

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО ЭПИДЕРМОИДНОГО РАКА ЛЕГКОГО С ДИНАМИЧЕСКИМ МУЛЬТИФРАКЦИОНИРОВАНИЕМ ДОЗЫ

¹В.А. Овчинников, ¹К.Н. Угляница, ²О.С. Довнар, ²И.Н. Шапоров
¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
²УОЗ «Гродненская областная клиническая больница», г. Гродно

Ключевые слова: рак легкого, лучевая терапия, динамическое мультифракционирование дозы, ателектаз.

Оценены результаты лучевой терапии с динамическим мультифракционированием дозы по радикальной программе у больных с неоперабельным эпидермоидным раком легкого (n=59) I B – III B стадий; из них III A – III B – 75,9 %.

Общая выживаемость пациентов в течение года составила $55,0 \pm 5,7$ %; двух лет – $21,7 \pm 5,3$ %; трех лет – $16,7 \pm 4,8$ %; четырех лет – $15,0 \pm 4,6$ %; пяти лет – $6,7 \pm 3,2$ %.

Ранние лучевые реакции: пневмониты выявлены в $25,4 \pm 5,7$ %; эзофагиты – $11,9 \pm 4,2$ %; общие лучевые реакции – $16,9 \pm 4,9$ %.

В группе пациентов (n=27) с ателектазом, на фоне которого не визуализировалась первичная опухоль, локальный контроль наблюдался реже, чем в группе без ателектаза (n=33) $11,1 \pm 6,0$ % и $34,3 \pm 8,4$ % (p<0,05), соответственно. Погодовая выживаемость также была меньше: однолетняя – $40,7 \pm 9,5$ % и $68,8 \pm 8,2$ % (p<0,05); двухлетняя – $14,8 \pm 6,8$ % и $28,1 \pm 7,9$ %; трехлетняя – $14,8 \pm 6,8$ % и $21,9 \pm 7,3$ %; четырехлетняя – $7,4 \pm 5,0$ % и $21,9 \pm 7,3$ %; пятилетняя – 0 % и $12,5 \pm 5,8$ %, соответственно. Приведенные данные показывают значимость визуализации первичной опухоли на фоне ателектаза при планировании лучевого лечения.

RADIOTHERAPY OF INOPERABLE SQUAMOUS CELL LUNG CANCER WITH DYNAMIC HYPERFRACTIONATED DOSES

V.A. Ovchinnikov, K.N. Uglianica, O.S. Dovnar, I.N. Shaporov

Key words: a lung cancer, radiotherapy, dynamic hyperfractionated doses, atelectasis.

Results of radiotherapy under the radical program with dynamic hyperfractionated doses at patients with inoperable squamous-cell lung cancer (n=59) I B – III B stages; III A – III B – 75,9 %.

The survival rate of patients within one year has made $55,0 \pm 5,7$ %; two years – $21,7 \pm 5,3$ %; three years – $16,7 \pm 4,8$ %; four years – $15,0 \pm 4,6$ %; five years – $6,7 \pm 3,2$ %.

Early radiation reactions: pneumonitis are revealed in $25,4 \pm 5,7$ %; oesophagitis – $11,9 \pm 4,2$ %; the total radiation reactions – $16,9 \pm 4,9$ %.

In group of patients (n=27) with atelectasis on which background the primary tumour was not visualized, local-regional tumor control was observed less often, than in group without atelectasis (n=32) $11,1 \pm 6,0$ % and $34,3 \pm 8,4$ % (p<0,05), accordingly. Overall survival rate also was less: one year – $40,7 \pm 9,5$ % and $68,8 \pm 8,2$ % (p<0,05); two years – $14,8 \pm 6,8$ % and $28,1 \pm 7,9$ %; three years – $14,8 \pm 6,8$ % and $21,9 \pm 7,3$ %; four years – $7,4 \pm 5,0$ % and $21,9 \pm 7,3$ %; five years – 0 % and $12,5 \pm 5,7$ %, accordingly. The resulted data show the importance of visualization of a primary tumour of lung cancer with atelectasis at planning of radiotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение неоперабельного рака легкого остается важной проблемой клинической онкологии. Ведущим способом лечения неоперабельного эпидермоидного рака легкого в настоящее время является лучевая терапия, как самостоятельный вид специального лечения, так и в комплексе с химиотерапией. Нелеченные больные раком легкого живут 3–6 месяцев [1].

Результативность лучевой терапии зависит от многих факторов, среди которых выделяют следующие группы: 1) распространенность опухоли; 2) общее состояние организма, в частности, степень потери массы тела, сопутствующие заболевания; 3) технические факторы лучевой терапии – точное определение методами визуализации объемов облучения и воспроизведение условий облучения; 4) дозово-временные

параметры облучения; 5) радиобиологические особенности опухолевых клеток "пролиферативная активность, оксигенация [2, 3, 4]. Среди факторов прогноза лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого рассматривались такие прогностические факторы как характер кашля; наличие метастазов в лимфатических узлах; переход опухолевого процесса на долевого, промежуточный или главный бронхи; СОЭ, количество лимфоцитов, уровень общего белка и гемоглобина в периферической крови [5, 6, 7].

Ранее было установлено, что лучевое лечение неоперабельного рака легкого более эффективно с применением динамического мультифракционирования дозы, по сравнению с обычным фракционированием дозы [8, 9]. Однако исследования с динамическим мультифракционированием дозы при лучевом лечении единичны.

В то же время прогностические факторы, связанные с возможностью визуализации первичной опухоли легкого на фоне ателектаза, изучены также недостаточно, в частности, их влияние на результаты лучевого лечения по радикальной программе с использованием динамического мультифракционирования дозы.

Вышеизложенное определило цель исследования: изучение результатов лучевой терапии с динамическим мультифракционированием дозы неоперабельного эпидермоидного рака легкого с учетом рентгенологической визуализации первичной опухоли на фоне ателектаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больные получали телегамматерапию гамма-квантами ^{60}Co на аппаратах «АГАТ-РМ» и РОКУС-М по радикальной программе методом динамического мультифракционирования дозы с использованием малых «сенсibiliзирующих доз» [8, 9]. При этом сеанс лучевого лечения на первичном этапе проводился следующим образом: 0,1 Гр – перерыв 3 мин – 1,9 Гр, следующий такой же сеанс проводился через 6 часов. Дневная доза составляла 4 Гр. Недельная доза 20 Гр. Суммарная очаговая доза за

первый этап – 28 Гр. На втором этапе (через 3 недели) лучевая терапия проводилась в следующем режиме: разовая очаговая доза – 0,1 Гр – перерыв 3 мин – 0,9 Гр, следующий такой же сеанс проводился через 6 часов. Суммарная очаговая доза на втором этапе 30 Гр. Облучение проводилось по 2–3-х польной общепринятой методике.

Планирование лучевой терапии включало выбор объемов облучения при помощи рентгеновской компьютерной томографии (Somatom ARC) и рентгеновского симулятора облучения (Mevsim). Под наблюдением находилось 59 больных раком легкого. Все больные – мужчины. Средний возраст 64 года. У всех больных диагноз верифицирован гистологически или цитологически – плоскоклеточный рак.

Сопутствующие заболевания наблюдались у 45,8 % пациентов. Преобладала ишемическая болезнь сердца – 37,3 %. Центральный рак легкого наблюдался у 47 больных (79,7 %), периферический рак легкого – у 12 больных (20,3 %). Распространенность патологического процесса по компонентам T и N устанавливалась на основании клинических данных, рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии, бронхоскопии, морфологического анализа. Распространенность опухолевого процесса соответствующая T2N0M0, наблюдалась у 6 пациентов (10,2 %); T2N1M0 – у 8 (11,9%); T2N2M0 – у 30 (50,8%); T2N3M0 – у 7 (11,9%); T3N0M0 – у 1 (1,7%); T3N1M0 – у 4 (6,8%); T3N2M0 у 4 (6,4 %). Преобладала III A и III B стадии заболевания – 75,9 %.

Эффективность лечения оценивали по наличию и выраженности лучевых реакций, характеру изменений со стороны опухоли, общей выживаемости больных при сроках наблюдения 5 лет.

Степень резорбции оценивалась при контрольной КТ, выполненной через 1–2,5 месяца после окончания лучевой терапии, бронхологического исследования и бронхоскопии, и морфологического исследования. При визуализации опухоли учитывались

два максимальных взаимно перпендикулярных размера [10]. Непосредственный эффект лучевой терапии рака легкого по данным рентгенологического исследования (рентгенография, КТ) учитывался следующим образом [11]:

1. Полный эффект – полное расправление ателектаза, восстановление просвета бронха, нормализация тени корня легкого, отсутствие визуализации тени опухоли и признаков поражения лимфатических узлов.

2. Частичный эффект – улучшение вентиляции зоны бронхостеноза, уменьшение ширины корня, уменьшение поражения бронха, уменьшение тени опухоли в 2 раза и более при отсутствии или наличии уменьшения размеров пораженных лимфатических узлов.

3. Без эффекта – уменьшение опухоли менее чем на 50%.

Оценку лучевых поражений проводили в соответствии с классификацией, предложенной Радиотерапевтической онкологической группой совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG / EORTC) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных раком легкого по степени резорбции опухоли и выраженности лучевых реакций представлено в таблице 1.

Наличие эзофагита определялось на основании жалоб на боли в пищеводе, дисфагии.

При лучевых пульмонитах учитывались клинические и рентгенологические признаки. Лучевые пульмониты сопровождались сухим кашлем, повышением температуры тела, одышкой. При рентгенологическом исследовании лучевые пульмониты определялись в виде очаговых теней с нечеткими контурами и усилением легочного рисунка, инфильтратов в легочной паренхиме.

При общих лучевых реакциях наблюдались снижение аппетита, тошнота, головная боль, снижение числа лейкоцитов ниже $\cdot 10^9/\text{л}$.

Выживаемость пациентов в течение

года составила $55,0 \pm 5,7\%$ ($n=33$); двух лет – $21,7 \pm 5,3\%$ ($n=13$); трех лет – $16,7 \pm 4,8\%$ ($n=10$); четырех лет – $15,0 \pm 4,6\%$ ($n=6$); пяти лет – $6,7 \pm 3,2\%$ ($n=4$). Полученные нами результаты сопоставимы с данными, приведенными другими авторами по результатам лучевого лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого в условиях двумерного планирования облучения (таблица 2).

Для выявления значимости наличия ателектаза на результаты лечения пациенты были разделены на 2 группы. Первая – опухоль легкого визуализировалась при рентгенологическом исследовании; вторая – опухоль легкого не визуализировалась вследствие наличия ателектаза.

Локорегионарный контроль чаще наблюдался в группе с отсутствием ателектаза и рентгенологически визуализировавшейся опухолью (таблица 3).

При анализе выживаемости (таблица 4) установлено, что в группе с наличием ателектаза она существенно ниже.

Из этих результатов следует, что локальный контроль чаще наблюдался в группе с отсутствием ателектаза и рентгенологически визуализировавшейся опухолью.

Количество пульмонитов по данным рентгенологических исследований было меньше в группе с ателектазом $14,8 \pm 6,8\%$, в группе без ателектаза – $34,4 \pm 8,4\%$, различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Возможно, эти различия связаны с затруднением выявления инфильтративных изменений при лучевых пульмонитах на фоне сохраняющейся гиповентиляции.

При оценке распространенности первичного очага и регионарного лимфогенного метастазирования, исходя из международной классификации, статистически достоверных различий в сравниваемых группах не установлено (таблица 5).

Однако по этой классификации к категории T2, T3, в частности, относятся опухоли, сопровождающиеся ателектазом и без него. С точки зрения радиационной онкологии представляется различной значимость этих признаков, хотя формально

Оригинальные исследования

Таблица 1 – Распределение больных раком легкого по степени резорбции опухоли и выраженности лучевых реакций

Резорбция	абс.	%	Лучевые реакции	Степень	абс.	%
полная	14	23,7±5,9	эзофагит	I	7	11,9±4,2
> 50%	20	33,9±6,2	лучевой пульмонит	I-II	15	25,4±5,7
<50%, без эффекта	25	42,4±6,4	общая лучевая реакция	I	10	16,9±4,9

Таблица 2 – Результаты выживаемости больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого после лучевой терапии

Авторы	Метод лечения	Число боль- ных	СОД, Гр	Погодовая выживаемость				Стадия
				1	2	3	5	
Золотков А.Г. и др., 1992 [13]	ТФ	88	56-66	48	19	-	-	I B - IV
	УФ (по 2,5 Гр 2 раза в день, 3 раза в неделю)	96	50-55	56	32	-	-	I B - IV
Мардынский Ю.С. и др., 2006 [2]	ТФ	53	60	-	-	11	-	III A - III B
	УФ (2,5 Гр 2 раза в день; через день)	78	66-72	-	-	15	-	
Минайло И.Н., 1998 [9]	ТФ	301	60	46	24	10	5	I B - III A
	ДФ	74	60	71	35	21	8	
Ball D. et al., 1999 [14]	ТФ	42	60	60	26	10	-	I - III B
	УФ (2 раза в день по 2 Гр)	36	60	61	38	-	-	
Saunders M. et al., 1998 [15, 16]	ТФ	225	60	55	21	13	-	I - III B
	УФ (3 раза в день по 1,5 Гр)	338	54	63	30	20	-	I - III B
Uitterhoeve A. et al., 2007 [17]	УФ (по 2,75 Гр в день)	131	66	54	20	10	-	I B - III B

Примечание ТФ – традиционное фракционирование дозы излучения, УФ – ускоренное фракционирование дозы излучения, ДФ – динамическое мультифракционирование дозы излучения, СОД – суммарная очаговая доза.

Таблица 3 – Резорбция опухоли при лучевой терапии рака легкого в зависимости от рентгенологической визуализации

Группы больных	Всего больных	Резорбция опухоли					
		Полная		>50%		< 50%, без эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа 1	32	11	34,3±8,4*	11	34,3±8,4	10	31,3±8,2*
Группа 2	27	3	11,1±6,0	8	29,6±8,7	15	55,6±9,5

Примечание – *p<0,05.

Таблица 4 – Пятилетняя выживаемость при лучевой терапии рака легкого в зависимости от рентгенологической визуализации

Группы больных	Всего	Выживаемость									
		1 год		2 года		3 года		4 года		5 лет	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	32	22	68,8±8,2*	9	28,1±7,9	7	21,9±7,3	7	21,9±7,3	4	12,5±5,8
2	27	11	40,7±9,5	4	14,8±6,8	3	11,1±6,0	2	7,4±5,0	–	–

Примечание: *P<0,05

Таблица 5 – Распространенность опухолевого процесса

	Группы больных			
	Первая группа		Вторая группа	
	Абс.	%	Абс.	%
T2N0M0	4	12,5	2	7,4
T2N1M0	5	15,6	3	11,1
T2N2M0	16	50,0	14	51,9
T2N3M0	4	12,5	3	11,1
T3N0M0	1	3,1	–	–
T3N1M0	2	6,2	2	7,4
T3N2M0	1	3,1	3	11,1

Эта относится к одной категории. В нашем исследовании установлена значительно меньшая эффективность лучевого лечения в группе больных с центральным раком легкого, сопровождавшимся ателектазом. Это обстоятельство, наиболее вероятно, обусловлено невозможностью при использовании традиционных методов визуализации (рентгенография, рентгеновская компьютерная томография), применяемых в диагностике рака легкого и используемых при планировании лучевого лечения, выделить изображение опухоли на фоне ателектаза, поскольку они одинаково поглощают рентгеновское излучение [18], что в итоге приводит к погрешностям при определении рентгенометрии для опре-

деления зоны опухолевого поражения. Возможно, решение этой проблемы будет найдено при использовании других технологий визуализаций, в частности, позитронной двухфотонной эмиссионной компьютерной томографии [19, 20]. Определение точного макроскопического объема опухоли имеет особое значение в условиях современных технологий лучевой терапии (интенсивно-модулированного и корректируемого по изображениям облучения), которые создают возможность подвести более значительную дозу излучения к опухоли за счет увеличения точности наведения пучка излучения и на этой основе существенно улучшить результаты лучевого лечения неоперабельного рака легкого [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты лучевого лечения неоперабельного эпидермоидного рака легкого с динамическим мультифракционированием дозы сопоставимы с литературными данными по лучевому лечению рака легкого в условиях двумерного планирования.

Результаты лучевой терапии неоперабельного эпидермоидного рака легкого зависят от наличия ателектаза, препятствующего визуализации опухоли и существенно ухудшающего результаты лучевого лечения.

Перспективы улучшения результатов лучевой терапии рака легкого связаны с улучшением визуализации опухолевого процесса и повышением точности подведения дозы излучения к облучаемым объемам.

Список использованных источников

1. Лучевая терапия в лечении рака / Практическое руководство. ВОЗ. – М.: Медицина, 2000. – 338 с.
2. Мардынский, Ю.С. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого / Ю.С. Мардынский, А.Г. Золотков, Кудрявцев Д.В. // Вопросы онкологии. – 2006. – Т.52, № 5. – С. 499–504.
3. Dose and fractionation concepts in the primary radiotherapy of non-small cell lung cancer / M. Baumann [et al.] // Lung cancer. – 2001. Vol. 33, Suppl. 1. – P. S35–S45.
4. Predictive factors in radiotherapy for non-small lung cancer: present status / N. Choi [et al.] // Lung cancer. – 2001. – Vol. 31. – P. 43–56.
5. Лучевая терапия неоперабельного рака легкого по радикальной программе: метод. рек. / И.Г. Жаков [и др.]. – Минск, 1982. – 40 с.
6. Prognostic factors in patients with inoperable non-small cell lung cancer – an analysis of long term survival patients / R. Ohashi [et al.] // Gan To Kagaku Ryoho. – 2006. – Vol. 33, № 11. – P. 1595–1602.
7. The importance of pre-treatment haemoglobin level in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radical radiotherapy / H. Langendijk [et al.] // Radiother. Oncol. – 2003. – Vol. 67, № 3. – P. 321–325.
8. Комплексное нехирургическое лечение неоперабельного эпидермоидного рака легкого с применением нетрадиционных вариантов лучевой терапии, полихимиотерапии и иммунотерапии. Факторы прогноза / Г.В. Муравская [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1998. – Т.43, № 5. – С. 30–36.
9. Минайло, И.И. Комплексное лечение неоперабельных больных эпидермоидным раком легкого с применением нетрадиционных вариантов лучевой терапии, полихимиотерапии и иммунотерапии с учетом факторов прогноза: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.00.19 / И.И. Минайло; НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова. – Минск, 1998. – 20 с.

10. Хоружик, С.А. Рентгеновская компьютерная томография в оценке эффективности лучевой терапии рака легкого: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.00.19 / С.А. Хоружик; НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова. – Минск, 2006. – 21 с.

11. Жакова, Л.А. Оценка рентгенологических данных при определении эффективности лучевой терапии рака легкого / Л.А. Жакова // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии: сб. науч. работ. – Минск, 1984. – С. 57–60.

12. Cox, J.D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J.D. Cox, J. Stetz, T.F. Pajak // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Vol. 31. – P. 1341–1346.

13. Лучевые реакции у больных раком легкого при облучении по методике ускоренного фракционирования дозы / Золотков А.Г. [и др.] // Медицинская радиология. – 1992. – Т.37, № 5–6. – С. 18–20.

14. A randomized phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multicentre trial / D. Ball [et al.] // Radiother. Oncol. – 1999. – Vol. 52, № 2. – P. 129–136.

15. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial / M. Saunders [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 161–165.

16. Experience with dose escalation using CHART-WEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less) in non-small cell lung cancer / M. Saunders [et al.] // British Journal of cancer. – 1998. – Vol. 78. – P. 1323–1328.

17. Accelerated high-dose radiotherapy alone or combined with either concomitant or sequential chemotherapy: treatments of choice in patients with Non-Small Cell Lung Cancer / A. Uitterhoeve [et al.] // Radiation Oncology. – Electron journal. – 2007. – The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.ro-journal.com/content/2/1/27>.

18. Габуния, Р.И. Компьютерная томография в клинической практике / Р.И. Габуния, Е.К. Колесникова. – М.: Медицина, 1995. – 352 с.

19. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer / E. Denuaud-Alexandre [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 63, №5. – P. 1432–1441.

20. Implementing Biologic Target Volumes in Radiation Treatment Planning for Non-Small Cell Lung Cancer / J. Bradley [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2004. – Vol. 45, №1. – P. 96S–101S.

21. Канаев, С.В. Современные технологии дистанционной радиотерапии злокачественных опухолей / С.В. Канаев // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. – 52, № 5. – С. 582–589.