

**Науково-практична конференція
«Актуальні питання променевого
і комбінованого лікування
онкозахворювань
і профілактика ускладнень»
21–22 травня 2012 р., Харків**

Матеріали конференції

**Scientific and practical conference
"Current issues of Radiation and Combined
Treatment of Cancer and Prevention
of Complications"**

May 21–22, 2012, Kharkiv

Proceedings of the Conference

Н.А. Артемова, И.И. Минайло

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь

Влияние стадии заболевания и степени регрессии опухоли на выживаемость больных неоперабельным эпидермоидным раком легкого

The influence of the stage of the disease and degree of the tumor regression at radiation therapy on survival of the patients with inoperable epidermoid lung cancer

Summary. Main prerequisite of relatively high quality parameters of survival at radiation therapy for epidermoid lung cancer is complete tumor regression. One-year oncospecific survival of patients with stages I+II at complete tumor regression makes $86.4 \pm 4.2\%$, with stage III — $86.3 \pm 4.8\%$; when complete effect was not achieved — $49.8 \pm 3.9\%$ and $43.5 \pm 4.1\%$, respectively. Three-year survival of the patients with stages I+II at complete regression makes $40.2 \pm 6.1\%$, with stage III — $37.4 \pm 6.9\%$; when complete effect was not achieved — $9.3 \pm 2.3\%$ and $4.5 \pm 1.9\%$, respectively. Five year survival of the patients with stages I+II at complete regression makes — $19.7 \pm 5.2\%$, with stage III — $13.3 \pm 5.2\%$; when complete effect was not achieved — $6.6 \pm 2.1\%$ and $0.0 \pm 0.6\%$, respectively.

Key words: lung cancer, radiation therapy, disease stage, tumor regression, survival.

Резюме. Основною умовою отримання відносно високих значень показників виживаності при променевої терапії хворих на епідермоїдний рак легені є досягнення повної регресії пухлини. Однорічна онкоспецифічна виживаність хворих з I + II стадіями при повній регресії становить $86,4 \pm 4,2\%$, з III стадією — $86,3 \pm 4,8\%$; при недосягненні повного ефекту — $49,8 \pm 3,9\%$ і $43,5 \pm 4,1\%$, відповідно. Трирічна виживаність пацієнтів з I + II стадіями при повній регресії — $40,2 \pm 6,1\%$, з III стадією — $37,4 \pm 6,9\%$; при недосягненні повного ефекту — $9,3 \pm 2,3\%$ і $4,5 \pm 1,9\%$, відповідно. П'ятирічна виживаність хворих з I + II стадіями при повній регресії — $19,7 \pm 5,2\%$, з III стадією — $13,3 \pm 5,2\%$; при недосягненні повного ефекту — $6,6 \pm 2,1\%$ та $0,0 \pm 0,6\%$, відповідно.

Ключові слова: рак легені, променева терапія, стадія захворювання, регресія пухлини, виживаність.

Ключевые слова: рак легкого, лучевая терапия, стадия заболевания, регрессия опухоли, выживаемость.

Если при хирургическом лечении рака легкого (РЛ) основным клиническим фактором прогноза является рас-

пространенность опухоли [1], то при лучевой терапии (ЛТ) наряду со стадией заболевания, гистологической структурой новообразования определенную роль в исходе заболевания играет степень регрессии опухоли в результате лечения [2–4]. По данным Т. Miyamoto et al., достижение полной клинической регрессии опухоли существенно влияет на выживаемость и фактически определяет ее при локальных стадиях немелкоклеточного РЛ [5].

Для оценки влияния стадии опухолевого процесса и степени регрессии опухоли после ЛТ на выживаемость больных проведен анализ результатов лечения 445 пациентов с эпидермоидным РЛ. В исследование включены только мужчины, средний возраст которых составил 58,2 года. Центральный РЛ диагностирован у 379 человек (85,2%). У 133 (29,9%) установлена IV стадия заболевания, у 106 (23,8%) — IVb, у 144 (32,4%) — IIIa и у 62 (13,9%) — IIIb.

Лучевая терапия проводилась методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы — на I этапе лечения РОД 4Гр, на II этапе — 2Гр, СОД 64–66Гр.

Проведен анализ непосредственного объективного эффекта после ЛТ и онкоспецифической выживаемости больных эпидермоидным РЛ в зависимости от стадии процесса и степени регрессии опухоли.

Статистический анализ данных выполнен в соответствии с современными требованиями к проведению медико-биологических исследований. Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывались значения поговой онкоспецифической выживаемости по методу Каплана–Мейера. Сравнение выживаемости в группах производилось с помощью log-rank теста для двух групп и критерия χ^2 для трех и более групп.

Для оценки непосредственного объективного эффекта использованы четыре градации: полный эффект (опухоль исчезла), значительный (опухоль уменьшилась более чем на 50%), частичный (опухоль уменьшилась менее чем на 50%), без эффекта (уменьшения опухоли не отмечено). Больных, у которых после лечения выявлено прогрессирующее, не было.

Проведение ЛТ методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы у больных эпидермоидным РЛ позволило получить полный непосредственный объективный эффект у 122 больных (27,4 ± 2,1%), значительный — у 131 (29,4 ± 2,2%), частичный — у 124 (27,9 ± 2,1%), без эффекта — у 68 (15,3 ± 1,7%).

При анализе выживаемости больных эпидермоидным РЛ в зависимости от стадии опухолевого процесса расчет значений показателей проводился для I + II стадий и III стадии. Получено, что 1 год пережили 60,3 ± 3,2% больных с I + II стадиями и 54,6 ± 3,5% с III стадией, 3 года соответственно 18,1 ± 2,6% и 13,5 ± 2,6%, 5 лет — 10,2 ± 2,1% и 3,8 ± 1,6% ($p_{\log\text{-rank}} = 0,033$) (таблица 1).

Таким образом, статистически значимо лучшие результаты выживаемости получены у больных с I + II стадиями эпидермоидного рака легкого по сравнению с III стадией.

Таблица 1

Онкоспецифическая выживаемость больных эпидермоидным раком легкого в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия	Количество больных	Выживаемость, %				
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Всего	445	57,7 ± 2,4	24,1 ± 2,1	16,1 ± 1,8	10,6 ± 1,6	7,3 ± 1,4
I + II	239	60,3 ± 3,2	26,4 ± 2,9	18,1 ± 2,6	13,6 ± 2,3	10,2 ± 2,1
III	206	54,6 ± 3,5	21,2 ± 3,0	13,5 ± 2,6	6,8 ± 2,0	3,8 ± 1,6

Примечание. Значимость различий выживаемости между больными с I + II стадиями и с III стадией: $p_{\log\text{-rank}} = 0,033$.

Таблица 2

Онкоспецифическая выживаемость больных в зависимости от степени регрессии опухоли после лучевой терапии

Степень регрессии	Количество больных	Выживаемость, %				
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Всего	445	57,7 ± 2,4	24,1 ± 2,1	16,1 ± 1,8	10,6 ± 1,6	7,3 ± 1,4
Полный эффект	122	86,4 ± 3,2	54,1 ± 4,6	38,9 ± 4,6	23,5 ± 4,1	16,9 ± 3,7
Значительный	131	54,2 ± 4,5	19,1 ± 3,7	11,9 ± 3,1	10,6 ± 3,1	6,1 ± 2,6
Частичный	124	48,8 ± 4,5	9,1 ± 2,6	4,1 ± 1,8	3,3 ± 1,6	2,5 ± 1,4
Без эффекта	68	29,1 ± 5,6	6,9 ± 3,2	5,2 ± 2,8	2,6 ± 2,6	–

Примечание. Значимость различий выживаемости между больными с разной степенью регрессии опухоли $p_{\chi^2} < 0,001$.

Таблица 3

Онкоспецифическая выживаемость больных в зависимости от стадии и степени регрессии опухоли после лучевой терапии

Группа	Количество больных	Выживаемость, %				
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Всего	445	57,7 ± 2,4	24,1 ± 2,1	16,1 ± 1,8	10,6 ± 1,6	7,3 ± 1,4
Полная регрессия	122	86,4 ± 3,2	54,1 ± 4,6	38,9 ± 4,6	23,5 ± 4,1	16,9 ± 3,7
Нет полной регрессии	323	46,8 ± 2,8	12,6 ± 1,9	7,2 ± 1,6	5,8 ± 1,4	3,7 ± 1,2
I + II стадии	239	60,3 ± 3,2	26,4 ± 2,9	18,1 ± 2,6	13,6 ± 2,3	10,2 ± 2,1
Полная регрессия	69	86,4 ± 4,2	57,2 ± 6,1	40,2 ± 6,1	27,1 ± 5,6	19,7 ± 5,2
Нет полной регрессии	170	49,8 ± 3,9	14,0 ± 2,7	9,3 ± 2,3	8,4 ± 2,3	6,6 ± 2,1
III стадия	206	54,6 ± 3,5	21,2 ± 3,0	13,5 ± 2,6	6,8 ± 2,0	3,8 ± 1,6
Полная регрессия	53	86,3 ± 4,8	50,1 ± 7,1	37,4 ± 6,9	18,7 ± 5,8	13,3 ± 5,2
Нет полной регрессии	153	43,5 ± 4,1	10,8 ± 2,7	4,5 ± 1,9	2,4 ± 1,5	0,0 ± 0,6

Примечание. Значимость различий выживаемости между больными с разной степенью регрессии опухоли $p_{\chi^2} < 0,001$.

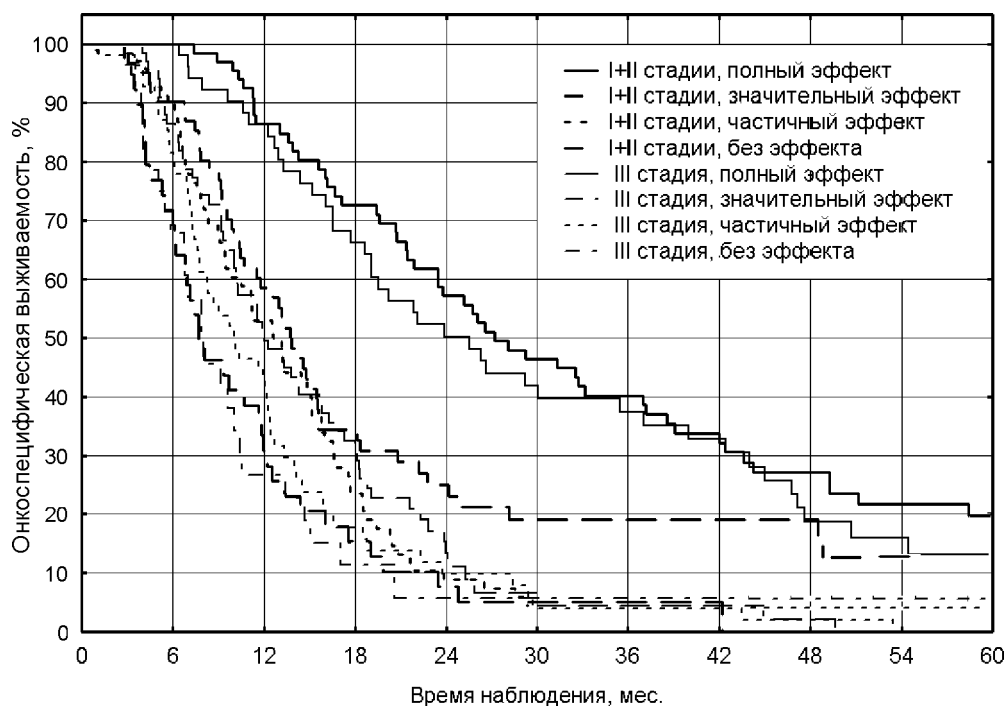


Рисунок 1. Онкоспецифическая выживаемость больных в зависимости от стадии и степени регрессии опухоли после ЛТ

Анализ выживаемости больных эпидермоидным РЛс различной степенью регрессии опухоли после ЛТ показал, что 1 год пережили $86,4 \pm 3,2\%$ больных 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% ($p_{\chi^2} < 0,001$) (таблица 2). Причем $5,9 \pm 2,7\%$ больных с полной регрессией опухоли пережили 10 лет, тогда как если у больных после лечения сохранялась остаточная опухоль, независимо от ее размеров, до этого срока никто из них не дожил.

Таким образом, получено статистически значимое улучшение уровней показателей выживаемости у пациентов с полным эффектом (опухоль исчезла), по сравнению с больными, у которых после ЛТ получен значительный эффект (уменьшилась более чем на 50%) ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$), частичный эффект ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) или эффект отсутствовал ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$). Величины показателей выживаемости больных с полной регрессией опухоли после ЛТ значительно превышали таковые у больных с наличием оставшейся опухоли, независимо от степени ее регрессии.

Поэтому при дальнейшем анализе рассчитывали показатели выживаемости в двух группах больных — с полной регрессией опухоли после ЛТ и с наличием остаточной опухоли. Получены результаты, свидетельствующие о том, что степень регрессии имеет большее прогностическое значение для выживаемости, чем стадия опухолевого процесса. Только при полной регрессии опухоли независимо от стадии процесса удается получить относительно высокие уровни показателей выживаемости ($p_{\chi^2} < 0,001$) (таблица 3).

При анализе выживаемости больных, получавших ЛТ методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы, в зависимости от стадии опухолевого процесса и степени регрессии опухоли после ЛТ выявлено, что показатели одно- и двухлетней выживаемости при полной регрессии выше на 40% , трехлетней — на 30% , пятилетней — на 10% , чем при наличии остаточной опухоли, независимо от стадии процесса ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$).

В то же время нет статистически значимых различий в выживаемости больных 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 $86,4 \pm 4,2\%$ больных 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 $58,5 \pm 6,4\%$ больных 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 $52,9 \pm 6,1\%$ больных 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 ЛТ эффекта не отмечено, то 1 год пережили $30,8 \pm 7,4\%$ больных 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 больной ($p_{\log\text{-rank}} = 0,906$) (рисунок 1).

Таким образом, проведенное исследование показало, что статистически значимо лучшие результаты выживаемости после ЛТ получены у больных эпидермоидным раком легкого с I + II стадиями по сравнению с III стадией ($p_{\log\text{-rank}} = 0,033$). 1 год пережили $60,3 \pm 3,2\%$ больных 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 $3,8 \pm 1,6\%$.

Однако только при полной регрессии опухоли независимо от стадии процесса удается получить относительно высокие значения показателей выживаемости. Однолетняя онкоспецифическая выживаемость больных с I + II стадиями при полной регрессии — $86,4 \pm 4,2\%$, с III стадией — $86,3 \pm 4,8\%$; при недостижении полного эффекта — $49,8 \pm 3,9$ и $43,5 \pm 4,1\%$ соответственно. Трехлетняя выживаемость больных с I + II стадиями при полной регрессии — $40,2 \pm 6,1\%$, с III стадией — $37,4 \pm 6,9\%$; при недостижении полного эффекта — $9,3 \pm 2,3$ и $4,5 \pm 1,9\%$ соответственно. Пятилетняя выживаемость больных с I + II стадиями при полной регрессии — $19,7 \pm 5,2\%$, с III стадией — $13,3 \pm 5,2\%$; при недостижении полного эффекта — $6,6 \pm 2,1$ и $0,0 \pm 0,6\%$ соответственно ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$).

Литература

1. Лактионов К.К. и др. // *Практ. онкол.* – 2006. – № 3. – С. 145–153.
2. Немкова Е.В., Мус В.Ф. // *Вопр. онкол.* – 2008. – № 1. – С. 78–81.
3. Вальков М.Ю. и др. // *Там же.* – 2003. – № 5. – С. 647–651.
4. Willner J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52. – P. 382–289.
5. Miyamoto T. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2003. – Vol. 66, № 2. – P. 127–140.

Н.В. Білозор, Н.А. Мітряєва,
В.П. Старенький, О.М. Тарасова,
Т.С. Бакай

*ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків*

Пухлинний маркер CYFRA 21-1 в оцінці ефективності променевого лікування місцевопоширених форм недрібноклітинного раку легени

Tumor marker CYFRA 21-1 in assessment of radiation treatment efficacy at local non-small-cell lung cancer

Summary. The results of radiation therapy (RT) at various fractionation modes with Etoposide and Cisplatin modification in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) are analyzed. The objective effect of accelerated RT was accompanied by statistically significant reduction of blood serum CYFRA 21-1 level (an index of proteolytic tumor degradation). It was established that the dynamics of blood serum CYFRA 21-1 expression coincided with the clinical findings and could be used for prognosis and monitoring of chemoradiation therapy efficacy in patients with NSCLC.

Key words: non-small-cell lung cancer, radiation therapy, accelerated fractionation modes, objective effect, CYFRA 21-1 expression.

Резюме. Проведен аналіз результатів лучової терапії (ЛТ) різними режимами фракціонування з модифікацією етопозидом і цисплатином больних немелкоклеточним раком легкого (НМРЛ). Об'єктивний ефект при використанні прискорених режимів ЛТ супроводжалося статистично достовірним зниженням рівня CYFRA 21-1 в сировотці крові, являючись показателем протеолітичної деградації пухлини. Установлено, що динаміка експресії CYFRA 21-1 в сировотці крові совпадає з клінічними результатами і може застосовуватися для прогнозу та моніторингу ефективності хіміолучевого лікування больних НМРЛ.