

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМА УСКОРЕННОГО ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

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

*Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск
249020, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4, e-mail: ivanirka@gmail.com*

Представлены 3-летние результаты общей выживаемости и данные о переносимости лучевого и химиолучевого лечения 96 неоперабельных больных немелкоклеточным раком легкого IIБ–IIIB стадии, наблюдавшихся с 2001 по 2005 г. Лучевая терапия проведена в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы: разовая очаговая доза 1 + 1,5 Гр, облучение 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза 60–70 Гр в зависимости от общего состояния и функции легких. Полный и выраженный эффект лечения первичной опухоли в легком был достигнут у 52 (53,9 %) человек через 2 мес после окончания лучевой терапии. Показатели трехлетней выживаемости составили 19 %. Медиана общей выживаемости – 12 мес. Среди пациентов, получавших химиолучевое лечение на основе препаратов платины, аналогичные показатели равнялись – 37,5 % и 17 мес. Токсичность III степени по шкале RTOG составила со стороны легкого 2,1 %, перикарда – 4,2 %.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ускоренное гиперфракционирование, химиолучевое лечение, побочные эффекты.

RESULTS OF CONTINUOUS HYPERFRACTIONATED RADIOTHERAPY IN TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

*Yu.S. Mardynsky, I.A. Gulidov, I.N. Ivanova, L.V. Kursova, A.G. Zolotkov, D.V. Kudryavtsev, Yu.A. Ragulin, D.V. Gogolin
Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, e-mail: ivanirka@gmail.com*

The purpose of this investigation was to evaluate feasibility, safety and efficacy of radiotherapy (RT) and chemoradiotherapy of inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC). Time to death and side effects were evaluated. From 2001 to 2005, a total of 96 patients with inoperable NSCLC stage IIB–IIIB were treated with continuous hyperfractionated radiotherapy at MRRC RAMS. Daily doses were 1 + 1,5Gy. Irradiation was provided 5 times per week. Depending on performance status and lung function, radiation doses were 60–70 Gy. Local control rate was 53,9 % 2 months after completion of radiotherapy. The median overall survival duration was 12 months and 3-year overall survival was 19 %. The respective rates were 17 months and 37,5 % in patients who received chemoradiotherapy. The treatment was well tolerated and the rate of side effects was low. Grade 3 pneumonitis was observed in 2,1 % of cases and grade 3 pericarditis in 4,2 % of cases.

Key words: inoperable non-small-cell lung cancer, continuous hyperfractionated radiotherapy, chemo-radiotherapy, side effects.

В настоящее время выбор лечебной тактики при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) зависит от стадии опухолевого заболевания и общего состояния пациентов. Следует отметить, что результаты лучевой терапии (ЛТ), применяемой в самостоятельном варианте, в этом случае остаются неудовлетворительными. По данным проспективных рандомизированных исследований медиана продолжительности жизни равна примерно 9–10 мес, а общая 5-летняя выживаемость – 3–6 % [2, 6]. Причиной неудач являются низкая

чувствительность НМРЛ к лучевому лечению, о чем свидетельствуют редкие случаи достижения полного локального контроля даже при эскалации суммарной очаговой дозы, а также то, что около 80 % больных НМРЛ III стадии уже имеют субклинические отдаленные микрометастазы [3].

С целью улучшения локального контроля используются различные режимы фракционирования дневных доз ЛТ. У неоперабельных пациентов НМРЛ IIIB стадии стандартным подходом в лечении является химиолучевая терапия

(ХЛТ). Лучшие показатели непосредственной эффективности терапии и выживаемости пациентов были получены при сочетании химиотерапии (ХТ) и ЛТ, проводимых одновременно. Одновременная химиолучевая терапия позволяет достичь медианы общей выживаемости в среднем 13–14 мес [1, 2, 4, 7]. Ниже представлены собственные результаты применения лучевого и химиолучевого лечения при НМРЛ.

Материал и методы

В данном исследовании изучается эффективность лучевого и химиолучевого лечения НМРЛ с 2001 по 2005 г. Лучевая терапия реализована в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы РОД 1 + 1,5 Гр с интервалом между фракциями 5–6 ч, СОД 60–70 Гр. Лечение проводилось 5 дней в неделю на гамма-терапевтических аппаратах типа «АГАТ» и «РОКУС», а также на линейном ускорителе Philips SL 75.

В исследование были включены 96 пациентов с морфологической верификацией опухоли, 35 (36,5 %) человек из них получили один или два курса ХТ одновременно с ЛТ, далее получали еще несколько курсов ХТ. Наиболее часто использовалась схема ЕР (цисплатин и этопозид), также применялись карбоплатин, ифосфамид, доксорубицин. Отбор пациентов для химиолучевого лечения осуществлялся по принципу ожидаемой переносимости лечения. Среди больных преобладали мужчины, в возрасте от 42 до 79 лет на момент начала лечения, около 80 % пациентов с ША–ПВ стадией, остальные со ПВ стадией. Все больные ранее не получали лучевой терапии; у них отсутствовали тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет) – статус по шкале Карновского был не ниже 70 %. Сроки наблюдения составили не менее 3 лет после завершения лучевого лечения. По морфологической форме опухоли преобладали плоскоклеточный рак – 63 (65,6 %) и аденокарцинома – 12 (12,5 %) случаев.

Эффективность методики лучевой терапии оценивали по следующим критериям: излеченность первичного очага, размеры которого изучали через два месяца после окончания ЛТ. Состояние первичной опухоли и регионарных

лимфатических узлов оценивали при каждом плановом обследовании больных. Показатели выживаемости рассчитывали актуриальным методом Каплана–Мейера. Кроме того, сравнивали частоту и тяжесть лучевых реакций и повреждений согласно классификации, используемой в исследованиях RTOG и EORTC.

Результаты и обсуждение

Полный и выраженный эффект лечения со стороны первичной опухоли в легком был достигнут у 52 (53,9 %) человек. Трехлетняя выживаемость составила 19 %, медиана выживаемости – 12 мес (рис. 1). Изучено влияние комбинации одновременно проводимой химиотерапии и лучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования на результаты лечения неоперабельного НМРЛ. Результаты расчета общей выживаемости в зависимости от метода лечения представлены на рис. 2. Очевидно преимущество химиолучевого лечения. Полный и выраженный эффект лечения со стороны первичной опухоли в легком был достигнут у 23 (65,7 %) человек. Трехлетняя выживаемость в этой подгруппе составила 37,5 %, медиана – 17 мес, у пациентов, получивших только ЛТ, – 14,5 % и 9,5 мес соответственно.

Пациенты активно наблюдались в МРНЦ с целью диагностики и лечения лучевых повреждений органов грудной полости. Оценка лучевых реакций и осложнений проводилась в соответствии с классификацией, используемой в межцентровых исследованиях, проводимых RTOG и EORTC. Эзофагит был наиболее частым (86 %) проявлением острых лучевых реакций и, как правило, развивался при СОД 25–35 Гр. Назначалась симптоматическая терапия. Ни в одном случае тяжесть острых реакций не являлась причиной незапланированного прерыва в лучевом лечении. Из 96 наблюдавшихся пациентов 54 (56,3 %) человека обращались в стационары с пневмонитом и перикардитом. Пневмонит III степени по шкале RTOG выявлен у 2 человек – 3,7 % из тех, кто лечился, или 2,1 % от всех наблюдавшихся. Относительно часто развивался и лучевой перикардит: из 54 человек, наблюдавшихся в медицинских учреждениях, – у 28 (51,9 %), из них III степени по шкале RTOG – у 4 человек, или 7,4 % от обратившихся в ме-

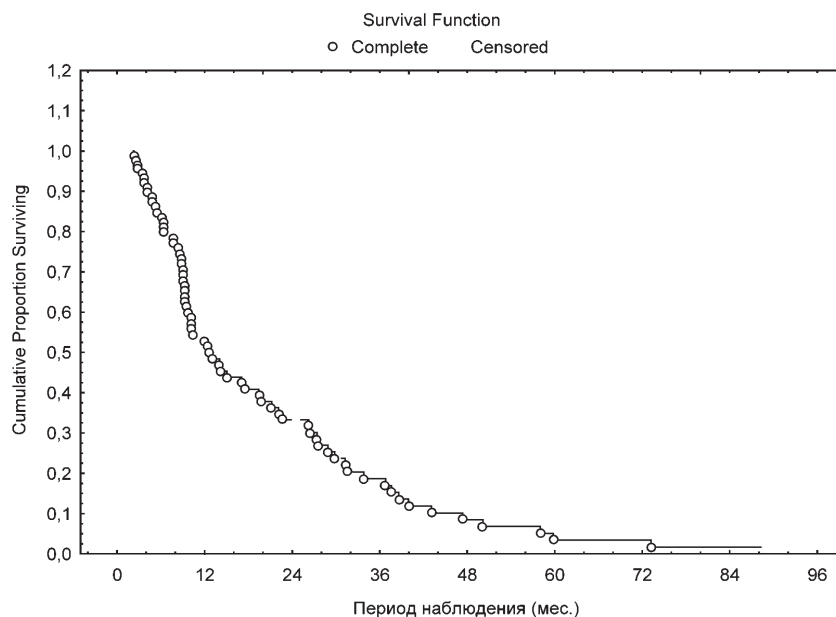


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов

дицинские учреждения, или 4,2 % от всех пролеченных больных. Чаще (у 20 из 28 человек) лучевой перикардит был выявлен у больных с левосторонней локализацией опухоли (таблица). Из 28 человек, у которых был обнаружен экссудативный перикардит, 21 человек получили в процессе и после окончания радикального курса ЛТ несколько курсов ХТ. Лучевой пневмонит как лучевая, а чаще химиолучевая реакция с исходом в пневмофиброз развивался в течение первого года после радикального курса ЛТ и требовал специального лечения. Примерно у трети пациентов пневмонит начинался в процессе ЛТ, к концу курса.

В настоящее время установлено, что отрицательное влияние на выживаемость больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого оказывает удлинение курса лучевой терапии. Исследования группы RTOG показали, что количество полных регрессий опухоли уменьшается на 14 %, а двухлетняя выживаемость снижается с 33 до 14 %, если сроки лечения возрастают более чем на 1 нед [5]. Следовательно, перспективным является применение нетрадиционных режимов облучения в химиолучевом лечении НМРЛ, позволяющих сократить сроки, а также стоимость лечения. Эффективность современных схем полихимиотерапии НМРЛ (частичная и полная регрессия) составляет от 30 до 55 %.

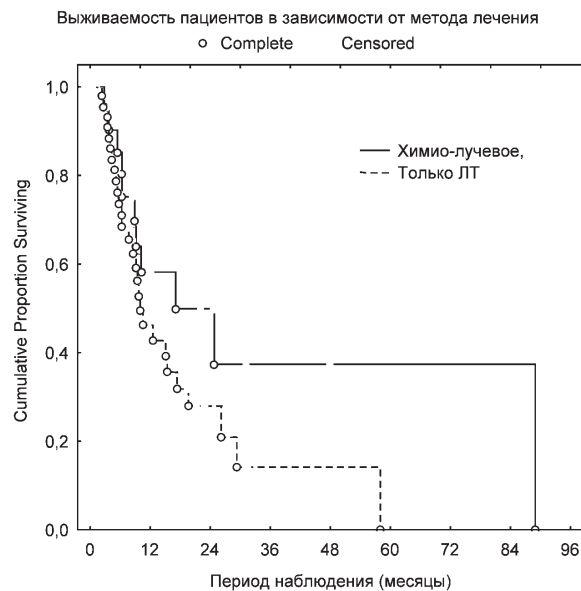


Рис. 2. Выживаемость пациентов в зависимости от метода лечения

Наиболее результативными в настоящее время считаются комбинации, содержащие производные платины (этопозид, цисплатин; паклитаксел, карбоплатин; гемцитабин (гемзар), цисплатин) [3, 6, 7]. В странах Западной Европы и США сочетанная химиолучевая терапия, в том числе с использованием режима гиперфракционирования, применяется все чаще вместо

Таблица

Частота и степень тяжести лучевых повреждений

Вид лучевых повреждений	I степень	II степень	III степень	IV степень
Пневмонит/ пневмофиброз (n=54)	19 (11,1 %)	33 (61,1%)	2 (3,7 %)	-
Перикардит (левое легкое) (n=20)	6 (30 %)	10 (50%)	4 (20 %)	-
Перикардит (правое легкое) (n=8)	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)	-	-

самостоятельной лучевой терапии, несмотря на увеличение количества осложнений. Есть предпосылки, что такая терапия может стать стандартом лечения больных неоперабельными формами местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого, по крайней мере, на ближайшее десятилетие [3].

Результаты нашего исследования не противоречат литературным данным. Относительно большое количество лучевых реакций и повреждений связано с прицельным их выявлением. Увеличение выживаемости больных раком легкого должно достигаться применением не только современных методик химиолучевой терапии, но и своевременным подключением реабилитационных мероприятий.

Таким образом, методика неравномерного дробления дневной дозы лучевой терапии на две фракции 1 + 1,5 Гр с 5–6-ч интервалом удовлетворительно переносится больными при лечении НМРЛ IIВ–III стадии. Трехлетняя общая выживаемость составила 19 %. Медиана продолжительности жизни – 12 мес. Перспективным

является использование химиолучевой терапии в лечении данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2005. С. 195–209.
2. Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А. и др. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы // Клиническая радиология. 2008. № 3. С. 16–20.
3. American society of clinical oncology // Резюме статей из материалов ежегодной конференции ASCO 2007.
4. Novello S., Le Chevalier T. Use of chemo-radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer // Eur. J. Cancer. 2002. Vol. 38. P. 292–299.
5. Saunders M., Dische S., Barret A. et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial // Lancet. 1997. Vol. 350. P. 161–165.
6. Semrau S., Bier A., Thierbach U. et al. 6-Year Experience of concurrent radiochemotherapy with vinorelbine plus a platinum compound in multimorbid or aged patients with inoperable Non-Small Cell Lung Cancer // Strahlenther. Onkol. 2007. Bd. 183. S. 30–35.
7. Sim S., Rosenzweig K.E., Schindelhof R. et al. Induction chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation therapy in the definitive treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 51. P. 660–665.

Поступила 11.12.09