

длительный (более 2–3 суток) парез кишечника, в отличие от обычных циторедуктивных операций. Дополнительными факторами, влияющими на темп восстановления функции кишечника, были также объем операции и особенно обширная перитонеумэктомия. Во всех случаях явления пареза были разрешены консервативной терапией.

Методика интраоперационной гипертермической химиоперфузии не рассматривается как альтернатива системной химиотерапии, отказ от проведения которой может быть обоснован только резистентностью опухоли к современным цитостатикам. Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний и противопоказаний, а также оценки непосредственных и отдаленных результатов использования

интраоперационной гипертермической химиоперфузии.

Таким образом, интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия является безопасной и может выполняться у больных с канцероматозом брюшной полости в сочетании с циторедуктивным хирургическим вмешательством.

Методика ГИИХ не рассматривается как альтернатива системной химиотерапии, отказ от проведения которой может быть обоснован только резистентностью опухоли к современным цитостатикам.

Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний и противопоказаний, а также оценки непосредственных и отдаленных результатов использования ГИИХ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. — 235 с. ; ил.
2. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных / В. М. Мерабишвили. — СПб.: Коста, 2013. — Вып. II, часть II. — 408 с.
3. Беляев А. М. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей / А. М. Беляев, С. Ф. Багненко, Н. В. Рухляда. — СПб.: ЭЛБИ, 2007. — 238 с.
4. Sugarbaker P. H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery / P. H. Sugarbaker. — Washington, 1998. — 59 p.

Резюме. Канцероматоз очеревини є однією з найважливіших проблем сучасної онкології. Середня тривалість життя хворих на канцероматоз не перевищує 6 місяців. Одним із можливих методів лікування даної патології є гіпертермічна інтраопераційна інтраперитонеальна хіміоперфузія (ГІХ). У Челябінському обласному онкологічному диспансері проліковано 53 пацієнти з використанням цієї методики. Серйозних ускладнень не відмічено. Нині вивчаються близькі та віддалені результати лікування.

Ключові слова: канцероматоз очеревини, гіпертермічна інтраопераційна хіміоперфузія, безпека, ускладнення.

Summary. Peritoneal canceromatosis is one of the most important problems of contemporary oncology. Mean survival rate of patients with peritoneal canceromatosis doesn't exceed 6 months. One of the possible treatment methods in such cases is hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC). In Chelyabinsk Regional Oncological Centre 53 patients were treated with HIPEC. No major complications were observed. Short-term and long-term results are being studied.

Keywords: peritoneal canceromatosis, HIPEC, safety, complications.

Н. А. АРТЕМОВА, И. И. МИНАЙЛО, В. В. СИНАЙКО

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

FACTORS AFFECTING RADIOTHERAPY OUTCOMES IN SQUAMOUS-CELL LUNG CANCER PATIENTS

Анализ прогностических факторов при лучевой терапии (ЛТ) пациентов, страдающих неоперабельным плоскоклеточным раком легкого (РЛ), показывает, что определенную роль в исходе заболевания играет степень регрессии опухоли в результате лечения [1–3]. Повысить эффективность лечения

© Н. А. Артемова, И. И. Минайло, В. В. Синайко, 2015

можно путем использования нетрадиционных режимов фракционирования дозы, которые без каких-либо дополнительных воздействий позволяют существенно усилить повреждение опухоли и одновременно щадить окружающие здоровые органы и ткани [4].

Как показывают исследования, в целом неудовлетворительные результаты ЛТ плоскоклеточного

РЛ как классического, так и с применением нетрадиционных режимов фракционирования дозы лучевого воздействия могут быть связаны с недостаточной суммарной дозой, подведенной к опухолевому очагу [5]. Такая ситуация вполне объяснима, если учесть, что согласно радиобиологическим расчетам для мелкоклеточного РЛ размером меньше 3 см туморцидная доза составляет 70–75 Гр, больше 6 см — 80 Гр и более [6].

Целью работы было определение влияния отдельных факторов на результаты лечения таких пациентов.

Материалом исследования послужили данные о 746 пациентах с неоперабельным плоскоклеточным РЛ, которым проведена лучевая (химиолучевая) терапия в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александра. Лучевая терапия в традиционном режиме фракционирования дозы (контроль) применена у 301 пациента, разработанный метод ЛТ с поэтапной сменой режимов фракционирования (основная группа) — у 445. Пациенты получали ЛТ по расщепленному курсу в два этапа. В контрольной группе использована разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр на протяжении всего лечения, в основной — на I этапе РОД 4 Гр, на II этапе РОД 2 Гр. Суммарная очаговая доза за весь курс лечения в обеих группах была изоэквивалентна 64–66 Гр. Курсы полихимиотерапии проводились после завершения ЛТ и были идентичными в обеих группах, по количеству проведенных курсов группы значимо не различались.

Оценка эффективности лечения осуществлялась на основе анализа частоты и степени регрессии опухоли после ЛТ и отдаленных результатов лечения (общая и онкоспецифическая выживаемость).

Все включенные в исследование пациенты — мужчины, средний возраст — 58,8 года (от 38 до 70 лет) в контрольной группе и 58,2 года (от 34 до 80 лет) — в основной. Сравнение групп по четырем возрастным категориям показало, что по возрасту пациентов группы различаются статистически значимо ($p_{\chi^2} = 0,006$). В основной группе было больше больных в возрасте старше 60 лет ($p_{\chi^2} = 0,010$). В группе пациентов, получавших ЛТ методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы, была статистически значимо больше доля пациентов с распространенным опухолевым процессом ($p_{\chi^2} < 0,001$). III стадия установлена у 46,3 % пациентов основной и 18,3 % контрольной групп. Причем 13,9 % пациентов основной группы имели IIIВ стадию, в контроле не было пациентов с такой распространенностью процесса.

После проведения ЛТ непосредственный объективный эффект лечения был статистически значимо лучше в основной группе, чем у пациентов, получавших облучение в режиме обычного фракционирования дозы. Улучшение результатов отмечено как по критерию полного эффекта: с 10,0 (95 % ДИ 8,8–13,9) до 27,4 % (95 % ДИ 23,3–31,8) ($p_{\chi^2} < 0,001$), так и по количеству пациентов, у которых опухоль исчезла или уменьшилась более чем на 50 % (56,8 %, 95 % ДИ 52,1–61,5 % в основной и 45,5 %, 95 % ДИ 39,8–51,3 % в контрольной группе) ($p_{\chi^2} = 0,004$) (табл.).

Применение метода поэтапной смены режимов фракционирования дозы с использованием на I этапе режима укрупненного фракционирования не привело к увеличению частоты постлучевых осложнений со стороны пищевода и легочной ткани. Не отмечено различий между группами по показателям частоты развития пневмонитов у пациентов, получавших лучевое лечение в традиционном варианте (43,0 %, 95 % ДИ 37,2–48,7) и методом поэтапной смены режимов фракционирования (46,5 %, 95 % ДИ 41,8–51,3) ($p_{\chi^2} = 0,544$). Нет также различий по частоте развития постлучевых эзофагитов, которые зарегистрированы у 9,0 % (95 % ДИ 6,0–12,8) пациентов контрольной и 11,0 % (95 % ДИ 8,3–14,3) основной групп ($p_{\chi^2} = 0,435$).

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что, несмотря на статистически значимо большее количество пациентов с распространенным опухолевым процессом и более старшего возраста в основной группе, показатели выживаемости в этой группе были несколько лучше, чем в контрольной. Общая однолетняя выживаемость в контрольной группе — $54,0 \pm 3,0$ %, в основной группе — $56,1 \pm 2,4$ % ($p_z = 0,572$); двухлетняя соответственно — $20,0 \pm 3,0$ и $22,4 \pm 2,0$ % ($p_z = 0,434$); трехлетняя — $10,0 \pm 3,0$ и $14,3 \pm 1,7$ % ($p_z = 0,083$); пятилетняя — $5,0 \pm 2,0$ и $5,8 \pm 1,2$ % ($p_z = 0,638$).

Проведен анализ результатов лечения пациентов основной группы в зависимости от стадии опухолевого процесса, суммарной дозы лучевого воздействия, степени регрессии опухоли после лучевой терапии. При анализе результатов лечения у пациентов основной группы в зависимости от стадии опухолевого процесса получены статистически значимо лучшие результаты у больных с I + II стадиями рака легкого по сравнению с III стадией ($p_{\log\text{-rank}} = 0,033$). Один год пережили $60,3 \pm 3,2$ % пациентов с I + II стадиями и $54,6 \pm 3,5$ % с III стадией, 3 года соответственно $18,1 \pm 2,6$ и $13,5 \pm 2,6$ %, 5 лет — $10,2 \pm 2,1$ и $3,8 \pm 1,6$ % (рис. 1).

Таблица

Объективный эффект лечения в зависимости от метода лучевой терапии

Группа пациентов	Количество пациентов	Объективный эффект							
		полный		значительный		частичный		без эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контроль	301	30	10,0 ± 1,7	107	35,5 ± 2,8	107	35,5 ± 2,8	57	19,0 ± 2,3
Основная	445	122	27,4 ± 2,1	131	29,4 ± 2,2	124	27,9 ± 2,1	68	15,3 ± 1,7

Впечатляющие результаты получены при оценке показателей выживаемости в зависимости от степени регрессии опухоли после ЛТ. Отмечено статистически значимое улучшение показателей выживаемости у пациентов основной группы с полным эффектом, по сравнению с пациентами, у которых отмечен значительный эффект ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$), частичный ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) и отсутствие эффекта ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$).

Достаточно высокие показатели выживаемости получены при полной регрессии, тогда как при наличии оставшейся опухоли, независимо от степени регрессии, показатели выживаемости были значительно ниже. При этом 1 год пережили $86,4 \pm 3,2\%$ пациентов с полным эффектом, $54,2 \pm 4,5\%$ — со значительным эффектом, $48,8 \pm 4,5\%$ — с незначительным эффектом, $29,1 \pm 5,6\%$ — без эффекта, 3 года — соответственно $38,9 \pm 4,6\%$, $11,9 \pm 3,1\%$, $4,1 \pm 1,8\%$, $5,2 \pm 2,8\%$, 5 лет — $16,9 \pm 3,7\%$, $6,1 \pm 2,6\%$, $2,5 \pm 1,4\%$, 0% ($p_{\chi^2} < 0,001$). Следует отметить, что $5,9 \pm 2,7\%$ пациентов с полной регрессией опухоли пережили 10 лет, тогда как из пациентов, у которых после лечения сохранялась остаточная опухоль, независимо от ее размеров, до этого срока никто не дожил (рис. 2).

Оценка показателей выживаемости пациентов, получавших ЛТ методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы, в зависимости от стадии опухолевого процесса и степени регрессии опухоли после лечения показала, что только при полной регрессии опухоли независимо от стадии процесса удается получить относительно высокие показатели выживаемости ($p_{\chi^2} < 0,001$). Кроме того, нет статистически значимых различий в выживаемости пациентов с I + II и с III стадиями, если в результате проведенного лечения достигнут аналогичный непосредственный объективный эффект. Так, если опухоль исчезла, то 1 год пережили $86,4 \pm 4,2\%$ пациентов с I + II стадиями и $86,3 \pm 4,8\%$ с III стадией, 3 года — соответственно $40,2 \pm 6,1$ и $37,4 \pm 6,9\%$, 5 лет — соответственно $19,7 \pm 5,2$ и $13,3 \pm 5,2\%$ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,274$). Если опухоль уменьшилась более чем на 50 %, то 1 год пережили $58,5 \pm 6,4\%$ пациентов с I + II стадиями и $50,3 \pm 6,2\%$ с III стадией, 3 года — соответственно $19,1 \pm 5,3\%$ и $4,5 \pm 3,0\%$, 5 лет — соответственно $12,7 \pm 5,1$ и $0,0 \pm 1,4\%$ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,101$). Если опухоль уменьшилась менее чем на 50 %, то 1 год пережили $52,9 \pm 6,1\%$ пациентов с I + II стадиями и $43,7 \pm 6,7\%$ с III стадией, 3 года — соответственно $4,4 \pm 2,5$ и $3,7 \pm 2,7\%$, 5 лет — соответственно $4,4 \pm 2,5$ и $0,0 \pm 1,7\%$ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,203$). Если в результате лучевой терапии эффект не отмечен, то 1 год пережили $30,8 \pm 7,4\%$ пациентов с I + II стадиями и $26,6 \pm 8,5\%$ с III стадией, 3 года — соответственно $5,1 \pm 3,5$ и $5,7 \pm 5,1\%$, 5 лет не прожил ни один пациент ($p_{\log\text{-rank}} = 0,906$). Таким образом, проведенное исследование

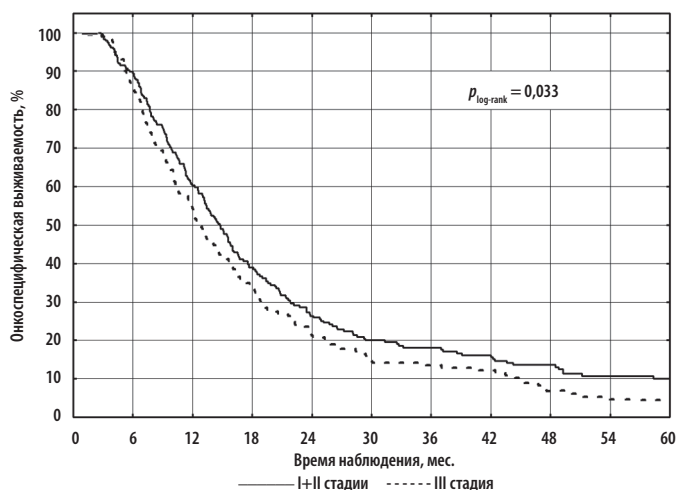


Рис. 1. Онкоспецифическая выживаемость пациентов основной группы в зависимости от стадии опухолевого процесса

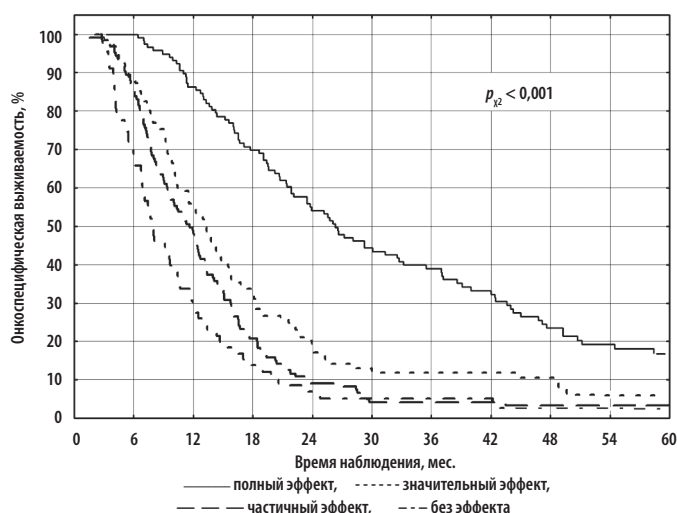


Рис. 2. Онкоспецифическая выживаемость пациентов основной группы в зависимости от степени регрессии опухоли

показало, что степень регрессии опухоли оказывает большее влияние, чем стадия опухолевого процесса на выживаемость пациентов с неоперабельным плоскоклеточным РЛ, получавших ЛТ методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы.

Проведены исследования по изучению влияния величины суммарной очаговой дозы ЛТ на результаты лечения пациентов с неоперабельным плоскоклеточным раком легкого.

У 41 пациента с плоскоклеточным раком легкого, у которых не была достигнута полная регрессия опухоли в результате основного курса лучевой терапии (в суммарной очаговой дозе 64–66 Гр), проведено дополнительное облучение в суммарной дозе 20–30 Гр. Таким образом, суммарная очаговая доза за весь курс лечения с учетом дополнительного облучения составила 80–86 Гр. Увеличение суммарной дозы ЛТ позволило у 51,2 % пациентов (95 % ДИ 35,1–67,1 %) достичь полной регрессии опухоли и увеличить выживаемость пациентов: однолетнюю с $44,3 \pm 3,0$ до $63,4 \pm 7,5\%$, трехлетнюю — с $6,5 \pm 1,6$ до $13,1 \pm 5,4\%$, пятилетнюю — с $2,8 \pm 1,2$ до $10,5 \pm 4,9\%$, ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) (рис. 3).

Вместе с тем, следует отметить, что увеличение суммарной дозы ЛТ до 80–86 Гр привело к повышению

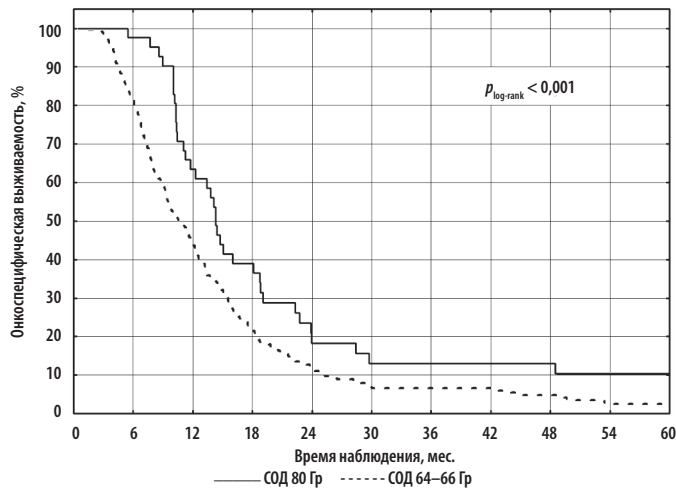


Рис. 3. Онкоспецифическая выживаемость пациентов в зависимости от суммарной очаговой дозы лучевой терапии

количества постлучевых пульмонитов на 29,2 %. Это указывает на то, что для разработки технологий лечения с использованием эскалации дозы ЛТ необходимо использовать современное радиотерапевтическое оборудование и высокотехнологичные методики, позволяющие расширить радиотерапевтический интервал за счет создания оптимального распределения дозы излучения в опухолевом очаге и окружающих здоровых органах и тканях.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что на результаты лечения неоперабельных пациентов, страдающих плоскоклеточным РЛ, при проведении им лучевой терапии оказывают влияние многие факторы, в том числе стадия заболевания, метод ЛТ, суммарная доза лучевого воздействия и степень регрессии опухоли в результате лечения.

Разработанный метод поэтапной смены режимов фракционирования дозы с использованием на I этапе лечения РОД 4 Гр, а на II — РОД 2 Гр эффективно заменяет

классический режим фракционирования у больных раком легкого. Метод позволил в группе, включающей статистически значимо большее число пациентов в возрасте старше 60 лет ($p_{\chi^2} = 0,010$) и с более распространенным опухолевым процессом ($p_{\chi^2} < 0,001$), увеличить частоту полного объективного эффекта с 10,0 % (95 % ДИ 8,8–13,9) до 27,4 % (95 % ДИ 23,3–31,8) ($p_{\chi^2} < 0,001$) без повышения частоты постлучевых осложнений со стороны пищевода и легочной ткани. Выживаемость пациентов этой более неблагоприятной в прогностическом отношении группы имела тенденцию к улучшению по сравнению с пациентами, получавшими ЛТ в традиционном варианте.

Основным условием получения относительно высоких показателей выживаемости пациентов с неоперабельным плоскоклеточным РЛ является достижение полной регрессии опухоли в результате лучевой терапии. Так, 1 год пережили $86,4 \pm 3,2$ % пациентов с полным эффектом, $54,2 \pm 4,5$ % — со значительным эффектом, $48,8 \pm 4,5$ % — с незначительным эффектом, $29,1 \pm 5,6$ % — без эффекта, 3 года — соответственно $38,9 \pm 4,6$ %, $11,9 \pm 3,1$ %, $4,1 \pm 1,8$ %, $5,2 \pm 2,8$ %, 5 лет — соответственно $16,9 \pm 3,7$ %, $6,1 \pm 2,6$ %, $2,5 \pm 1,4$ %, 0 % ($p_{\chi^2} < 0,001$), причем $5,9 \pm 2,7$ % пациентов с полной регрессией опухоли пережили 10 лет. При этом степень регрессии опухоли после ЛТ имела большее прогностическое значение, чем стадия заболевания. Повышение суммарной дозы лучевого воздействия выше стандартно применяемой позволяет увеличить частоту регрессии опухоли и повысить выживаемость пациентов, страдающих плоскоклеточным раком легкого.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лактионов К. К. и др. // *Практ. онкология*. — 2006. — № 3. — С. 145–153.
2. Немкова Е. В., Мус В. Ф. // *Вопр. онкологии*. — 2008. — № 1. — С. 78–81.
3. Willner J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52. — P. 382–289.
4. Акимов А. А., Ильин Н. В. // *Вопр. онкологии*. — 2005. — № 6. — С. 647–655.
5. Мардынский Ю. С., Золотков А. Г., Кудрявцев Д. В. // *Вопр. онкологии*. — 2006. — № 5. — С. 499–504.
6. Rubin P. *Principles of radiation oncology and cancer radiotherapy* // *Clinical Oncology*. — 8th ed. / P. Rubin, J. P. Williams ; ed. by P. Rubin. — Philadelphia : W. B. Saunders Company, 2001. — P. 99–125.

Резюме. Результати проведеного дослідження свідчать, що на виживаність хворих на плоскоклітинний рак під час променевої терапії (ПТ) впливає чимало факторів, зокрема, стадія захворювання, метод ПТ, сумарна доза променевої дії та ступінь регресії пухлини після лікування.

Ключові слова: рак легені, променева терапія, фактори прогнозу.

Summary. The results of the study demonstrate that the survival of squamous-cell lung cancer patients administered radiotherapy is affected by many factors including disease stage, radiotherapy technique, the total dose of radiation exposure and the extent of tumor response to the treatment.

Keywords: lung cancer, radiotherapy, prognostic factors.