

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.24-006.6-085.849.1-036.8

## УСКОРЕННОЕ ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЕ С НЕРАВНОМЕРНЫМ ДРОБЛЕНИЕМ ДНЕВНОЙ ДОЗЫ ПРИ ЛУЧЕВОМ И ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

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

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск  
249036, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4,  
e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru*

Представлена сравнительная оценка химиолучевого лечения в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы с последовательной и одновременной химиотерапией у 187 больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого ПА–ПНВ стадий. Пациенты были разделены на три группы. В первой (контрольной) группе – 75 пациентов, лучевая терапия проводилась в режиме традиционного фракционирования с последовательными 2–4 циклами химиотерапии по схеме цисплатин + этопозид. Во второй (промежуточной) группе – 66 пациентов, лучевая терапия проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр до СОД 60–70 Гр с последовательными 2–4 циклами химиотерапии по схеме цисплатин + этопозид. В третьей (основной) группе – 46 пациентов, лучевая терапия проводилась в аналогичном режиме ускоренного гиперфракционирования, но с одновременными 2 циклами химиотерапии по схеме цисплатин + этопозид. Частота полного и частичного ответа в контрольной группе составила 60,0 %, в промежуточной группе – 89,4 %, в основной группе – 76,0 %. Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в контрольной, промежуточной и основной группах равнялись 6,6 %, 10,5 %, 21,4 % и 2,5 %, 10,1 %, 16,4 % соответственно.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, ускоренное гиперфракционирование.

### ACCELERATED HYPERFRACTIONATED WITH UNEVEN CRUSHING DAILY DOSE WITH CHEMORADIATION TREATMENT OF INOPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER.

D.V. Gogolin, I.A. Gulidov, Ju.S. Mardynskij, I.N. Ivanova, Ju.A. Ragulin, L.V. Kursova  
*MRRC of the Russian Ministry of Health, Obninsk  
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,  
e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru*

This study presents the results of chemoradiation treatment with accelerated hyperfractionated regime with uneven crushing daily dose in patients with unresectable non-small cell lung cancer. The study included 187 patients with confirmed diagnosis of non-small cell lung cancer. Patients were divided into three groups: the first (control) group included 75 patients who underwent radiotherapy in conventional fractionation regimen (60–66 Gy in 30–33 daily fractions) with sequential 2–4 cycles of chemotherapy of cisplatin + etoposide. In the second (intermediate group) included 66 patients who underwent radiation therapy to hyperfractionated accelerated regimen (1 Gy and 1.5 Gy b.i.d. in 48–56 fractions) with sequential 2–4 cycles of chemotherapy of cisplatin + etoposide. In the third (main) group consisted of 46 patients who underwent radiation therapy to hyperfractionated accelerated regimen (1 Gy and 1.5 Gy b.i.d. in 48–56 fractions) with simultaneous 2 cycles of cisplatin + etoposide. Complete and partial response rate was 60.0 % in the control group, 89.4 % in the intermediate group and 76.0 % in the study group. Five-year overall and disease-free survival rates were in control, intermediate and main groups, 6.6 %, 10.5 %, 21.4 % and 2.5 %, 10.1 %, 16.4 %, respectively.

**Key words:** non-small cell lung cancer, accelerated hyperfractionation.

Одной из актуальных проблем клинической онкологии является лечение злокачественных опухолей бронхов и лёгкого. Известно, что злокачественные

опухоли лёгких занимают устойчивое первое место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире. По данным GLOBOCAN (2012 г.),

в мире ежегодно регистрируется около 1,8 млн новых случаев рака лёгкого и при этом смертность составляет более 1 млн человек. В России показатели заболеваемости и смертности также являются неудовлетворительными. Показатель заболеваемости раком лёгкого в 2013 г. составил 88,7 на 100 000 населения, летальность в течение года с момента установления диагноза в 2013 г. равнялась 51,8 % [4].

Единственным радикальным методом лечения рака лёгкого является хирургическое вмешательство, но в связи с тем, что на момент постановки диагноза около 70 % больных имеют III–IV стадию заболевания [3], у значительной части из них выполнить радикальную операцию невозможно, и лечение вынужденно носит консервативный характер. В крупных рандомизированных исследованиях была доказана эффективность платинсодержащих схем химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [6, 8, 13]. При сравнительном анализе последовательного и одновременного химиолучевого лечения было установлено, что одновременное назначение облучения и химиотерапии улучшает результаты лечения у больных НМРЛ [7, 9]. Применение режима ускоренного гиперфракционирования у больных раком лёгкого позволяет улучшить как непосредственные, так и отдалённые результаты лечения [10–12].

### Материал и методы

В исследование были включены 187 больных с верифицированным диагнозом немелкоклеточный рак лёгкого, которые получали лечение с 2005 по 2012 г. в ФГБУ МРНЦ Минздрава РФ на базе отделения дистанционной лучевой терапии и отделения хирургического и лучевого лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы. Критериями включения являлись следующие параметры: морфологически верифицированный немелкоклеточный рак легкого, ПА–ПВ стадия заболевания, статус по шкале Карновского не менее 60 %, наличие противопоказаний к оперативному вмешательству (опухоль неоперабельная по распространенности, сопутствующие заболевания, отказ больного от операции). Наиболее частым морфологическим вариантом был плоскоклеточный рак, который диагностирован в 157 (83,9 %) случаях. В большинстве наблюдений (78,1 %) был диагностирован НМРЛ IIIA–IIIB

стадии, в остальных случаях (21,9 %) – ПА–ПВ стадии. Все пациенты были разделены на три группы, которые были сопоставимы по основным демографическим, морфологическим и клинико-анатомическим признакам.

В первую (контрольную) группу вошли 75 больных, лучевую терапию которым проводили в традиционном режиме фракционирования дозы (РОД 2 Гр, подводимая ежедневно, кроме выходных, до СОД 60–66 Гр). После окончания лучевой терапии все пациенты получали 2–4 цикла химиотерапии по схеме цисплатин в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> + этопозид в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>.

Во вторую (промежуточную) группу вошли 66 пациентов, лучевая терапия которым проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр с интервалом между ними 5–6 ч, подводимых ежедневно, кроме выходных, до суммарной очаговой дозы 60–70 Гр. После окончания лучевой терапии все пациенты получали 2–4 цикла химиотерапии по схеме цисплатин в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> + этопозид в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>.

Третью (основную) группу составили 46 пациентов, получивших лучевую терапию в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр с интервалом между ними 5–6 ч, подводимых ежедневно, кроме выходных, до СОД 60–70 Гр с двумя одновременными циклами химиотерапии по схеме цисплатин (80 мг/м<sup>2</sup> в 1, 29 дни) и этопозид (100 мг/м<sup>2</sup> в 1–3, 29–31 дни) и 2–4 консолидирующими циклами по аналогичной схеме.

### Результаты и обсуждение

При анализе непосредственных результатов лечения (табл. 1) выявлено, что частота случаев полной регрессии опухоли была примерно одинаковой по всем группам ( $p=0,78$ ), частота частичных регрессий была выше в группах, где лучевая терапия проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования ( $p=0,001$ ). Суммарный выраженный эффект лечения (полная + частичная регрессия опухоли) был выше в группах, в которых применялось ускоренное гиперфракционирование. Этот показатель составил 89,4 % – в промежуточной ( $p=0,0001$ ) и 76,0 % – в основной ( $p=0,06$ ) группах, тогда как в контрольной группе он равнялся 60,0 %. Частота случаев стабилизации опухоли была выше

Таблица 1

**Частота регрессии опухоли через 1 мес. после проведенного лечения в группах**

Группа больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
Контрольная (n=75)	4 (5,4 %)	41 (54,6 %)	19 (25,3 %)	11 (14,7 %)
Промежуточная (n=66)	4 (6,0 %)	55 (83,4 %)	5 (7,6 %)	2 (3,0 %)
Основная (n=46)	3 (6,5 %)	32 (69,5 %)	8 (17,5 %)	3 (6,5 %)

Таблица 2

**Показатели общей выживаемости в сравниваемых группах**

Группа больных	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Контрольная (n=75)	76,5 ± 9,8 %	46,5 ± 11,7 %	27,7 ± 11,6 %	17,1 ± 10,9 %	6,6 ± 8,4 %
Промежуточная (n=66)	69,1 ± 10,9 %	46,4 ± 11,9 %	29,7 ± 12,1 %	18,4 ± 12,3 %	10,5 ± 12,4 %
Основная (n=46)	79,8 ± 10,2 %	58,1 ± 11,9 %	48,3 ± 13,7 %	25,7 ± 16,0 %	21,4 ± 17,4 %

в контрольной группе, по сравнению с аналогичными показателями в промежуточной ( $p=0,005$ ) и основной ( $p=0,3$ ) группах. Прогрессирование также чаще наблюдалось в контрольной группе, но при сравнении данного показателя с другими группам статистически значимых различий выявлено не было.

Анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости выявил различные результаты лечения в сравниваемых группах (табл. 2, 3). В течение

двух лет после окончания лечения показатели общей выживаемости у всех больных находятся примерно на одном уровне. В период от двух до трех лет наблюдения прослеживается тенденция к увеличению показателей в группах, где использовался режим ускоренного гиперфракционирования. При сравнении показателей общей выживаемости у больных контрольной и основной групп были получены статистически значимые различия (рис. 1). Таким образом, одновременная химиолучевая

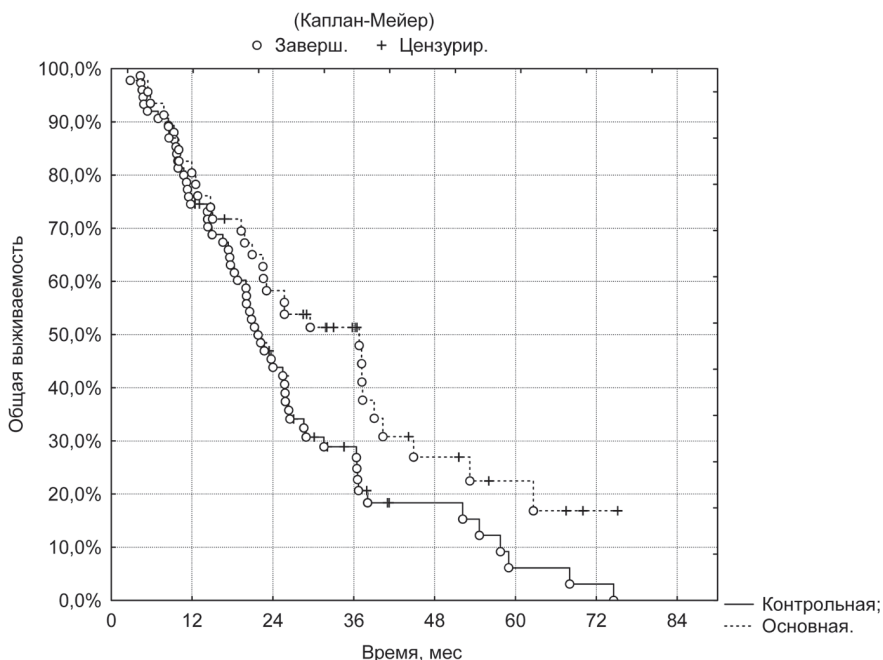


Рис. 1. Сравнение показателей общей выживаемости у больных контрольной и основной групп (log-rank test,  $p=0,03$ )

Таблица 3

**Показатели безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах**

Группа больных	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Контрольная (n=75)	70,9 ± 10,2 %	37,6 ± 10,9 %	16,9 ± 9,0 %	12,4 ± 8,4 %	2,5 ± 4,7 %
Промежуточная (n=66)	62,4 ± 11,5 %	38,3 ± 11,7 %	28,3 ± 10,9 %	15,9 ± 9,4 %	10,1 ± 8,6 %
Основная (n=46)	65,0 ± 13,7 %	40,5 ± 14,1 %	30,9 ± 13,5 %	20,7 ± 13,1 %	16,4 ± 12,7 %

Таблица 4

**Частота и степень тяжести острых лучевых и гематологических осложнений в сравниваемых группах**

Группа больных	Эзофагит II–III ст.	Пневмония II–III ст.	Лейкопения II–III ст.	Тромбоцитопения II–III ст.	Анемия II–III ст.
Контрольная (n=75)	24 (29,2 %)	10 (13,3 %)	–	–	–
Промежуточная (n=66)	21 (31,8 %)	7 (10,6 %)	–	–	–
Основная (n=46)	15 (32,6 %)	10 (21,7 %)	17 (36,9 %)	9 (19,5 %)	10 (21,7 %)

терапия с использованием режима ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы статистически значимо повышает показатели общей выживаемости ( $p=0,03$ ) по сравнению с лучевой терапией, проводимой в традиционном режиме с последовательным назначением химиотерапии.

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости по всем группам статистически значимых различий установлено не было. Однако наблюдается тенденция к увеличению данного показателя в период наблюдения от двух до пяти лет в группах, где лучевая терапия проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования и одновременного химиолучевого лечения (табл. 3).

Переносимость лечения оценивали по частоте и степени тяжести ранних и поздних лучевых и гематологических осложнений (табл. 4). Для оценки степени тяжести осложнений использовали шкалу RTOG. Частота развития острого лучевого эзофагита была примерно одинаковой во всех группах и составила около 30 %. Частота развития лучевого пневмонита была выше в основной группе, где проводилась одновременная химиолучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования, что можно объяснить радиосенсибилизирующим действием химиопрепаратов на лёгочную ткань. Острые гематологические реакции были диагностированы в процессе химиолучевого лечения только в основной группе. Наиболее частым осложнением была лейкопения, которая была диагностирована у

17 (36,9 %) пациентов, у 10 (21,7 %) – наблюдалась анемия, у 9 (19,5 %) больных – тромбоцитопения. Все гематологические осложнения были купированы при назначении консервативной терапии и не приводили к прерыванию курса лучевой терапии.

Наиболее перспективным направлением в консервативном лечении больных местнораспространенным неоперабельным НМРЛ является комбинирование лучевых и химиотерапевтических методов. В связи с тем, что традиционные курсы лучевой терапии не позволяют добиться удовлетворительных результатов, становится обоснованным поиск нетрадиционных режимов фракционирования в лечении этой категории больных [5, 10]. Режим ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр с перерывом между ними 5–6 ч до СОД 60–70 Гр имеет радиобиологические преимущества по сравнению с традиционным режимом. Благодаря повышению дневной дозы снижается интенсивность ускоренной репопуляции клеток опухоли и сокращаются сроки лечения. Подведение двух фракций в день с перерывом между ними 5–6 ч снижает лучевую нагрузку на здоровые ткани за счёт восстановления сублетальных повреждений клеток [1, 2].

**Заключение**

Проведение двух циклов химиотерапии по схеме цисплатин + этопозид одновременно с радикальным курсом лучевой терапии в режиме ускорен-

ного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр удовлетворительно переносится больными и позволяет улучшить отдалённые результаты лечения неоперабельного рака лёгкого по сравнению с традиционным режимом и последовательным назначением химиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А.А., Ильин А.В. Роль фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей // Вопросы онкологии. 2005. № 6. С. 647–655.
2. Акимов А.А., Ильин А.В. Ускоренное гиперфракционирование: радиобиологическое обоснование и клинические проблемы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2004. Т. 49 (2). С. 40–50.
3. Бычков М.Б. Роль химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) // Материалы IV ежегодной Российской онкологической конференции. М., 2000. С. 10–13.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (Заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. 250 с.
5. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Иванова И.Н., Курсова Л.В., Золотков А.Г., Кудрявцев Д.В., Рагулин Ю.А., Гоголин Д.В. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 2. С. 11–14.
6. Belani C.P., Wang W., Johnson D., Wagner H., Schiller J., Veeder M., Mehta M. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (16). P. 3760–2767.
7. Belderbos J., Uitterhoeve L., van Zandwijk N., Belderbos H., Rodriguez P., van de Vaart P., Price A., van Walree N., Legrand C., Dussenne S., Bartelink H., Giaccone G., Koning C. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973) // Eur. J. Cancer. 2007. Vol. 43 (1). P. 114–121.
8. Curran W.J., Scott C., Langer R. Phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410 // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000. Abstr. 1891.
9. D'Addario G., Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19, Suppl. 2. ii. 39–40. doi: 10.1093/annonc/mdn081.
10. Jeremic B., Milicic B. From conventionally fractionated radiation therapy to hyperfractionated radiation therapy alone and with concurrent chemotherapy in patients with earlystage non-small cell lung cancer // Cancer. 2008. Vol. 112 (4). P. 876–884. doi: 10.1002/cncr.23240.
11. Jeremic B., Milicic B., Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 patients // Cancer. 2011. Vol. 117 (13). P. 2995–3003. doi: 10.1002/cncr.25910.
12. Jeremic B., Milicic B., Milisavljevic S. Concurrent hyperfractionated radiation therapy and chemotherapy in locally advanced (Stage III) non-small-cell lung cancer: single institution experience with 600 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 82 (3). P. 1157–1163. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.016.
13. Kim M.K., Kim S.W., Choi E.K., Sohn H.J., Lee D.H., Suh Cheolwon, Lee J.S., Yang H.J., Hong J.S., Kim W.S. Induction chemotherapy

followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 2. Issue 8. p. S308. doi: 10.1097/01.JTO.0000283090.56099.

Поступила 26.09.14

## REFERENCES

1. Akimov A.A., Il'in A.V. Role of dose fractionation to increase the efficiency of radiation therapy // Voprosy onkologii. 2005. № 6. P. 647–655. [in Russian]
2. Akimov A.A., Il'in A.V. Accelerated hyper fractionation: radiobiological justification and clinical issues // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 2004. Vol. 49 (2). P. 40–50. [in Russian]
3. Bychkov M.B. Role of chemotherapy in treatment of non-small cell lung cancer // Materialy IV ezhegodnoj Rossijskoj onkologicheskoi konferencii. M., 2000. S. 10–13. [in Russian]
4. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (Заболеваемость и смертность). М., 2015. 250 p. [in Russian]
5. Mardynskij Ju.S., Gulidov I.A., Ivanova I.N., Kursova L.V., Zolotkov A.G., Kudrjavcev D.V., Ragulin Ju.A., Gogolin D.V. Results of continuous hyperfractionated radiotherapy in treatment of non-small cell lung cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 2. P. 11–14. [in Russian]
6. Belani C.P., Wang W., Johnson D., Wagner H., Schiller J., Veeder M., Mehta M. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (16). P. 3760–2767.
7. Belderbos J., Uitterhoeve L., van Zandwijk N., Belderbos H., Rodriguez P., van de Vaart P., Price A., van Walree N., Legrand C., Dussenne S., Bartelink H., Giaccone G., Koning C. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973) // Eur. J. Cancer. 2007. Vol. 43 (1). P. 114–121.
8. Curran W.J., Scott C., Langer R. Phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410 // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000. Abstr. 1891.
9. D'Addario G., Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19, Suppl. 2. ii. 39–40. doi: 10.1093/annonc/mdn081.
10. Jeremic B., Milicic B. From conventionally fractionated radiation therapy to hyperfractionated radiation therapy alone and with concurrent chemotherapy in patients with earlystage non-small cell lung cancer // Cancer. 2008. Vol. 112 (4). P. 876–884. doi: 10.1002/cncr.23240.
11. Jeremic B., Milicic B., Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 patients // Cancer. 2011. Vol. 117 (13). P. 2995–3003. doi: 10.1002/cncr.25910.
12. Jeremic B., Milicic B., Milisavljevic S. Concurrent hyperfractionated radiation therapy and chemotherapy in locally advanced (Stage III) non-small-cell lung cancer: single institution experience with 600 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 82 (3). P. 1157–1163. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.016.
13. Kim M.K., Kim S.W., Choi E.K., Sohn H.J., Lee D.H., Suh Cheolwon, Lee J.S., Yang H.J., Hong J.S., Kim W.S. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 2. Issue 8. p. S308. doi: 10.1097/01.JTO.0000283090.56099.