

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСКОРЕННОГО И КОНВЕНЦИОНАЛЬНОГО КУРСОВ ОБЛУЧЕНИЯ

**А.Г. Золотков¹, Ю.С. Мардынский¹, И.А. Гулидов¹, Ю.А. Рагулин¹,
М.Ю. Вальков², И.Н. Иванова¹, Л.В. Курсова¹, А.В. Красильников³,
В.А. Эфендиев⁴**

*Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск¹,
ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск²,
ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер»³,
ГУЗ «Калужский областной онкологический диспансер», г. Калуга⁴
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева 4, e-mail: yuri.ragulin@mail.ru¹*

Проведена сравнительная оценка эффективности режимов ускоренного и конвенционального облучения при химиолучевой терапии локализованного мелкоклеточного рака легкого. В исследование включено 157 больных, которые получили 2 индукционных и 4 консолидирующих цикла ПХТ. Из них 75 больным проведено облучение по методике ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы. Вначале РОД составляла 1,4 Гр при двукратном облучении в сутки с интервалом 5–6 ч в течение 3 нед, начиная с 4-й недели РОД возрастала до 1,6 Гр при облучении 2 раза в сут до СОД 60–64 Гр. Конвенциональную лучевую терапию в РОД 2 Гр и СОД 60–64 Гр проводили 82 больным. Химиолучевая терапия локализованного МРЛ с использованием режима ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы по сравнению с традиционным фракционированием демонстрирует лучший лечебный эффект. Однако наряду с улучшением клинических результатов при ускоренном курсе облучения выявлено увеличение количества лучевых повреждений. Статистически значимыми факторами, оказавшими влияние на улучшение уровня общей 5-летней выживаемости, являются полная регрессия опухоли и методика гиперфракционирования с эскалацией дозы.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF LONG-TERM RESULTS OF CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED SMALL CELL LUNG CANCER USING ACCELERATED AND CONVENTIONAL RADIOTHERAPY

A.G. Zolotkov¹, Yu.S. Mardynsky¹, I.A. Gulidov¹, Yu.A. Ragulin¹, M.Yu. Valkov², I.N. Ivanova¹, L.V. Kursova¹, A.V. Krasilnikov³, V.A. Efendiev⁴

*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk¹, Northern State Medical University, Arkhangelsk²,
Arkhangelsk Regional Clinical Cancer Center, Arkhangelsk³, Kaluga Regional Cancer Center, Kaluga⁴
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, e-mail: yuri.ragulin@mail.ru¹*

The aim of the study is to compare efficiency of nonconventional (hyperfractionated, accelerated radiotherapy with dose escalation) with traditional (conventional) radiotherapy. 157 patients with locally advanced small-cell lung cancer received chemoradiotherapy. All patients received 2 induction and 4 adjuvant cycles of platinum-based chemotherapy (cisplatin/carboplatin plus etoposide). Group A (hyperfractionated, accelerated radiotherapy with dose escalation) – 75 patients received two daily fractions of 1,4 Gy with 5–6 hour-interval for 3 weeks, further two daily fractions of 1,6 Gy to a total dose of 60–64 Gy. Group B (conventional radiotherapy) – 82 patients: 2 Gy daily to a total dose of 60–64 Gy. Hyperfractionated accelerated radiotherapy with dose escalation is more effective than traditional radiotherapy with higher levels of toxicity in small cell lung cancer. Complete response of a tumor and hyperfractionated, accelerated radiotherapy with dose escalation are statistically significant prognostic factors, influencing on five-year overall survival rate.

Key words: small cell lung cancer, chemoradiotherapy.

В течение последнего десятилетия существенно изменились представления о возмож-

ности улучшения результатов лечения больных локализованным мелкоклеточным раком легкого

(МРЛ). Доказано, что из-за большой скорости удвоения злокачественных клеток и выраженной способности к раннему метастазированию хирургическое лечение МРЛ целесообразно при распространенности опухоли, не превышающей IV стадию. Причем операция должна обязательно сочетаться с адъювантной полихимиотерапией, поскольку чувствительность МРЛ к лекарственному и лучевому воздействию лечения превышает таковую при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в 2–3 раза. Золотым стандартом химиотерапии больных локализованными формами МРЛ является схема цисплатин/карбоплатин + этопозид [3, 5, 6].

Кроме того, широкое внедрение в клиническую практику современных диагностических методов, способствующих относительно ранней диагностике заболевания, позволило увеличить выявляемость локализованных форм МРЛ до 40–45 %, в лечении которых существенное значение имеют различные методы лучевой терапии. При использовании полихимиотерапии (ПХТ) в самостоятельном варианте у больных с локальными формами опухоли прогрессирование опухолевого процесса происходит в 75–90 % случаев, тогда как при сочетании ПХТ с лучевой терапией – в 30–60 %. По сводным данным ретроспективных исследований, облучение в суммарной очаговой дозе 50 Гр и более приводит к возрастанию выживаемости без прогрессирования процесса. Однако оптимальные параметры – разовая и суммарная дозы ионизирующего излучения, режим фракционирования – окончательно не установлены [2, 4].

Ранее в исследованиях на клеточных линиях МРЛ было установлено, что кривая выживаемости в зависимости от дозы облучения имеет короткое плечо и только незначительная доля клеток выживает при подведении дозы 2 Гр. Это свидетельствует о низкой способности к восстановлению сублетальных повреждений и делает клетки МРЛ чувствительными к лучевой терапии в режиме гиперфракционирования с использованием доз менее 2 Гр за фракцию. При этом ускоренные курсы (двукратное облучение в сутки) имеют преимущество перед конвенциональными в связи с тем, что для МРЛ характерны значительная величина пролиферативного

пула, короткое время удвоения опухоли, высокая способность к репопуляции, гетерогенность новообразования с преобладанием какой-либо одной субпопуляции (овсяноклеточной, промежуточноклеточной, комбинированной) и долей клеток НМРЛ, достигающей 10 %.

Материал и методы

В исследование включены 157 больных локализованным МРЛ, разделенные на 2 группы. В основной группе (75 больных) применены 2 индукционных и 4 консолидирующих курса полихимиотерапии (цисплатин или карбоплатин и этопозид) наряду с облучением по методике ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы. Вначале РОД составляла 1,4 Гр при двукратном облучении в сутки с интервалом 5–6 ч в течение 3 нед. Начиная с 4-й нед РОД возрастала до 1,6 Гр при облучении 2 раза в сут, СОД изотактивна 60–64 Гр.

В контрольной группе (82 больных) наряду с полихимиотерапией по аналогичной схеме проводили конвенциональную лучевую терапию РОД 2 Гр и СОД 60–64 Гр. СОД на пораженные лимфатические узлы изотактивна 50 Гр, на непораженные – 44–46 Гр. Интервал между курсами лекарственного лечения составлял 3 нед. Облучение начинали сразу по окончании 2-го курса индукционной ПХТ. Консолидирующее лекарственное лечение начинали через 3 нед после завершения лучевой терапии.

Критерии включения больных локализованным МРЛ в исследование: общее состояние по шкале Карновского не менее 70 %; обязательная оценка распространенности процесса посредством компьютерной томографии грудной и брюшной полостей, головного мозга, сканирование костей скелета; локализованная форма МРЛ (опухоль в легком с метастазами в лимфатические узлы корня и средостения, надключичные узлы на стороне поражения); больные, ранее не получавшие химиолучевой терапии; обязательная морфологическая верификация злокачественного процесса в легком; потеря массы тела в течение 3 мес перед установлением диагноза не более 5–10 %; размер опухоли в наибольшем измерении до 8 см; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь

сердца, сахарный диабет); сроки наблюдения не менее 5 лет после завершения лечения.

Облучение проводили на отечественных гамма-терапевтических аппаратах или зарубежных линейных ускорителях. В предлучевой топометрической подготовке использовали симулятор, компьютерный томограф, систему планирования CADPLAN. Высокотехнологичные компьютерные системы в значительной мере облегчали трудоемкий процесс предлучевой подготовки больных локализованным МРЛ, существенно повышали качество реализации плана лучевого лечения [1].

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе отдаленных результатов химиолучевого лечения посредством конвенционального или ускоренного курсов облучения общая 5-летняя выживаемость составила 9 (11 %) и 20 (26 %) соответственно. Различия в продолжительности жизни статистически достоверно ($p=0,022$). При расчете отношения шансов традиционного и ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы ОР равно 2,87; 95 % доверительный интервал – 1,21–6,79. Полная регрессия опухоли выявлена у 20 (35 %) больных контрольной и у 34 (45 %) основной группы соответственно ($p>0,05$). Местный рецидив развился у 32 (39 %) и 15 (20 %) пациентов. При расчете отношения шансов конвенционального и ускоренного курсов облучения ОР равно 2,56, 95 % доверительный интервал – 1,25–5,25. p (односторонний критерий Фишера) – 0,01, что свидетельствует о статистической достоверности различия частоты локальных рецидивов.

Оценка степени лучевых реакций и повреждений, проведенная в соответствии с критериями ВОЗ, используемыми в международных межцентровых исследованиях, позволила получить следующие результаты. Частота острых лучевых реакций легочной ткани, пищевода, перикарда, кожи возрастала в среднем на 30 % при применении методики ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы по сравнению с конвенциональным облучением. Чтобы нивелировать влияние фактора времени на результаты анализа, оценку поздних лучевых повреждений III степени проводили через 1–1,5 года после окончания лечения. Наиболее

частыми в контрольной и основной группах больных были повреждения пищевода – 12 (15 %) и 18 (24 %); легкого – 10 (12 %) и 15 (20 %) соответственно. Частота лучевых повреждений перикарда и кожи III степени была существенно меньше и не превышала 2,2–2,6 % в обеих группах. Лучевые повреждения III степени в отличие от лучевых реакций I–II степени ухудшали качество жизни пациентов и требовали длительного поддерживающего лечения.

В ходе исследования были изучены прогностические факторы: величина, локализация опухоли в различных долях легкого, степень регрессии, методика облучения. Статистически достоверное влияние на 5-летнюю общую продолжительность жизни оказали полная регрессия опухоли и методика гиперфракционирования с эскалацией дозы. Пятилетний срок в обеих группах пережили только те больные, у которых была выявлена полная клиничко-рентгенологическая, эндоскопическая и морфологическая регрессия новообразования.

Экономическую выгоду определяли по соотношению стоимость/эффективность, где стоимость в денежном исчислении оценивали по времени пребывания больных в стационаре в процессе лучевой терапии (в сравниваемых группах пациенты получали по 6 курсов одинаковой цитостатической терапии по схеме – цисплатин или карбоплатин и этопозид). Полученные клинические преимущества в виде достоверного увеличения показателей общей 5-летней выживаемости и уменьшения количества местных рецидивов представлены ранее. Стоимость курса лучевой терапии определяли посредством произведения стоимости одного койко-дня на их общее количество, проведенное в стационаре. Длительность лучевого лечения при традиционном фракционировании дозы ионизирующего излучения (по 2 Гр в сутки) составляет 45 дней, при ускоренном гиперфракционировании с эскалацией дозы – 30 дней. Стоимость однодневного пребывания пациента на стационарной радиологической койке составляет в среднем – 2000 рублей, а общая стоимость курса облучения по конвенциональной либо методике ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы составляет 90 тыс. и 60 тыс. рублей соответственно.

Таким образом, химиолучевая терапия локализованного МРЛ с использованием режима

ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы по сравнению с традиционным фракционированием позволяет усилить лечебный эффект на первичный очаг и регионарные зоны, что находит подтверждение в статистически достоверном увеличении 5-летней выживаемости с 11 до 26 % ($p=0,022$) и уменьшении количества локальных рецидивов с 39 до 20 % ($p=0,01$). Наряду с улучшением клинических результатов при ускоренном курсе облучения выявлено увеличение количества лучевых повреждений III степени пищевода с 15 до 24 % ($p>0,05$) и легкого с 12 до 20 % ($p>0,05$). Экономический эффект ускоренного курса облучения по сравнению с традиционным фракционированием дозы ионизирующего излучения по 2 Гр в сутки при одинаковом количестве больных в сравниваемых группах (по 75 человек) составляет 2250000 рублей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А. и др. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы // Радиология – Практика. 2008. № 3. С. 16–20.
2. Bunn P.A., Lichter A.S., Makuch R.W. et al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial // Ann. Int. Med. 1987. Vol. 106. P. 655–662.
3. Jänne P.A., Freidlin B., Saxman S. et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America // Cancer. 2002. Vol. 95. P. 1528–1538.
4. Perry M.C., Earlon W.C., Probert K.J. et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung // N. Engl. Med. 1987. Vol. 31. P. 912–918.
5. Sundstrom S., Bremnes R.M., Kaasa S. et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 4665–4672.
6. Szczesny T.J., Szczesna A., Shepherd F.A. et al. Surgical treatment of small cell lung cancer // Semin. Oncol. 2003. Vol. 30. P. 47–56.

Поступила 6.08.10