

УДК 616.24-006.6-06-085. 277.3

¹Л.И. Корытова, ¹Г.Л. Васильев, ¹В.Ф. Мус, ¹Е.В. Немкова, ^{2,3}Н.Д. Олтаржевская, ^{2,3}М.А. Коровина**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛУЧЕВЫХ ЭЗОФАГИТОВ ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**¹ФГУ «РНЦ радиологии и хирургических технологий» Мининздрава России, Санкт-Петербург²ООО «НПО ТЕКСТИЛЬПРОГРЕСС ИА», Москва³ООО «КОЛТЕКС», Москва**Резюме**

Актуальность: комбинированная химиолучевая терапия с использованием 5-фторурацила и карбоплатина является одним из основных методов консервативной терапии больных нерезектабельным раком легкого. Острый лучевой эзофагит является частым осложнением данной терапии и единой тактики профилактики и лечения его в настоящий момент не существует.

Материалы и методы: всем 49 пациентам, включенным в исследование, была проведена лучевая терапия в режиме динамического фракционирования (4 Гр/сутки (n=2), 3 Гр/сутки (n=4), 2 Гр/сутки (n=15), 1,8 Гр/сутки (n=5-7) до суммарной дозы 60-70 Гр. Больные группы 1 одновременно с лучевой терапией получали карбоплатин по 30 мг/м² (в/в, 3 раза в неделю) и 5-фторурацил – 300 мг/м² (в/в, 2 раза в неделю), группы 2 – карбоплатин – 30 мг/м² (в/в, 3 раза в неделю); группы 3 – 5-фторурацил 300 мг/м² (в/в, 2 раза в неделю). Пациенты всех групп в качестве базового средства профилактики и лечения острого лучевого эзофагита получали масляную суспензию, состоящую из смеси оливкового масла 470,0 мл, масляного раствора витамина А 10,0 мл и масла облепихи – 20,0 мл. Больные группы 1 дополнительно принимали «Колетекс-гель-ДНК-Л». Прием обоих средств осуществлялся в разовой дозе – 5 мл, 4 раза в сутки.

Результаты: применение «Колетекс-гель-ДНК-Л» позволило снизить частоту эзофагитов 3 степени у больных группы 1, несмотря на то, что пациенты данной группы получали синхронное химиолучевое лечение с применением двух химиотерапевтических препаратов – 5-фторурацила и карбоплатина.

Ключевые слова: рак легкого, лучевой эзофагит, лучевая терапия, химиолучевое лечение.

¹Korytova L.I., ¹Vasiliev G.L., ¹Mus V.F., ¹Nemkova E.V., ^{2,3}Oltarzhevskaya N.D., ^{2,3}Korovina M.A.**PREVENTIVE AND TREATMENT ACUTE RADIATION-INDUCED ESOPHAGITIS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER, UNDERGO COMBINED CHEMO-RADIOTHERAPY**¹Russian science center of radiology and radiosurgery, Spb, Russia²ООО "NGOs TEKSTILPROGRESS IA", Moscow³ООО "KOLETEKS", Moscow**Abstract**

Background: Combined chemo-radiation therapy with 5-FU, carboplatin is the main method of therapy for unresectable lung cancer. Radiation-induced esophagitis is the most frequent complication of chemo-radiation therapy, which is not solved yet.

Patients and methods: The radiotherapy with dynamic dose fractionation has been used to treat all 49 patients (4 Gy/day n=2, 3 Gy/day n=4, 2 Gy/day n=15, 1.8 Gy n=5-7) to effective total dose of 60-70 Gy at primary lesion. In group I, we used concurred chemotherapy with 5-FU – 300 mg/m² (2 times a week) and carboplatin – 30 mg/m² (3 times a week), in group II patients received only carboplatin and in group III only 5-FU at the same mode as in first group. Butyric suspension (sea buckthorn oil – 20 ml, oil solution of vitamin A – 10 ml, olive oil to 500 ml) was used for prevention and treatment of radiation-induced esophagitis. Patients of first group also used Koletex-gel-DNA-L. Butyric suspension and Koletex-gel-DNA-L used in single dose of 5 ml, 4 times per day.

Results: The use of Koletex-gel DNA-L has reduced the incidence of grade 3 esophagitis in patients in group I, despite the fact that the patients of this group received chemo-synchronous treatment with two chemotherapy drugs: 5-FU and carboplatin.

Key words: cancer of lung, radiation esophagitis, radiation therapy, chemo-radiation therapy.

Введение

Рак легкого (РЛ) в настоящий момент является одной из самых распространенных злокачественных опухолей и ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется 1,2 млн. новых случаев заболевания.

В России по данным за 2010 раком легкого заболевает свыше 46 000 человек в год, что в структуре общей онкологической заболеваемости составляет около 11 %. В структуре заболеваемости мужчин РЛ составляет 19,5 %, женщин – 3,8%. В структуре заболеваемости мужчин в возрасте 30-59 лет новообразования легкого занимают первое место (20,9 %), дан-

ная тенденция сохраняется и в возрасте 60 лет и старше (19,4 %) [3].

Химиолучевое лечение сопровождается рядом осложнений, одним из которых является острый лучевой эзофагит. При проведении конвенциональной лучевой терапии рака легкого в той или иной степени выраженности он проявляется у всех больных. Схемы лечения и профилактики данного осложнения в настоящий момент недостаточно разработаны [7].

Наиболее распространенным и эффективным методом консервативного лечения неоперабельного местно-распространенного рака легкого является лучевая терапия, которая в традиционном, классическом варианте, не обеспечивает приемлемых результатов [1].

По данным научной литературы, частота острого лучевого эзофагита при проведении самостоятельной лучевой терапии больным раком легкого на различных высокоэнергетических аппаратах, составляет от 12,4 до 30% [2; 11].

Харченко В.П. и соавт. (2007) также полагают, что лучевой эзофагит является самым распространенным осложнением, которое в той или иной мере возникает у всех без исключений больных при лучевом лечении злокачественных новообразований средостения, независимо от величины подведенной дозы. Развитие его обусловлено анатомической близостью данных опухолей с пищеводом и невозможностью полностью его исключения из 90 % изодозного поля [5].

Для повышения эффективности лучевого лечения данной категории больных наряду с эффективностью различных вариантов фракционирования, суммарных доз, объемов облучения, проводится поиск возможности добавления химиотерапевтических препаратов, режимов их введения, допустимых доз.

Частота острых лучевых эзофагитов при проведении синхронной химиолучевой терапии, по данным литературы составляет от 8–49 % [10; 13].

Поэтому в настоящий момент наряду с поиском оптимальной схемы синхронной химиолучевой терапии не менее актуален поиск путей профилактики и лечения лучевых осложнений, в частности – острого лучевого эзофагита.

На сегодня известно несколько способов профилактики и лечения лучевых эзофагитов: физический, механический, медикаментозный.

1. Физический метод подразумевает уменьшение объема облучения, использование методики сплит-курсов. Клинические данные об эффективности расщепленного курса дистанционной лучевой терапии показывают уменьшение частоты ранних и поздних лучевых повреждений. Однако при этом не происходит увеличения средней продолжительности жизни больных, а в ряде исследований отмечено ее уменьшение, по-видимому, за счет репопуляции клоногенных опухолевых клеток, особенно в тех исследованиях, когда перерыв превышает 10–14 дней.
2. Механический метод – диета, исключающая кофе, горячие напитки, острую пищу, цитрусовые фрукты и соки, томаты, алкоголь и табак, т.е. те продукты, которые при прохождении по пищеводу могут еще сильнее травмировать слизистую оболочку. Пациентам в процессе прохождения лучевого или химиолучевого лечения рекомендуется потреблять мягкую, протертую пищу, с низкой кислотностью.
3. Эффективность медикаментозного способа профилактики и лечения острого лучевого эзофагита.

Komaki et al. из Техасского университета установили снижение частоты развития острого эзофагита с 31 до 7,4 % у 60 пациентов, получавших и не получающих амифостин при комбинированном лечении рака легкого [8].

Koukourakis et al. (1999), Sprinzel et al. (2001) опубликовали данные, согласно которым пероральное применение водного раствора рЧГМ-КСФ уменьшает частоту лучевых эзофагитов III–IV степени. Однако у 9 пациентов после его применения, установлено усиление выраженности симптомов острого лучевого эзофагита [9; 12].

Таким образом, в настоящий момент не предложено оптимальной схемы профилактики и лечения

острого лучевого эзофагита при лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком пищевода.

Цель исследования: профилактика и лечения острого лучевого эзофагита у больных раком легкого, получающих химиолучевое лечение.

Задачи исследования: изучение частоты, степени тяжести и сроков возникновения острых лучевых эзофагитов у больных раком легкого, получающих химиолучевое лечение в различных комбинациях химиотерапевтических препаратов с учетом способа профилактики эзофагита.

Материалы и методы

Медицинская документация и клинические наблюдения за 49 больными раком легкого II–III стадий, которым проводилась лучевая терапия в радикальных дозах в ФГУ РНЦРХТ с 2000 по 2010 г. включительно, ср. возраст 64,4 года (46÷81). Среди больных было 4 женщины (8,1%) и 58 мужчин (91,9%).

Распределение по стадиям:

II – 22 пациента (44,9%),

III

A – 12 пациентов (24,5%)

B – 15 больных (30,6%).

Формы опухолей:

ПКР – 40 больных (81,7%),

аденокарцинома – 6 больных (12,2%),

МРЛ – 3 пациента (6,1%).

Всем больным была проведена лучевая терапия в радикальных дозах на линейных ускорителях SL 75-5 с граничной энергией тормозного излучения 6 МэВ. В зону воздействия ионизирующего излучения включали первичную опухоль и пути регионарного метастазирования – лимфатические узлы корня пораженного лёгкого, лимфатические узлы средостения, лимфатические узлы корня противоположного легкого (в случае их поражения). Шейно-надключичные лимфоузлы входили в объём облучения при локализации опухоли в верхних долях или в нижней доле левого лёгкого, при поражении всех групп лимфоузлов средостения или надключичных лимфоузлов. При облучении обеих надключичных областей проводили экранирование гор-тани. Подготовка больных к проведению лучевой терапии выполнялась на рентгеновском симуляторе EDR–750.

Границы поля превышали на 2 см рентгенологически определяемые края опухоли и увеличенных лимфоузлов. Верхняя граница поля облучения доходила до яремной вырезки, нижняя – не менее 3 см ниже бифуркации трахеи, внутренняя проходила по границе медиастинальной плевры противоположной стороны или включала противоположный корень при его поражении. Ателектазированная часть лёгкого входила в зону облучения в минимально необходимом объёме. На фронтальных топометрических рентгенограммах обозначали границы запланированного радиационного поля с маркировкой центра поля и расположения защитных блоков. Перед началом и в процессе лечения выполнялся рентгенологический контроль точности укладок в рабочем пучке ускорителя.

Облучение проводилось в ритме 2 : 1 (спереди: сзади – для снижения дозы на спинной мозг), в режиме динамического фракционирования. Доза за фракцию менялась на протяжении курса облучения (РОД 4 Гр – 2 фракции, РОД 3 Гр – 4 фракции, РОД 2 Гр – 15 фракций). Суммарная очаговая доза на лимфатические узлы средостения составляла 50 Гр (эквивалентно 55 Гр обычного фракционирования согласно линейно-квадратичной модели).

Затем проводилось переформирование полей с уменьшением объема облучения до размеров первичного очага с полным исключением из поля облучения спинного мозга и, по возможности, других критических органов. Суммарная очаговая доза за полный курс терапии 60–70 Гр.

В зависимости от методики лечения и профилактики острого лучевого эзофагита пациенты были распределены на 3 группы (табл. 1). Лучевая терапия проводилась на фоне синхронной химиотерапии.

Нами предложен способ профилактики острого лучевого эзофагита, ранее положительно зарекомендовавший себя в профилактике мукозитов при лечении орофарингеального рака [4], включающий применение стандартной масляной эмульсии и препарата «Колетекс-гель-ДНК-Л» (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00894 от

15.10.2007 г, торговое название «Колегель»™ (гидрогелевый материал) с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия).

Данный препарат представляет собой биополимерную основу на основе альгината натрия и содержит в составе деринат и 2 %-ный лидокаин.

Входящий в «Колетекс-гель-ДНК-Л» деринат обладает неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на органы и ткани, нормализует иммунный статус пациентов, стабилизирует гемопоэз, усиливает регенерацию тканей. Дополнение гидрогелевой композиции лидокаина снимает спазм периферических сосудов, способствует снятию болевого синдрома.

Альгинат натрия ускоряет восстановление тканей и способствует предотвращению и снижению кровоточивости.

Таблица 1

Распределение больных раком легкого в группах в зависимости от метода лечения и способа профилактики острого лучевого эзофагита

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество больных	25	11	13
Лучевая терапия	Динамическое фракционирование		
Химиотерапия	Карбоплатин + 5-фу	Карбоплатин	5-фторурацил
«Колетекс-гель-ДНК-Л»	Да	Нет	Нет
Суспензия: масляный р-р вит. А – 10,0; масла облепихи – 20,0; Оливковое масло до 500			

Таблица 2

Степень тяжести острого лучевого эзофагита у больных раком легкого в зависимости от метода лечения и способа профилактики острого лучевого эзофагита

Степень	Группа 1	Группа 2	Группа 3
0	0	2 (18,2%)	0
I-II	18 (72,0%)	7 (63,6%)	5 (38,5 %)
III	7 (28,0%)	2 (18,2%)	8 (61,5%)
Кол-во больных	25	11	13

Больные группы 1 (25 человек) одновременно с лучевой терапией получали карбоплатин – 30 мг/м² (в/в, 3 раза в неделю) и 5-фторурацил – 300 мг/м² (в/в, 2 раза в неделю), группы 2 (11 человек) – карбоплатин – 30 мг/м² (в/в, 3 раза в неделю); группы 3 (13 человек) – 5-фторурацил 300 мг/м² (в/в, 2 раза в неделю). Пациенты всех групп получали масляную суспензию (см. выше). Больные группы 1 дополнительно принимали «Колетекс-гель-ДНК-Л», который назначался 4 раза в сутки по 5 мл перорально. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинической стадии заболевания, объемам облучения, отличались друг от друга только проводимым лечением (химиотерапия и профилактика эзофагита). Диагноз острого лучевого эзофагита устанавливался на основании жалоб пациента на боль при глотании, затруднения при глотании твердой и жидкой пищи, боль за грудиной, изжогу. Степень эзофагита определялась в соответствии со шкалой токсичности CTC NCIC [6]. Статистическая обработка материала проводилась с применением пакета программ Statistica 6.0. Сравнение различий показателей осуществляли с применением критерия Стьюдента, метода четырехпольных таблиц и непараметрического критерия Фишера.

Результаты

Запланированная программа химиолучевой терапии была полностью выполнена всем больным. У 2 больных группы 1, в связи с возникновением гематологических осложнений (лейкопения III степени) был сделан перерыв в лечении на 1 неделю, до нормализации показателей периферической крови. У 47 пациентов (95,9%) развился острый луче-

вой эзофагит различной степени, эзофагит I-II степени выявлен у 30 пациентов (61,2%), III степени – у 17 (34,7%). Проанализирована частота и тяжесть развития эзофагитов в группах в зависимости от метода лечения и способа профилактики.

В группе 2 количество эзофагитов оказалось несколько меньше, чем в группах 1 и 3 – 81,8 в сравнении с 100%, различия недостоверны. При анализе указанных в табл. 2 данных выявлено, что в группе 2 было больше больных, у которых симптомов не развилось – 18,2 в сравнении с 0% (2 против 0) в группах 1 и 3 ($p \leq 0,05$).

Также в этой группе было достоверно меньше эзофагитов 3 степени (2 (18,2%) против 7 (28,0%) в группе 1 и 8 (61,5%) в группе 3) ($p \leq 0,05$). Скорее всего, тяжесть эзофагитов в группах 1 и 3 обусловлена включением в схему лечения 5-фторурацила, известного своей токсичностью для слизистых оболочек.

Обращает на себя особое внимание тот факт, что в группе 1, несмотря на то, что пациенты в ней получали заведомо более токсичное лечение (комбинация 5-фторурацила и препаратов платины), в связи с дополнительным приемом «Колетекс-гель-ДНК-Л» было достоверно меньше эзофагитов 3 степени (7 (28%) против 8 (61,5%), $p \leq 0,05$), чем в группе 3. Проведен анализ зависимости сроков возникновения эзофагитов от суммарной дозы облучения. Средняя СОД оценивалась по динамике ежедневных жалоб пациентов в процессе лечения. В группе 3 отмечено несколько более раннее появление симптомов эзофагита ($30,6 \pm 2,1$ Гр против $38,6 \pm 2,3$ Гр в группах 1 и 2), однако достоверных различий не было.

Заключение

Применение «Колетекс-гель-ДНК-Л» позволило снизить частоту эзофагитов III степени у боль-

ных группы 1, несмотря на то, что пациенты данной группы получали синхронное химиолучевое лечение с применением двух химиотерапевтических препаратов – 5-фторурацила и карбоплатина.

Литература

1. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А. и соавт. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практич. онкол. – 2000. – № 3. – С.24–8
2. Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А. и соавт. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы // Радиол. – практ. – 2008. – № 3. – С. 16–20
3. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. / под. ред. В.И.Чиссова, В.В. Старинского, Г.В.Петровой. - М:ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий». - 2012. - С.260
4. Корытова Л.И., Сокуренок В.П., Масленникова А.В. Современные тенденции в терапии местнораспространенного рака ротоглотки и полости рта. / под ред. А.М. Гранова. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011. – С. 85.
5. Харченко В.П., Панышин Г.А., Сотников В.М. и соавт. Консервативное лечение злокачественных новообразований трахеи // Радиол. Практ. – № 3. – 2008. – С. 16-20
6. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний./ Под ред. Н.И.Переводчиковой. - 2-е изд., доп. - М: Практическая медицина, 2005. – С. 672-93.
7. Симптоматическая терапия в онкологии. /Под ред. М.Л. Гершановича и В.А. Филова. – СПб: NIKA, 2007. – С.266–7.
8. Komaki R., Cox J.D., Hartz A.J. et al. Characteristics of long term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung // Am. J. Clin. Oncol. – 1985. – Vol. 8. - (5). – P. 362–70.
9. Koukourakis MI, Flordellis CS, Giatromanolaki A et al. Oral administration of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the management of radiotherapy-induced esophagitis // Clin. Cancer Res. – 1999. – Vol. 5. P. 3970–6.
10. Lepke R.A., Kibshitz H.I. Radiation-induced injury of the esophagus // J. Radiol. – 1993. – Vol. 148. – P. 375–8.
11. Singh A.K., Lockett M.A., Bradley J.D. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 55. – P. 337–41.
12. Sprinzel G.M., Galvan O., de Vries A. et al. Local application of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis // European J. of Canc. – 2001. – Vol. 37. – P. 20039.
13. Vokes E.E., Leopold K.A., Herndon J.E. et al. A randomized phase II study of gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine with cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small lung cancer (CALGB Study 9431) // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1999. – Vol. 18. – P. 459a.

НАУЧНЫЕ ЖУРНАЛЫ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН

