

УДК 616.24-006.6:615.849

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕТРАДИЦИОННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

Шаназаров Н.А., <sup>1</sup>Чертов Е.А., <sup>2</sup>Некрасова О.В., <sup>3</sup>Жусупова Б.Т.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия»,  
Тюмень, e-mail: tgma@tyumsma.ru;

<sup>2</sup>ГЛПУ ТО «Тюменский областной онкологический диспансер», Тюмень;

<sup>3</sup>ГККП «Онкологический диспансер», Астана

Рак легкого в России – распространенное заболевание. Одним из широко используемых методов, применяемых для его лечения, является лучевая терапия. В настоящее время существуют различные точки зрения и подходы к выбору способов лучевого воздействия. Имеют место труды, сообщающие о преимуществах дозного воздействия, отличающегося от классического. Подобные работы существуют как у российских, так и иностранных авторов. Статья представляет собой обзор научных сведений отечественной и зарубежной литературы об использовании нетрадиционного фракционирования в лучевом лечении рака легких. Использование новых методов позволяет одновременно альтернативно влиять на степень лучевого повреждения опухоли и нормальных тканей. Это приводит к улучшению показателей лучевого лечения.

**Ключевые слова:** рак легкого, нетрадиционное фракционирование.

## THE CLINICAL ASPECTS OF THE NON-TRADITIONAL FRACTIONATION IN A RADIATION TREATMENT OF LUNG CANCER

Shanazarov N.A., <sup>1</sup>Chertov E.A., <sup>2</sup>Nekrasova O.V., <sup>3</sup>Zhusupova B.T.

<sup>1</sup>GOU VPO «Tyumen State Medical Academy», Tyumen, e-mail: tgma@tyumsma.ru;

<sup>2</sup>GLPU TO «Tyumen Regional Oncology Dispensary», Tyumen;

<sup>3</sup>GKKP «Oncology Dispensary», Astana

Lung cancer is widespread disease in Russia. Radiotherapy is one of widely used methods applied into this treatment. Now there are various points of view and approaches to a choice of ways of radiation influence. The works informing on advantages radiation-influence, different from the classical. Similar works exist as at Russian, and foreign authors. Article represents the review of scientific data of the domestic and foreign literature about using nonconventional fractionation in beam treatment of a lung cancer. Using new methods allows at the same time to influence degree of radiation damage of a tumor and normal tissue. It leads to improvement of indicators of beam treatment.

**Keywords:** lung cancer, non-traditional fractionation

Рак легкого является самой частой злокачественной опухолью человека. В общей структуре онкологической заболеваемости мужчин России рак легкого занимает 1-е место и составляет 25%, доля рака легкого среди женского населения – 4,3%. Ежегодно в России заболевают раком легкого свыше 63000 человек, в том числе свыше 53000 мужчин. Уровень смертности в возрасте от 25 до 64 лет на 100 тыс. населения составляет 37,1 случая [5; 9; 27; 28].

Большинство больных раком легкого к моменту установления диагноза в силу распространенности опухолевого процесса или серьезных сопутствующих заболеваний являются неоперабельными. Среди пациентов, у которых опухоль признана резектабельной, подавляющее большинство относятся к лицам старше 60 лет, и из них серьезные сопутствующие заболевания имеют более 30%. Вероятность «функциональной» неоперабельности у них весьма высока. Из общего числа больных раком легкого оперативному вмешательству подвергаются не более 20%, а резектабельность составляет около 15%. В этой связи лучевая терапия

является одним из основных методов лечения больных с местнораспространенными формами немелкоклеточного рака легкого [1; 2; 10; 32].

Результаты лечения неоперабельных больных посредством традиционной методики облучения малоутешительны: 5-летняя выживаемость варьирует от 3 до 9% [5; 14]. Неудовлетворенность результатами лучевой терапии рака легкого с применением классического режима фракционирования послужили предпосылками для поиска новых вариантов фракционирования дозы.

В исследовании RTOG 83-11 (II фаза) изучали режим гиперфракционирования, где сравнивались различные уровни СОД (62 Гр; 64,8 Гр; 69,6 Гр; 74,4 Гр и 79,2 Гр), подводимые фракциями по 1,2 Гр дважды в день. Наибольшая выживаемость больных отмечена при СОД 69,6 Гр. Поэтому в III фазе клинических испытаний изучали режим фракционирования с СОД 69,6 Гр (RTOG 88-08). В исследование были включены 490 больных местно-распространенным НМРЛ, которые были рандомизированы следующим образом: 1-я группа – по

1,2 Гр два раза в день до СОД 69,6 Гр и 2-я группа – по 2 Гр ежедневно до СОД 60 Гр. Однако отдаленные результаты оказались ниже ожидаемых: медиана выживаемости и 5-летняя продолжительность жизни в группах составила 12,2 мес., 6% и 11,4 мес., 5% соответственно [22; 26].

Fu X.L. et al. (1997) исследовали режим гиперфракционирования по схеме 1,1 Гр 3 раза в день с интервалом 4 часа до СОД 74,3 Гр. 1-, 2-, и 3-летняя выживаемость составила 72, 47, и 28% в группе больных, получавших ЛТ в режиме гиперфракционирования, и 60, 18, и 6% в группе с классическим фракционированием дозы. При этом «острые» эзофагиты в изучаемой группе наблюдались достоверно чаще (87%) по сравнению с контрольной группой (44%). В то же время не отмечено увеличения частоты и тяжести поздних лучевых осложнений [15; 31].

В рандомизированном исследовании Saunders NI et al (563 больных) сравнивались две группы больных. Непрерывное ускоренное фракционирование (1,5 Гр 3 раза в день в течение 12 дней до СОД 54 Гр) и классическая лучевая терапия до СОД 66 Гр. Больные, пролеченные в режиме гиперфракционирования, имели значительное улучшение показателей 2-летней выживаемости (29%) по сравнению со стандартным режимом (20%). В работе не отмечено также увеличения частоты поздних лучевых повреждений. В то же время в изучаемой группе тяжелые эзофагиты наблюдались чаще, чем при классическом фракционировании (19 и 3% соответственно), хотя они и отмечались преимущественно после окончания лечения [21; 26].

Сох J.D. и соавт. у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в рандомизированном исследовании изучили эффективность режима фракционирования 1,2 Гр два раза в день с интервалом 6 ч при СОД–60 Гр, 64,5 Гр, 69,6 Гр, 74,4 Гр, 79 Гр. Наилучшие результаты получены при СОД 69,6 Гр: 1 год жили 58%, 3 года – 20% больных [12; 13].

Суммарная очаговая доза, необходимая для разрушения первичной опухоли, по данным различных авторов, колеблется от 50 до 80 Гр. Ее подводят за 5–8 нед. При этом, в связи с разной радиочувствительностью, следует учитывать гистологическое строение опухоли. При плоскоклеточном раке суммарная доза обычно составляет 60–65 Гр, при железистом – 70–80 Гр [13; 17; 18; 24; 30].

M. Saunders и S. Dische сообщили о 64% одногодичной и 32% двухлетней выживаемости больных IIIA и IIIB стадии немелкоклеточного рака легкого после 12-дневно-

го облучения в СОД 50,4 Гр в режиме 1,4 Гр три раза в день каждые 6 ч [23].

В кооперативных исследованиях МРНЦ РАМН, Северного государственного медицинского университета, Архангельского областного клинического онкологического диспансера, Калужского областного онкологического диспансера приняли участие 482 больных с I–IIIB стадий, не операбельных в связи с распространенностью опухолевого процесса или в связи с медицинскими противопоказаниями. Все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я – 149 человек (традиционное фракционирование – ТФ) – облучение в РОД 2 Гр в день, 5 дней в неделю, СОД 60–64 Гр; 2-я – 133 пациента (ускоренное фракционирование – УФ) – облучение двукратно в сутки в РОД 2,5 Гр, через день, СОД изозффективна 66–72 Гр; 3-я – 105 человек (ускоренное гиперфракционирование – УГФ) – уменьшение разовой дозы за фракцию при двукратном облучении в сутки в РОД 1,25 Гр, СОД изозффективна 67,5–72,5 Гр; 4-я – 95 больных (ускоренное гиперфракционирование с эскалацией дозы – УГФсЭ) – уменьшение дозы за фракцию при двукратном облучении в сутки до 1,3 Гр с последующим увеличением до 1,6 Гр, начиная с 4-й недели курса, СОД изозффективна 68 Гр. Во всех группах преобладал плоскоклеточный рак (79,1–87,9%). Число больных с I стадией варьировало в группах от 13,9 до 20,3%, большинство было в группе УГФсЭ (20,3%). В каждой группе более чем у 40% пациентов установлена III стадия рака легкого, наибольшее число таких больных (52%) было в группе УГФсЭ, меньше всего – при ТФ (41%). При сравнительном анализе 5-летняя общая выживаемость составила: ТФ – 9,7%; УФ – 13%; УГФ – 19%; УГФсЭ – 19%. Различия между 2 последними и первой группой статистически достоверны. При расчете отношения шансов традиционного и ускоренного гиперфракционирования ОР равно 0,46, 95%-й доверительный интервал – 0,22–0,98 Р (односторонний критерий Фишера) – 0,039. При расчете отношения шансов традиционного и ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы ОР равно 0,46, 95%-й доверительный интервал – 0,21–1,0 Р (односторонний критерий Фишера) – 0,046. Оценку лучевых повреждений через 1–1,5 года проводили в соответствии с классификацией, используемой в межцентровых исследованиях, проводимых RTOG и EORTC. При изучении изменений в легком, пищеводе, перикарде, коже установлено, что самыми частыми были лучевые повреждения легкого и пищевода. Больше всего поврежде-

ний, соответствующих III степени, выявлено при ускоренном фракционировании (12,4 и 10,2% соответственно), меньше всего (5 и 4%) – при традиционном фракционировании. Лучевые повреждения перикарда и кожи III степени также наиболее часто встречались при ускоренном фракционировании (2,1 и 4,2% соответственно), тогда как при других режимах фракционирования дозы ионизирующего излучения не превышали 0,8 и 2,4% соответственно. Лучевые повреждения III степени в отличие от повреждений I–II степени ухудшали качество жизни пациентов и требовали длительного поддерживающего лечения [3; 5; 6; 7; 8; 9; 25; 27; 28].

Таким образом, можно заключить, что нетрадиционное фракционирование дозы позволяет одновременно альтернативно влиять на степень лучевого повреждения опухоли и нормальных тканей, что влечет за собой улучшение показателей лучевого лечения [4; 11; 16; 19; 20; 29].

#### Список литературы

1. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого / А.В. Бойко, А.В. Черниченко и др. // Практическая онкология. – 2000. – №3. – С. 24–28.
2. Внутриволокнистая лучевая терапия злокачественных опухолей трахеи и бронхов / А.В. Бойко, А.В. Черниченко, И.А. Мещерякова и др. // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 1. – С. 30–33.
3. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого: что изменилось за последние 30 лет? // Современная онкология. – 2007. – Т. 9. – С. 34–36.
4. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 1 – С. 48–55.
5. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы / А.Г. Золотков, Ю.С. Мардынский и др. // Радиология практика. – 2008. – № 3. – С. 16–20.
6. Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Кудрявцев Д.В. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – С. 499–504.
7. Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К. Энциклопедия клинической онкологии / под ред. М.И. Давыдова. – М., 2004. – С. 181–193.
8. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство / под ред. рабочей группы ВОЗ. – М., 2000. – С. 101–114.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2004 году. – М., 2005.
10. Alberti W., Bauer P.C., Bush M. et al The management of recurrent or obstructive lung cancer with the Essen afterloading technique and the NeodymiumSYAG laser //Tumor Diagnost. Ther. – 1986. –Vol. 7. – P. 22–25.
11. Budhina M, Skrk J, Smid L, et al: Tumor cell repopulating in the rest interval of split-course radiation treatment. – Stralenterapie, 1980.
12. Cox J.D. Interruptions of high dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with inresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from Radiotherapy Oncology Group (RTOG) trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol. 27. – P. 493–498.

13. Cox J., Azarnia N., Byhardt R. et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy. Possible survival benefit with dose i69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III nonSmall cell lung carcinoma: Report of Radiation Therapy Oncology Group 83–11 // J. Clin. Oncol. – 1990. – Vol. 8. – P. 1543–1555.
14. Hayakawa K., Mitsuhashi N., Furuta M. et al. HighSdose radiation therapy for inoperable nonSmall cell lung cancer without mediastinal involvement (clinical stage N0, N1) // Strahlenther. Onkol. – 1996. – Vol. 172(9). –P. 489–495.
15. Haffty B., Goldberg N., Gerstley J. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable nonSmall cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1988. – Vol. 15. – P. 69–73.
16. Fu XL, Jiang GL, Wang LJ, Qian H, Fu S, Yie M, Kong FM, Zhao S, He SQ, Liu TF Hyperfractionated accelerated radiation therapy for non-small cell lung cancer: clinical phase I/II trial // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1997. – №39(3). – P. 545–52
17. King SC, Acker JC, Kussin PS, et al. High-dose hyperfractionated accelerated radiotherapy using a concurrent boost for the treatment of nonsmall cell lung cancer: unusual toxicity and promising early results // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1996. – №36. – P. 593–599.
18. Kohek P.H., Pakish B., Glanzer H. Intraluminal irradiation in the treatment of malignant airway obstruction // Europ. J. Oncol. – 1994. – Vol. 20(6). – P. 674–680.
19. Macha H.M., Wahlers B., Reichle C. et al Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: Ten years experience with IridiumS192 highSdose radiation brachytherapy afterloading technigue in 365 patients // Lung. – 1995. – Vol. 173. – P. 271–280.
20. Maciejewski B, Withers H, Taylor J, et al: Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulating // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1987. – №13. – P. 41.
21. Million RR, Zimmerman RC: Evaluation of University of Florida split-course technique for various head and neck squamous cell carcinomas // Cancer. – 1975. – №35. – P. 1533.
22. Peters LJ, Ang KK, Thames HD: Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer: A critical comparison of different strategies // Acta Oncol. – 1988. – №27. – P. 185.
23. Rosenthal S., Curran W.J., Herbert S. et al. Clinical stage II nonSmall cell lung cancer treated with radiation therapy alone: The significance of clinically staged ipsilateral hilar adenopathy (N 1 disease) // Cancer (Philad.). – 1992. – Vol. 70. –P. 2410–2417.
24. Saunders MI, Dische S, Barrett A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. CHART Steering Committee // Lancet. – 1997. – №350. – P. 161–165.
25. Schray M.F., McDougall J.C., Martinez A. et al Management of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy // Chest. – 1988. – Vol. 93. – P. 264–264.
26. Vassiliou V., Kardamakis D. Past and present: has radiotherapy increased survival of lung cancer patients in the last 50 years? // Lung cancer current, diagnosis and treatment. – Greece, 2007. – P. 210–218.
27. Нетрадиционное фракционирование дозы / А.В. Бойко, А.В. Черниченко и др. // материалы 5-й Российской онкологической конференции. – М., 2001.
28. Сидоренко Ю.С. Пути улучшения результатов лечения больных онкологическими болезнями // Снижение смертности – стратегическое направление демографической политики: сборник материалов XII (80) сессии Общего собрания Российской академии медицинских наук. – М., 2007. – С. 20–27.

29. Щепин О.П., Белов В.Б., Щепин В.О. Состояние и динамика смертности населения Российской Федерации // Снижение смертности – стратегическое направление демографической политики: сборник материалов XII (80) сессии общего собрания Российской академии медицинских наук. – М., 2007. – С. 7–14.

30. Бойко А.В., Трахтенберг А.Х. Лучевой и хирургический методы в комплексной терапии больных с локализованной формой мелкоклеточного рака легкого // Рак легкого. – М., 1992. – С. 141–150.

31. Дарьялова С.Л. Гипербарическая оксигенация в лучевом лечении больных злокачественными опухолями // Гипербарическая оксигенация. – М., 1986.

32. Hilaris B.S. Brachytherapy in Lung Cancer // Chest. – 1986. – Vol. 89, 4. – 349 p.

33. Мещерякова И.А. Внутриполостная лучевая терапия в лечении злокачественных опухолей трахеи и бронхов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 25 с.

---

**Рецензенты:**

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии ГОУ ВПО УГМА-ДО, г. Челябинск;

Зотов П.Б., д.м.н., зав. отделением паллиативной помощи ГЛПУ ТО «Тюменский областной онкологический диспансер», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 04.03.2011.