

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N14.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Методы лечения и исходы при местно-распространенном раке легкого III стадии: популяционный анализ

Вальков М.Ю.^{1,2}, Скрипчак Ю.В.^{1,3}, Соловьева Е.П.^{1,2}, Вальков А.Ю.^{1,4}, Асахин С.М.^{1,2}

¹*ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава России», 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51, тел. +7 (8182) 285791.*

²*ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», 163045, Архангельск, пр. Обводный канал, 145А, тел +7 (8182) 27-64-70.*

³*ГОбУЗ «Мурманский областной онкологический диспансер», Мурманск, ул. Павлова, д.6, корп. 2, тел +7 (8152) 25-20-77.*

⁴*Университетская клиника г. Тромсе, Норвегия, Sykehusvegen 38, 9019 Tromsø, Норвегия, тел +47 77 62 72 14.*

Полный текст статьи в PDF: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/valkov_v14.pdf

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/valkov_v14.htm

Статья опубликована 30 октября 2014 года.

Контактная информация:

Вальков Михаил Юрьевич* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, врач отделения радиотерапии ГБУ АО АКОД.

Скрипчак Юрий Витальевич – заведующий отделением химиотерапии ГОБУЗ «МООД», аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии.

Соловьева Екатерина Петровна – врач-онколог химиотерапевтического отделения «АКОД», аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии solovyeva_ek@mail.ru.

Вальков Андрей Юрьевич – д.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии СГМУ, врач отделения патологии Университетской клиники, исследователь Группы трансляционных исследований рака, г. Тромсе, Норвегия.

Асахин Сергей Михайлович – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии asakin@atknet.ru, врач отделения радиотерапии ГБУ АО АКОД.

Контактное лицо: Вальков Михаил Юрьевич, e-mail: m.valkov66@gmail.com

Резюме

Цель – оценить частоту применения основных методов лечения и выживаемость больных РЛ III стадии на основе популяционных данных АОКР за период с 2000 по 2013 гг.

Материалы и методы. Анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легкого (С34) III стадии в Архангельской области (АО) в 2000-2013 годах были извлечены из базы данных Архангельского областного канцер-регистра (АОКР). Сформированы три группы больных, получавших хирургическое/комбинированное лечение (Х/КЛ), лучевое/химиолучевое (ЛТ/ХЛТ) лечение, либо химиотерапию (ХТ). Рассчитывали наблюдаемую общую (ОВ) и опухолеспецифическую (ОСВ) выживаемость актуарным методом, методом Каплана-Майера, различия оценивали лог-ранговым методом. Для анализа степени влияния на ОСВ исходных факторов использована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Всего Х/КЛ, ЛТ/ХЛТ, ХТ получили 135 (6,7%), 384 (19,0%), 321 (15,9%) больных РЛ III стадии, соответственно. Сведения о лечении отсутствовали у 1180 (58,4%). Медиана времени наблюдения, ОВ и ОСВ для всей когорты составили 8,2 года, 7,0 (95% доверительный интервал (95% ДИ) 6,5-7,5) и 7,3 (95% ДИ 6,7-7,9) мес. соответственно. Медиана выживаемости для пациентов, получавших Х/КЛ, ЛТ/ХЛТ, ХТ при мелкоклеточном РЛ составили 8,9 (95% ДИ 7,1-10,7), 13,0 (95% ДИ 11,4-14,6), 6,1 (95% ДИ 5,8-9,0) месяцев, $P < 0,0001$. В множественной регрессионной модели ХЛТ имела преимущество перед ХТ (ОР=2,36, 95% ДИ 1,44-3,89) и симптоматическим лечением (ОР=2,56, 95% ДИ 1,69-3,87). При немелкоклеточном РЛ медиана выживаемости после Х/КЛ, ЛТ/ХЛТ, ХТ составила 14,4 (95% ДИ 10,4-18,4), 15,2 (95% ДИ 13,6-16,8), 8,1 (95% ДИ 6,1-10,1) месяцев, $P < 0,0001$. Независимыми факторами благоприятного прогноза в модели множественной регрессии были Х/КЛ и ЛТ/ХЛТ сравнительно с ХТ, женский пол, возраст 70 лет и старше сравнительно с возрастом менее 50, локализация в долях/долевых бронхах сравнительно с трахеей и главными бронхами, IIIA стадия.

Заключение. Специальное лечение при III стадии РЛ применяется чаще, чем в среднем в России, но значительно реже, чем в западных странах, главным образом за счет меньшего использования ЛТ с паллиативной целью. При РЛ III стадии ЛТ/ХЛТ не менее эффективна, чем Х/КЛ и дает преимущество в выживаемости сравнительно с ХТ и симптоматическим лечением.

Ключевые слова: рак легкого III стадии, выбор метода лечения, популяционный анализ.

Methods of treatment and outcomes in locally advanced Stage III lung cancer: population-based study

Valkov M.Yu^{1,2}, Skripchak Yu.V.^{1,3}, Solovyova E.P.^{1,2}, Valkov A.Yu^{1,4}, Asakhin S.M.^{1,2}

¹Northern State Medical University, 163000 Troitsky av. 51, Arkhangelsk, Russia

²Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, 163045 Obvodny kanal av. 145, Arkhangelsk, Russia

³Murmansk Clinical Oncological Dispensary, Pavlova str. 6/2, Murmansk, Russia

⁴University Hospital Tromsø, Sykehusvegen 38, 9019 Tromsø, Norway.

* The author, responsible for correspondence m_valkov@mail.ru

Summary

Objective: to assess the pattern of care and survival of Stage III lung cancer patients on the population-based data from Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR) for the period from 2000 to 2013.

Materials and methods. Anonym data on all cases of the III stage malignant neoplasms of the trachea, bronchus and lung (C34, LC) observed in the Arkhangelsk Region (AO) from 2000 to 2013 were extracted from the database of the ARCR. Depending on treatment received, the patients were divided into surgical/combined therapy (S/CT), radiotherapy/chemoradiation (RT/CRT) and chemotherapy (CT) groups. Overall (OS) and LC-specific (LCSS) survival were calculated using actuarial and Kaplan-Meier methods, the differences were evaluated by log-rank. Cox proportional hazard model was used to determine the impact of initial characteristics on LCSS.

Results. Altogether, S/CT, RT/CRT, and CT were received, respectively, by 135 (6.7%), 384 (19.0%), 321 (15.9%) patients with stage III lung cancer. Information about the treatment was not available in 1180 (58.4%) patients. That probably indicates the presence of contraindications to the special treatment. The median follow-up, OS, and LCSS for the entire cohort were, respectively, 8.2 years, 7.0 (95% confidence interval (95% CI) 6.5-7.5) and 7.3 (95% CI 6.7-7.9) months. The median survival for the patients treated with S/CT, RT/CRT, and CT in small cell LC were 8.9 (95% CI 7.1-10.7), 13.0 (95% CI 11.4-14.6), and 6.1 (95% CI 5.8-9.0) months, respectively, $P < 0.0001$. In the multivariate regression model, CRT brought higher survival in comparison with chemotherapy (OR = 2.36, 95% CI 1.44-3.89) and symptomatic treatment (OR = 2.56, 95% CI 1.69-3.87). Among non-small cell LC patients, the median survival after S/CT, RT/CRT, and CT was 14.4 (95% CI 10.4-18.4), 15.2 (95% CI 13.6-16.8), 8.1 (95% CI 6.1-10.1) months, respectively, $P < 0.0001$. Surgical/combined treatment and RT/CRT compared to CT; female vs male gender; age of 70 years and older vs younger than 50; the location in the lobe/lobar bronchus vs the trachea and main bronchus as well as stage IIIA vs more advanced stage IIIB all were shown to be independent predictors of favorable prognosis in the multiple regression model.

Conclusion. Specific treatment for Stage III lung cancer is less common in Russia than in Western countries, mainly due to less frequent use of palliative radiotherapy. For Stage III lung cancer, RT/CRT

treatment was not inferior to the S/CT one and showed a better survival compared to CT alone and symptomatic treatment.

Keywords: stage III lung cancer, choice of treatment, population-based study.

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Обсуждение

Заключение

Список литературы

Введение

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения как в России (Каприн и др., 2014), так и во всем мире (Jemal et al., 2007). Несмотря на устойчивую тенденцию снижения числа новых случаев в Западных странах, РЛ является причиной смерти 19% онкологических больных во всем мире (Cancer Research UK, 2014).

Выбор метода лечения РЛ определяется стадией и гистологическим вариантом опухоли. Методом выбора при локализованном немелкоклеточном РЛ (НМРЛ) 1-2 стадии является хирургическое лечение, при противопоказаниях – лучевая (ЛТ) и химиолучевая терапия (ХЛТ). При распространенных метастатических опухолях 4 стадии основным методом лечения является паллиативная химиотерапия (ХТ) и таргетная терапия. При местно-распространенных опухолях 3 стадии существует неопределенность в выборе метода лечения. В клинических исследованиях хирургическое лечение при опухолях IIIA стадии в сочетании с ЛТ/ХЛТ, либо примененное как единственный метод, сопровождается неудовлетворительно низкими показателями 5-летней выживаемости, составляя 7-24% (Andre et al., 2000). Лучевая и химиолучевая терапия применяются при IIIB стадии и при наличии противопоказаний к хирургическому лечению при III A стадии НМРЛ. При сравнении с радикальной химиолучевой терапией хирургическое лечение при условно-операбельных формах НМРЛ III стадии не дает преимущества в выживаемости (van Meerbeeck et al., 2007). Не только доза, но и время старта ЛТ в схемах консервативного лечения имеет важное значение (Соловьева и др., 2012; Соловьева и др., 2013).

При мелкоклеточном раке легкого (МРЛ), вне зависимости от стадии, ведущим методом является химиотерапия. При этом добавление облучения грудной клетки при локализованных формах МРЛ сопровождается воспроизводимым улучшением результатов, что показано в клинических исследованиях и метаанализах (Скрипчак и др., 2011; Скрипчак и др., 2013; Pignon et al., 1992; Takada et al., 2002). При локализованном МРЛ хирургическое лечение отсутствует в клинических рекомендациях, однако может приносить долговременные излечения (Chandra et al., 2006).

Однако клинические исследования, как правило, проводятся на выборочных категориях больных в хорошем общем состоянии, в лучших клиниках, на лучшей аппаратуре. Применимость результатов клинических исследований в рутинной практике может быть оценена с помощью популяционных исследований на основе данных популяционных раковых регистров. В ряде стран такие исследования были проведены также для оценки частоты применения методов лечения и их влияния на выживаемость больных РЛ (Booth et al., 2010; Vinod et al., 2012). В России популяционные регистровые исследования при РЛ редки. В Архангельской области популяционный канцер-регистр (АОКР) действует с 1993 г., в электронной базе АОКР прослеживаются данные больных с момента установления диагноза до смерти. С начала 2000-х годов вводятся также данные о методах лечения онкологических больных.

Цель настоящего исследования – оценить частоту применения основных методов лечения и выживаемость больных РЛ III стадии на основе популяционных данных АОКР за период с 2000 по 2013 гг.

Материалы и методы

Этический комитет при Северном государственном медицинском университете одобрил тему исследования 08.02.2012 г., протокол № 02/2-12.

Анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легкого (С34) в Архангельской области в 2000-2013 годах были извлечены из базы данных АОКР. Сформированная база данных содержала следующие переменные: пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз согласно МКБ-10, морфологический тип опухоли с кодировкой по ICDO-3 ВОЗ, клиническая стадия с расшифровкой по системе TNM (6 версия), методы лечения, состояние (исход), дата смерти, причина смерти. Для удобства статистической обработки данные, где возможно, были закодированы (табл. 1).

Таблица 1. Кодировка переменных в базе данных АОКР

Переменная	Формат данных	Код
пол	Числовой	0=женский, 1=мужской
дата рождения	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
район проживания	Числовой	0=село, 1=город
дата установления диагноза	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
диагноз по МКБ-10	Текстовый	C34.0-C34.9
гистологический вариант	Текстовый	код ICDO-3
клиническая стадия по МКБ-10	Числовой	1=1 стадия, 2=2 стадия, 3=3 стадия, 4=4 стадия
T	числовой	1-4=T ₁₋₄
N	числовой	0-3=N ₀₋₃
M	числовой	0-1=M ₀₋₁
методы лечения	Текстовый	хирургический, хирургический + ЛТ, хирургический + ЛТ + ХТ, ЛТ, ХЛТ, ХТ, симптоматическое
состояние	Числовой	0=жив, 1=умер от рака, 2=умер от другой причины
дата смерти	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
причина смерти	Текстовый	

Примечания. МКБ10 = международная классификация болезней ВОЗ 10 пересмотра, ICDO-3 = гистологический код злокачественной опухоли ВОЗ, классификация 3 пересмотра, ЛТ = лучевая терапия, ХТ = химиотерапия, ХЛТ = химиолучевая терапия

В анализ, согласно правилам Международного агентства по изучению рака (Cancer registration principles and methods, 1991), были включены только первые случаи первичных злокачественных новообразований для данной локализации, за исключением случаев с разной гистологической картиной. Случаи 1, 2, 4 и неизвестной стадии, метастазов, повторные записи о пациенте в базе регистра по поводу лечения рецидивов, прогрессирования, а также случаи неэпителиальных опухолей и опухолей, зарегистрированных вне анализируемого временного интервала, исключались (рис. 1). Итоговая выборка включала 2020 случаев РЛ III стадии.

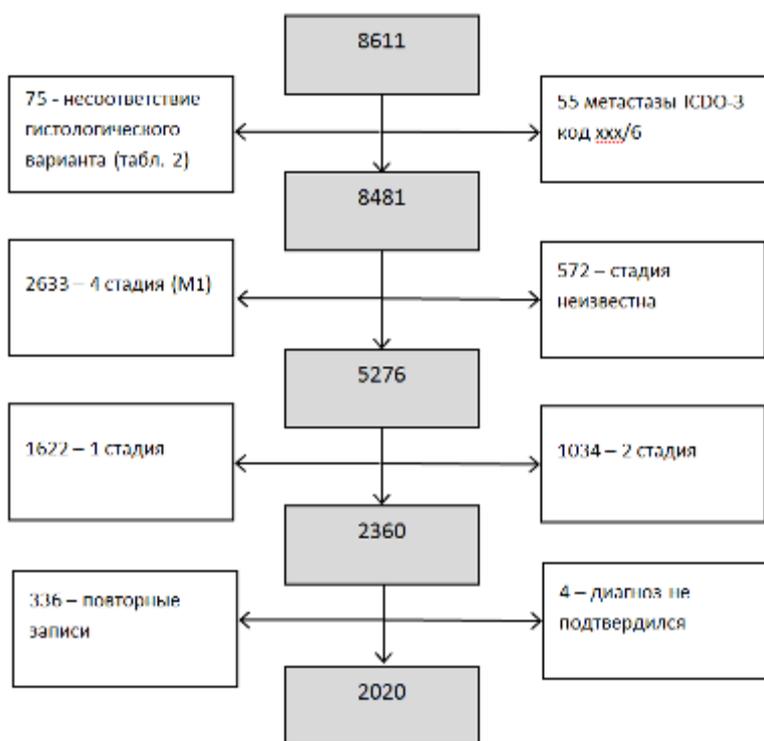


Рисунок 1. Схема создания выборки

Таблица 2. Исключение из БД в связи с несоответствием по гистологическому варианту

Вид опухоли	Код ICDO/3	N
карциноидная опухоль, БДХ	8240/3	51
карциноид аргентафинный злокачественный	8241/3	5
нейроэндокринная карцинома	8246/3	5
печеночно-клеточная карцинома, БДХ (C22.0)	8170/3	5
мезотелиома злокачественная	9050/3	2
лейкемия, бдх	9800/3	1
лейомиосаркома, бдх	8890/3	1
мезенхимома злокачественная	8990/3	1
печеночно-клеточная карцинома, фиброламеллярная (C22.0)	8171/3	1
ретикулосаркома, бдх	9593/3	1
синовиальная саркома, бифазная	9043/3	1
смешанноклеточный карциноид	8244/3	1
Итого		75

Дополнительно для реализации целей исследования из ранее включенных в базу данных текстовых переменных были созданы числовые переменные *локализация* (1=трахея,

главные бронхи, 2=верхняя доля/верхнедолевой бронх, 3=средняя доля/среднедолевой бронх, 4=нижняя доля/нижнедолевой бронх, 9=не определена), *подстадия* (1=3А стадия РЛ, 2=3В стадия РЛ, 9=не определена), *виды лечения* были распределены в три категории: 1=хирургическое, комбинированное (хирургическое+ЛТ, хирургическое+ХЛТ, хирургическое +ХТ); 2=ЛТ, ХЛТ; 3=ХТ; 9=нет сведений о специальном лечении, *периоды лечения* (1=2000-2006 гг., 2=2007-2013 гг.).

В переменной *гистологический вариант* были объединены следующие кодировки ICD-O-3: 1=мелкоклеточный рак (8041-4/3), 2=плоскоклеточный рак (8070-5/3), 3=аденокарцинома (8140/3, 8250/3, 8251/3, 8310/3, 8570/3), 4=немелкоклеточный рак, без дополнительных характеристик (БДХ; 8000/3, 8001/3, 8003/3, 8010/3, 8012/3, 8020/3, 8021/3, 8230/3, 8231/3, 8430/3, 8560/3), 9=не определена.

В качестве меры оценки выживаемости больных РЛ выбрана наблюдаемая выживаемость, рассчитанная, как временной промежуток между датой установления диагноза и смертью от любой причины (общая выживаемость, ОВ), либо от рака (опухолеспецифическая выживаемость, ОСВ), соответственно.

Наблюдаемая выживаемость для всей выборки и отдельных групп пациентов была рассчитана актуарным методом (путём построения таблиц дожития) и методом Каплана-Майера, представлена графиками. Рассчитывали показатели медианы выживаемости, а также кумулятивные показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости. Учитывая различия в рекомендациях к лечению при мелкоклеточном и немелкоклеточном РЛ, анализ выживаемости при использовании методов специального лечения проведен отдельно. Различия в выживаемости при разделении по доступным в базе данных регистра исходным факторам больного, опухоли, методов лечения и периодов наблюдения были определены лог-ранговым методом. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$. Все расчётные показатели представлены с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Для анализа степени влияния на выживаемость исходных факторов нами была использована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Были построены модели общей и опухолеспецифической выживаемости, включающие в себя в качестве предикторов возраст, пол, место жительства, наличие морфологического подтверждения, методы и периоды лечения.

Для анализа данных были использованы программа Microsoft Office Excel 2007, статистические программы SPSS 17.0 и Stata 13.0.

Результаты

Распределение больных РЛ III стадии по методам лечения представлено в табл. 3.

Таблица 3. Распределение больных РЛ по исходным характеристикам.

Факторы			Вид лечения				P (2) [#]
			Х/КЛ	ЛТ/ХЛ Т	ХТ	НС	
пол	мужчины	N	122	361	299	1030	<0,0001
		%	6,7%	19,9%	16,5%	56,8%	
	*						
	женщины	N	13	23	22	150	
%		6,3%	11,1%	10,6%	72,1%		
возрастные группы	до 50 лет	N	20	41	25	76	<0,0001
		%	12,3%	25,3%	15,4%	46,9%	
	50-59 лет	N	60	129	130	250	
		%	10,5%	22,7%	22,8%	43,9%	
	60-69 лет	N	50	148	117	378	
		%	7,2%	21,4%	16,9%	54,5%	
	70 лет и старше	N	5	66	49	476	
		%	,8%	11,1%	8,2%	79,9%	
место проживания	село	N	73	170	155	532	0,166
		%	7,8%	18,3%	16,7%	57,2%	
	город	N	62	214	166	648	
		%	5,7%	19,6%	15,2%	59,4%	
локализация первичной опухоли	трахея, главные бронхи	N	20	88	69	335	<0,0001
		%	3,9%	17,2%	13,5%	65,4%	
	верхняя доля/ВДБ	N	57	183	135	336	
		%	8,0%	25,7%	19,0%	47,3%	
	средняя доля/СДБ	N	6	15	10	34	
		%	9,2%	23,1%	15,4%	52,3%	
	нижняя доля/НДБ	N	43	64	62	182	
		%	12,3%	18,2%	17,7%	51,9%	
	более одной доли	N	5	31	39	114	
		%	2,6%	16,4%	20,6%	60,3%	
	не определена	N	4	3	6	179	
		%	2,1%	1,6%	3,1%	93,2%	

Факторы			Вид лечения				P (2) [#]
			Х/КЛ	ЛТ/ХЛ Т	ХТ	НС	
гистология	мелкоклеточный рак	N	8	46	37	94	<0,0001
		%	4,3%	24,7%	19,9%	50,5%	
	аденокарцинома	N	16	13	16	57	
		%	15,7%	11,8%	15,7%	55,9%	
	плоскоклеточный рак	N	96	227	214	408	
		%	10,2%	24,0%	22,6%	43,2%	
	немелкоклеточный рак, БДХ	N	12	79	46	166	
		%	4,0%	26,1%	15,2%	54,8%	
неизвестно	N	3	19	8	455		
	%	0,6%	3,9%	1,6%	93,8%		
подстадия	ША	N	65	161	110	363	<0,0001
		%	9,3%	23,0%	15,7%	51,9%	
	ШВ	N	67	218	209	700	
		%	5,6%	18,3%	17,5%	58,6%	
	не уточнена	N	3	5	2	117	
		%	2,4%	3,9%	1,6%	92,1%	
временные периоды	2000-2006	N	69	237	111	682	<0,0001
		%	6,3%	21,6%	10,1%	62,1%	
	2007-2013	N	66	147	210	498	
		%	7,2%	16,0%	22,8%	54,1%	

Примечания.

Сокращения: Х/КЛ = хирургическое/комбинированное лечение; ЛТ/ХЛТ = лучевая терапия/химиолучевая терапия; ХТ = химиотерапия; НС = нет сведений; ВДБ = верхнедолевой бронх; СДБ = среднедолевой бронх; НДБ = нижнедолевой бронх; БДХ = без дополнительных характеристик.

[#] Значимость различий в долях рассчитана по хи-квадрат Пирсона.

* Проценты представлены для рядов данных.

Всего Х/КЛ, ЛТ/ХЛТ, ХТ получили 135 (6,7%), 384 (19,0%), 321 (15,9%) больных РЛ III стадии, соответственно. Сведения о лечении отсутствовали у 1180 (58,4%) больных, что, вероятно, свидетельствует о наличии противопоказаний к специальному лечению.

Вероятность не получить специальное лечение была значимо выше ($P < 0,0001$) у больных женского пола, в возрасте старше 70 лет, при локализации опухоли в трахее и главных бронхах, поражении более одной доли, при отсутствии гистологического подтверждения рака, при не уточненной (ША или ПВ) стадии процесса. При сравнении временных периодов 2000-2006 и 2007-2013 гг., доля не получавших специальное лечение уменьшилась на 8%.

Вероятность получить Х/КЛ лечение была значимо выше у больных более молодого возраста, при локализации первичного очага в долях и долевыми бронхах, при опухолях плоскоклеточного и железистого строения, при ША стадии. При аденокарциноме доля больных, получавших лучевое/химиолучевое лечение была значимо ниже, чем при плоскоклеточном, мелкоклеточном и немелкоклеточном, БДХ РЛ III стадии: 11,8% против 24,0%, 24,7% и 26,1% соответственно, $P < 0,0001$. Доля больных, получавших ХТ возросла с 10,1% в 2000-2006 до 22,8% в 2007-2012 г., $P < 0,0001$.

У 55 из 2020 пациентов, включенных в окончательную базу данных, дата смерти совпадала с датой установления диагноза, и в анализ выживаемости они не были включены. Из оставшихся 1965 пациентов у 1642 (83,6%) зарегистрирована смерть от РЛ, либо причин, связанных с его лечением. Еще 95 больных (4,8%) погибли от патологии, не связанной с РЛ. Медиана времени наблюдения составила 8,2 года (q_{25} 4,9; q_{75} 11,8). Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости для всей популяции больных представлены в табл. 4.

Таблица 4. Показатели кумулятивной выживаемости больных РЛ III стадии (все наблюдения).

Интервал, лет	ОСВ, %	95% ДИ		ОВ, %	95% ДИ	
		нижний предел	верхний предел		нижний предел	верхний предел
1	35,4	33,2	37,5	33,5	31,5	35,6
3	12,2	10,7	13,8	10,5	9,2	12,0
5	8,7	7,3	10,2	6,7	5,6	8,0

Сокращения: ОСВ = опухолеспецифическая выживаемость; ОВ = общая выживаемость; 95% ДИ = 95% доверительный интервал.

Основная доля смертей, как видно из табл. 4, пришлось на первые два года наблюдения. Медиана ОВ и ОСВ составили 7,0 (95% ДИ 6,5-7,5) и 7,3 (95% ДИ 6,7-7,9) мес. соответственно.

Из 185 больных мелкоклеточным РЛ III стадии погибло 162 (87,6%) пациента, из них четверо (2,1%) – от причины, не связанной с РЛ; 23 (12,4%) человека были живы в течение 2-170 месяцев. Медиана выживаемости для пациентов, получавших Х/КЛ, ЛТ/ХЛТ, ХТ составили 8,9 (95% ДИ 7,1-10,7), 13,0 (95% ДИ 11,4-14,6), 6,1 (95% ДИ 5,8-9,0) месяцев, $\chi^2=18,7$, $df=3$, $P<0,0001$. При отсутствии сведений о лечении медиана выживаемости составила 3,6 (95% ДИ 2,5-4,7) месяцев (рис. 2).

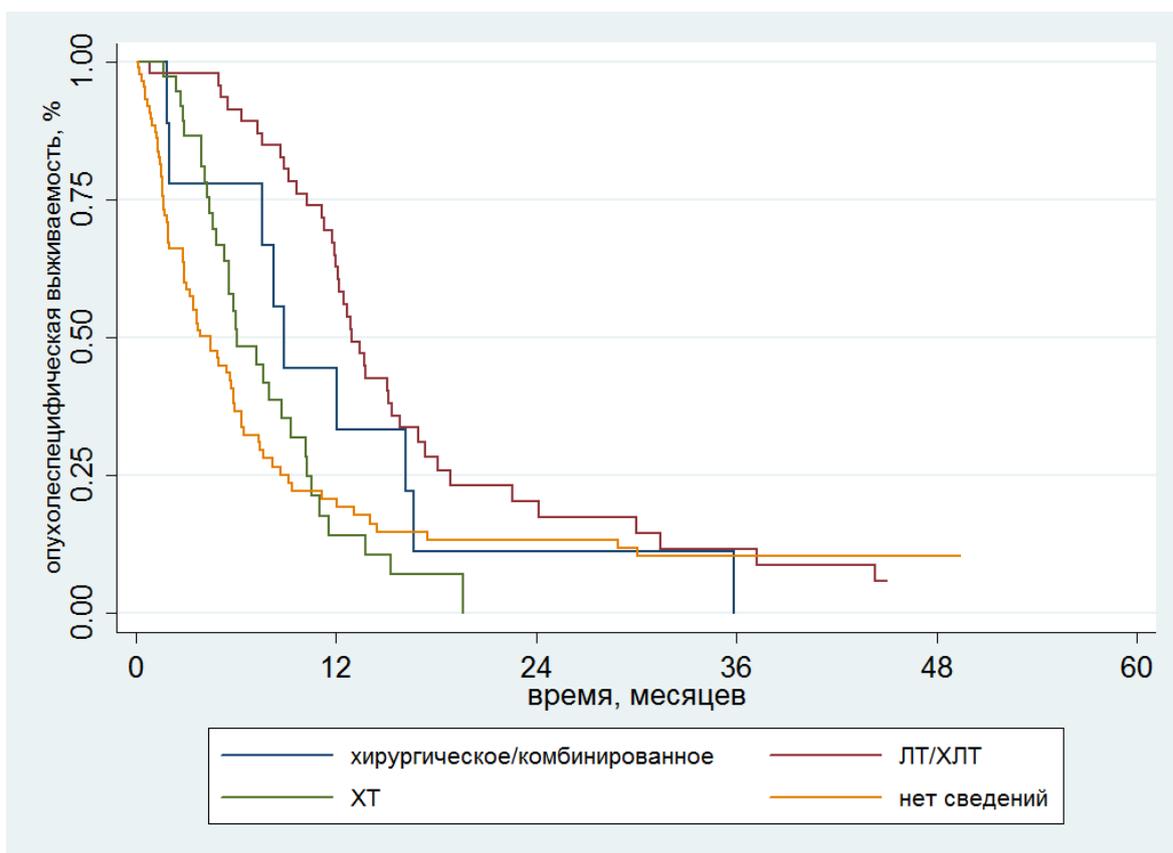


Рисунок 2. Опухолеспецифическая выживаемость больных мелкоклеточным РЛ в зависимости от примененного метода лечения.

В регрессионной модели Кокса применение ЛТ/ХЛТ сопровождалось наиболее благоприятным прогнозом. Из 46 больных, получавших этот вид лечения, ХЛТ получили 37 (80,4%). Преимущество в выживаемости перед больными, получавшими ХТ и не получавшими лечение, было статистически значимо, отношение рисков (ОР) составило 2,05 и 2,10; перед получавшими Х/КЛ оно проявилось в форме тенденции, ОР=1,46, $P=0,301$. Введение в модель других факторов (пол, возраст, подстадия, временные периоды, локализация) практически не изменило соотношений (табл. 5). Более того, в множественной регрессионной модели вид лечения остался единственным статистически значимым предиктором исхода.

Таблица 5. Оценка опухолеспецифической выживаемости в зависимости от метода лечения: однофакторная и многофакторная модели пропорциональных рисков Кокса, 186 наблюдений.

Методы лечения	ОП				Р				95% ДИ				
	однофакторный анализ				многофакторный анализ								
ЛТ/ХЛТ (референтная)*	1,00				1,00								
хирургическое/комбинированное	1,46	0,30	0,71	3,02	1,41	0,36	0,6	2,95					
химиотерапия	2,05	0,00	1,27	3,30	2,36	0,00	1,4	3,89					
нет сведений	2,10	0,00	1,42	3,12	2,56	0,00	1,6	3,87					

*Группа химиолучевой терапии выбрана в качестве референтной, в связи с тем, что этот метод рекомендован в качестве метода предпочтения при локализованном мелкоклеточном раке легкого

Сокращения: ОП = отношение рисков; 95% ДИ = 95% доверительный интервал; ЛТ/ХЛТ = лучевая терапия/химиолучевая терапия

В анализ выживаемости при немелкоклеточном РЛ III стадии вошло 1835 наблюдений. У 47 больных из базы данных АРКР даты установления диагноза и смерти совпадали, они не включены в анализ. Медиана времени наблюдения составила 8,4 (q25=4,8; q75=12,1) года. Общая и опухолеспецифическая выживаемость для всей когорты больных немелкоклеточным РЛ в зависимости от выбранного метода лечения представлены в табл. 6. и на рис. 3. Медиана выживаемости после Х/КЛ, ЛТ/ХЛТ, ХТ составила 14,4 (95% ДИ 10,4-18,4), 15,2 (95% ДИ 13,6-16,8), 8,1 (95% ДИ 8,1-10,1) месяцев, P<0,0001. При отсутствии сведений о лечении медиана выживаемости составила 4,1 (95% ДИ 3,7-4,5) месяца.

Таблица 6. Показатели кумулятивной выживаемости больных немелкоклеточным РЛ III стадии в зависимости от метода лечения.

Группа лечения	ОСВ, %	95% ДИ	ОВ, %	95% ДИ
Хирургическое/комбинированное				

1 год	56,1	46,9	64,3	54,8	45,7	63,1
3 года	28,5	20,5	36,9	26,5	18,9	34,7
5 лет	15,2	8,7	23,2	12,0	6,5	19,3
ЛТ/ХЛТ						
1 год	62,6	57,2	67,6	61,2	55,8	66,2
3 года	18,4	14,2	23,0	16,6	12,7	21,0
5 лет	11,3	7,7	15,6	8,9	5,9	12,6
ХТ						
1 год	39,9	34,1	45,7	38,4	32,7	44,1
3 года	7,6	4,5	11,8	6,8	4,0	10,7
5 лет	4,8	2,3	8,7	4,3	2,1	7,9
Нет сведений о лечении						
1 год	23,4	20,9	26,0	21,3	18,9	23,8
3 года	10,3	8,4	12,5	8,1	6,4	9,9
5 лет	8,8	6,9	11,0	6,4	4,9	8,1

Сокращения: ОСВ = опухолеспецифическая выживаемость; ОВ = общая выживаемость;
95% ДИ = 95% доверительный интервал.

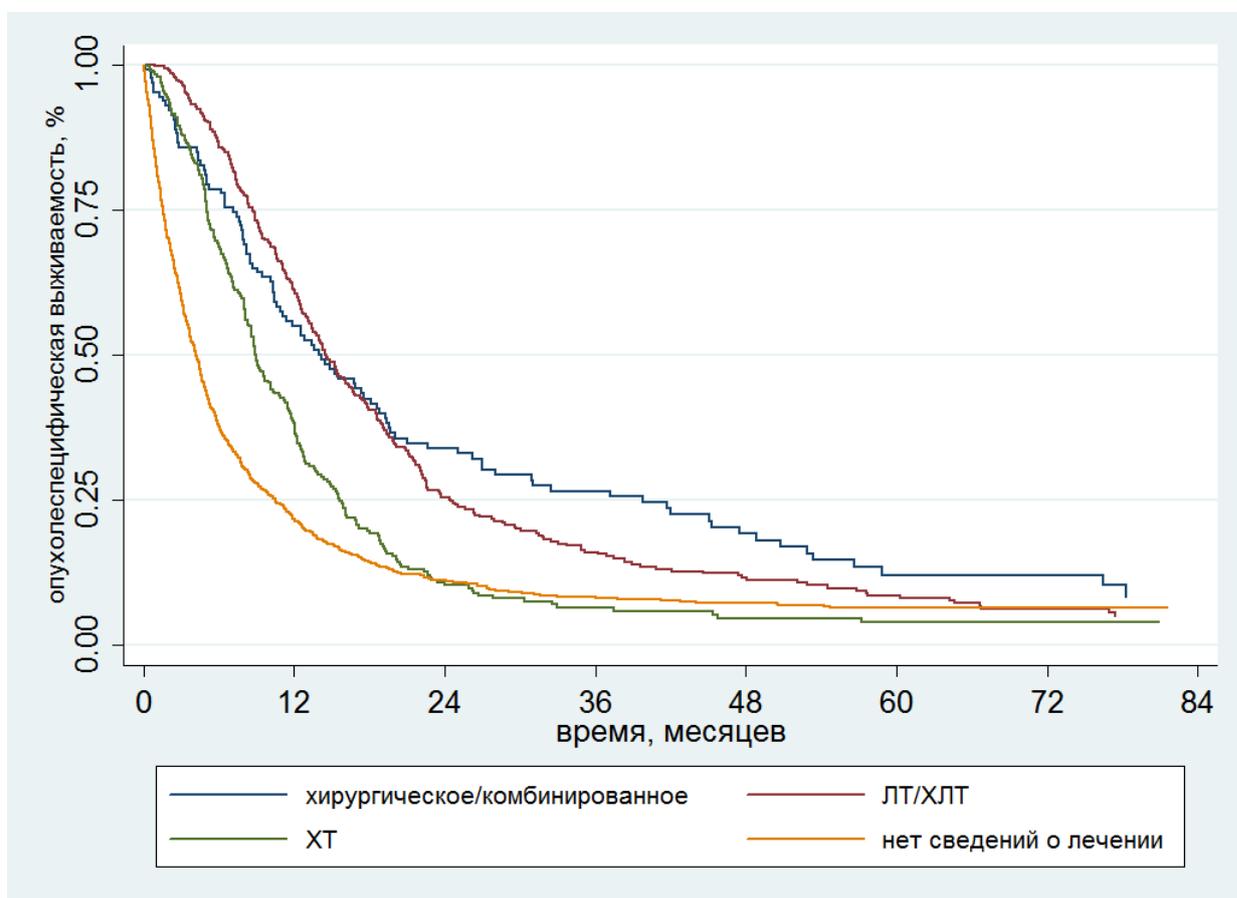


Рисунок 3. Опухолеспецифическая выживаемость больных немелкоклеточным РЛ в зависимости от примененного метода лечения.

Учитывая наличие существенных различий в распределении по основным исходным факторам между анализируемыми группами, проведена регрессия Кокса. Результаты регрессионного анализа приведены в табл. 7.

Таблица 7. Факторы, влияющие на опухолеспецифическую выживаемость при немелкоклеточном раке легкого: однофакторная и многофакторная модели пропорциональных рисков Кокса, 186 наблюдений.

Факторы	ОП				Р				95% ДИ			
	однофакторный анализ				многофакторный анализ							
Лечение												
хирургическое/комбинированное	1,00 (референтная)				1,00 (референтная)							
ЛТ/ХЛТ	1,07	0,557	0,85	1,34	0,98	0,877	0,78	1,23				
химиотерапия	1,53	0,000	1,21	1,92	1,42	0,004	1,12	1,79				
нет сведений	2,20	0,000	1,79	2,70	2,12	0,000	1,70	2,64				
Пол												
мужчины	1,00 (референтная)				1,00 (референтная)							
женщины	0,82	0,022	0,69	0,97	0,73	0,000	0,61	0,87				
Возраст												
до 50 лет	1,00 (референтная)				1,00 (референтная)							
50-59 лет	0,82	0,062	0,68	1,01	0,85	0,115	0,69	1,04				
60-69 лет	0,85	0,103	0,70	1,03	0,84	0,083	0,69	1,02				
70 лет и старше	0,83	0,05	0,68	1,01	0,66	0,00	0,5	0,81				

Факторы	однофакторный анализ			многофакторный анализ			
	ОР	P	95% ДИ	ОР	P	95% ДИ	
		7			0	3	
Локализация первичной опухоли							
трахея, главные бронхи	1,00 (референтная)			1,00 (референтная)			
верхняя доля/ВДБ	0,60	0,00 0	0,53 0,69	0,70	0,00 0	0,6 1	0,80
средняя доля/СДБ	0,64	0,00 4	0,48 0,87	0,76	0,07 4	0,5 6	1,03
нижняя доля/НДБ	0,70	0,00 0	0,60 0,81	0,82	0,01 6	0,7 0	0,96
более одной доли	0,95	0,58 2	0,78 1,15	0,99	0,90 6	0,8 1	1,20
не определена	1,28	0,00 7	1,07 1,54	1,16	0,12 6	0,9 6	1,41
Гистология							
плоскоклеточный рак	1,00 (референтная)			1,00 (референтная)			
аденокарцинома	0,79	0,04 2	0,62 0,99	0,91	0,43 2	0,7 2	1,15
немелкоклеточный рак, БДХ	1,13	0,09 1	0,98 1,30	1,23	0,00 4	1,0 7	1,41
неизвестно	0,99	0,87 9	0,88 1,11	1,09	0,14 9	0,9 7	1,24
Подстадия							
ША	1,00 (референтная)			1,00 (референтная)			
ШВ	1,34	0,00 0	1,21 1,49	1,26	0,00 0	1,1 4	1,41
не уточнена	1,73	0,00 0	1,42 2,10	1,20	0,08 4	0,9 8	1,49
Временные периоды							
2000-2006	1,00 (референтная)			1,00 (референтная)			
2007-2013	0,82	0,00 0	0,74 0,91	0,91	0,09 5	0,8 2	1,02

Сокращения: ОР = отношение рисков; 95% ДИ = 95% доверительный интервал; ЛТ/ХЛТ = лучевая терапия/химиолучевая терапия

И в однофакторной, и в многофакторной модели хирургическое и комбинированное лечение были равноценны по прогнозу лучевому и химиолучевому. Использование ХТ, как единственного метода лечения немелкоклеточного РЛ III стадии было связано со значимо более низким прогнозом опухолеспецифической выживаемости. В многофакторной модели произошло существенное изменение регрессионных коэффициентов для возрастной подгруппы старше 70 лет (ОР снизился с 0,83 до 0,66) и пациентов с неуточненной подстадией процесса (с 1,73 до 1,20), что, вероятно, связано с тем, что у этих подгрупп пациентов значительно реже использовались локальные методы лечения. Также, ранее выявленные в однофакторной модели статистически значимые различия в выживаемости при аденокарциноме после коррекции на прочие исходные параметры, во множественной модели оказались несущественными.

Обсуждение

Лечение РЛ III стадии представляет собой сложную проблему, в связи с тем, что результаты хирургического, лучевого и лекарственного лечения, а также их сочетаний далеки от желаемых. Согласно данным многих клинических исследований, большинство больных погибает в течение первого года после установления диагноза, а пятилетняя выживаемость составляет 2-15% (Andre et al., 2000; van Meerbeeck et al., 2007; Соловьева и др., 2012). Если при мелкоклеточном РЛ III стадии рекомендованным методом лечения является ХЛТ (Скрипчак и др., 2011; Pignon et al., 1992), то при немелкоклеточном варианте метод выбора не определен. В настоящем исследовании мы попытались оценить степень соответствия рутинного использования методов лечения клиническим рекомендациям и проанализировать выживаемость больных РЛ при использовании методов специального лечения на основе данных популяционного ракового регистра Архангельской области. По нашим данным, это первое эпидемиологическое исследование, посвященное анализу видов и исходов лечения при РЛ в России.

Специальное лечение, по нашим данным, получило 840 из 2020, или 41,6% больных РЛ III стадии, зарегистрированных в АРКР с 2000 по 2013 гг. Согласно источникам российской отчетности (Каприн и др., 2013), доля больных РЛ (С.34, все стадии), закончивших и продолжавших специальное лечение в 2012 г. составила 34,4%. Даже учитывая то, что значительной части вновь выявленных больных РЛ в распространенной стадии специальное лечение противопоказано, этот показатель находится на недопустимо низком

уровне и нуждается в улучшении. Зарубежный опыт показывает такую возможность. Так, в популяционном исследовании из канадской провинции Альберта, из 20153 больных РЛ III стадии радикальное хирургическое и комбинированное лечение, радикальную ЛТ/ХЛТ, паллиативное лечение с использованием ЛТ и ХТ, симптоматическое лечение получили 250 (11,6%), 363 (16,9%), 1314 (61,0%) и 226 (10,5%) больных. В итоге специальное лечение получили 89,5% больных. Однако если брать в расчет только случаи радикального лечения, это составляет 28,5% всей когорты. Таким образом, недостаточное использование специальных методов лечения в России и АО, вероятно, главным образом, касается паллиативного подхода. По разным оценкам, основанным на математических моделях, применение ЛТ и ХТ возможно в 77-87% (Delaney et al., 2003; Tyldesley et al., 2001) и 78% (Jacob et al., 2010) случаев соответственно.

При мелкоклеточном РЛ ЛТ получили только 46 (24,7%) из 186 больных, при этом рекомендованный химиолучевой метод лечения был использован у 37 (19,9%). Это значительно меньше, чем в доступных опубликованных источниках. Так, в популяционном исследовании Movsas. (Movsas et al., 2003) химиолучевое лечение получили 92% больных локализованным в грудной клетке мелкоклеточным РЛ. Большинство из них (84,8%) имели III либо неизвестную стадию опухоли. Резервы улучшения практики использования специального лечения при мелкоклеточном РЛ лежат не только в снижении числа нелеченных больных (50,5% наблюдений в нашей серии), но и в ограничении применения заведомо менее эффективных методов лечения – хирургического (4,8%) и паллиативной ХТ (19,9%).

Оценка распределения по исходным факторам показывает, что субпопуляции больных РЛ III стадии, получающие специальное лечение, существенно отличаются друг от друга. Пациенты, получившие хирургическое лечение, чаще имели IIIA подстадию опухолевого процесса, были более молодого возраста, их опухоли чаще располагались в долях и сегментах, и были представлены аденокарциномами, т.е. имели изначально более благоприятный прогноз. Тем не менее, в нашем исследовании было показано, что на популяционном уровне у больных РЛ III стадии хирургическое и комбинированное лечение не имеет преимущества перед ЛТ/ХЛТ как при мелкоклеточном РЛ, так и при немелкоклеточном. Это вполне согласуется с опубликованными данными других популяционных (Ramnath et al., 2013; Robinson et al., 2007) и клинических (van Meerbeeck 2007) исследований.

В нашем анализе регрессионные коэффициенты множественной регрессии при анализе опухолеспецифической существенно изменились по сравнению с однофакторной моделью для возрастной подгруппы старше 70 лет (ОР снизился с 0,83 до 0,66) и пациентов с

неуточненной подстадией процесса (с 1,73 до 1,20). Это явно свидетельствует о неоправданно редком использовании наиболее эффективных хирургического/комбинированного и лучевого/химиолучевого методов лечения у этих категорий больных.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, количество оцененных исходных факторов прогноза недостаточно, чтобы точно моделировать выживаемость. Так, такие важные характеристики при РЛ III стадии, как сопутствующие заболевания, общее состояние больного, потеря веса, методы диагностики - в настоящее время недоступны в базе данных регистра. В то же время, в АО специальное лечение подавляющему большинству пациентов проводится в условиях областного онкологического диспансера, располагающего госпитальной базой данных. Задачей ближайшего будущего, по примеру Западных регистров, является совмещение госпитальной базы с регистровой, что даст новые возможности в оценке исходов лечения и факторов прогноза.

Другим ограничением является ретроспективный характер оценки. Набор данных в базу АОКР проходил во время внедрений изменений в гистологические кодировки диагнозов, смены классификаций TNM (5 версия – до 2003 г.), изменений в стандартах диагностики на неравноценных по возможностям аппаратах. Это также снижает точность оценки выживаемости, особенно при сравнении временных периодов. Косвенно это подтверждается наличием статистически значимых различий между периодами 2000-2006 и 2007-2013 гг., обнаруженных в нашем исследовании.

Несомненным преимуществом нашего исследования является его высокая статистическая мощность, основанная на анализе 2020 наблюдений, что часто недоступно в клинических исследованиях. Использованные методы статистической обработки, в первую очередь, регрессионная модель Кокса, позволили выровнять неоднородность сравниваемых групп и корректно оценить вклад каждого из использованных методов лечения в выживаемость.

Заключение

В популяционном исследовании показано, что частота применения методов специального лечения при РЛ III стадии недопустимо мала. Резервы улучшения практики заключаются в более частом использовании ЛТ и ХТ с паллиативной целью, а также расширения показаний к лечению пожилых больных. На уровне популяции больных РЛ III стадии Архангельской области показано, что хирургическое лечение, примененное как единственный метод, либо в комбинации с ЛТ и/или ХТ, не дает преимуществ в выживаемости перед лучевым/химиолучевым методом как при мелкоклеточном, так и при

немелкоклеточном РЛ. Совершенствование точности анализа возможно при объединении данных популяционного и госпитального регистров.

Список литературы:

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). *Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой*. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2014. 250 с.
2. Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Вальков М.Ю. с соавт. Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого: эволюция, современное состояние, перспективы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6 (48). С. 74-82.
3. Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Вальков М.Ю. с соавт. Высокая суммарная доза облучения улучшает выживаемость больных локализованной формой мелкоклеточного рака легкого: результаты одноцентрового ретроспективного анализа // Сибирский онкологический журнал 2013, №1 (55). С. 5-11.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. *Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой*. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2013. 232 с.
5. Соловьева Е.П., Кононова Г.В., Вальков М.Ю. Выбор очередности методов консервативного лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии: ретроспективный анализ выживаемости // Вестник РНЦПР Минздрава России. 2012. №12 URL: http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/v12/papers/solo_v12.htm (дата обращения 06.08.2014)
6. Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Время до старта терапии, как фактор прогноза выживаемости больных местно-распространенным неоперабельным раком легкого // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. №3. приложение. Т. 1. С. 409.
7. Andre F., Grunenwald D., Pignon J.P., et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. // Journal of Clinical Oncology. 2000. N. 18. P. 2981-9.
8. Booth C.M., Shepherd F.A., Peng Y., et al. Adoption of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a population-based outcomes study. // Journal of Clinical Oncology. 2010. V. 28. P. 3472–8. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1709.
9. Cancer Research UK. Интернет-ресурс. URL: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/> (дата обращения 06.08.2014)
10. Cancer registration principles and methods. IARC Scientific Publications No. 95. / Ed. Jensen O.M., Parkin D.M., MacLennan R., Muir C.S. and Skeet R.G. // International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 1991.

11. *Chandra V., Allen M.S., Nichols F.C. 3rd, et al.* The role of pulmonary resection in small cell lung cancer. // *Mayo Clinical Processings*. 2006. V. 81. N. 5. P. 619-24.
12. *Delaney G., Barton M., Jacob S., Jalaludin B.* A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer. // *Lancet Oncology*. 2003. V.4. P. 120–128.
13. *Jacob S., Hovey E., Ng W., et al.* Estimation of an optimal chemotherapy utilisation rate for lung cancer: an evidence-based benchmark for cancer care. // *Lung Cancer*. 2010. N. 69. P. 307–314.
14. *Jemal A., Siegel R., Ward E., et al.* Cancer statistics 2007. // *A Cancer Journal of Clinicians*. 2007. V. 57. P. 43-66.
15. *Movsas B., Moughan J., Komaki R., et al.* Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma. // *Journal of Clinical Oncology*. 2003. V. 21.P. 4553–4559.
16. *Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C., et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. // *New England Journal of Medicine*. 1992. V. 327. N. 23. P. 1618-24.
17. *Ramnath N., Dilling T.J., Harris L.J., et al.* Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. // *Chest*. 2013. N. 143. P. e314S-40S. doi: 10.1378/chest.12-2360.
18. *Robinson L.A., Ruckdeschel J.C., Wagner H. Jr. et al.* Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). // *Chest*. 2007. N. 132. P. 243S-265S.
19. *Takada M., Fukuoka M., Kawahara M., et al.:* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. // *Journal of Clinical Oncology*. 2002. V. 20. N. 14. P. 3054-60.
20. *Tyldesley S., Boyd C., Schulze K., et al.* Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001. V. 49. P. 973–985.
21. *van Meerbeeck J. P., Kramer G. W. P. M., Van Schil P. E. Y., et al.* Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non–small-cell lung cancer. // *Journal of National Cancer Institute*. 2007. V. 99. N. 6. P. 442-450. doi:10.1093/jnci/djk093
22. *Vinod S.K., Wai E., Alexander C., et al.* Stage III non-small-cell lung cancer: population-based patterns of treatment in British Columbia, Canada. // *Journal of Thoracic Oncology*. 2012. V. 7. N. 7. P. 1155-63. doi: 10.1097/JTO.0b

© Вестник РНЦРР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России