комплексный подход, предусматривающий совместное использование лучевого, хирургического и лекарственного методов [2, 3]. Использование модифицированных методик лучевой терапии (ЛТ) увеличивает абластичность оперативного вмеша-

тельства и при дробно-протяженном облучении местнораспространенных процессов способствует также повышению операбельности [1, 7, 9]. При некоторых неблагоприятных формах РМЖ результаты даже комплексного лечения остаются неудовлетворительными, в частности, при отечно-инфильтративном раке пятилетняя выживаемость составляет 5–45 %, а число местных рецидивов достигает 35–80 % [4, 5, 8]. Модифицированные методики с эскалацией дозы редко включаются в схемы комплексного лечения больных РМЖ, хотя накопленный мировой опыт свидетельствует о перспективности подобного подхода [1, 2, 5].

Материал и методы

Представлены результаты лечения 172 больных РМЖ, которые получили радикальный курс фотонной ЛТ в качестве компонента комплексного лечения. Из них 66 пациенткам проведен радикальный курс по модифицированной (ускоренной) методике ЛТ (основная группа), 106 – традиционный (конвенциональный) курс ЛТ (контрольная группа). В основной группе облучение проводили ускоренным курсом (1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 5–6 ч). СОД на стерильную и подключичную зоны составила 51 Гр (изоэффективно 60 Гр традиционного курса), на молочную железу – 60 Гр (изоэффективно 70 Гр традиционного курса). Больным контрольной группы проводили конвенциональную ЛТ (РОД 2 Гр, 5 раз в нед до СОД 60 Гр). Перед радикальным курсом ЛТ больным были проведены 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схемам FAC, АТАХ. Затем на фоне облучения проводили 1–2 курса ПХТ по тем же схемам. В последующем всем

пациенткам проводили еще от 4 до 6 курсов ПХТ. Больные с положительным HER2 статусом получали терапию герцептином, при гормонозависимом раке проводили стандартное лечение антиэстрогенами и ингибиторами ароматазы.

У всех больных выявлен местнораспространенный опухолевый процесс, соответствующий III стадии РМЖ (табл. 1). В основной группе стадия IIIA зарегистрирована у 7 (10,3 %) пациенток, IIIB – у 53 (80,4 %), IIIC – у 6 (9,1%). По данным гистологического заключения III степень злокачественности была установлена у 11 (16,6 %) пациенток, II степень – у 55 (83,4 %). В контрольной группе стадия IIIA отмечена у 27 (25,5 %) пациенток, IIIB – у 67 (63,2 %), IIIC стадия (метастазы в надключичные лимфоузлы на стороне поражения) – у 12 (11,3 %). Распространенность T₄ установлена у 55 (83,3 %) пациенток, получавших модифицированную терапию, и у 79 (74,5 %) – им была проведена традиционная ЛТ. Метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено у большинства больных: в основной группе – у 66 (100 %), в контрольной группе – у 92 (96,8 %). Относящиеся к неблагоприятным формам отечно-инфильтративный и инфильтративно-язвенный варианты РМЖ диагностированы у 15 (22,7 %) пациенток в основной группе и у 26 (24,5 %) – в контрольной.

Через месяц после окончания лечения проводили оценку его эффективности по клиническим и рентгенологическим критериям, при согласии пациентки и отсутствии противопоказаний выполняли радикальную мастэктомию. Анализ отдаленных результатов проводился с использованием таблиц

Таблица 1

Распределение больных в группах по стадиям заболевания

Распространенность процесса	Модифицированная ЛТ (основная группа)		Традиционная ЛТ (контрольная группа)		Всего	
	Число	Процент	Число	Процент		
III A	T ₂ N ₂	0	-	4	3,8 %	4
	T ₃ N ₁	2	3,0 %	5	4,7 %	7
	T ₃ N ₂	5	7,6 %	18	17,0 %	23
III B	T ₄ N ₀	0	-	4	3,8 %	4
	T ₄ N ₁	29	43,9 %	16	15,1 %	45
	T ₄ N ₂	24	36,4 %	46	43,4 %	70
	T ₄ N _{3a}	0	-	1	0,9 %	1
III C	T ₂ N _{3c}	2	3,0 %	3	2,8 %	5
	T ₃ N _{3c}	2	3,0 %	3	2,8 %	5
	T ₄ N _{3c}	2	3,0 %	6	5,7 %	8

дожития, достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов лечения показал, что полная регрессия опухоли в основной группе отмечена в 25,7 %, в контрольной – в 0,9 % случаев ($p < 0,001$). В то же время в основной группе отсутствие значимого эффекта со стороны опухоли наблюдалось только в 13,6 %, тогда как в контрольной группе у 50,9 % пациенток регрессия опухоли была менее 50 %. Таким образом, методика модифицированной ЛТ обеспечивала значительное увеличение непосредственной эффективности лечения (табл. 2).

В ходе исследования проанализированы результаты наблюдений за больными основной и контрольной групп в ближайшие и отдаленные сроки. Сравнительный анализ общей годововой

выживаемости больных РМЖ после проведенного радикального курса ЛТ свидетельствует, что использование модифицированной методики по сравнению с традиционной позволяет повысить общую выживаемость пациенток при сроках наблюдения от 2 до 5 лет (табл. 3). Так, пятилетняя общая выживаемость при использовании ускоренного курса возросла на 18,7 % ($p < 0,02$) по сравнению с контрольной группой. Наибольшее снижение выживаемости больных в обеих группах отмечается на втором-третьем годах наблюдения.

Анализ отдаленных результатов позволил выявить преимущество модифицированной методики лучевой терапии по сравнению с традиционной по показателям выживаемости без признаков болезни (табл. 4). Через пять лет наблюдения различие между группами составило 19,7 % ($p < 0,02$).

Таблица 2

Регрессия опухоли в зависимости от метода лучевой терапии

Степень регрессии опухоли	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
Полная	17 (25,7 ± 4,6 %)	1 (0,9 ± 0,9 %)	<0,001
>50 %	40 (60,6 ± 5,0 %)	51 (48,1 ± 4,8 %)	> 0,1
<50 %	9 (13,7 ± 3,4 %)	54 (51,0 ± 4,9 %)	< 0,001

Таблица 3

Общая выживаемость больных раком молочной железы

Сроки наблюдения	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
1 год	93,7 ± 4,3 %	91,9 ± 2,7 %	>0,5
2 года	87,2 ± 5,2 %	74,1 ± 4,6 %	<0,05
3 года	75,5 ± 6,6 %	55,6 ± 5,8 %	<0,005
4 года	70,7 ± 7,1 %	46,7 ± 6,3 %	<0,005
5 лет	60,2 ± 7,9 %	41,5 ± 6,6 %	<0,005

Таблица 4

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

Сроки наблюдения	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
1 год	88,4 ± 4,8 %	80,8 ± 3,0 %	>0,05
2 года	74,2 ± 6,0 %	61,4 ± 5,2 %	<0,05
3 года	63,0 ± 6,3 %	51,1 ± 5,8 %	<0,05
4 года	59,6 ± 7,2 %	43,1 ± 6,5 %	<0,05
5 лет	56,1 ± 7,5 %	36,4 ± 7,0 %	<0,05

По мнению многих исследователей, местные рецидивы сами являются источником метастазирования, как и рецидивы регионарных метастазов в лимфатические узлы. Учитывая, что эффекты лучевого воздействия должны преимущественно реализовываться через снижение случаев местного рецидивирования, нам представлялось целесообразным провести анализ данного показателя у пациенток, получивших радикальный курс ЛТ. Полученные данные показали, что в течение пяти лет наблюдения рецидивы развились у 5 (7,6 %) больных основной группы, в то время как в контрольной группе данный показатель составил 36,3 % ($p < 0,005$). Нужно отметить, что в обеих группах рецидивы развивались только в течение 4 лет наблюдения. В контрольной группе они появля-

лись достаточно равномерно на протяжении этого промежутка времени, а в основной группе большинство их зарегистрировано в течение второго года наблюдения (табл. 5). Частота возникновения рецидивов РМЖ после химиолучевой терапии сопоставима с лучшими результатами, полученными другими исследователями. При этом отмечена корреляция между местными результатами лечения и выживаемостью больных [6, 7, 9].

Анализ результатов лечения оперированных и неоперированных больных как в целом, так и в подгруппах не выявил достоверных различий между данными категориями больных ни по одному из показателей на всех сроках наблюдения. В данном исследовании использование комбинаций консервативного лечения с оперативным вмеша-

Таблица 5

Местная погодовая излеченность больных раком молочной железы после радикального курса лучевой терапии

Сроки наблюдения	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
1 год	100	93,7 ± 2,5 %	<0,05
2 года	92,0 ± 3,6 %	87,8 ± 3,7 %	>0,05
3 года	92,0 ± 3,6 %	80,0 ± 5,6 %	<0,01
4 года	89,9 ± 5,3 %	63,5 ± 11,0 %	<0,005
5 лет	89,9 ± 5,3 %	63,5 ± 11,0 %	<0,005

Таблица 6

Частота местных лучевых реакций и повреждений в сравнительных группах

Лучевые реакции и повреждения I–II ст.	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
Пневмонит	4 (6,1 %)	4 (4,3 %)	>0,05
Эзофагит	2 (3,0 %)	1 (0,9 %)	>0,05
Гиперемия кожи	15 (22,7 %)	5 (4,7 %)	>0,5
Сухой эпидермит	11 (16,7 %)	39 (36,8 %)	>0,5
Влажный эпидермит	6 (9,0 %)	59 (55,7 %)	>0,5
Атрофия кожи*	1 (1,6 %)	1 (1,2 %)	>0,5
Лучевая язва*	-	1 (1,2 %)	>0,2
Постлучевой фиброз*	10 (15,6 %)	10 (10,9 %)	>0,5
Плексит*	4 (4,2 %)	2 (2,2 %)	>0,05
Постлучевой фиброз легкого*	11 (16,7 %)	3 (3,3 %)	>0,1
Отек конечности	7 (10,6 %)	4 (4,3 %)	>0,2

Примечание: * – поздние лучевые повреждения оценены у 64 больных основной группы и у 92 больных контрольной группы.

тельством не привело к улучшению отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным РМЖ, несмотря на то, что оперативному вмешательству подвергались больные только с IIIA и IIIB стадиями.

Оценка ранних и поздних местных лучевых реакций и повреждений в обеих группах показала, что включение модифицированной методики ЛТ в комплексное лечение больных РМЖ не привело к значительному увеличению числа осложнений по сравнению с контрольной группой и существенно не влияло на качество жизни пациенток. Наиболее тяжелыми выявленными лучевыми повреждениями были лучевые язвы, в каждой группе было по одной такой пациентке. Лучевые реакции и повреждения кожи чаще имели место у больных контрольной группы по сравнению с основной, однако различия статистически недостоверны (табл. 6). Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительной переносимости методики ускоренного облучения нормальными тканями.

Таким образом, использование ускоренного курса облучения в комплексном лечении больных раком молочной железы III стадии позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения при удовлетворительной переносимости и без снижения качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3. С. 66–69.
2. Хмелевский Е.В., Харченко В.П., Паньшин Г.А. Современные технологии облучения при консервативном лечении местнораспространенного рака молочной железы // Вопросы онкологии. 1997. Т. 43, № 5. С. 499–504.
3. Alvarado-Miranda A., Arrieta O., Gamboa-Vignolle C. et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer // Radiat. Oncol. 2009. Vol. 11 (4). P. 24.
4. 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. 1992. P. 22.
5. Bates T., Williams N.J., Bendall S. et al. Primary chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer // Breast. 2012. Vol. 21 (3). P. 330–335.
6. But-Hadžić J., Bilban-Jakopin C., Hadžić V. The Role of Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer // Breast Journal. 2010. Vol. 6. P. 183–188.
7. Huang E.H., 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. 2005. Vol. 57. S. 238.
8. 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. Vol. 188 (9). P. 777–781.
9. Shafiq J., Delaney G., Barton M. et al. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer // Radiother. Oncol. 2007. Vol. 84. P. 11–17.

Поступила 10.12.12