

**В.В. Великая, Ж.А. Старцева, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова**

## ДЕСЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научно-исследовательский институт онкологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Контактное лицо: Виктория Валерьевна Великая, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Представить десятилетние результаты комплексного лечения больных первичным местно-распространенным раком молочной железы в зависимости от вида применяемого ионизирующего излучения и схем химиотерапии.

**Материал и методы:** В исследование включено 250 больных РМЖ  $T_{2-4}N_{0-3}M_0$ , в возрасте 34–69 лет (средний возраст – 48,1±5,6 лет), которым проведено комплексное лечение (курсы неoadъювантной химиотерапии (НХТ) и адъювантной химиотерапии (АХТ), гормональная и таргетная терапия (по показаниям), радикальная мастэктомия и лучевая терапия различными видами ионизирующего излучения) в НИИ онкологии с 2007 по 2020 гг. Средний период наблюдения составил 10±2,7 лет. Основная группа ( $n=110$ ) – нейтронная терапия, группа сравнения I ( $n=80$ ) – фотонная терапия, группа сравнения II ( $n=60$ ) – электронная терапия.

**Результаты:** Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным раком молочной железы (MP РМЖ) после адъювантной нейтронной терапии на область передней грудной стенки составила 92,5±3,5 %, после фотонной терапии – 70,9±5,6 %, после электронной терапии – 73,6±7,1 %. Между основной группой и группами сравнения – статистически значимые различия ( $p<0,05$ ). Общая выживаемость за десятилетний период наблюдения в основной группе – 87,5±3,8 %, в группе сравнения I – 73,6±8,6 %, в группе сравнения II – 38,8±10,0 %. Между нейтронной и электронной терапией –  $p<0,05$ . В группе с нейтронной терапией и химиотерапией по схемам доксорубицин+таксаны десятилетняя безметастатическая и общая выживаемость составила 72,8±10,0 % и 96,7±3,3 % соответственно, по сравнению с нейтронной терапией и химиотерапией по схемам FAC/CAF – 44,0±14,7 % и 83,7±6,7 % соответственно ( $p<0,05$ ). Переносимость нейтронной терапии удовлетворительная. Лучевые реакции кожи преимущественно I-II степени. Лучевые пневмониты после нейтронной терапии – у 6 (5,4 %) из 110 больных, после фотонной – у 17 (21,25 %) из 80 больных MP РМЖ ( $p=0,023$ ).

**Заключение:** Таким образом, адъювантная нейтронная терапия у больных РМЖ  $T_{2-4}N_{0-3}M_0$  является безопасным методом и имеет достоверно лучшие результаты по десятилетней безрецидивной выживаемости, что позволяет повысить эффективность комплексного лечения. В совокупности с химиотерапией по схемам доксорубицин+таксаны, нейтронная терапия увеличивает показатели десятилетней безметастатической и общей выживаемости.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, лучевая терапия, нейтронная терапия, электронная терапия, химиотерапия, местный рецидив, лучевые реакции, выживаемость

**Для цитирования:** Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Десятилетние результаты комплексного лечения больных первичным местнораспространенным раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 71–76. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-71-76

**V.V. Velikaya, Zh.A. Startseva, V.E. Goldberg, N.O. Popova**

## Ten-Year Results of Complex Treatment of Patients with Primary Local Advanced Breast Cancer

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: V.V. Velikaya, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To present ten-year results of complex treatment of patients with primary locally advanced breast cancer, depending on the type of ionizing radiation used and chemotherapy regimens.

**Material and methods:** The study included 250 patients with stage  $T_{2-4}N_{0-3}M_0$  breast cancer, aged 34–69 years (mean age 48.1±5.6 years), who underwent complex treatment (courses of NChT and AChT, hormonal and targeted therapy (according to indications), radical mastectomy and radiation therapy with various types of ionizing radiation) at the Research Institute of Oncology from 2007 to 2020. The mean follow-up period was 10±2.7 years. Main group ( $n=110$ ) – neutron therapy, comparison group I ( $n=80$ ) – photon therapy, comparison group II ( $n=60$ ) – electron therapy.

**Results:** Ten-year relapse-free survival of patients with locally advanced breast cancer (PL BC) after adjuvant neutron therapy on the area of the anterior chest wall was 92.5±3.5 %, after photon therapy – 70.9±5.6 %, after electron therapy – 73.6±7.1 %. There were statistically significant differences between the main group and comparison groups ( $p<0.05$ ). Overall survival over a ten-year follow-up period in the main group was 87.5±3.8%, in comparison group I – 73.6±8.6 %, in comparison group II – 38.8±10.0 %. Between neutron and electron therapy –  $p<0.05$ . In the group with neutron therapy and chemotherapy according to doxorubicin + taxane regimens, ten-year metastatic-free and overall survival was 72.8±10.0 % and 96.7±3.3 %, respectively, compared with neutron therapy and chemotherapy according to FAC/CAF regimens – 44.0±14.7 % and 83.7±6.7 %, respectively ( $p<0.05$ ). Neutron therapy was well tolerated by all breast cancer patients. Radiation reactions of the skin predominantly I-II degree. Radiation pneumonitis after neutron therapy – in 6 (5.4 %) out of 110 patients, after photon therapy – in 17 (21.25 %) out of 80 patients with PL BC ( $p=0.023$ ).

**Conclusion:** Thus, the use of adjuvant neutron therapy in patients with breast cancer  $T_{2-4}N_{0-3}M_0$  is a safe method and has significantly better

results in ten-year relapse-free survival, which makes it possible to increase the effectiveness of complex treatment. In combination with doxorubicin + taxane chemotherapy regimens, neutron therapy increases the 10-year metastatic-free and overall survival rates.

**Keywords:** *breast cancer, radiation therapy, neutron therapy, electron therapy, chemotherapy, local recurrence, radiation reactions, survival*

**For citation:** Velikaya VV, Startseva ZhA, Goldberg VE, Popova NO. Ten-Year Results of Complex Treatment of Patients with Primary Local Advanced Breast Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):71–76. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-71-76

## Введение

Местнораспространенный рак молочной железы (МР РМЖ) в силу своего агрессивного течения и быстрого рецидивирования требует комплексного подхода к лечению с проведением радикальной мастэктомии, химиотерапии современными лекарственными препаратами, а также с применением лучевой терапии.

На сегодняшний день выбор химиотерапии, гормонотерапии и таргетной терапии зависит от молекулярного подтипа опухоли. Так, при трижды-негативном РМЖ химиотерапия является главным направлением неоадьювантного лечения с применением антрациклинов и таксанов. А у больных III стадии HER2+ РМЖ в адьювантном или неоадьювантном режиме одобрена химиотерапия на основе комбинации таксанов в сочетании с таргетным лечением трастузумабом и пертузумабом [1, 2]. По данным многочисленных исследований [3–5] системная терапия продлевает жизнь больным МР РМЖ, улучшая ее качество, но практически не оказывает влияния на снижение вероятности местного рецидивирования опухоли в области послеоперационного рубца.

Эта роль отводится адьювантной лучевой терапии (фотонной и электронной), проведение которой в комплексном лечении больных МР РМЖ увеличивает отдаленную безрецидивную и общую выживаемость, о чем свидетельствуют работы ряда отечественных и зарубежных исследователей [6–10]. Так, пятилетняя безрецидивная выживаемость больных МР РМЖ после адьювантной лучевой терапии составляет 87,5±4,72 %, без облучения передней грудной стенки – 70,1±7,9 % ( $p=0,044$ ) [6]. По данным других исследователей [9] при облучении грудной клетки электронным пучком с энергией 6–10 МэВ, показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных МР РМЖ составили 72,5 и 83,1 % соответственно. А в исследовании N.G. Adedjouma et al. [10], после проведения адьювантной электронной терапии показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемости больных МР РМЖ – 90 и 90,9 % соответственно.

Однако необходимо помнить, что применяемая фотонная и электронная лучевая терапия относятся к редкоионизирующему излучению, поэтому нередко возникающие местные рецидивы РМЖ приобретают радиорезистентность [11–13].

Нейтронная терапия, как плотноионизирующее излучение, имеет ряд преимуществ и доказала свою эффективность в лечении радиорезистентных опухолей различных локализаций [14–17], в том числе в качестве профилактики местных рецидивов у больных МР РМЖ [18–20].

Цель исследования – представить десятилетние результаты комплексного лечения больных первичным местнораспространенным раком молочной железы в зависимости от вида применяемого ионизирующего излучения и схем химиотерапии.

## Материал и методы

Под наблюдением находилось 250 больных первичным МР РМЖ T<sub>2-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>, комплексное лечение которых включало: неоадьювантную химиотерапию, радикаль-

ную мастэктомию, адьювантную химиотерапию, гормонотерапию (по показаниям), таргетную терапию (по показаниям) и послеоперационную лучевую терапию различными видами ионизирующего излучения. Период наблюдения за больными составил от 1 года до 13 лет, средний период наблюдения 10±2,7 лет. Возраст больных варьировал от 34 до 69 лет, средний возраст составил 48,1 ± 5,6 лет.

В зависимости от вида лучевой терапии на область передней грудной стенки у больных МР РМЖ были сформированы три группы исследования, которые были репрезентативны по клинико-морфологическим параметрам (табл. 1).

**Основная группа (n = 110)** – адьювантная нейтронная терапия (НТ) на область передней грудной стенки на циклотроне У-120 на базе НИИ ЯФ Национального исследовательского Томского политехнического университета, с 2007 по 2020 гг. Применилось 2 или 3 поля облучения быстрыми нейтронами в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей передней грудной стенки больной. Использовались коллиматоры из борированного полиэтилена с прямоугольными полями размерами 8 × 6 см, 8 × 8 см и 10 × 10 см. Разовая очаговая доза (РОД) 1,4–1,8 Гр (на кожу 1,75–2,2 Гр). Применилось 3–4 сеанса нейтронной терапии с интервалом 48 и 72 ч до суммарной очаговой дозы (СОД) 16,7–32 изоГр, на кожу полей облучения – 26–42 изоГр.

**Группа сравнения I (n = 80)** – адьювантная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область передней грудной стенки на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equinox с номинальной энергией фотонов 1,25 МэВ или на линейном ускорителе с номинальной энергией фотонов 6 МэВ, в период с 2009 по 2020 гг., РОД 2,0 Гр, СОД 40–44 Гр.

**Группа сравнения II (n = 60)** – адьювантная электронная терапия (ЭТ) на область передней грудной стенки на переносном малогабаритном бетатроне (ПМБ), созданном на базе НИИ электронной интроскопии Томского политехнического института, в период с 2007 по 2012 гг. Использовались коллиматоры из алюминия, размеры полей облучения составляли 6 × 8 см. Применилось 3 поля облучения. Режим облучения: РОД 3,0 Гр, ежедневно 5 раз в неделю, 11–12 сеансов, СОД 33–36 Гр, что соответствует 40–44 изоГр.

Всем 250 больным исследуемых групп проводили стандартную ДЛТ на зоны регионарного лимфотока с РОД 2,0–2,5 Гр до СОД 40–44 Гр.

## Химиотерапия в исследуемых группах

В плане комплексного лечения больные МР РМЖ исследуемых групп получали неоадьювантную и адьювантную химиотерапию (6–8 курсов) с использованием различных схем (табл. 2). Таргетная терапия трастузумабом и гормонотерапия в группах исследования проводилась по показаниям.

В группе с НТ химиотерапия в нео- и адьювантном режиме проведена у 100 (90,9 %) из 110 больных МР РМЖ. У 10 (9,1 %) из 110 пациенток химиотерапия в виду наличия противопоказаний не применялась. По-

Таблица 1

**Характеристика больных местно-распространенным РМЖ**  
**Characteristics of patients with locally advanced breast cancer**

Оцениваемый критерий		Основная группа n = 110 (нейтронная терапия) абс.ч. (%)	Группа сравнения I n = 80 (ДЛТ (ФТ)) абс.ч. (%)	Группа сравнения II n = 60 (электронная терапия) абс.ч. (%)	
Средний возраст		48±5,5 лет	48±4,8 лет	50±4,1 лет	
Стадия	III A	T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	3 (2,7)	5 (6,25)	
		T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	10 (9,1)	12 (15)	
	III B	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	12 (10,9)	9 (11,25)	
		T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	29 (26,4)	12 (15)	
		T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	20 (18,1)	15 (18,75)	
	III C	T <sub>2</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>	7 (6,4)	8 (10)	
		T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>	11 (10)	3 (3,75)	
		T <sub>4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>	18 (16,4)	16 (20)	
Отечные формы РМЖ		71 (64,5)	34 (42,5)	22 (36,7)	
2 ст. злокачественности		84 (76,4)	61 (76,25)	51 (85)	
3 ст. злокачественности		26 (23,6)	19 (23,75)	9 (15)	
Мультицентричный рост		67 (60,9)	30 (37,5)	26 (43,3)	
Ангиолимфатическая инвазия		21 (19,1)	19 (23,75)	8 (13,3)	
Прорастание в дерму		15 (13,6)	16 (20)	6 (10)	
Люминальный тип А		20 (18,1)	16 (20)	12 (20)	
Люминальный тип В Her 2 негативный		27 (24,5)	18 (22,5)	10 (16,7)	
Люминальный тип В Her 2 позитивный		12 (10,9)	11 (13,75)	9 (15)	
Her 2 позитивный (не люминальный)		9 (8,2)	13 (16,25)	10 (16,7)	
Тройной негативный		42 (38,2)	22 (27,5)	19 (31,6)	

Таблица 2

**Распределение больных местно-распространенным РМЖ  
в зависимости от схем химиотерапии**

**Distribution of patients with locally advanced breast cancer  
depending on chemotherapy regimens**

	Схемы химиотерапии			
	FAC / CAF	CMF	Доксорубицин +таксаны	Не было ХТ
Основная группа, n=110 (НТ)	32 (29,1 %)	6 (5,45 %)	62 (56,4 %)	10 (9,1 %)
Группа сравнения I, n=80 (ДЛТ)	8 (10 %)	–	65 (81,25 %)	7 (8,75 %)
Группа сравнения II, n=60 (ЭТ)	42 (70 %)	18 (30 %)	–	–

скольку основная группа получала лечение с 2007 года, у 32 (29,1 %) из 110 больных химиотерапия проведена по схемам FAC/CAF (фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 и 8 дни; доксорубицин 40 мг/ м<sup>2</sup> в/в в 1 день; циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день), у 6 (5,45 %) больных по схеме CMF (5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан 150 мг/м<sup>2</sup>). В последующем, при появлении новых химиотерапевтических препаратов, системная терапия проведена у 62 (56,4 %) больных по схемам доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>+таксаны (таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> или паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>).

В группе с ДЛТ химиотерапия в нео- и адьювантном режиме проведена 73 (91,25 %) из 80 больных МР РМЖ. В период с 2009 г. у 8 (10 %) из 80 больных применялась химиотерапия по схемам FAC/CAF, далее у 65 (81,25 %) больных использовалась системная химиотерапия по схемам доксорубицин + таксаны.

В группе с ЭТ в период с 2007 по 2012 гг. химиотерапия в нео- и адьювантном режиме проведена по схемам: FAC/CAF у 42 (70 %) из 60 больных, по CMF – у 18 (30 %).

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии

с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288), на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Для представления характеристик клинических групп использовалась описательная статистика. Анализ отдаленных результатов лечения проводился с помощью метода Каплана–Мейера, сравнение выживаемости в двух и более группах – с помощью теста long-rank со статистически значимым показателем  $p<0,05$ . Применился критерий  $\chi^2$  и двусторонний критерий Фишера. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0.

### Результаты

После адьювантной НТ на область передней грудной стенки, местные рецидивы РМЖ наблюдались лишь у 5 (4,5 %) из 110 больных, после ДЛТ фотонным излучением – у 21 (26,25 %) из 80 пациенток, после проведения адьювантной ЭТ – у 12 (20 %) из 60 больных МР РМЖ. Получены статистические различия между НТ и ДЛТ ( $p = 0,000042$ ;  $\chi^2=16,68$ ) и между НТ и ЭТ ( $p = 0,0033$ ;  $\chi^2=8,66$ ). Между ДЛТ и ЭТ статистических различий не получено ( $p = 0,389$ ;  $\chi^2=0,74$ ).

Лучевые реакции кожи были преимущественно I и II степени. После адьювантной НТ отмечались у 20 (18,1 %) из 110 больных, после ДЛТ – у 15 (18,75 %) из 80 больных, после ЭТ – у 6 (10 %) из 60 больных МР РМЖ. Различия между нейтронной терапией и группами сравнения статистически не значимы ( $p>0,05$ ). Лучевых повреждений кожи и подкожной клетчатки в отдаленный период наблюдения у больных всех групп исследования не отмечалось. Лучевые пневмониты после адьювантной НТ были диагностированы у 6 (5,4 %) из 110 больных, после ДЛТ – у 17 (21,25 %) из 80 больных МР РМЖ. Разница статистически значима ( $p=0,023$ ). Лучевые пневмофиброзы после адьювантной НТ наблюдались у 4 (3,6 %) из 110 больных, после ДЛТ – у 5 (6,25 %) из 80 больных МР РМЖ. Статистически без значимых

различий ( $p>0,05$ ). При электронной терапии в нашем исследовании лучевые пневмониты и пневмофиброзы не наблюдались в связи с радиобиологическими особенностями данного вида облучения, при котором отмечается гомогенное облучение очага поражения с резким спадом дозы в критических точках.

Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных МР РМЖ после адьювантной НТ на область передней грудной стенки составила  $92,5\pm3,5\%$ , после ДЛТ –  $70,9\pm5,6\%$ , после ЭТ –  $73,6\pm7,1\%$  (рис. 1). Между группой с нейтронной терапией и группами сравнения получены статистически значимые различия ( $p<0,05$ ).

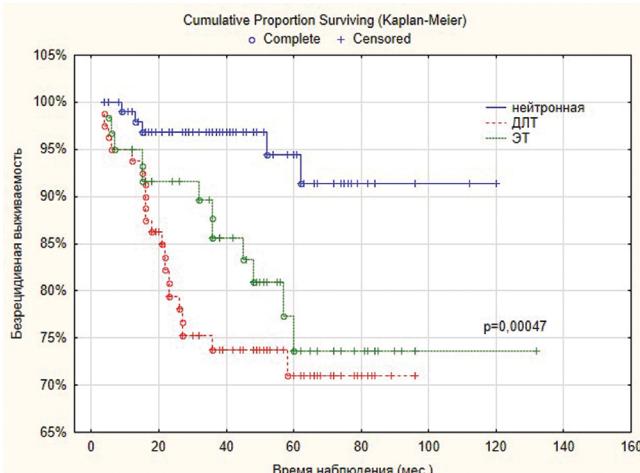


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных местнораспространенным РМЖ

Fig.1. Disease-free survival of patients with with locally advanced breast cancer

Представляем результаты комплексного лечения в зависимости от схем применяемой химиотерапии. Так, десятилетняя безметастатическая выживаемость больных МР РМЖ в группе с нейтронной терапией и химиотерапии по схемам доксорубицин+таксаны составила  $72,8\pm10,0\%$ , при использовании схем FAC/CAF –  $44,0\pm14,7\%$ . Различия статистически значимы ( $p<0,05$ ). При сравнительном анализе десятилетней безметастатической выживаемости больных МР РМЖ между группой с адьювантной НТ и группами сравнения в зависимости от схем применяемой химиотерапии, статистических различий не получено ( $p>0,05$ ).

Десятилетняя общая выживаемость больных МР РМЖ в группе с нейтронной терапией составила  $87,5\pm3,8\%$ , в группе с ДЛТ –  $73,6\pm8,6\%$  и в группе с электронной терапией –  $38,8\pm10,0\%$ . При сравнении НТ и ЭТ были получены достоверно значимые различия ( $p<0,05$ ). Общая выживаемость за десятилетний период наблюдения после комплексного лечения, включающего адьювантную НТ и химиотерапию по схемам доксорубицин+таксаны составила  $96,7\pm3,3\%$ , после НТ и химиотерапии по схемам FAC/CAF –  $83,7\pm6,7\%$  (рис. 2). Различия статистически значимы ( $p=0,023$ ).

### Приводим клинические примеры комплексного лечения больных МР РМЖ

#### Клинический пример № 1 с применением адьювантной нейтронной терапии

Больная К., 56 лет, ИБ № 17339. **Диагноз:** Рак правой молочной железы  $T_4N_2M_0$ . ВОИФ. Состояние после 3 курсов неoadьювантной химиотерапии по схеме FAC,

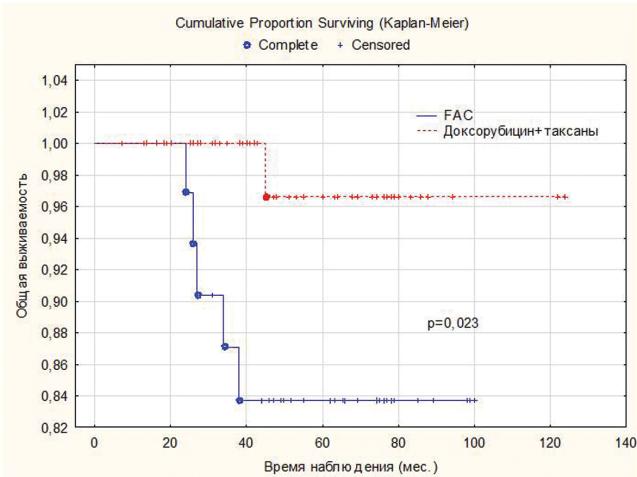


Рис. 2. Общая выживаемость больных местнораспространенным РМЖ в группе с адьювантной нейтронной терапией в зависимости от схем химиотерапии

Fig 2. Overall survival of patients with locally advanced breast cancer in the group with adjuvant neutron therapy, depending on chemotherapy regimens

радикальной мастэктомии от 13.08.2009 г, 2 курсов АХТ по прежней схеме.

**Гистология +ИГХ № 1753-54/09 от 21.08.09:** мультицентрическая инвазивная карцинома 3 степени злокачественности с метастазами в 11 л/у. Трипл-негативный подтип опухоли. С учетом имеющихся неблагоприятных факторов прогноза, больной с 20.10.09 по 30.10.09 на область передней грудной стенки справа проведено 4 сеанса нейтронной терапии: РОД 1,6 Гр, СОД 29 изоГр. Применили два поля облучения  $8 \times 6$  см. Переносимость нейтронной терапии была вполне удовлетворительной. Лучевой реакции нормальных тканей (кожи, легочной ткани) не отмечено. На зоны регионарного метастазирования проводилась ДЛТ, РОД 2,0 Гр до СОД 44 Гр. Далее курсы химиотерапии. За 7 – летний период наблюдения – без развития местного рецидива РМЖ.

#### Клинический пример № 2 с применением адьювантной фотонной терапии

Больная Л., 67 лет, ИБ № 27301. **Диагноз:** Рак левой молочной железы  $T_3N_2M_0$ . ВОИФ. Состояние после 3 курсов НАХТ по схеме адриамицин + таксон. Состояние после радикальной мастэктомии от 14.05.2017, после 2 курсов АХТ по прежней схеме. **Гистология+ИГХ № 18390-91/17 от 20.05.17:** инфильтрирующий протоковый рак 2 ст. злокачественности. Люминальный В HeR 2 плюс негативный подтип опухоли.

По технической причине (проведение нейтронной терапии не было возможным в связи с профилактическими работами на циклотроне У-120), больной была назначена адьювантная ДЛТ фотонным излучением, РОД 2,0 Гр до СОД 44 изоГр. При динамическом наблюдении спустя два года после ДЛТ развился местнораспространенный рецидив РМЖ. Больной на область радиорезистентного рецидива опухоли был начат курс нейтронной терапии (рис. 3).

### Обсуждение

Значимость адьювантной лучевой терапии в достижении высоких показателей безрецидивной выживаемости больных МР РМЖ, несомненно, высока.

Описанные в литературе [6–10] исследования по применению стандартных видов лучевой терапии (фотонной и электронной терапии) у больных МР РМЖ по-



Рис. 3. Местнораспространенный рецидив РМЖ после адьювантной ДЛТ фотонным излучением

Fig 3. Locally advanced breast cancer recurrence after adjuvant photon radiation EBRT

казывают удовлетворительные результаты безрецидивной выживаемости (72,5–90 %), но представлены преимущественно пятилетним периодом наблюдения.

В нашем исследовании представлялось интересным проследить отдаленные десятилетние результаты комплексного лечения больных МР РМЖ в зависимости от вида ионизирующего излучения и схем проводимой химиотерапии. Полученные нами данные за десятилетний период наблюдения наглядно свидетельствуют о том, что проведение адьювантной нейтронной терапии у больных МР РМЖ позволило существенно увеличить показатели безрецидивной выживаемости ( $92,5 \pm 3,5\%$ ) по сравнению с электронной ( $73,6 \pm 7,1\%$ ) и фотонной терапией ( $70,9 \pm 5,6\%$ ).

Кроме того, совокупность применения нейтронной терапии и химиотерапии по схемам доксорубицин+таксаны достоверно увеличила десятилетнюю общую выживаемость ( $96,7 \pm 3,3\%$ ) по сравнению с использованием нейтронной терапии и химиотерапии по схемам FAC/CAF –  $83,7 \pm 6,7\%$  ( $p < 0,05$ ). В исследовании [9] прослежена лишь пятилетняя общая выживаемость больных МР РМЖ после электронной терапии и химиотерапии по схемам антрациклины+таксаны (83,1%). На основании этого следует отметить, что НТ имеет большое влияние и на общую выживаемость больных МР РМЖ. Так, десятилетняя общая выживаемость больных МР РМЖ в нашем исследовании, независимо от применяемых схем химиотерапии, после НТ составила  $87,5 \pm 3,8\%$ , после ЭТ –  $38,8 \pm 10,0\%$ . Получены достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Сравнивая все перечисленные выше показатели выживаемости в зависимости от вида применяемого ио-

низирующего излучения, необходимо учитывать, что рецидивы РМЖ после фотонной и электронной терапии характеризуются развитием радиорезистентности, поэтому нейтронная терапия в данном аспекте имеет преимущества. Однако следует не забывать, что нейтроны обладают более сильным повреждающим действием, в том числе и на критические органы и ткани.

При анализе лучевых осложнений в зависимости от вида применяемого излучения у больных МР РМЖ достоверных различий в нашем исследовании не получено. Лучевые реакции кожи: после адьювантной НТ (18,1 %), после фотонной терапии (18,75 %), после ЭТ (10 %), были преимущественно I-II степени, без развития лучевых повреждений кожи и подкожной клетчатки в отдаленный период наблюдения. Лучевые пневмониты после адьювантной НТ – лишь у 6 (5,4 %) из 110 больных.

В исследовании [10] лучевые реакции кожи после ЭТ отмечались у большинства (98,9 %) больных МР РМЖ: I степени (58,5 %), II степени (35,9 %) и III степени (4,5 %). У 29,8 % больных МР РМЖ после ЭТ наблюдалась временная или постоянная гиперпигментация кожи (23,6 %), телеангиэкзазии (5,2 %) и фиброз (1 %), а также у 5,3 % больных наблюдались клинические симптомы в виде одышки и кашля.

Разница в частоте лучевых реакций между группой с электронной терапией в нашем исследовании и данными исследования Института Кюри [10] может быть объяснена тем, что применялись разные СОД и разные энергии электронов.

## Выходы

- Адьювантная нейтронная терапия у больных первичным МР РМЖ является уникальным и безопасным методом, при котором частота местных рецидивов составляет 4,5 %, что достоверно ниже по сравнению с ДЛТ – 26,25 % и ЭТ – 20 % ( $p < 0,05$ ), а частота лучевых осложнений (преимущественно I-II степени) – статистически без значимых различий.
- Проведение адьювантной нейтронной терапии в комплексном лечении больных местнораспространенным РМЖ достоверно увеличивает показатели 10-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с ДЛТ и ЭТ ( $92,5 \pm 3,5\%$  против  $70,9 \pm 5,6\%$  и  $73,6 \pm 7,1\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ).
- При сочетании нейтронной терапии с химиотерапией по схемам доксорубицин+таксаны показатели 10-летней безметастатической и общей выживаемости больных местнораспространенным РМЖ достоверно выше –  $72,8 \pm 10,0\%$  и  $96,7 \pm 3,3\%$  соответственно, чем после нейтронной терапии с химиотерапией по схемам FAC/CAF –  $44,0 \pm 14,7\%$  и  $83,7 \pm 6,7\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Cameron D., et al. 11 Years' Follow-up of Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) Trial // Lancet Lond. Engl. 2017. V.389, No. 10075. P. 1195–1205.
- Minkowitz G., Procter M., Azambuja E., et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // The New England Journal of Medicine. 2017. V.377, No. 2. P. 436–446.
- Белохвостова А.С., Рагулин Ю.А. Отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения больных местно-распространенным HER2-позитивным раком молочной железы // Злокачественные опухоли. 2017. № 2. С. 14–18.
- Tolaney S.M., Barry W.T., Guo H., et al. Seven-Year Follow-up Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab (Art Trial) for Node – Negative, HER2-Positive Breast Cancer // Journal of Clinical Oncology. 2017. No. 35. P. 511–516.
- Tókés T., Tókés A.M., Szentmartoni G., et al. Prognostic and clinicopathological Correlations of Cell Cycle Marker Expressions before and after the Primary Systemic Therapy of Breast Cancer // Pathol. Oncol. Res. 2019. V.26, No. 3. P. 1499–1510.
- Старцева, Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М. Дифференцированный подход к назначению адьювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы // Радиация и риск. 2014. Т. 23, № 2. С. 102–111.
- Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Бондаренко А.В. и др. Результаты оценки роли среднего фракционирования при проведении послеоперационной лучевой терапии у больных местно-распространен-

- ным раком молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. Материалы конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». 2018. Том 17. № 1с. С. 45.
8. Chen Q., Wang X., Lin P., Zhang J. The Different Outcomes between Breast-Sparing Surgery and Mastectomy in Triple-Negative Breast Cancer: a Population-Based Study from the SEER 18 Database // Oncotarget. 2016. V.8, No. 3.
  9. Wang Sh.-L., Li Y.-X., Song Y.-W., et al. Postmastectomy Chest Wall Radiotherapy with Single Low-Energy Electron Beam: An Assessment of Outcome and Prognostic Factors // Practical Radiation Oncology. 2012. No. 2. P. 106–113.
  10. Adedjouma N.G., Chevrier M., Fourquet A., et al. Long-Term Results of a Highly Performing Conformal Electron Therapy Technique for Chest Wall Irradiation After Mastectomy // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2017. V.98, No. 1. P. 206-214.
  11. Поддубная И.В., Комов Д.В., Колядина И.В. Локальные рецидивы. М.: Медиа Медика, 2010. 112 с.
  12. Моров О.В., Большакова Е.Г. Повторное облучение при рецидиве рака молочной железы // Поволжский онкологический вестник. 2014. № 4. С. 42-48.
  13. Voinea S.C., Sandru A., Blidaru A. Management of Breast Cancer Locoregional Recurrence // Chirurgia. 2017. V.112, No. 4. P. 429-435.
  14. Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Gribova O.V., et al. Novel Technologies and Theoretical Models in Radiation Therapy of Cancer Patients Using 6.3 MeV Fast Neutrons Produced by u-120 Cyclotron // AIP Conference Proceedings. 2016. P. 020050.

## REFERENCES

1. Cameron D., et al. 11 Years' Follow-up of Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) Trial. Lancet Lond. Engl. 2017;389(10075):1195–1205.
2. Minckwitz G., Procter M., Azambuja E., et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 2017;377(2):436–446.
3. Belokhvostova A.S., Ragulin Y.A. Long-Term Results of Combined and Complex Treatment of Patients with Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer. Zlokachestvennye Opuholi = Malignant Tumours. 2017;2:14–18 (In Russ.).
4. Tolaney S.M., Barry W.T., Guo H., et al. Seven-Year Follow-up Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab (Art trial) for Node – Negative, HER2-Positive Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2017;35:511–516.
5. Tökes T., Tökes A.M., Szentmartoni G., et al. Prognostic and Clinico-pathological Correlations of Cell Cycle Marker Expressions Before and after the Primary Systemic Therapy of Breast Cancer. Pathol. Oncol. Res. 2019;26(3):1499–1510.
6. Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M. Differentiated Approach to the use of Adjuvant Radiation Therapy for Patients with Operable Breast Cancer. Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk. 2014;23(2):102–111 (In Russ.).
7. Maslyukova E.A., Korytova L.I., Bondarenko A.V., et al. Results of Evaluation of the Role of Average Fractionation in Postoperative Radiotherapy in Patients with Local Advanced Breast Cancer. Rossiyskiy Biotherapevticheskiy Zhurnal=Russian Journal of Biotherapy. 2018;17:45 (In Russ.).
8. Chen Q., Wang X., Lin P., Zhang J. The Different Outcomes between Breast-Sparing Surgery and Mastectomy in Triple-negative Breast Cancer: a Population-Based Study from the SEER 18 Database. Oncotarget. 2016;8;3.
9. Wang Sh.-L., Li Y.-X., Song Y.-W., et al. Postmastectomy Chest Wall Radiotherapy with Single Low-energy Electron Beam: an Assessment of Outcome and Prognostic Factors. Practical Radiation Oncology. 2012;2:106–113.
10. Adedjouma N.G., Chevrier M., Fourquet A., et al. Long-Term Results of a Highly Performing Conformal Electron Therapy Technique for Chest Wall Irradiation After Mastectomy. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2017;98;1:206-214.
11. Poddubnaya I.V., Komov D.V., Kolyadina I.V. Lokalnyye Retsidivy = Local Breast Cancer Recurrences. Moscow, Media Medica Publ., 2010. P. 112 (In Russ.).
12. Morov O.V., Bolshakova E.G. Re-Irradiation Therapy for Locally Recurrent Breast Cancer. Povolzhskiy. Oncologicheskiy Vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region. 2014;4:42-48 (In Russ.).
13. Voinea S.C., Sandru A., Blidaru A. Management of Breast Cancer Locoregional Recurrence. Chirurgia. 2017;112(4):429-435.
14. Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Gribova O.V., et al. Novel Technologies and Theoretical Models in Radiation Therapy of Cancer Patients Using 6.3 MeV Fast Neutrons Produced by u-120 cyclotron. AIP Conference Proceedings. 2016. P. 020050.
15. Kandakova E.Yu., Vazhenin A.V., Kuznetsova A.I., et al. Results of the Combined Photon-Neutron Therapy in the Conditions of Escalation of a Dose of Neutrons Generally a Course of the Combined Photon-Neutron Therapy. Vestnik Rossiiyskogo Nauchnogo Tsentrta Rentgenoradiologii MZ Rossii. 2014;14-4:7 (In Russ.).
16. Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Goldberg V.E., et al. Long-Term Treatment Outcomes after Neutron Therapy for Patients with Locally Recurrent Breast Cancer. Onkologicheskiy Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2019;2;1:27-32 (In Russ.).
17. Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choynzonov E.L., Mukhamedov M.R. The Clinical Course of Thyroid Cancer Following its Combined Treatment with the Use of Fast-Neutron Therapy in the Patients at the High Risk of Relapses. Vestnik Otorhinolaryngologii = Bulletin of Otorhinolaryngology. 2012;5:91-92 (In Russ.).
18. Mardynskiy Yu.S., Gulidov I.A., Aminov G.G., et al. Mixed (Photon-Neutron) Therapy in Complex Treatment for Locally Advanced Breast Cancer. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2014;60;4:489-492 (In Russ.).
19. Startseva Zh.A. Long-Term Treatment Results of Patients with Locally Advanced Breast Cancer Treated with 6.3 MeV Fast Neutrons. Aktualnyye Problemy Gumanitarnykh i Yestestvennykh Nauk. 2015;3-2:223-226 (In Russ.).
20. Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lisin V.A., et al. Late Effects of Combined Modality Treatment with Adjuvant Neutron Therapy for Locally Advanced Breast Cancer. Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk. 2018;27;1:107-114 (In Russ.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.