

УДК 616.24-006.6-085.849.1:615.849.1

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ УСКОРЕННОГО ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ С ЭСКАЛАЦИЕЙ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

© 2008 г. К. Н. Дубинин, М. Ю. Вальков, *С. М. Асахин,
**Ю. С. Мардынский, **А. Г. Золотков

Северный государственный медицинский университет,
*Архангельский областной клинический онкологический диспансер,
г. Архангельск
**Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

В условиях непрерывно ухудшающейся экологической ситуации рак легкого (РЛ) стал ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний как среди мужчин, так и среди женщин: смертность на 100 тыс. населения России (оба пола) в 2004 году вышла на первое место и составила 37,6 [6]. Только 10 % больных живут более 5 лет [3]. Архангельская область входит в зону повышенной заболеваемости РЛ. Заболеваемость на 100 тыс. населения (оба пола) выше общероссийских показателей: 42,6 (77,0 у мужчин и 12,0 у женщин). Запущенность (среди взятых на учет) составляет 28,8 %. Высоки показатели летальности на первом году с момента установления диагноза — 60,3 % и смертности на 100 тыс. населения — 34,4 [6, 7].

Клинически выделяют две патогенетические формы РЛ — мелкоклеточный и немелкоклеточный. Немелкоклеточный рак, гистологически представленный плоскоклеточным, железистым и крупноклеточным раком, встречается чаще, до 75–80 % случаев. У каждого третьего больного выявляется местно-распространенная форма РЛ, что ассоциируется с относительно неблагоприятным прогнозом [6, 7].

Лучевая терапия (ЛТ) является основным методом лечения в 50–60 % случаев немелкоклеточного РЛ. Этот метод относительно прост и доступен. По сравнению с хирургическим методом он имеет более широкие показания и сопровождается меньшим количеством осложнений и летальности. В то же время причиной смерти 58–86 % больных является местное прогрессирование опухолевого процесса [5, 8]. Поэтому логичны попытки усиления локального воздействия на опухоль легкого. Важно, чтобы это не сопровождалось увеличением частоты лучевого повреждения здоровых тканей [1, 4, 9, 10].

Одним из способов усиления локально-регионарного контроля опухоли при немелкоклеточном РЛ может стать ускоренное гиперфракционирование с эскалацией дозы (УГФЭД), то есть неоднократное облучение в день разовой дозой за фракцию меньше конвенциональной с увеличением дозы во второй половине курса облучения.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности метода ускоренного фракционирования с эскалацией дозы по критериям непосредственной эффективности и отдаленной выживаемости в сравнении с конвенциональным методом.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 174 больных местно-распространенным неоперабельным немелкоклеточным РЛ, получивших лечение на базе радиологического отделения № 1 Архангельского областного клинического онкологического диспансера с февраля 1998 года по июнь 2005-го. Все они удовлетворяли следующим критериям: возраст в диапазоне 30–76 лет; общее состояние не менее 70 по шкале

С 1998 по 2005 год 174 больным местно-распространенным неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (РЛ) была проведена лучевая терапия (ЛТ) с использованием режима ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы (УГФЭД, по 1,3 Гр дважды в день с интервалом 4,5–5,5 часа с последующей эскалацией до 1,6 Гр дважды в день до СОД = 61,4–64,6 Гр, $n = 87$) и традиционного фракционирования (ТФ, по 2 Гр ежедневно до СОД = 58,0–72,0 Гр, $n = 87$). Показатели частоты полных и частичных регрессий в сумме составили 20 % в обеих группах. При использовании ЛТ в режиме УГФЭД 3-летняя выживаемость составила 22,8 %, тогда как при ТФ — 10,0 % ($p = 0,032$). Применение схемы УГФЭД позволило сократить среднюю длительность курса облучения на две недели — до $(33,0 \pm 0,8)$ дня (в группе ТФ — $(46,6 \pm 0,7)$ дня, $p < 0,0001$). Схема УГФЭД была клинически эффективнее ТФ начиная с 18-го месяца наблюдения (скорректированный HR = 4,17, 95 % доверительный интервал 1,74–10,02, $p < 0,001$). Таким образом, методика УГФЭД, отличаясь высокой клинической эффективностью сравнительно с классическим фракционированием, приносит высокий экономический эффект за счет уменьшения длительности курса ЛТ. **Ключевые слова:** местно-распространенный неоперабельный рак легкого, лучевая терапия.

Карновского; наличие морфологически подтвержденного местно-распространенного неоперабельного немелкоклеточного РЛ (стадия **T1-4 N1-3 M0**) без отдаленных метастазов; показатели крови в пределах нормы; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца III функционального класса, сахарный диабет и др.), способных оказать самостоятельное влияние на прогноз; больные ранее не получали специального лечения по поводу рака.

В соответствии с тактикой лечения пациенты распределены в группы: 1. Традиционное (конвенциональное) фракционирование — ТФ (87 человек); 2. Ускоренное гиперфракционирование с эскалацией дозы — УГФЭД (87 человек).

Выбор в качестве исследуемой схемы УГФЭД был продиктован основанной на современных радиобиологических предпосылках гипотезой о возможности усиления противоопухолевого эффекта за счет предотвращения либо минимизации ускоренной репопуляции клоногенов путем сокращения общей продолжительности курса ЛТ.

Суть методики УГФЭД заключается в облучении опухоли 2 раза в день разовой дозой 1,3 Гр с интервалом между фракциями 5 часов до суммарной очаговой дозы 39 Гр с последующей эскалацией дозы до 1,6 Гр и облучением 2 раза в день до суммарной очаговой дозы 61,4–64,6 Гр, в среднем $(61,6 \pm 0,2)$ Гр. ВДФ составляет 105–117 единиц, что эквивалентно 64–71 Гр, подведенным в режиме ТФ. По достижении 2/3 дозы сокращали объем облучения. При использовании методики ТФ облучали разовой дозой 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 58–72 Гр, в среднем $(62,1 \pm 0,5)$ Гр, что соответствует 92–119 единицам ВДФ. В первичный объем облучения обязательно включали бронхопульмональные лимфоузлы, корень легкого на стороне поражения, верхние и нижние трахеобронхиальные и паратрахеальные лимфоузлы с обеих сторон, надключичные лимфоузлы. По достижении суммарной очаговой дозы 46–50 Гр или ее эквивалента объемы облучения уменьшались до исходных размеров опухоли с учетом дыхательных движений и инфильтративного распространения.

Набор больных в группы осуществлялся одновременно, но без рандомизации. Для исключения влияния на прогноз установленных факторов мы проанализировали распределение больных в группах. Существенных различий по этим факторам между группами не обнаружено (табл. 1). В обеих группах преобладали больные мужского пола, средний возраст их составил $(62,0 \pm 0,6)$ года. Выявлено небольшое преобладание больных с III стадией заболевания в группе нетрадиционной ЛТ. Больным обеих групп в нашем исследовании ЛТ начинали после морфологического подтверждения диагноза злокачественного новообразования. Большинство в обеих группах составляли больные плоскоклеточным раком. Доля редко встречающихся железистого и не-

дифференцированного рака была одинаковой в обеих группах. Центральная форма рака встречалась чаще периферической формы заболевания в обеих группах, что соответствует литературным данным.

Таблица 1
Анализ распределения больных по основным исходным факторам

Характеристика	Режим фракционирования		χ^2	df	P
	ТФ, абс. (%)	УГФЭД, абс. (%)			
Мужчины	80 (92,0)	84 (96,6)	2,24	1	0,19
Женщины	7 (8,0)	3 (3,4)			
До 50 лет	7 (8,0)	9 (10,3)	1,48	3	0,62
50–59 лет	16 (18,4)	25 (28,7)			
60–69 лет	46 (52,9)	34 (39,1)			
70 лет и старше	18 (20,7)	19 (21,9)			
I стадия	22 (25,3)	22 (25,3)	2,80	3	0,42
II стадия	27 (31,0)	21 (24,1)			
IIIA стадия	18 (20,7)	20 (23,0)			
IIIB стадия	20 (23,0)	24 (27,6)			
Центральный	68 (78,2)	66 (75,9)	0,72	1	0,92
Периферический	19 (21,8)	21 (24,1)			
Плоскоклеточный	51 (58,7)	63 (72,5)	2,65	3	0,21
Аденокарцинома	7 (8,0)	8 (9,1)			
Недифференцированный	7 (8,0)	4 (4,6)			
«Клетки рака»	22 (25,3)	12 (13,8)			
Правое легкое	59 (67,8)	54 (62,1)	1,19	1	0,80
Левое легкое	28 (32,2)	33 (37,9)			
Верхняя доля, верхнедолевой бронх	37 (42,5)	41 (47,1)	3,01	3	0,14
Средняя, среднедолевой	6 (6,9)	12 (13,8)			
Нижняя, нижнедолевой	29 (33,3)	28 (32,2)			
Главный бронх	15 (17,3)	6 (6,9)			

Учитывая то, что по основным прогностическим критериям группы больных были распределены равномерно, схема облучения осталась единственным фактором, влияющим на эффективность лечения.

Достоверность различий в распределении больных в группах по различным критериям определяли с помощью непараметрического метода хи-квадрат. Анализ выживаемости больных проводили путем

построения таблиц дожития с расчетом вероятности дожития по методу **Kaplan-Meier (1948)**, а также с помощью метода **log rank test**. При анализе дискретных показателей эффективности лечения (выживаемость, частота и выраженность осложнений и др.) в каждой из групп осуществляли стратификационный анализ по избранным признакам. Сравнение различий средних в стратификационных выборках при условии равномерности распределения проводили с помощью двухвыборочного метода Стьюдента с различными дисперсиями (по **t-критерию**). Для оценки влияния на показатели эффективности непрерывных и дихотомических факторов в группах пользовались простым и множественным регрессионным анализом.

Базы данных набирали в программе **Excel**, последующую статистическую обработку результатов многофакторного анализа производили при помощи прикладных программ **SPSS**, **Statistica**, пакета статистики программы **Microsoft Excel**.

Результаты и обсуждение

Сравнительному анализу подвергнуты основные критерии эффективности ЛТ в двух группах (табл. 2). Применение схемы УГФЭД позволило сократить среднюю длительность курса облучения на две недели — до ($33,0 \pm 0,8$) дня (в группе ТФ ($46,6 \pm 0,7$) дня, $p < 0,0001$). Необходимо подчеркнуть, что перерывы в ЛТ в обеих группах были обусловлены преимущественно медицинскими причинами.

Оценка первичного результата ЛТ производилась при контрольном исследовании через 1–1,5 месяца

Таблица 2
Основные результаты лучевого лечения больных неоперабельным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого при использовании ТФ и УГФЭД

Показатель	Способ фракционирования		Достоверность различий, p
	ТФ	УГФЭД	
Длительность курса, дней (М)	46,6	33,0	<0,0001
Непосредственный эффект, % (абс.):			
Полные регрессии	5,7 (5/87)	10,3 (9/87)	0,26
Частичные регрессии	16,1 (14/87)	8,0 (7/87)	0,10
Без эффекта	58,6 (51/87)	62,1 (54/87)	0,64
Прогрессирование	19,5 (17/87)	19,5 (17/87)	1,00
Медиана выживаемости	12,9	14,0	0,64
Кумулятивная выживаемость, % (абс.):			
1-летняя	56,3 (49/87)	52,3 (45/86)	0,60
2-летняя	20,7 (18/87)	29,6 (24/81)	0,19
3-летняя	10,0 (8/80)	22,8 (18/79)	0,03
4-летняя	7,9 (5/63)	18,1 (13/72)	0,08
5-летняя	8,1 (3/37)	18,5 (12/65)	0,12

по ее окончании. По показателям непосредственной эффективности результаты лечения в группах были одинаковыми. Надо отметить сравнительно невысокие показатели частоты полных и частичных регрессий, в сумме составивших примерно 20 % в обеих группах.

Учитывая, что в обеих группах только немногим более половины больных пережили год, медиана выживаемости составила 14,0 месяца при ТФ против 12,9 месяца при УГФЭД. Анализ кумулятивной выживаемости показывает, что преимущество схемы УГФЭД обозначилось только ко второму году наблюдения и сохранялось на протяжении всего последующего анализируемого периода (рис. 1). При проверке условия пропорциональности рисков (по **Cox**) обнаружено, что данное условие не соблюдается для всего периода наблюдения. Кривые **log minus log** приобретают параллельный вид примерно с 18-го месяца наблюдения. Поэтому весь период наблюдения разделен на два периода — до и после 18 месяцев. В первый из этих периодов отличий в выживаемости не отмечено. Выживаемость больных группы УГФЭД, переживших 1,5 года, достоверно превышала таковую в группе ТФ (рис. 2).

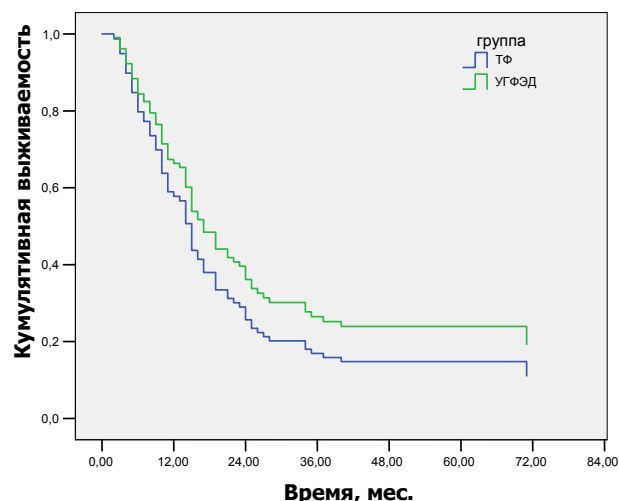


Рис. 1. Показатели кумулятивной выживаемости больных неоперабельным немелкоклеточным местно-распространенным раком легкого при использовании режимов УГФЭД и ТФ

Этот результат, по всей видимости, стал следствием более высокой противоопухолевой эффективности схемы нетрадиционного облучения. К середине второго года наблюдения это преимущество проявилось в связи с более частым прогрессированием опухоли в группе ТФ.

Анализ показателей кумулятивной выживаемости выявил нарастание различий начиная со второго года наблюдения. Несмотря на уменьшение числа находящихся под наблюдением больных, различия показателей 3-летней выживаемости (22,8 % против 10,0) оказались статистически достоверными — (**Pearson $\chi^2 = 4,52$, $p = 0,03$**). В дальнейшем различия в выживаемости теряли свою доказа-

тельную статистическую силу в связи с уменьшением числа пациентов, находящихся под наблюдением.

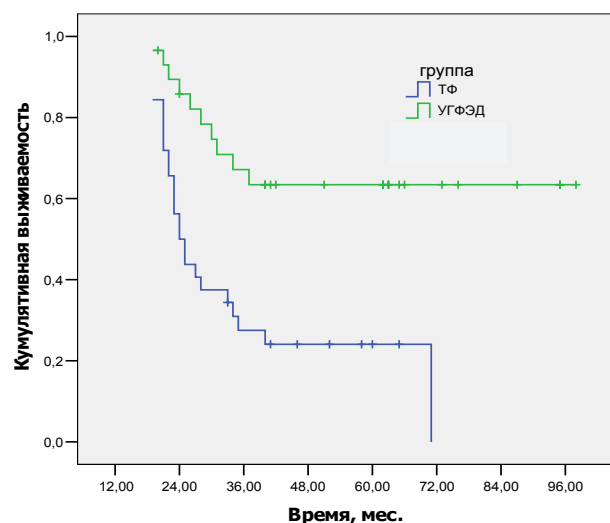


Рис. 2. Показатели кумулятивной выживаемости больных неоперабельным немелкоклеточным местно-распространенным раком легкого, облученных в режимах УГФЭД и ТФ при последующем наблюдении не менее 1,5 года

Риск смерти от прогрессирования РЛ, основной причины смерти больных в обеих группах (от другой причины погибли 1 больной в группе ТФ и 2 в группе УГФЭД), в период наблюдения полтора года и более в группе традиционного облучения был в 3,5 раза выше, чем при УГФЭД (95 % доверительный интервал 1,66–7,37, $p < 0,001$). Несмотря на сбалансированность групп по основным факторам прогноза, была проведена коррекция на стадию, возраст, пол, гистологический вариант опухоли и исходную степень выраженности вентиляционных нарушений. После корректировки риск смерти от РЛ увеличился до 4,17 (95 % доверительный интервал 1,74–10,02, $p < 0,001$). Разумеется, статистическая сила найденных различий невелика в силу небольшого количества наблюдений. Требуется подтверждение найденных различий в последующих исследованиях.

Анализ выживаемости в зависимости от полученного первичного эффекта показал, что первичная регрессия опухоли на ЛТ является основным фактором прогноза вне зависимости от выбранной схемы облучения. В то же время важно подчеркнуть, что степень регрессии опухоли, оцененная доступными в обычной онкологической клинике методами, даже при включении рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), не вполне отражает истинную картину. Наличие пациентов, переживших 5-летний срок наблюдения, у которых при первичной оценке противоопухолевого эффекта была зарегистрирована частичная либо даже минимальная регрессия, в обеих группах подтверждает это (табл. 3).

Референтного метода оценки диагностической эффективности комплексного контрольного обследования, включавшего РКТ, каким могла бы стать хирургическая операция, в силу неоперабельности

больных использовано не было. Разумеется, выживаемость в течение двух лет является довольно спорным референтным параметром. Однако, учитывая крайне низкие показатели выживаемости больных РЛ при неизлеченной опухоли, этот показатель можно считать сравнительно надежным и отражающим полный или выраженный первичный эффект облучения.

Таблица 3
Диагностическая эффективность РКТ в оценке первичного эффекта лучевой терапии

Первичный эффект	Живы менее 2 лет	Живы более 2 лет	Всего
Остаточная опухоль (частичная регрессия, стабилизация, локальное прогрессирование)	126	30	156
Полная регрессия опухоли	0	12	12
Всего	126	42	
Чувствительность		100,0 %	
Специфичность		28,6 %	
Точность		82,1 %	
Прогностическое значение полной регрессии опухоли		91,3 %	
Прогностическое значение обнаружения остаточной опухоли		28,6 %	

Видно, что при 100 % чувствительности метода специфичность и прогностическое значение обнаружения остаточной опухоли в легком после курса ЛТ находятся на недопустимо низком уровне. Ложноположительные результаты РКТ в оценке остаточной опухоли, по-видимому, были связаны с тем, что ее трудно отличить от также дающей затемнение легочного поля постлучевой воспалительной и фиброзной инфильтрации легочного поля.

Дифференциально-диагностическое значение здесь может иметь оценка кровотока либо метаболической активности в этих областях, более высоких в случае остаточного опухолевого поражения. Мы полагаем, что оценка непосредственной эффективности может быть более объективной при использовании таких методов диагностики, как позитронно-эмиссионная томография и радиотермометрия. Однако если учесть, что воспалительно-инфильтративные процессы, сопровождающиеся усилением кровотока и метаболизма в легочной ткани, продолжают на протяжении не менее трех месяцев по окончании облучения, подключение указанных методов будет целесообразно в более отдаленные, чем стандартно принятые 1–1,5 месяца после ЛТ, сроки.

Аналогов использованной схемы облучения в доступной литературе не обнаружено, но предыдущий опыт использования схем нетрадиционного фракционирования с двукратным в день облучением разовыми дозами менее 2 Гр позволяет оценить полученные результаты как предсказуемые.

Так, в ранее проведенном нами исследовании [2] максимальный и достоверный прирост выживаемости больных неоперабельным РЛ был достигнут при использовании схемы ускоренного гиперфракционирования.

рования с разовой дозой 1,25 Гр. В этом исследовании, как и в настоящем, не было выявлено влияния общей продолжительности курса ЛТ на выживаемость больных. Очевидно, более значительным влиянием на прогноз обладает общее количество сеансов облучения и доза за курс.

Однако в исследовании М. I. Saunders et al. [11] использование схемы CHARTWEL, облучение трижды в день разовой дозой 1,5 Гр без перерывов на выходные до суммарной дозы 54–60 Гр, привело к сокращению длительности курса ЛТ до 14–16 дней и позволило достоверно, по сравнению с традиционным облучением, улучшить показатели выживаемости больных. Этот результат показывает, что пролиферация опухоли во время курса облучения может служить фактором, ухудшающим прогноз.

В целом необходимо заключить, что сравнительная оценка непосредственной и отдаленной эффективности лечения неоперабельного местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого выявила преимущество схемы УГФЭД перед ТФ по критерию выживаемости начиная со второго года наблюдения.

Таким образом, режим УГФЭД равнозначен режиму ТФ по критерию непосредственной эффективности: частота полных регрессий составила 10,3 и 5,7 %, объективный эффект достигнут у 18,3 и 21,8 % больных.

Показатели выживаемости больных местно-распространенным немелкоклеточным РЛ при использовании режима УГФЭД достоверно превышают таковые по критерию Сох начиная с 18 месяца наблюдения (скорректированный HR = 4,17, 95 % доверительный интервал 1,74–10,02, $p < 0,001$) и 3-летней выживаемости (22,8 % против 10,0, $p = 0,03$).

Специфичность стандартной оценки первичного эффекта ЛТ составляет 27,8–29,2 %, более двух лет в обеих группах были живы 30 из 156 больных, у которых, по данным РКТ, сохранялась остаточная опухоль. Это диктует необходимость большей кратности контрольных исследований у больных РЛ в случае отсутствия полной регрессии и принятия решения о первичном результате лечения в более отдаленные, чем стандартные 1,5–2 месяца после облучения, сроки.

Список литературы

1. Бардычев М. С. Местные лучевые повреждения / М. С. Бардычев, А. Ф. Цыб. — М., 1985. — 239 с.
2. Вальков М. Ю. Ускоренные схемы фракционирования в лучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого / М. Ю. Вальков, А. Г. Золотков, Ю. С. Мардынский и др. // Вопросы онкологии. — 2003. — Т. 49 (5). — С. 647–651.
3. Давыдов М. И. Результаты лечения больных раком легкого / М. И. Давыдов, С. М. Волков, Б. Е. Полоцкий и др. // Выживаемость онкологических больных. — М., 1989. — С. 2–12. — (Серия «Онкология»).
4. Трахтенберг А. Х. Рак легкого / А. Х. Трахтенберг. — М.: Медицина, 1987. — 302 с.
5. Харченко В. П. Результаты применения различ-

ных методов комбинированного лечения рака легкого / В. П. Харченко, В. Д. Чхиквадзе, Г. А. Галил-Оглы и др. // Вестник радиологии и рентгенологии. — 1994. — № 2. — С. 49–52.

6. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 2004 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. — М., 2006. — С. 82–83, 180.

7. Чиссов В. И. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. — М., 2006.

8. Ярмоненко С. П. Биологические основы лучевой терапии опухолей / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон, Г. С. Календо, Ю. И. Рампан. — М.: Медицина, 1976. — 272 с.

9. Borst G. R., Jaeger K. De, Belderbos J. S. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2005. — Vol. 62(3). — P. 639–644.

10. Payne D. G. // J. Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6. — P. 552–558; Oncol. Biol. Phys. — 1981. — Vol. 7. — P. 99–104.

11. Saunders M. I., Rojas A., Lyn B. E. et al. // Br. J. Cancer. — 1998. — Vol. 78. — P. 1323–1328.

ANALYSIS OF RESULTS OF APPLICATION OF METHOD OF ACCELERATED HYPERFRACTIONATING WITH DOSE ESCALATION IN RADIATION TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

K. N. Dubinin, M. Yu. Valkov, *S. M. Asakhin,
**Yu. S. Mardynsky, **A. G. Zolotkov

Northern State Medical University,

*Arkhangelsk Regional Clinical Oncologic Dispensary,
Arkhangelsk

**Medical Radiological Scientific Center RAMS, Obninsk

Radiation therapy (RT) using accelerated hyperfractionation with dose escalation (AHDE, 1.3 Gy b. i. d. with consequent escalation to 1.6 Gy b. i. d. to total 61,4–64,6 Gy, $n = 87$) and conventional fractionation (CF, 2 Gy daily to total 58–72 Gy, $n = 87$) has been performed from 1998 to 2005. Clinical results analyzed. The rate of objective response was similar between the groups 20 %. 3-year cumulative survival was 22.8 % and 10.0 % ($p = .032$) for AHDE and CF, respectively. Total treatment time was 33.0 ± 0.8 days in AHDE comparatively to 46.6 ± 0.7 , $p < .0001$ in CF. The clinical efficacy of the regimen AHDE was significantly superior to scheme CF in those patients, followed more than 18 months (adjusted HR = 4.17, 95 % DI 1.74–10.02). Thus, AHDE regimen has advantage to CF by terms of clinical and economical efficacy.

Key words: locally advanced non-operable non-small-cell lung cancer, radiation therapy.

Контактная информация:

Вальков Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Тел. (8182) 67-19-88, моб. +7 921 470 5225, факс (8182) 26-32-26; e-mail: m_valkov@mail.ru

Статья поступила 29.11.2007 г.