

## Лучевая терапия в паллиативном лечении распространённого мелкоклеточного рака лёгкого

Иванова И.Н., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Гоголин Д.В., Рагулин Ю.А., Курсова Л.В.

ФБГУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск

Цель данного исследования – сравнительная оценка нетрадиционных лучевых методов лечения распространённого мелкоклеточного рака лёгкого (МРЛ). Материалом для исследования послужили данные о лечении 108 пациентов с верифицированным диагнозом МРЛ, которые были разделены на 3 группы в зависимости от выбранного режима фракционирования дозы облучения. В результате удалось оценить переносимость различных методик лучевой терапии и отдалённые результаты лечения, а также выявить преимущества метода ускоренного гиперфракционирования.

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак лёгкого, ускоренное гиперфракционирование, химиолучевая терапия, ранние и поздние осложнения.

### Введение

В нашей стране ежегодно регистрируется более 50 тыс. больных раком лёгкого. Если в 70-90-х годах прошлого столетия мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ) выявлялся у 25-30 % всех больных этой нозологией, то в последние годы он встречается у 15-20 % пациентов, что составляет 13000-15000 человек в год [1, 5]. МРЛ относится к наиболее злокачественно протекающим опухолям, которые характеризуются коротким анамнезом, быстрым течением, ранним метастазированием [3, 4, 8, 10]. Более чем у половины больных заболевание выявляют в III и IV клинических стадиях [5, 7]. В таких случаях роль лучевой терапии (ЛТ) имеет большое значение, особенно в плане оказания паллиативного пособия, целью которого является купирование местных симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациентов. При распространённом МРЛ обычно проводится химиотерапия (ХТ), 4-6 курсов, а также ЛТ – на отдельные очаги поражения [11, 12].

При проведении паллиативных курсов ЛТ в большинстве онкологических учреждений применяют традиционное фракционирование дозы. Данная методика в основном базируется на эмпирической оценке и удобстве её применения, но с современных позиций не полностью соответствует радиобиологическим характеристикам опухоли. В последние годы установлено, что в культуре клеток МРЛ имеет место низкая способность к восстановлению сублетальных повреждений, которая делает клетки новообразования чувствительными к ЛТ в режиме гиперфракционирования, используя дозы облучения менее традиционных 2 Гр за фракцию [3, 4, 6]. Оптимальное фракционирование должно быть переменным в зависимости от особенностей клеточной кинетики опухолей, конкретных клинических вариантов и задач, стоящих перед ЛТ. При этом ускоренные курсы имеют преимущество перед традиционными в связи со свойствен-

Иванова И.Н.\* – врач-радиолог, к.м.н.; Гулидов И.А. – зав. отделением, д.м.н., профессор; Мардынский Ю.С. – зав. отделом, чл.-корр. РАМН, профессор; Золотков А.Г. – гл. научн. сотр., д.м.н., профессор; Гоголин Д.В. – врач-радиолог; Рагулин Ю.А. – зав. отделением, к.м.н.; Курсова Л.В. – вед. научн. сотр., к.м.н. ФБГУ МРНЦ Минздрава России.

\*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел. +79109144245; e-mail: ivanirka@gmail.com.

ной МРЛ значительной величиной пролиферативного пула, короткому времени удвоения опухоли, высокой способности к репопуляции и гетерогенности новообразования [4, 12].

В литературе имеются данные о применении некоторых вариантов нетрадиционного фракционирования в паллиативной ЛТ больных МРЛ, в частности, ускоренного гиперфракционирования [2, 3, 9, 10]. Разработка новых и совершенствование существующих методов паллиативного лечения для данной категории больных является актуальной задачей.

**Цель исследования.** Проведение сравнительной оценки эффективности паллиативных курсов ЛТ, проведённых больным метастатическим МРЛ по методике ускоренного гиперфракционирования, среднего и крупного фракционирования дозы ионизирующего излучения.

### Материалы и методы

За период с 1997 по 2010 гг. в клинике МРНЦ пролечено 108 пациентов с распространённым МРЛ. В результате ретроспективного анализа они были разделены на 3 группы: 39 человек, 35 и 34 пациента, сходного половозрастного состава. Из 108 человек пролечено 93 мужчины и 15 женщин (7 в 1-ой группе и по 4 – во 2-ой и 3-ей). Средний возраст по группам составляет: в 1-ой группе  $52,6 \pm 11$ ; во 2-ой –  $53,8 \pm 9$ ; в 3-ей группе –  $52 \pm 8$  лет.

Дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) на первичный очаг проводили по следующим схемам:

- группа 1 (39 больных) – методика ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы 1 + 1,5 Гр с интервалом 5-6 часов между фракциями до суммарной очаговой дозы (СОД) 45-50 Гр;

- группа 2 (35 больных) – паллиативный курс в разовой очаговой дозе (РОД) 3 Гр (среднее фракционирование) до суммарной очаговой дозы 39-42 Гр;

- группа 3 (34 больных) – симптоматический курс ДЛТ 8 Гр однократно по поводу костных метастазов опухоли.

Пациенты 1-ой и 2-ой групп получили паллиативный курс ДЛТ на опухоль в лёгком и регионарные лимфоколлекторы, некоторым из них впоследствии проводили симптоматические курсы ДЛТ на метастазы в различные органы. Пациентам 3-ей группы осуществили только симптоматические курсы ДЛТ на метастазы в кости скелета. Данная группа служила контрольной с точки зрения выживаемости, поскольку облучения опухолевого очага в лёгком и регионарных коллекторах не проводилось. В сочетании с лучевой терапией всем пациентам проводили химиотерапию, 4-6 курсов цисплатином и этопозидом (схема ЕР: этопозид  $120 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-ый, 3-ий и 5-ый день, цисплатин  $80 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-ый день) с интервалом между циклами 21 день, а пациентам с метастазами в кости скелета назначали также золендроновую кислоту или её аналоги.

Клиническую эффективность ДЛТ (в процессе её проведения и сразу после окончания) оценивали по регрессии опухоли в 1-ой и 2-ой группах. В 3-ей группе – по купированию местных симптомов заболевания (боли), уменьшению размеров мягкотканого компонента. После окончания лечения больные находились под наблюдением: контрольные осмотры проводили каж-

дые 3 месяца в течение первого года, через 6 месяцев на втором году и в последующем. Объективная оценка регрессии опухоли проводилась на основании рекомендаций ВОЗ.

Для сравнительной оценки общей выживаемости по группам был использован актуальный метод Каплана-Мейера. Статистическая значимость различий определялась тестом Гехана-Вилкоксона и критерием  $\chi^2$ .

### Результаты и обсуждение

В 1-ой группе удалось получить эффект от химиолучевого лечения в 87,2 % случаев (у 34 пациентов), что проявлялось уменьшением размеров опухоли на 50 % и более.

Во 2-ой группе клинически значимый эффект был получен в 77,1 % случаев (у 27 человек) (табл. 1).

Таблица 1

#### Сравнительная оценка степени регрессии опухоли после проведённого лечения в зависимости от методики ДЛТ, абс. ч. (%)

Степень регрессии	Группа 1 (N=39)	Группа 2 (N=35)
Через 3 месяца после окончания курса ДЛТ		
Стабилизация	3 (7,7)	6 (17,1)
Регрессия >50 %	31 (79,5)	25 (71,4)
Полная регрессия	3 (7,7)	2 (5,7)
Прогрессирование	2 (5,1)	2 (5,7)
Через 6 месяцев после окончания курса ДЛТ		
Степень регрессии	Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=25)
Стабилизация	2 (5,7)	3 (12,0)
Регрессия >50 %	29 (82,9)	17 (68,0)
Полная регрессия	1 (2,9)	1 (4,0)
Прогрессирование	3 (8,6)	3 (12,0)

Противоболевой эффект от лечения в 3-ей группе был достигнут в 58,8 % случаев (у 20 человек), что проявлялось уменьшением боли, снижением потребности в анальгетиках, отказом от них, в том числе и от наркотических, – у 6 человек (17,6 %). Через 3 месяца снижение боли отмечали уже 26 пациентов (76,5 %).

Во всех трёх группах не наблюдалось лучевых реакций III степени по шкале RTOG/EORTC (Late Radiation Morbidity Scoring Scheme), рекомендованной для клинических исследований. Химиолучевые реакции, в частности, снижение показателей крови (лейкоциты и тромбоциты) были купированы симптоматической терапией в процессе лечения и не требовали перерыва курса лучевой терапии.

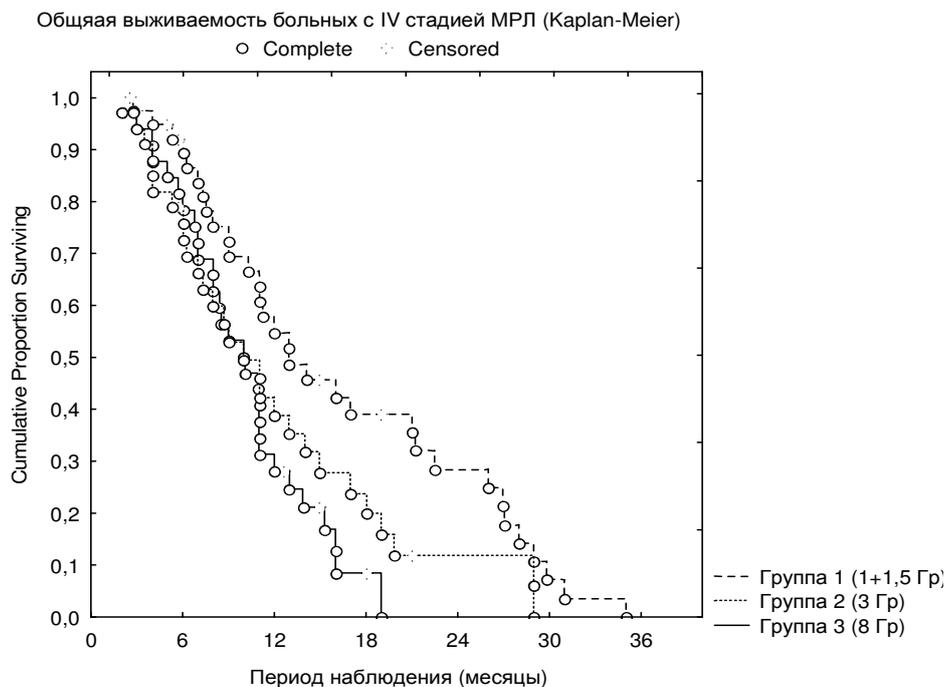
Эзофагит I степени был выявлен у 29 человек 1-ой группы (74,4 %) и 27 (77,1 %) – 2-ой. Явления эзофагита были купированы назначением антацидов, спазмолитиков и смеси растительных масел без перерыва в лучевом лечении.

Пневмонит I-II степени наблюдался у 6 человек (15,4 %) 1-ой группы и 22,9 % (8 человек) – 2-ой. Перикардит I степени был выявлен у 4 человек (10,3 %) 1-ой группы и у 6 пациентов (17,1 %) – 2-ой ( $p=0,0001$ , критерий  $\chi^2$ ). Таким образом, выявлено статистически значимое различие в количестве лучевых перикардитов. Развитие ранних лучевых повреждений лёгких и

перикарда требовало дезинтоксикации, назначения противовоспалительных, кардиотропных, диуретических, бронхо-муколитических средств и, в ряде случаев, перерыва в курсе лучевой терапии на 5-7 дней.

Через 6 месяцев в первой группе, где применяли ускоренное гиперфракционирование, выявлено достоверно меньше ( $p=0,035$ , критерий  $\chi^2$ ) случаев прогрессирования заболевания, чем в каждой из двух других групп, между которыми существенных отличий не выявлено: 33,3 % (13 человек из 39) против 48,6 % (17 человек из 35) и 52,9 % (18 человек из 34) – во 2-ой и 3-ей группах. Через год у большинства оставшихся в живых пациентов всех групп было выявлено прогрессирование заболевания.

Медиана выживаемости в 1-ой группе составила 13 месяцев, во 2-ой и 3-ей группах – 9 месяцев. Один год прожили 53,8 % (21 человек) 1-ой группы, 40 % (14 человек) – 2-ой и 29,4 % (10 человек) – 3-ей группы. Два года прожили 28,2 % (11 человек) 1-ой группы и 14,3 % (5 человек) – 2-ой. Из 3-ей группы два года не прожил никто (рис. 1). Очевидно, это связано с тем, что пациенты этой группы не получали ДЛТ на лёгкое и регионарные лимфоколлекторы.



**Рис. 1.** Общая выживаемость больных мелкоклеточным раком лёгкого по группам.

Данные, представленные на рисунке, свидетельствуют о том, что те больные, которым провели паллиативный курс ДЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования на первичную опухоль, жили относительно дольше пациентов, пролеченных симптоматическим курсом ДЛТ на метастазы с целью снятия болевого синдрома и предотвращения патологических переломов. Статистически значимые отличия общей выживаемости пациентов выявлены между 1-ой и 3-ей группами Gehan's Wilcoxon test ( $p=0,015$ ). Сравнение 1-ой и 2-ой групп не выявило 95 %-ной достоверности различий, однако при увеличении статистической мощности исследо-

вания (наблюдении большего количества больных), вероятность получить достоверную разницу довольно высока, поскольку уже сейчас данный показатель находится на грани достоверности ( $p=0,051$ ).

Результаты химиолучевого лечения распространённого МРЛ в нашем радиологическом центре сопоставимы с международными данными. На VII европейской конференции «Перспективы при раке лёгкого» были приведены сводные данные о результатах лечения при этом злокачественном новообразовании. Общий эффект составил 60-80 %, полная ремиссия – 0-15 %, медиана выживаемости – 7-11 месяцев, а 2-летняя выживаемость – 1-5 % [11].

До настоящего времени не выработан стандартный подход к лечению больных IV клинической стадией МРЛ, которым не показано радикальное лечение в силу значительной распространённости заболевания и/или низкого соматического статуса. Как правило, этот контингент больных не получает высокотехнологической медицинской помощи, в частности, ЛТ. Продолжительность жизни в таком случае не превышает 6-ти месяцев [1, 9]. В настоящее время установлено, что отрицательное влияние на выживаемость больных неоперабельным раком лёгкого оказывает удлинение курса ЛТ. Следовательно, перспективным является применение нетрадиционных режимов облучения в паллиативном химиолучевом лечении МРЛ, позволяющих сократить сроки, а также стоимость лечения, повысив его эффективность.

### Выводы

Таким образом, облучение первичного внутригрудного очага с применением методики ускоренного гиперфракционирования в химиолучевом лечении пациентов с распространённым МРЛ позволяет статистически достоверно увеличить общую выживаемость по сравнению с химиотерапией в сочетании с облучением только отдалённых метастазов крупными фракциями. Через 6 месяцев в группе ускоренного гиперфракционирования выявлено достоверно меньше случаев прогрессирования заболевания, чем в каждой из двух других групп. Проведение лучевой терапии по данной методике с паллиативной целью позволяет повысить эффективность лечения распространённого МРЛ, хорошо переносится больными, сокращает общее время лечения, не требует дополнительных материальных затрат.

### Литература

1. **Бычков М.Б.** Мелкоклеточный рак лёгкого: что изменилось за последние 30 лет? //Современная онкология. 2007. Т. 9, №1. С. 34-36.
2. **Вальков М.Ю., Золотков А.Г., Мардынский Ю.С. и др.** Ускоренные схемы фракционирования в лучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака лёгкого //Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 5. С. 647-651.
3. **Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А. и др.** Повышение эффективности лучевой терапии рака лёгкого: клинические и экономические проблемы //Клиническая радиология. 2008. № 3. С. 16-20.
4. **Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А.** Лучевая терапия опухолей лёгких //Терапевтическая радиология: руководство для врачей /Под ред. А.Ф. Цыба и Ю.С. Мардынского. М., 2010. С. 170-173.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году /Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011.
6. **Ставицкий Р.В., Паньшин Г.А.** Периферический рак лёгкого: количественная оценка эффективности радикального химиолучевого лечения. М., 2008. С. 95-103.
7. American society of clinical oncology. (ASCO) 43rd Annual Meeting ASCO 2007. June 1-5. Chicago, Illinois. 2007.
8. **Gaspar L.E.** Limited small cell lung cancer (stage 1-3): observation from the NCL //ASCO. 2004. Abs. 7042.
9. **Quioix E.** Is there are improvement of survival in SCLC patients? //III International conference «New perspectives in the treatment of SCLC», Lausanne, 2002. P. 129-130.
10. **Shepherd F.A., Crowley J., van Houtte P. et al.** The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small sell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer //J. Thoracic. Oncol. 2007. V. 3. P. 1067-1077.
11. **Thatcher N.** Some treatment concepts in SCLC //VII Eur. conf. «Perspectives in lung cancer». Athens. 2006. P. 67-73.
12. **Turrisi A.T., III, Kim K., Blum R. et al.** Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide //The New England Journal of Medicine. 2011. V. 340, N. 4. P. 265-271.

## Radiation therapy in the palliative treatment of advanced lung cancer

**Ivanova I.N., Gulidov I.A., Mardynsky Y.S., Zolotkov A.G., Gogolin D.V.,  
Ragulin Y.A., Kursova L.V.**

Medical Radiological Research Center of the Russian Ministry of Health, Obninsk

The purpose of this study was to evaluate efficiency of different unconventional radiation therapy schedules for advanced small-cell lung cancer (SCLC). The material for the study is based on data on the treatment of 108 patients with a verified diagnosis of SCLC. For the study the patients were subdivided into three groups in relation to the mode of fractionation of radiation dose. As a result of the study we managed to assess the tolerability of different fractionation schemes, ate outcome of the treatment, as well as to bring to light the advantages of accelerated hyperfractionated radiation therapy.

**Keywords:** *small cell lung cancer, accelerated hyperfractionation, chemoradiation therapy, early and late complications.*

---

**Ivanova I.N.\*** – Physician-Radiologist, C. Sc., Med.; **Gulidov I.A.** – Head of Dep., MD, Prof.; **Mardynsky Y.S.** – Head of Dep., Corresponding Member of RAMS, Prof.; **Zolotkov A.G.** – Main Researcher, MD, Prof.; **Gogolin D.V.** – Physician-Radiologist; **Ragulin Y.A.** – Head of Dep., C. Sc., Med.; **Kursova L.V.** – Lead. Researcher, C. Sc., Med. MRRC.

\*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: +79109144245; e-mail: ivanirka@gmail.com.