

Результаты лечения больных раком пищевода с использованием стандартного и ускоренного методов лучевой терапии

Д.А. Алиев, И.Г. Исаев, Л.Н. Аскерова

Национальный центр онкологии, Азербайджанская Республика, Баку

Контакты: Иса Гусейнович Исаев i_isayev@mail.ru

Цель: сравнительная оценка результатов лечения больных раком пищевода (РП), получавших лучевую терапию (ЛТ) с применением ускоренного гиперфракционированного облучения и бустом с методикой «поле в поле» и пациентов, получавших классический режим облучения.

Материал и методы. Проанализированы результаты ЛТ 386 больных РП. В зависимости от тактики лечения больные были распределены на 2 группы: 1-я (основная) группа — 186 больных. ЛТ проводилась в режиме ускоренного гиперфракционированного облучения и методики «поле в поле» — 2 раза в день, с интервалом 4 ч между фракциями. Первая фракция — с разовой очаговой дозой (РОД) 1,2 Гр проводилась большим полем с захватом первичной опухоли и зон регионарного метастазирования, 2-я фракция проводилась большим полем с РОД 1,2 Гр и локальным полем (только на опухоль) с РОД 1 Гр. Облучение проводилось 5 раз в неделю до СОД 70 Гр. Вторая (контрольная) группа — 200 больных. ЛТ проводилась в классическом режиме с РОД 2 Гр до СОД 70 Гр.

Результаты. Из 386 больных РП объективный терапевтический эффект отмечен у 227 (58,8%) пациентов, из них полный эффект получен в 23,6% случаев, частичный — в 35,2%. Медиана продолжительности ремиссий составила 11 мес, 3-летняя выживаемость — 4,4%. Из 91 больного, у которых лечение завершилось полной ремиссией, за период наблюдения у 20 (21,9%) было установлено прогрессирование заболевания, из них у 9 пациентов — рецидивы в зоне облучения, у 3 — рецидивы + метастазы и у 8 — отдаленные метастазы. В 1-й группе полная регрессия опухоли была установлена в 31,7% случаев, медиана продолжительности ремиссий составила 18 мес, 3-летняя выживаемость — 9,3%. Эти же показатели после классического курса ЛТ составили соответственно 16%, 10 мес и 2,8% ($p < 0,05$).

Выводы. Для лечения пациентов с РП наиболее эффективным является использование ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционированного облучения с использованием методики «поле в поле».

Ключевые слова: рак пищевода, лучевая терапия

Treatment results for patients with esophageal cancer using standard and accelerated radiotherapy

D.A. Aliyev, I.G. Isayev, L.N. Askerova

National center of oncology, Azerbaijan Republic, Baku

Purpose: to study treatment outcomes for patients with esophageal cancer treated by accelerated hyperfractionated radiotherapy, method “field on field” and classical regime of radiotherapy.

Material and methods. We analyzed the results of radiotherapy 386 patients with esophageal cancer. Depending on treatment modality all patients were divided into 2 groups: 1st group (186 patients) received accelerated hyperfractionated radiotherapy by method “field on field”, 2 times daily with 4 hours interruption, at first with single dose 1.2 Gy and after four hours interval single dose 1.2 Gy and 1 Gy boost, 5 times weekly, up to total dose 70 Gy. The 2nd group (200 patients) received classical regime — single dose 2 Gy up to total dose 70 Gy.

Results. Objective therapeutic effect was reached at 227 (58.8%) from 386 patients with esophageal cancer. Among them complete remission were in 23.6% and partial remission in 35.2% cases. The duration of follow up was 11 months; a 3-year survival was 4.4%. Among the 91 patients with complete remission the 20 (21.9%) patients had disease progression, 9 patients had recurrences in the irradiated zones, 3 patients had recurrences + metastasis, and 8 patients had distance metastasis. In the 1st group a complete remission was found in 31.7% cases, the duration of follow up were 18 months, 3-year survival — 9.3%. In the 2nd group complete remission was found in 16% cases, the duration of follow up were 10 months and 3-year survival — 2.8% ($p < 0.05$).

Conclusion. Accelerated hyperfractionated radiotherapy by method “field on field” had been more effectively in treatment of patients with esophageal cancer.

Key words: esophageal cancer, radiotherapy

Введение

Рак пищевода (РП) в структуре всех злокачественных заболеваний в мире занимает 9-е, а среди опухолей желудочно-кишечного тракта — 3-е место (после рака желудка и прямой кишки). По данным J. Ferlay et al. (2008), в мире в 2008 г. РП был установлен у 481 645 человек (326 245 мужчин, 155 400 женщин), а умерли от него 406 533 больных (276 007 мужчин, 130 526 женщин). Эти показатели в Азербайджанской Республике в 2009 г. составили соответственно: 332 (181 мужчин, 151 женщин) и 271 (152 мужчин, 119 женщин) больных [1]. Как видно из представленных данных, индекс агрессивности РП остается весьма высоким (соответственно 0,84 и 0,81), что подтверждает низкую эффективность применяемых методов лечения [2, 4].

По данным L. Ries et al. (2004), несмотря на использование современных методов лечения показатель 5-летней выживаемости по сравнению с 1970 г. в США повысился незначительно — с 4 до 16% [4, 8], а в Европе, как отмечают M. Sant et al. (2003), число больных, проживших 5 лет, не превышает 10% [9, 10]. По данным многочисленных исследователей из различных стран, этот показатель варьирует в пределах 0–30% [5–7].

Как справедливо отмечают М.И. Давыдов и др. [3], при РП низкие показатели выживаемости в первую очередь обусловлены высокой частотой локорегионарных рецидивов заболевания в лимфоколлекторах верхнего средостения и шейно-надключичной области, составляющих 50–60%.

Выбор лечебной тактики для больных РП зависит от многих факторов. Необходимо учесть, что особенностью контингента больных этой патологией является пожилой возраст, большое количество сопутствующих заболеваний на фоне отягощенного анамнеза и вредных привычек, алиментарное и паранеопластическое истощение. Кроме стадии заболевания, эти факторы определяют применение того или иного метода лечения [5, 11].

В лечении больных РП в 70–80% случаев используется радиотерапия (лучевая терапия (ЛТ)) (в самостоятельном варианте, в комбинации с химиотерапией, в пред- и послеоперационном периоде, как одна из составляющих мультимодальной терапии), как с целью излечения, так и в качестве паллиативного средства [2, 6].

Для расширения радиотерапевтического интервала и в конечном счете улучшения результатов ЛТ РП используются различные режимы фракционирования (гипофракционирование, гиперфракционирование (ГФ), динамическое) [5, 8]. Одним из таких методов является непрерывное ускоренное гиперфракционированное облучение, как вариант ГФ: фракции более приближены к классическим (1,5–2 Гр), но подводятся 2 раза в день. Другое направление исследований представляет метод дифференцированного облучения пер-

вичной опухоли в локорегиональной зоне по принципу «поле в поле» (boost) путем дистанционного или внутриволнового облучения.

В данном исследовании проанализированы результаты ЛТ больных РП, осуществленной в режиме ускоренного ГФ дозы излучения и методики «поле в поле».

Материал и методы

Проанализированы результаты ЛТ 406 больных РП, которые находились на стационарном лечении в Национальном центре онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики. Среди больных было больше мужчин — 331 (81,5%), чем женщин — 75 (18,5%). Возраст больных варьировал от 30 до 78 лет, средний возраст составил 53 года (табл. 1).

Объем обследования пациентов соответствовал международным стандартам — кроме клинического осмотра проводили фиброэзофагоскопию с биопсией опухоли, бронхоскопию, рентгенологическое исследование пищевода, компьютерную томографию органов грудной полости, ультразвуковое исследование шейно-надключичной области, органов брюшной полости, по показаниям магнитно-резонансную томографию, радиоизотопное исследование скелета и т. д.

Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован. Из 406 больных высокодифференцированный плоскоклеточный рак обнаружен у 112 (27,6%) пациентов, средней степени дифференцировки — у 118 (29,0%) и низкодифференцированный — у 176 (43,3%).

Среди макроскопических типов опухоли чаще обнаруживалась экзофитная форма РП — у 180 (44,3%), у 109 (26,8%) — эндофитная форма опухоли и смешанный характер роста выявлен у 117 (28,8%) больных. У 66 (16,2%) пациентов опухоль локализовалась в шейном отделе, у 225 (55,4%) — в грудных отделах (из них в верхнегрудном отделе у 43 (19,1%), в среднегрудном — у 135 (60%), нижнегрудном — у 47 (20,9%) и у 30 (7,3%) — в абдоминальном отделе пищевода. У 85 (20,9%) больных было выявлено поражение 2 отделов и более.

При обследовании стадия T1 выявлена у 3 (0,7%) больных, T2 — у 132 (32,5%), T3 — у 210 (51,7%) и T4 — у 61 (15,0%). При этом метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (N+) обнаружено у 226 (55,7%) пациентов. Вовлечение в патологический процесс 2 отделов пищевода и более при T3 было установлено у 53 (25,2%) из 210 больных, при T4 — у 32 (52,4%) из 61. При поражении 2 отделов и более у всех 85 (100%) больных наблюдались метастазы в регионарных ЛУ.

В результате обследования у 1 больного установлена I, у 254 (62,5%) — II и у 151 (37,2%) — III стадия заболевания (TNM-классификация, 7-я редакция, 2009 г.).

Таблица 1. Результаты ЛТ

Схема лечения		1	2	Всего
Число больных		186 (48,1 %)	200 (51,9 %)	386 (100,0 %)
Пол	Мужчины	165 (50,6 %)	161 (49,4 %)	326 (84,4 %)
	Женщины	21 (35,0 %)	39 (65,0 %)	60 (15,6 %)
Статус по Карновскому	80 %	78 (52,0 %)	72 (48,0 %)	150 (38,8 %)
	90 %	51 (49,0 %)	53 (51,0 %)	104 (27,0 %)
	100 %	57 (43,1 %)	75 (56,9 %)	132 (34,2 %)
Локализация первичной опухоли	Шейный отдел	23 (34,8 %)	43 (65,2 %)	66 (17,4 %)
	Верхнегрудной	20 (46,5 %)	23 (53,5 %)	43 (11,1 %)
	Среднегрудной	83 (63,8 %)	47 (36,2 %)	130 (33,6 %)
	Нижнегрудной	25 (53,1 %)	22 (46,9 %)	47 (12,1 %)
	Абдоминальный Поражение 2 отделов и более	12 (48,0 %) 23 (30,6 %)	13 (52,0 %) 52 (69,4 %)	25 (6,4 %) 75 (19,4 %)
Плоскоклеточный рак (степень дифференцировки)	Низкодифференцированный	77 (43,7 %)	99 (56,3 %)	176 (45,6 %)
	Умеренно-дифференцированный	57 (52,7 %)	51 (47,3 %)	108 (28,0 %)
	Высокодифференцированный	52 (50,9 %)	50 (49,1 %)	102 (26,4 %)
Стадия заболевания на момент постановки диагноза	T1	2 (66,6 %)	1 (33,4 %)	3 (0,7 %)
	T2	63 (51,6 %)	59 (48,4 %)	122 (31,6 %)
	T3	91 (45,5 %)	109 (54,5 %)	200 (51,8 %)
	T4	30 (49,1 %)	31 (50,9 %)	61 (15,9 %)
Состояние ЛУ на момент постановки диагноза	N0	95 (59,3 %)	65 (40,7 %)	160 (41,5 %)
	N1	91 (40,2 %)	135 (59,8 %)	226 (58,5 %)
Стадия заболевания на момент постановки диагноза	I	1 (100,0 %)	0	1 (0,3 %)
	II	115 (47,1 %)	129 (52,9 %)	244 (63,2 %)
	III	70 (49,6 %)	71 (50,4 %)	141 (36,5 %)

В зависимости от метода лечения больные были распределены на 2 группы.

В 1-й группе ЛТ осуществлена в режиме ускоренного ГФ дозы излучения и методики «поле в поле» (197 пациентов). ЛТ проводилась ежедневно, 5 раз в неделю. Сначала облучению подвергался весь пищевод и зоны регионарного метастазирования в разовой очаговой дозе (РОД) 1,2 Гр, через 3–4 ч перерыва проводилось облучение самой опухоли (boost) в РОД 1,0 Гр и всего пищевода с зонами регионарного метастазирования в РОД 1,2 Гр. Таким образом, за 17 сеансов суммарная очаговая доза (СОД) облучения на пищевод

и зоны регионарного метастазирования по биологическому изоэффекту составила 50 Гр, а самой опухоли (boost) — 70 Гр.

Во 2-й группе (контрольной) было 209 больных. ЛТ проводилась в классическом режиме с РОД 2 Гр до СОД 70 Гр.

Топометрическая подготовка больных проводилась с использованием компьютерно-томографического симулятора фирмы Siemens, что позволяло в объем облучения (PTV) включать первичную опухоль с прилежащими структурами (в зависимости от распространенности опухоли) и регионарные лимфатические

коллекторы. Дозиметрическая подготовка проводилась с использованием программы ХЮ. Программа облучения составлялась с применением многопольного облучения, что позволило не превышать допустимых доз на органы риска. ЛТ пациентам проводилась на радиотерапевтических установках Терагам и Clinac 3796 (Varian).

Результаты лечения, нежелательные побочные явления оценивались по критериям Всемирной организации здравоохранения, RTOG/EORTC «Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)» и Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0-CTCAE V3.0).

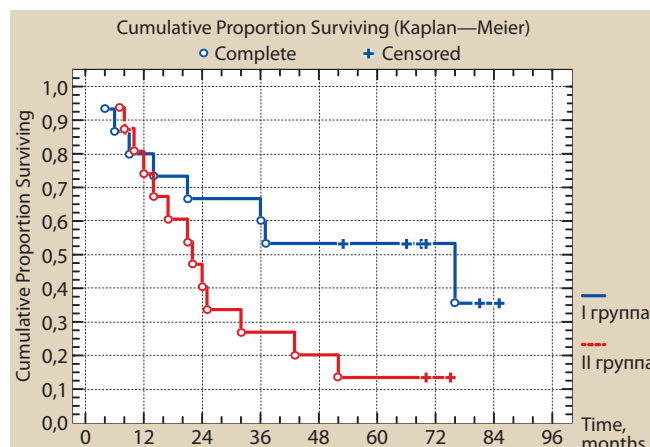
Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel 97 в операционной системе Windows 98. Относительные показатели рассчитывались в % от общего количества наблюдений (P). Для каждого показателя вычислялась средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка (m). Для определения достоверности различия сравниваемых величин использовали критерий Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Курс ЛТ закончили 386 из 406 больных. В 20 случаях лечение было отменено по разным причинам: 17 пациентов на различных этапах ЛТ отказались от продолжения лечения (из них 9 человек из-за появления симптомов радиоэзофагита II–III степени), в 3 случаях лечение было отменено из-за развития тяжелых осложнений (2 — перфорации, 1 — кровотечение). Таким образом, проанализированы результаты ЛТ 386 больных, которые успешно закончили запланированный курс лечения.

В результате лечения объективный терапевтический эффект отмечен у 227 (58,8%) пациентов, из них полный эффект в 23,6%, частичный — в 35,2% случаях (табл. 2). Неудачи лечения выявлены у 159 (41,2%) больных. У 127 (32,9%) пациентов эффект лечения составил менее 50% и у 32 больных (8,3%) на фоне ЛТ наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса. Медиана продолжительности ремиссий составила 11 мес, 3-летняя выживаемость — 4,4% (см. рис.). Из 91 больного, у которых лечение завершилось полной ремиссией, за период наблюдения у 20 (21,9%) было установлено прогрессирование заболевания, из них у 9 пациентов — рецидивы в облученных зонах, у 3 — рецидивы + метастазы и у 8 — метастазы заболевания.

По всем изучаемым показателям результаты лечения больных, получавших ЛТ в режиме ускоренного ГФ (УГФ), оказались статистически достоверно лучше, чем после классического курса ЛТ. В 1-й группе полная регрессия опухоли была установлена в 31,7% случаев,



Трехлетняя и безрецидивная выживаемость больных РП

медиана продолжительности ремиссий оказалась 18 мес, 3-летняя выживаемость — 9,3%. Эти же показатели после классического курса ЛТ соответственно составили 16%, 10 мес и 2,8% ($p < 0,05$) (см. рис.).

Из 91 больного, у которых по окончании лечения определялась полная резорбция опухоли, за период наблюдения (4–6 мес) у 32 (35,1%) установлено прогрессирование опухолевого процесса — из них у 13 рецидивы в облученных зонах, у 7 — рецидивы + метастазы, у 12 пациентов — отдаленные метастазы заболевания. Установлено, что при осуществлении ЛТ при ускоренном режиме фракционирования дозы излучения истинных рецидивов появилось значительно меньше (у 7 из 14 больных — 50,0%), чем после классического курса ЛТ (у 13 из 18 больных — 72,2%) (табл. 2).

Нами проведен ретроспективный анализ клинических данных (пол, возраст больных, содержание гемоглобина в периферической крови, стадия заболевания, протяженность опухолевого поражения, макроскопическая форма роста опухоли, локализация очага поражения и степень лучевой реакции нормальных тканей и органов), которые могли оказать влияние на эффективность ЛТ. При оценке результатов лучевого лечения использовали 2 положительных показателя: полная регрессия опухоли и данные о 3-летней выживаемости больных. Выявлено, что показатели 3-летней выживаемости оказались выше у больных, у которых после окончания лучевого лечения опухоль не определялась (полная регрессия), по сравнению с теми, у которых имела остаточная опухоль, хотя и регрессировавшая более чем на 50% от первоначальных размеров (частичная регрессия) и соответственно составили 20,8 и 1,9% ($p < 0,05$). Опираясь на этот прогностический фактор (радикальность излечения первичной опухоли), возможно провести экспресс-оценку эффективности разрабатываемых методик лечения (Г.В. Голдобенко и др.). Отчетливо прослеживается, что у больных 1-й группы число полных резорбций опухоли встречалось чаще, чем во 2-й группе, что повлекло за собой и боль-

Таблица 2. Непосредственные и отдаленные результаты ЛТ больных плоскоклеточным РП

	1-я группа	2-я группа	Всего
Число больных	186	200	386
Полный эффект	59 – 31,7 ± 3,4 %	32 – 16,0 ± 2,6 %	91 – 23,6 ± 2,2 %
Рецидивы и метастазы у больных с полной регрессией, из них:	14 – 23,7 ± 5,5 %	18 – 56,2 ± 8,8 %	32 – 35,1 ± 5,0 %
– истинный рецидив,	4	9	13
– истинный рецидив + метастаз	3	4	7
Отдаленные метастазы	7	5	12
Трехлетняя общая выживаемость	9,3 ± 1,3 %	2,8 ± 1,5 %	4,4 ± 1,2 %

шее число больных, проживших 3 года. Хирургическое лечение по поводу рецидивов или продолженного роста не проводилось.

Установив, что излеченность первичной опухоли является важным прогностическим фактором, влияющим на исход заболевания, мы провели оценку различных клинических данных, определяющих возможность достижения этого эффекта.

Выявлено, что пол и возраст больных, содержание гемоглобина в периферической крови не оказали заметного влияния на непосредственные результаты лечения.

Выяснилось, что у больных с эндофитной формой роста опухоли, локализацией опухоли в шейном и верхнегрудном отделе пищевода, с III стадией заболевания, частота полных регрессий была наименьшей, соответственно: 11 (47,8 %), 10 (50,0 %), 33 (54,0 %), 21 (30,0 %), и наблюдалась она в основном у больных, облучавшихся в режиме УГФ дозы излучения и методики «поле в поле». Этот же показатель при экзофитной и смешанной форме роста составил 48 (51,6 %) и 6 (18,7 %) больных; при локализации средне- и нижнегрудного отделов пищевода — 35 (42,1 %) и 10 (40,0 %); при I и II стадиях — 1 (100,0 %) и 65 (56,5 %) больных.

Анализ клинических данных показал, что у больных, у которых на середине курса лучевого лечения опухоль уменьшилась более чем на 50 %, после его окончания была зарегистрирована полная регрессия у 85 %, а если регрессия была выражена в меньшей степени, аналогичный эффект встречался только в 32 % наблюдений.

Анализ реакций и осложнений ЛТ показал, что они часто встречались в 1-й группе, где пациентам ЛТ про-

водилась в ускоренном режиме фракционирования и методики «поле в поле». Если в 1-й группе общие реакции были установлены у 100 (54 %), эзофагиты III степени у 80 (43 %), IV степени у 43 (23 %), пульмониты I степени у 26 (14 %) пациентов, то эти показатели во 2-й группе составили соответственно: 68 (34 %), 70 (35 %), 22 (11 %), 4 (2 %).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что ЛТ больных РП с использованием УГФ дозы излучения и методики «поле в поле» по непосредственным и отдаленным результатам оказалась более эффективной, чем традиционный режим облучения.

Выводы

1. Анализ результатов лучевого лечения больных РП показал несомненное преимущество лучевого лечения с использованием УГФ и методики «поле в поле» по сравнению с классическим режимом облучения.

2. Анализ реакций и осложнений ЛТ показал, что они часто встречались в 1-й группе, где пациентам ЛТ проводилась в ускоренном режиме фракционирования и методики «поле в поле». В 1-й группе общие реакции были установлены у 54 %, эзофагиты III степени у 43 %, IV степени у 23 %, пульмониты I степени у 14 % пациентов, эти же показатели во 2-й группе составили соответственно: 34 %, 35 %, 11,2 %.

3. Частота полных регрессий была наименьшей у больных с эндофитной формой роста опухоли, локализацией опухоли в шейном и верхнегрудном отделах пищевода с III стадией заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Аскерова Л.Н., Аскеров Н.М. Рак пищевода: современное состояние и перспективы развития лучевой терапии. Азербайджанский журнал онкологии и гематологии (Баку) 2008;1:3–14.
2. Голдобенко Г.В., Киселева Е.С., Канаев С.В. и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М., 1996.
3. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. М.: Практическая медицина, 2007.
4. Стилиди И.С. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода. Практическая онкология 2003; 4:70–5.
5. Ткачев С.И., Барсуков Ю.Б., Трофимова О.П. и др. Полирадиомодификация — перспективный вариант улучшения результатов комбинированного лечения больных злокачественными опухолями. Радиационная онкология и ядерная медицина 2011;1:7–13.
6. Cellini F., Ramella S., Ciresa M. et al. Role of induction therapy in esophageal cancer. Rays 2005 Oct–Dec;30(4):329–33.
7. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008 v.1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10.
8. Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J. et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol 2002;20:1167–74.
9. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C. et al., eds. SEER cancer statistics review, 1975–2001. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, 2004.
10. Sant M., Aareleid T., Berrino F. et al. EUROCORE Working Group. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94—results and commentary. Ann Oncol 2003;14:61–118.
11. Shinoda M., Hatoooka S., Mori S., Mitsudomi T. Clinical aspects of multimodality therapy for resectable locoregional esophageal cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2006 Aug;12(4):234–41.