

## СРАВНЕНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С МЕТОДИКОЙ УСКОРЕННОГО ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

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

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России, г. Обнинск, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: ivanirka@gmail.com*

Представлены 5-летние результаты лечения 69 больных с локализованным мелкоклеточным раком легкого IIА–IIIА стадий. Лучевая терапия проведена в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы: разовая очаговая доза 1 + 1,5 Гр с интервалом 5–6 ч, суммарная очаговая доза 60–70 Гр в зависимости от общего состояния и функции легких. Полный эффект со стороны первичной опухоли в легком был достигнут у 13 (42 %) пациентов, медиана выживаемости составила 28 мес. Показатели 5-летней выживаемости – 26,2 %. Токсичность III степени по шкале RTOG в легком – 3,2 %, в перикарде – 6,5 %. Лучевых реакций III–IV степени со стороны крови и пищевода выявлено не было.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, ускоренное гиперфракционирование, химиолучевая терапия, острые лучевые реакции.

### COMPARISON OF CONVENTIONAL RADIATION THERAPY AND ACCELERATED HYPERFRACTIONATED RADIATION THERAPY IN CHEMORADIATION TREATMENT FOR SMALL CELL LUNG CANCER

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

The 5-year treatment outcomes of 69 patients with stage IIА–IIIА locally advanced small cell lung cancer have been presented. Accelerated hyperfractionated radiotherapy was administered in the uneven daily dose fractionation (single dose of 1 + 1,5 Gy with a 5–6 hour interval to a total dose of 60–70 Gy) depending on the health status and lung function. The complete response was achieved in 13 (42 %) patients, the median survival was 28 months and the 5-year survival rate was 26,2 %. Grade III lung and pericardium toxicities (according to RTOG toxicity scale) were observed in 3,2 % and 6,5 % of patients, respectively. No grade III–IV radiation-induced blood and esophageal damages were found.

Key words: small cell lung cancer, accelerated hyperfractionated radiotherapy, chemoradiotherapy, acute radiation-induced reactions.

В нашей стране ежегодно регистрируется около 65 тыс. заболеваний раком лёгкого. Мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ) встречается примерно у 15–20 % больных этой патологией, что составляет около 13 000 в год. Если в 70–90-х годах прошлого столетия МРЛ выявлялся у 25–30 % всех больных раком лёгкого, то в последние годы он встречается не более чем у 20 % пациентов, связывают этот факт с уменьшением числа курящих [5, 6]. Кроме того, новые диагностические методы (КТ, МРТ, ПЭТ) позволяют выявить МРЛ на более ранних стадиях: локализованный рак ранее выявлялся у 25 % больных, а в последние годы – у 40 %.

Мелкоклеточный рак лёгкого относится к наиболее злокачественно протекающим опухолям, которые характеризуются коротким анамнезом, быстрым течением, ранним метастазированием. В настоящее время общепризнано, что операция при МРЛ показана только при ранних стадиях ( $T_{1-2}N_{0-1}$ ) [1–7]. При этом она должна дополняться 4 курсами адъювантной комбинированной химиотерапии (ХТ). Из общего числа больных оперируются не более 5 %.

Как правило, МРЛ – высокочувствительная к химио- и лучевой терапии (ЛТ) опухоль. Очень важным моментом в ХТ данного заболевания стала смена I линии. В настоящее время в качестве

ХТ первой линии лечения применяется схема ЕР (этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  + цисплатин  $30 \text{ мг/м}^2$ , в 1, 8, 15-й день), которая заменила ранее широко применявшуюся схему САУ. Это особенно актуально для локализованного МРЛ, так как режим ЕР более удобен для комбинации с лучевой терапией, благодаря меньшей гематологической токсичности и потенцирующему эффекту на облучение.

Установлено, что клетки МРЛ имеют низкую способность к восстановлению сублетальных повреждений, которая делает их более чувствительными к ЛТ в режиме гиперфракционирования, когда используются дозы облучения менее традиционных 2 Гр за фракцию [1–3]. При этом ускоренные курсы имеют преимущество перед традиционными в связи со свойственной МРЛ значительной величиной пролиферативного пула, коротким временем удвоения опухоли, высокой способности к репопуляции и гетерогенности новообразования.

В настоящее время установлено, что отрицательное влияние на выживаемость больных неоперабельным раком легкого оказывает удлинение курса ЛТ. Следовательно, перспективным является применение нетрадиционных режимов облучения в химиолучевом лечении МРЛ, позволяющих сократить сроки, а также стоимость лечения [5, 8]. Таким образом, остаётся актуальным поиск оптимального фракционирования дозы ионизирующего излучения и его суммарной дозы; время, последовательность, схема полихимиотерапии.

**Цель исследования** – изучить эффективность химиолучевого лечения локализованного МРЛ ПА–PIA стадий.

### Материал и методы

В исследование включены 69 пациентов с морфологической верификацией МРЛ, которые были разделены на 2 группы:

1-я группа ( $n=31$ ) – ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы РОД 1 + 1,5 Гр с интервалом 5–6 ч, СОД 50–60 Гр;

2-я группа ( $n=38$ ) – традиционная ЛТ, РОД 2 Гр, СОД 60 Гр.

Всем пациентам проводилось 4 курса ХТ в режиме ЕР одновременно с началом ЛТ. Лучевая терапия проводилась 5 дней в нед на гамма-терапевтических аппаратах типа «АГАТ» и «РОКУС»,

а также на линейных ускорителях Philips SL 20, SL 75.

Отбор пациентов для химиолучевого лечения осуществлялся по принципу ожидаемой переносимости лечения. Это были преимущественно мужчины, в возрасте от 39 до 74 лет на момент начала лечения, в основном с ПА–PIB ст. – 55 (79,7 %) больных, в том числе в 1-й – 25 (80,6 %) и во 2-й группе – 30 (78,9 %) пациентов, в остальных случаях – МРЛ PIA ст. Все больные ранее не получали лучевой терапии; у них отсутствовали тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ИБС, сахарный диабет), статус по шкале Карновского – не ниже 70 %. Сроки наблюдения – не менее 5 лет после завершения лучевого лечения.

Эффективность методики лучевой терапии определяли по следующим критериям: излеченность первичного очага, размеры которого оценивали через 2 мес после окончания ЛТ. Состояние первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов изучалось при каждом плановом обследовании больных. Показатели выживаемости рассчитывали актуальным методом Каплана–Мейера, сравнение результатов между двумя группами проведено с использованием Log-Rank теста. 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 легкого был достигнут в 1-й группе у 13 (42 %), в контрольной группе – у 9 (24 %) больных. Медиана выживаемости составила 28 и 17 мес соответственно; 3-летняя выживаемость в 1-й группе – 40,1 %, во 2-й – 19,2 %; 5-летняя выживаемость – 26,2 % против 16,5 %,  $p=0,048$  (Log-Rank test) (рис. 1).

В процессе химиолучевого лечения МРЛ все больные получали сопроводительную (поддерживающую) терапию, необходимость которой была обусловлена 2 причинами:

– обострением или декомпенсацией сопутствующей соматической патологии (хроническая обструктивная болезнь лёгких, ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз церебральных артерий, хронические заболевания ЖКТ, почек);

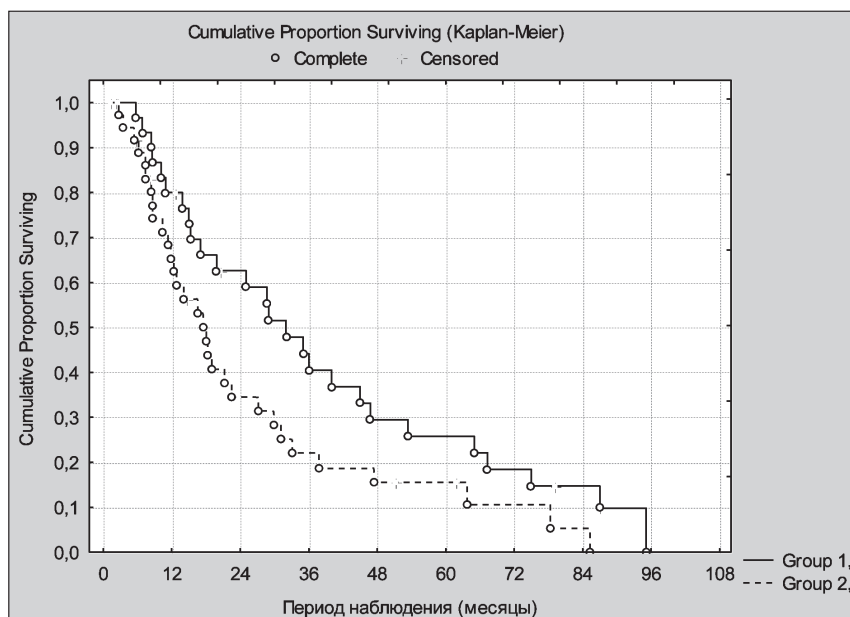


Рис. 1. Показатели отдаленной выживаемости пациентов с локализованным МРЛ в зависимости от метода лечения

– развитием лучевых реакций со стороны пищевода и лёгких.

На протяжении первых двух лет после лечения у 17 (54,8 %) человек из основной группы и 26 (68,4 %) – из контрольной было выявлено рецидивирование или прогрессирование МРЛ в регионарных и отдалённых лимфоузлах, втором лёгком, костях, головном мозге и других органах. В этих случаях были проведены паллиативные или симптоматические курсы ЛТ на вновь выявленные очаги в сопровождении II линии ХТ. В ряде случаев проведено несколько (в среднем 5–8) курсов химиолучевой терапии, что значительно увеличило продолжительность жизни данных больных.

Эзофагит I–II степени был наиболее частым проявлением острых лучевых реакций и, как правило, развивался при СОД 25–35 Гр. В 1-й группе он встречался несколько чаще, чем во 2-й – 83,9 % против 76,3 %. Назначалась симптоматическая терапия. Миелотоксичность I–II степени в сравниваемых группах встречалась с одинаковой частотой – у 12 (38,7 %) и 13 (34,2 %) больных соответственно. Ни в одном случае тяжесть острых реакций не являлась причиной незапланированного перерыва лучевой терапии. Токсичность III степени по шкале RTOG со стороны легкого встречалась в 3,2 %, перикарда – в 6,5 %, соответственно у 1 и

2 пациентов 1-й группы (таблица). Эзофагитов и эпидермитов III–IV степени не наблюдалось.

По данным литературы, после радикального курса ЛТ развиваются лучевые повреждения лёгких и сердца, которые в некоторых случаях осложняются дыхательной недостаточностью, сердечной недостаточностью, кровохарканием, лёгочным кровотечением [2, 7]. Указанная патология требует коррекции в амбулаторных или стационарных условиях. В абсолютном большинстве случаев лечение больных осуществляется консервативными методами. Используются противовоспалительные, антибактериальные, бронхо-муколитические, кардиотропные средства. По показаниям – бронхоскопические и трансторакальные санации. Успешная коррекция указанной выше патологии позволяет осуществлять и продолжать специфическое химиолучевое лечение.

Международная практика показывает, что нельзя анализировать общую выживаемость пациентов с данной патологией без изучения химиолучевых реакций и повреждений. Они лимитируют как количество курсов ХТ, так и суммарные дозы облучения. В обеих группах больных не было зафиксировано ни одного случая смерти в процессе лечения, тогда как в мировой практике при использовании конформной лучевой терапии, аппаратов

Таблица

**Частота и степень тяжести лучевых повреждений в сравниваемых группах**

| Лучевые повреждения        |            | I ст.      | II ст.     | III ст.   | Всего       |
|----------------------------|------------|------------|------------|-----------|-------------|
| Пневмонит/<br>пневмофиброз | 1-я группа | 9 (29,0 %) | 7 (22,6 %) | 1 (3,2 %) | 17 (54,8 %) |
|                            | 2-я группа | 13 (34,2%) | 9 (23,7%)  | -         | 22 (57,9%)  |
| Перикардит                 | 1-я группа | 6 (19,4%)  | 4 (12,9%)  | 2 (6,5%)  | 12 (38,7%)  |
|                            | 2-я группа | 11 (28,9%) | 7 (18,4%)  | -         | 18 (47,4%)  |

с модуляцией интенсивности ионизирующего излучения наблюдается до 5 % летальных исходов, непосредственно связанных с лечением [7].

Проведено изучение факторов прогноза: стадия, величина и локализация опухоли, степень регрессии, методика облучения. Единственным фактором прогноза, оказавшим достоверное влияние на 5-летнюю общую выживаемость в обеих изучаемых группах больных, оказалась полная регрессия новообразования, что соответствует мировому опыту [4, 11]. Таким образом, наше исследование проведено в соответствии с принятыми в международной практике методами лечения данной группы больных [6, 9]. Все больные получили химиолучевое лечение – «раннюю ЛТ», при которой доказаны лучшие результаты выживаемости [5, 10]. Нами подтверждено радиобиологическое обоснование применения ускоренных курсов дистанционной лучевой терапии этого агрессивного злокачественного новообразования. Очевидно, что сокращение длительности курса лучевой терапии усиливает подавление пролиферативного пула клеток МРЛ и приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов.

**Заключение**

Методика неравномерного дробления дневной дозы лучевой терапии на две фракции 1 + 1,5 Гр с 5–6-часовым интервалом удовлетворительно переносится больными при лечении МРЛ IIВ–IIIA стадии. Показатели 5-летней выживаемости составили 26,2 % против 16,5 % при традиционном фракционировании дозы облучения,  $p=0,048$  (Log-Rank test). Таким образом, методика ускоренного

гиперфракционирования позволила достоверно увеличить пятилетнюю выживаемость у больных локализованной формой МРЛ. Перспективно дальнейшее совершенствование методик химиолучевого лечения больных МРЛ с использованием ускоренного гиперфракционирования дозы и современных схем химиотерапии

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бычков М. Б. Мелкоклеточный рак лёгкого. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2006. С. 203–208.
2. Золотков А.Г., Мардынский Ю. С., Гулидов И.А. Терапевтическая радиология. Руководство для врачей «Лучевая терапия опухолей лёгких» / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М., 2010. С. 170–173.
3. 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.
4. Курсова Л.В., Рагулин Ю.А., Пасов В.Н., Иванова И.Н. Лечение больных лучевым экссудативным перикардитом // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 37–41.
5. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство / Под ред. рабочей группы ВОЗ. М., 2000. С. 101–114.
6. Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Асахин С.М. и др. Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого: эволюция, современное состояние, перспективы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6 (48). С. 74–82.
7. Turrisi A.T., 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 // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 340 (4). P. 265–271.
8. Gaspar L.E. Limited small cell lung cancer (stage 1-3): observation from the NCL // ASCO. 2004. Abs. 7042.
9. Komaki R., Paulus R., Ettinger D.S. et al. Phase II Study of Accelerated High-Dose Radiotherapy With Concurrent Chemotherapy for Patients With Limited Small-Cell Lung Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Protocol 0239 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 83 (4). P. 531–536.
10. Thatcher N. Some treatment concepts in SCLC // VII Eur. Conf. Perspectives in lung cancer. Athens, 2006. P. 67–73.
11. Quoix E. Is there an improvement of survival in SCLC patients? // II Intern. Conf. New perspectives in the treatment of SCLC. Lausanne, 2002. P. 129–130.

Поступила 23.07.12