

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Выбор очередности метода консервативного лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии: ретроспективный анализ выживаемости.

Соловьева Е.П.^{1, 2}, к.м.н. Кононова Г.В.³, д.м.н., профессор Вальков М.Ю.^{1, 2}

¹*ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск)*

Минздравсоцразвития России.

²*ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер».*

³*Компания «ГлаксоСмитКляйн», медицинский отдел.*

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/solo_v12.htm

Статья опубликована 29 сентября 2012 года.

Контактная информация:

¹ **Рабочий адрес:** 163001, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. ГБОУ ВПО СГМУ Минздравсоцразвития России. Кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, тел. +7 (8182) 67-19-74.

² **Рабочий адрес:** 163045, Россия, г. Архангельск, пр. Обводный канал 145, к.1. ГБУЗ АО «АКОД», тел. +7 (8182) 27-64-70

Соловьева Екатерина Петровна – аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, врач онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ АО «АКОД», тел. +7(921)719-53-71, solovyeva_ek@mail.ru

Вальков Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, тел. +7(911)554-57-95

³ **Рабочий адрес:** 121614, Россия, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп.3, «ГлаксоСмитКляйн», медицинский отдел

Кононова Галина Владимировна – к.м.н., старший региональный медицинский советник по онкологии и гематологии, тел. +7 911 871 3705

Контактное лицо: Соловьева Екатерина Петровна, тел: +7(921)719-53-71, solovyeva_ek@mail.ru

Резюме

Введение. Рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и является одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований в мире. Одна треть из всех пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при первичной диагностике имеют местно-распространенный процесс. Остается неясным вопрос о влиянии на общую выживаемость (ОВ) последовательности назначения лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) при последовательной ХЛТ.

Цель. Оценить ОВ у пациентов с местно-распространенным неоперабельным НМРЛ, получивших одним из первых методов лечения ЛТ или ХТ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение ОВ больных неоперабельным НМРЛ III стадии, получавших не менее 2 курсов химиотерапии и дистанционную ЛТ в СОД не менее 50 Гр на первичный очаг. Кумулятивную ОВ сравнивали с помощью метода хи-квадрат, медианы ОВ – лог-ранговым методом. Факторный анализ ОВ осуществляли с помощью регрессии Кокса.

Результаты. В группы ЛТ±ХТ и ХТ±ЛТ набраны 35 и 104 больных. Более 1, 3, 5 лет жили 71% (95% доверительный интервал (ДИ), 57%-87%) и 61% (95% ДИ, 52%-70%); 40% (95% ДИ, 34%-66%) и 19% (95% ДИ, 12%-27%); 26% (95% ДИ, 14%-43%) и 6% (95% ДИ, 3%-14%) в группах ЛТ±ХТ и ХТ±ЛТ соответственно. Медиана ОВ в группах составила 22,6 (95% ДИ 9,5-35,6) мес., и 15,4 (95% ДИ 12,0-18,8) мес., $\chi^2=9,269$, $P<0,002$ соответственно. При многофакторном анализе относительный риск (ОР) смерти у больных, получавших ЛТ±ХТ снижался на 42% (ОР=0,58, 95% ДИ, $P=0,038$), при отсутствии поражения лимфатических узлов средостения - на 55% (ОР=0,45, 95% ДИ, $P=0,002$).

Заключение. В ретроспективном анализе по данным регионального канцер-регистра выявлено преимущество в ОВ у больных неоперабельным НМРЛ, начинавших химиолучевое лечение с ЛТ. Эти результаты требуют подтверждения в рандомизированном исследовании.

Ключевые слова: *немелкоклеточный местно-распространенный рак легкого, лучевая терапия, химиотерапия.*

Choice of treatment method sequence in chemoradiotherapy for inoperable non-small cell stage III lung cancer: a retrospective analysis of survival

Solovyeva E.P.^{1,2*}, Kononova G.V.³, Valkov M.Yu^{1,2*}

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² Arkhangelsk clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia

³ GlaxoSmithKline

* corresponding author: solovyeva_ek@mail.ru

Summary

Background. Lung cancer ranks first in the structure of cancer incidence worldwide, and is the leading cause of death from cancer. One third of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) are initially inoperable due to locally advanced process. The question remains about the impact of the sequence of radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT) sequential CRT on overall survival (OS).

Purpose: to analyze the OS of patients with locally advanced inoperable stage III NSCLC, initially receiving RT or CT.

Methods and Materials: A registry-based retrospective study of the OS of NSCLC stage III patients who received at least 2 courses of CT and external beam RT to total dose not less than 50 Gy₂ has been performed. Comparison was made between those initially receiving RT (RT±CT group) and CT (CT ± RT group) in intently sequential CRT. Cumulative OS was compared using chi-square method, median survival – with log-rank test. Associations between survival and contributing factors were studied using Cox regression.

Results. The RT±CT and CT ± RT group were 35 and 104 patients. The 1-, 3-, 5-year OS and median OS were 71% (95% confidence interval (CI), 57%-87%) vs 61% (95% CI, 52%-70%); 40% (95% CI, 34%-66%) vs 19% (95% CI, 12%-27%); 28% (95% CI, 14%-43%) vs 6% (95% CI, 3%-14%); and 22.6 (95% CI, 9,5-35,6) vs 15.4 (95% CI, 12,0-18,8) months, $\chi^2=9.269$, $P<0.002$ in RT±CT and RT±CT groups respectively. In multivariate Cox analysis the odds ratio (OR) for death was 0.58, (95% CI, $P=0.038$) RT±CT, and N0 lesions 0.45, (95% CI, $P=0.002$).

Conclusion: In our retrospective analysis of data Arkhangelsk Regional Cancer Registry for 2000-2010, benefit in OS has been shown for NSCLC patients who began treatment with RT before CT. These results require confirmation in a randomized prospective study.

Keywords: *Locally advanced non-small cell lung cancer, Stage III, Radiotherapy, Chemotherapy.*

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Обсуждение

Заключение

Список литературы

Введение

Ежегодно в мире регистрируется 1 - 1,2 млн. новых случаев рака легкого (РЛ), что составляет около 12% всех злокачественных опухолей [23]. В структуре онкологической заболеваемости РФ он занимает первое место в течение последних 15 лет: ежегодно

заболевает около 60 тыс. человек, на долю РЛ приходится 22% всех случаев у мужчин и 4% у женщин [2]. Большинство больных РЛ погибают от этого заболевания, причем показатель летальности на первом году с момента установления диагноза в РФ 54,1%, в Архангельской области 65,1% [5].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) находят у более чем 80% первично выявленных больных, причем, до 35% всех впервые выявленных пациентов с РЛ при первичном обращении неоперабельны вследствие высокой распространенности процесса [7]. Из числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РЛ III стадию заболевания имеют 32,4% в РФ, 27,0% в Архангельской области [5]. В этом случае используют нехирургическое лечение: лучевую терапию (ЛТ) и химиотерапию (ХТ).

Общепринятым стандартом лечения неоперабельного РЛ III стадии является одновременная ХЛТ [8], но, согласно данным метаанализов, это дается ценой увеличения токсичности по сравнению с только ЛТ либо последовательными методиками [9, 26, 27]. Часто в повседневной практике предпочтение отдается последовательному сочетанию.

Выбор последовательности методов ЛТ и ХТ при РЛ III стадии связан с различными рисками. Стартовая ХТ может привести к уменьшению опухолевого объема и снижению риска легочной токсичности при последующей ЛТ и, как видно из результатов ретроспективного анализа SWOG0023, улучшению выживаемости [24]. С другой стороны, есть клинические данные о риске ускоренной репопуляции [32], которая «включается» во время ХТ и делает ЛТ на втором этапе менее эффективной [16, 30]. При мелкоклеточном РЛ раннее начало ЛТ приводит к значимому повышению отдаленной выживаемости [14].

В практической работе при неоперабельном немелкоклеточном РЛ III стадии лечение может начинаться как с ЛТ, так и с ХТ. Учитывая это, мы поставили перед настоящим исследованием цель оценить, как влияет на общую выживаемость этих больных последовательность ЛТ и ХТ при последовательной ХЛТ.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Материалы и методы

Характеристика больных

Ретроспективно прослежены данные о токсичности и исходах лечения больных неоперабельным местно-распространенным НМРЛ III стадии, получавших консервативное лечение в условиях ГБУЗ Архангельской области «Архангельский

клинический онкологический диспансер». Для этого произведен отбор больных из базы данных областного канцер-регистра за период с 01.02.2000 по 12.02.2010 гг.

Критерии отбора были следующими: возраст больных старше 18 лет; общее состояние больного (performance status) по шкале Карновского 100 – 70% или функциональный статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 – 2; морфологически верифицированный НМРЛ 3 стадии (Т4NлюбаяM0, Т3-4N1M0, TлюбаяN2-3M0) [6]; проведение радикальной ЛТ до суммарной очаговой дозы не менее 50 Гр и/или не менее 2 курсов комбинированной ХТ в стандартных дозовых режимах. В исследование не включали больных, имевших в анамнезе другие злокачественные опухоли, за исключением надлежащим образом излеченной базалиомы кожи, рака шейки матки in situ. За данный период в базе данных канцер-регистра Архангельской области зарегистрировано 5596 пациентов. Из них с НМРЛ было 3235 человек, с III стадией 1062 пациентов. Пациентов, соответствующих критериям включения/невключения, отобрано 139 (рис. 1).



Рис. 1. Отбор больных. (n- популяция)

Методы лечения

Согласно внутреннему протоколу АКОД, больным местно-распространенным неоперабельным РЛ в удовлетворительном состоянии при стабильной массе тела

изначально планируется химиолучевое лечение. Одновременную ХЛТ в анализируемый период времени не применяли. Все пациенты подписывают информированное согласие на каждый из видов лечения.

В соответствии с целью исследования, пациенты были разделены на две группы. Больные группы ЛТ±ХТ получали облучение первым методом, больные группы ХТ±ЛТ первым методом получали лекарственное лечение. В обеих группах изначально планировали химиолучевое лечение с последующим применением альтернативного метода.

Дистанционную ЛТ проводили на гамма-терапевтических установках РОКУС-АМ (Равенство, Спб), либо линейном ускорителе электронов Clinac 2100 С (Varian, USA). Облучение планировали до радикальной суммарной дозы не менее 60 Гр либо ее эквивалента при использовании альтернативных схем фракционирования. Тем не менее, в окончательный анализ были также включены больные, получившие ЛТ в СОД 50-59 Гр.

В облучаемый объем исходно включали первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы. Лимфатические узлы корня легкого и средостения со стороны поражения облучали даже в отсутствие признаков их поражения. По достижении дозы, эквивалентной 40 Гр при традиционном фракционировании, объем облучения планомерно сокращали до размера исходной опухоли с отступами 2-3 см по вертикали и 1,5-2 см по горизонтали. В объем облучения не входили надключичные лимфатические узлы в случае отсутствия явных признаков метастатического поражения. Плановых перерывов в ЛТ не допускали.

Химиотерапию большинству больных, согласно локальному стандарту, принятому на основании международных рекомендаций, с 2005 года проводили сочетанием препарата платины и этопозид (EP) в стандартных дозовых режимах: этопозид 120 мг/м² в/в в 1, 3, 5-й день. Цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день. Интервал между курсами 21 день [4]. Чаще использовали модифицированную схему EP: этопозид 120 мг/м² в/в в 1, 3, 5-й день. Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день. В исследование также были включены пациенты, получавшие платиносодержащие схемы, с использованием винорельбина, паклитаксела, доцетаксела, гемцитабина [1, 4]. При лечении пациентов до 2005 года применялись следующие схемы: циклофосфан 1000 мг/м² в/в в 1-й день, доксорубин 45 мг/м² в/в в 1-й день, этопозид 50 мг/м² в/в с 1 по 5-й день, интервал между курсами 3 недели (АСЕ). Доксорубин 40-50 мг/м² в/в в 1-й день, циклофосфан 400-500 мг/м² в/в в 1-й день, цисплатин 40-50 мг/м² в/в в 1-й день, интервал между курсами 4 недели (САР) [20]. Химиопрепараты вводились в полной дозе или с редукцией на 25% после первого курса

по показаниям [11]. Допускали удлинение интервалов между курсами ХТ до 4-5 недель, если они предпринимались для разрешения негативных явлений.

Методы статистического анализа

Основным критерием сравнительной оценки эффективности методов установили **общую выживаемость**, как промежуток между датой установления диагноза РЛ и смертью от любой причины.

Оценка распределения по непрерывным характеристикам проводилась с помощью критерия Стьюдента либо его непараметрического аналога Mann-Whitney (U-тест). Статистическую значимость различий в распределении по порядковым и качественным характеристикам определяли с помощью метода хи-квадрат (χ^2). Все сравнения были двусторонними. Оценку кумулятивной выживаемости проводили актуарным методом с помощью таблиц дожития. Значения показателей выживаемости в течение 1, 3 и 5 лет представляли в виде процентов с доверительными интервалами (ДИ). Выживаемость больных представляли в виде Медианы (Me), 95% ДИ и графически - в виде кривых Каплана-Майера. Различия в выживаемости между группами определяли лонг-ранговым методом. Цензурирование проводили по дате последней проверки базы канцер-регистра, либо по дате последней явки на контрольный осмотр.

Оценку степени влияния исходных факторов на выживаемость осуществляли с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Введение факторов, оказавших значимое влияние на прогноз в однофакторных моделях в многофакторную регрессионную модель, осуществляли форсированным методом.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты

Всего для анализа отобрано 139 больных. В группу ЛТ±ХТ включено 35 пациентов, в группу ХТ±ЛТ – 104 пациента. Распределение больных по основным характеристикам в группах представлено в таблице 1.

Табл. 1. Распределение больных по исходным характеристикам

Характеристика	ЛТ±ХТ		ХТ±ЛТ		P
	N	%	N	%	
Пол					0,786

Мужчины	34	97,1	100	96,2
Женщины	1	2,9	4	3,8
Возраст, лет				0,001
до 50	1	2,9	13	12,5
50-59	6	17,1	49	47,1
60-69	20	57,1	32	30,8
70 и старше	8	22,9	10	9,6
Гистология				0,689
плоскоклеточный	24	68,6	75	72,1
другой				
немелкоклеточный	11	31,4	29	27,9
эксплоративная торакотомия				0,410
торакотомия	4	11,4	18	17,3
без торакотомии	31	88,6	86	82,7
статус по ECOG				0,380
ECOG 0	0	0	5	4,8
ECOG 1	29	82,9	85	81,7
ECOG 2	6	17,1	14	13,5
сопутствующая патология				0,721
Чарлсон 0-2	26	74,3	74	71,2
Чарлсон 3 и более	9	25,7	30	28,8
размер первичной опухоли				0,054
T1	2	5,7	3	2,9
T2	14	40	28	26,9
T3	12	34,3	25	24
T4	7	20	48	46,2
поражение лимфоузлов				0,168
N0	5	14,3	7	6,7
N1	8	22,9	13	12,5
N2	16	45,7	55	52,9
N3	6	17,1	29	27,9

подстадия					0,021
А	22	62,9	42	40,4	
В	13	37,1	62	59,6	
клинико-анатомическая форма					0,19
центральный	23	65,7	80	76,9	
периферический	12	34,3	24	23,1	

В группе ХТ±ЛТ более высокой была доля пациентов с Т4 ($p=0,054$) и с ШВ стадией ($P=0,021$). Лучевую терапию чаще начинали более пожилым больным РЛ ($P<0,001$). По остальным критериям, включая пол больных, гистологический вариант опухоли, клинико-анатомический вариант и степень тяжести сопутствующей патологии, оценку общего состояния по ECOG, частоту пробной торакотомии – значимых различий в распределении не установлено.

По завершении курса ЛТ химиотерапию в дальнейшем получили 8 (22,8%) больных из группы ЛТ±ХТ. После индукционной ХТ курс лучевой терапии получили 48 (46,1%) больных из группы ХТ±ЛТ.

Медиана времени наблюдения составила 53,0 месяцев (15,5-138,9). К моменту анализа погибли 119 из 139 больных (85,6%), в группе ЛТ±ХТ живы 9 (25,7%), в группе ХТ±ЛТ – 11 (10,6%) пациентов. Медиана общей выживаемости для всех больных составила 17,4 (95% ДИ, 14,3-20,6) месяца. Медиана общей выживаемости в группах ЛТ±ХТ и ХТ±ЛТ составила 22,6 (95% ДИ 9,5-35,6) мес., и 15,4 (95% ДИ 12,0-18,8) мес., $\chi^2=9,269$, $P=0,002$ (рис.2).

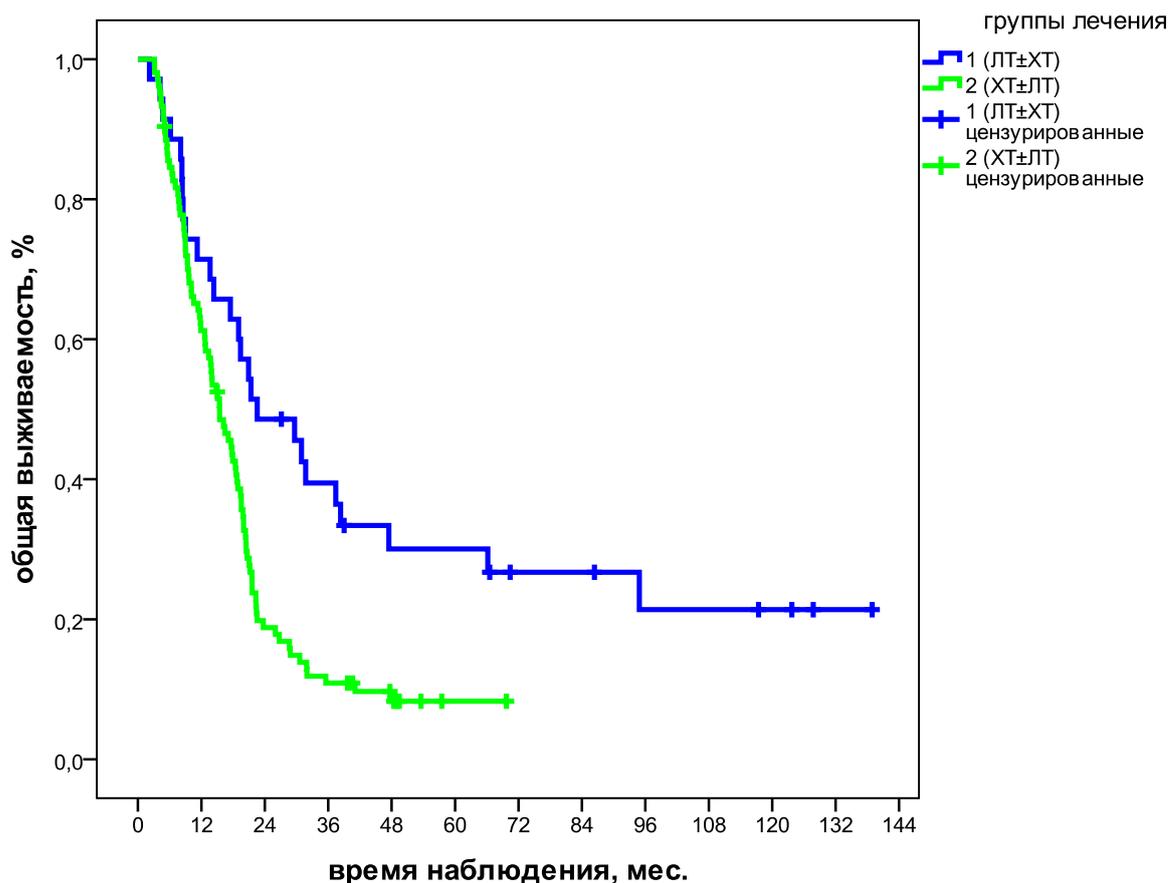


Рис. 2. Общая выживаемость.

Кумулятивная выживаемость в течение 1, 3, 5 лет представлена в таблице 2. Более 5 лет живы 30% больных группы исходной ЛТ и 9% в группе исходной ХТ, различия статистически значимы.

Табл. 2. Показатели 1-, 3-, 5-летней кумулятивной выживаемости больных неоперабельным НМРЛ в зависимости от метода лечения

Группа	1 год		3 года		5 лет	
	%	ДИ	%	ДИ	%	ДИ
ЛТ±ХТ	71,0	56,7-86,6	40,0	34,1-65,9	28,1	14,4-43,3
ХТ±ЛТ	61,0	51,5-70,0	18,6	12,2-27,4	6,4	2,7-13,5

Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса был проведен, в связи с неравномерностью распределения больных по исходным параметрам. Результаты этого анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты однофакторного и многофакторного анализа общей выживаемости

Характеристика	Нескорректированное			Скорректированное		
	ОР	95% ДИ	<i>P</i>	ОР	95% ДИ	<i>P</i>
Группа лечения						
ХТ±ЛТ	1,00	референтная		1,00	референтная	
ЛТ±ХТ	0,502	0,319-0,789	0,003	0,58	0,347-0,972	0,038
Пол						
Мужской	1,00	референтная		1,00	референтная	
Женский	1,110	0,409-3,012	0,838	1,05	0,365-3,025	0,927
Возраст						
≥70 лет	1,00	референтная		1,00	референтная	
<50 лет	1,617	0,724-3,610	0,241	1,019	0,43-2,42	0,97
50-59 лет	1,912	1,014-3,607	0,045	1,286	0,65-2,53	0,46
60-69 лет	1,644	0,871-3,102	0,125	1,354	1,35-0,68	0,38
Статус по ECOG						
ECOG 0-1	1,00	референтная		1,00	референтная	
ECOG 2	1,09	0,646-1,859	0,734	1,36	0,79-2,34	0,273
Размер первичной опухоли - T						
T3 - T4	1,00	референтная		1,00	референтная	
T1 – T2	0,77	0,523-1,144	0,198	0,07	0,40-1,04	0,073
Поражение лимфоузлов - N						
N2- N3	1,00	референтная		1,00	референтная	
N0-N1	0,49	0,309-0,773	0,002	0,45	0,269-0,747	0,002
Подстадия						
B	1,00	референтная		1,00	референтная	
A	0,80	0,56-1,16	0,254	1,097	0,731-1,647	0,655

В модели множественной регрессии по Коксу после коррекции общей выживаемости по полу, возрасту, тяжести сопутствующей патологии, проведению эксплоративной торакотомии, критериям N и T, локализации опухоли и ее гистологическому варианту, относительный риск (ОР) смерти от любой причины у больных, получавших ЛТ±ХТ снижался на 42% (ОР=0,58, 95% ДИ, *P*=0,038). Единственный другой значимый фактор прогноза – поражение лимфатических узлов. При отсутствии поражения средостения риск смерти снижается на 55% (ОР=0,45, 95% ДИ, *P*=0,002).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Обсуждение

В нашем ретроспективном исследовании по данным регионального канцер-регистра Архангельской области РФ показано, что больные местно-распространенным НМРЛ III стадии, получавшие ЛТ, как единственный метод лечения, либо в сочетании с последующей ХТ, имели значимо более высокую общую выживаемость в сравнении с больными, начинавшими лечение с ХТ.

Перед исследованиями, посвященными лечению НМРЛ, по нашим сведениям, цель оценки роли времени начала ЛТ ранее не ставилась. Однако при мелкоклеточном РЛ подобные исследования проводятся давно. Так, например, в метаанализе De Ruyscher D., et al. [14], включавшем 4 рандомизированных исследования по химиолучевому лечению МРЛ, проведено сравнение 5-летней выживаемости в зависимости от времени окончания ЛТ. Наиболее весомым для прогноза выживаемости оказалось время от старта любого лечения до дня *окончания* ЛТ - SER (Start of any treatment before the End of Radiotherapy). При длительности этого промежутка менее 30 дней 5-летняя ОВ превышала 20%, что значимо выше, чем при более позднем времени назначения ЛТ – ОР=0,62, ДИ 0,49-0,80, $P=0,003$. Каждая новая неделя увеличения SER приводила к снижению 5-летней выживаемости на 1,8%.

Ключевым биологическим механизмом подобного эффекта считают предотвращение ускоренной репопуляции клоногенов [14]. При НМРЛ последняя может иметь существенное значение, причем включать ее может не только ЛТ, но и ХТ. Это подтверждают, например, результаты исследования [16], в котором средний промежуток времени между окончанием исходной/индукционной ХТ и последующей ЛТ в благополучной Голландии составил 80,3 дня. За это время 41% потенциально операбельных больных стали неоперабельными, а первичная опухоль при сравнении диагностической (после ХТ) и планирующей (перед ЛТ) компьютерной томограмм увеличилась в размерах у *всех* больных в 1,1-81,8 раза. При этом медиана времени *удвоения* составила 29 дней. Ранее опубликованные данные о времени удвоения интактной (не леченной) опухоли составляют в среднем 100 дней [17, 19, 21, 31], т.е. в пять раз больше. Таким образом, есть основания полагать, что раннее начало ЛТ может работать и при НМРЛ.

В нашем исследовании больные неоперабельным НМРЛ III стадии, исходно получавшие ЛТ, имели значимое преимущество в общей выживаемости сравнительно с изначально

получавшими ХТ. По нашему мнению, это может быть связано с предотвращением ускоренной репопуляции клоногенов у значительной части этих больных.

Любое сравнение исследований, проведенных в разных центрах некорректно из-за разных определений неоперабельности, методов обследования и т.д., но все-таки необходимо подчеркнуть, что отдаленные результаты в группе ХТ±ЛТ находятся в одном ряду с полученными другими авторами [13, 33, 18, 20, 29]. Так, в исследовании Cancer and Leukemia Group B (CALGB) [15] медиана выживаемости в группе ХЛТ составила 13,7 месяцев. Более того, 5-летняя выживаемость в группе ХЛТ составила 17%, а в группе ЛТ 6%. Эти данные были подтверждены в исследовании US Intergroup study [28]. В нашем исследовании исходно химиотерапевтические больные имели медиану выживаемости 15,4 месяца, 5-летнюю выживаемость – 6,4%.

В настоящее время, с появлением новых препаратов, современных схем ХТ изменилась и тактика лечения пациентов с данной патологией. При III стадии неоперабельного НМРЛ общепринятым мировым стандартом является одновременная ХЛТ. Тем не менее, следует подчеркнуть, что преимущество в выживаемости при одновременной ХЛТ [20, 13] *всегда* достигается за счет увеличения частоты и тяжести токсических реакций. Так, в метаанализах установлено, одновременная ХЛТ статистически значимо повышает риск развития острого эзофагита 3 степени и более в сравнении с последовательной терапией с 0-4% до 18-25%, отношение рисков 4,9 (95% ДИ, 3,1 -7,8; $P < 0,001$) [9, 26]. В связи с этим, в рутинной практике (и в практике ГБУЗ АКОД) в настоящее время принято проводить последовательное лечение, начиная с ХТ, либо, реже, с ЛТ.

В проведенном нами ретроспективном исследовании у группы больных ЛТ±ХТ медиана выживаемости составила 22,6 месяцев, пятилетняя выживаемость достигла 28,1%. Эти результаты находятся на уровне лучших, полученных в других исследованиях [10, 22, 25]. Это может быть связано с погрешностями отбора больных в эту группу. Так, вероятно, исходную ЛТ могли получать больные с опухолью меньшей распространенности и в более благоприятном соматическом статусе. Однако при многофакторном регрессионном анализе после выравнивания по этим факторам преимущество схемы ЛТ±ХТ сохранилось. В целом высокие показатели общей выживаемости в обеих группах могут быть обусловлены слишком жесткими критериями неоперабельности, принятыми в центре.

Ретроспективный характер исследования, кроме того, привел к тому, что количество больных в группах было неравномерным: в группу ЛТ±ХТ попало только 35 больных, а в группу ХТ±ЛТ 104 пациента. При анализе выживаемости это могло привести к

статистическим погрешностям, связанным, главным образом, с определением границ доверительных интервалов.

Больные, вошедшие в настоящее исследование, наблюдались на протяжении длительного срока. Большинство больных группы ЛТ±ХТ получали лечение до 2005 г. В течение последних 6 лет в центре появилась экспертная диагностическая аппаратура с более высокой разрешающей способностью. Это и мультиспиральный компьютерный томограф, и аппараты для ультразвуковой диагностики. Это могло привести к отбору больных с более ранними стадиями заболевания в группу ХТ±ЛТ за счет отсева больных с микрометастатическим процессом. Тем не менее, именно эта группа уступала в выживаемости первоначально облученным больным.

За этот длительный период менялись и подходы к лечению неоперабельного НМРЛ. В начале 2000 гг. лечение пациентов, как правило, начинали с ЛТ, проведения ХТ старались избегать. Примерно с 2005 года тактика ведения таких больных кардинально изменилась и предпочтение для старта лечения стали отдавать лекарственному методу. В нашем исследовании применялись разные схемы химиотерапевтического лечения при лечении пациентов с III стадией НМРЛ, что также могло сказаться на результатах исследования.

В группе ХТ±ЛТ была установлена низкая комплаентность. Только половине больных из этой группы в последующем была назначена ЛТ. Ретроспективный регистровый анализ не позволяет узнать причины этого, но вероятнее всего, либо злокачественная опухоль прогрессирует на схемах ХТ, либо состояние больных не позволяет проводить в дальнейшем курс ЛТ. Это недостаток ретроспективного исследования, он же является отпечатком реальной практики. С другой стороны, то, что ХТ после ЛТ была дополнительно назначена только 28% больных, может быть отражением нежелания лечащего врача подвергать больного дополнительной токсичности, особенно после первичной полной или частичной регрессии. Преимущество дополнительной ХТ после окончания ЛТ может быть выяснено только проспективным путем в рамках рандомизированного исследования.

Все выше сказанное свидетельствует о необходимости проведения рандомизированного исследования для подтверждения выявленных в ретроспективном анализе отличий выживаемости между группами больных в нашем исследовании.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Заключение

В нашем ретроспективном анализе по данным канцер-регистра за 2000-2010 гг. выявлено преимущество в общей выживаемости у больных, начинавших лечение с ЛТ перед ХТ. Эти результаты требуют подтверждения в рандомизированном исследовании.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. *Гарин А.М, Базин И.С.* Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. Москва: «ЧеРо». 2007. 300 с.
2. *Давыдов М.И, Аксель Е.М.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2009. 20 (3s). С. 52-90.
3. Противоопухолевая химиотерапия. Справочник. Под ред. *Н.И. Переводчиковой.* – 2-е изд., доп. и переработанное. Москва: Медицина, 1993. 224 с.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. *Н.И. Переводчиковой* -2-е изд., доп. – Москва: Практическая медицина. 2005. 704 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. *Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В.* - Москва: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2010. 196 с.
6. TNM Классификация злокачественных опухолей. Перевод и редакция проф. *Блинова Н.Н.* Шестое издание. С.-Петербург: «Эскулап» 2003. 243 с.
7. *Alberg A J., Brock M W., Samet J M.* Epidemiology of lung cancer: looking to the future. // J. Clin. Oncol. 2005. V. 23. P. 3175–3185.
8. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. // J. Clin. Oncol. 1997. V. 15. P. 2996–3018.
9. *Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E. et al.* Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Oncol. 2010. V. 28. P. 2181-2190.
10. *Burdett S., Stewart L., Ryzewska L.* Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. // Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD006157. DOI: 10.1002/14651858.CD006157.pub2.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 3.0. // U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute. 09.08.2006. P. 71.

12. *Curran W J., Paulus R., Langer C J. et al.* Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. V. 103. N. 19. P. 1452-1460.
13. *Curran W J., Scott C B., Langer C J. et al.* Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresectable stage III NSCLC: RTOG 9410. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003. V. 22. P. 621a, (abstr 2499).
14. *De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S M. et al.* Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. V. 24. P. 1057-1063.
15. *Dillman R O., Herndon J., Seagren S.L. et al.* Improved Survival in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Seven-Year Follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 Trial. // *J. Natl. Cancer Inst.* 1996. V. 88. N. 17. P. 1210-1215.
16. *El Sharouni S Y., Kal H B. and Battermann J J.* Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy. // *British Journal of Cancer.* 2003. V. 89. P. 2184–2189.
17. *Filderman A E., Shaw C., Matthay R A.* Lung cancer. Part I: etiology, pathology, natural history, manifestations, and diagnostic techniques. // *Invest. Radiol.* 1986. V. 211. P. 80–90.
18. *Fournel P., Robinet G., Thomas P. et. al.* Randomized Phase III Trial of Sequential Chemoradiotherapy Compared With Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique–Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. N. 25. P. 5910-5917.
19. *Fujimura S., Suda S., Yamauchi A. et. al.* Tumor doubling time and PPD skin test reactivity in resectable lung cancer. // *J. Jpn. Lung Cancer Soc.* 1979. V. 19. P. 135–142.
20. *Furuse K., Fukuoka M., Masaaki M. et al.* Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. // *J. Clin. Oncol.* 1999. V. 17. N. 9. P. 2692-2699.
21. *Geddes D M.* The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth. // *Br. J. Dis. Chest.* 1979. V. 73. P. 1–17.
22. *Hanna N., Neubauer M., Yiannoutsos C. et al.* Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with consolidation docetaxel in patient with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. // *J. Clin. Oncol.* 2008. V. 26. P. 5755-5760.

23. *Jemal A., Bray F., Center M.M. et al.* Global cancer statistics. // *CA Cancer J. Clin.* 2011. V. 61. P. 69-90.
24. *Kelly K., Gaspar L E., Chansky K. et al.* Low incidence of pneumonitis on SWOG 0023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Iressa/placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer. // *Journal of Clinical Oncology.* 2005. V. 23. N. 16. P. 7058.
25. *Kiura K., Ueoka H., Segawa Y. et al.* Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. // *British Journal of Cancer.* 2003. V. 89. P. 795–802.
26. *O'Rourke N., Roqué i Figuls M., Farré Bernadó N. et al.* Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD002140. DOI: 10.1002/14651858.CD002140.pub3.
27. *Rowell N P., O'Rourke N P.* Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. // *Cochrane Database Systematic Reviews* (4): CD002140, 2004.
28. *Sause W., Kolesar P., Taylor S I. et al.* Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. Radiation Therapy Oncology Group and Southwest Oncology Group. // *Chest.* 2000. V. 117. P. 358-364.
29. *Scagliotti G V., Szczesna A., Ramlau R. et al.* Docetaxel-based induction therapy prior to radiotherapy with or without docetaxel for non-small-cell lung cancer. // *British Journal of Cancer.* 2006. V. 94. P. 1375–1382.
30. *Tannock I F.* Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy. // *Radiother. Oncol.* 1989. V. 16. P 83.
31. *Usuda K., Saito Y., Sagawa M. et al.* Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. // *Cancer.* 1994. V. 74. P. 2239–2244.
32. *Withers H R., Taylor J M G., Maciewjewski B. et al.* The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. // *Acta. Oncol.* 1988. V. 27. P. 131-146.
33. *Zatloukal P., Petruzelka L., Zemanová M. et al.* Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. // *Lung Cancer.* 2004. V. 46. P. 87—98.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

© Вестник РНЦРР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России