

Н. В. БЕЛОЗОР, В. П. СТАРЕНЬКИЙ, Е. Н. СУХИНА, В. В. КАРВАСАРСКАЯ

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

## ЛУЧЕВЫЕ ЭЗОФАГИТЫ ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДИКАХ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

### RADIAL ESOPHAGITISES AT DIFFERENT TECHNIQUES OF RADIATION THERAPY OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Рак легкого (РЛ) на протяжении многих лет остается одной из распространенных злокачественных опухолей в мире [1]. По данным Национального канцер-реестра Украины, на момент постановки диагноза 40,7 % больных уже имеют III стадию заболевания [2]. Наиболее часто встречающимся типом РЛ (80–85 % случаев) признан немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [3]. Неоперабельным больным с местно-распространенными формами НМРЛ в качестве локального метода лечения широко применяется лучевая терапия (ЛТ). Одним из основных критериев переносимости и эффективности проведенной ЛТ является степень выраженности лучевых реакций в нормальных органах и тканях, во многом определяющая качество жизни пациента. Наиболее часто осложнения ЛТ у больных НМРЛ развиваются со стороны пищевода, в частности это лучевые эзофагиты (ЛЭ) [4].

Согласно данным литературы, частота лучевых повреждений пищевода регистрируется в 13–86 %. В некоторых клиниках, ввиду отсутствия единых критериев и методов оценки, разброс показателей варьирует от 0 до 100 % случаев. Существенное значение для развития лучевых изменений имеет относительно высокая радиорезистентность НМРЛ, требующая подведения суммарных очаговых доз (СОД) до 70–100 Гр, превышающих толерантность органов грудной клетки. Лучевые эзофагиты являются основным лимитирующим фактором при увеличении СОД. Вероятность возникновения и степень выраженности лучевых повреждений пищевода зависят от параметров облучения: величины СОД, режима фракционирования, объема облучаемых тканей. Кроме того, частота и степень выраженности ранних лучевых повреждений возрастает при химиолучевом лечении [5–7].

Негативное влияние на развитие радиационной токсичности оказывают сопутствующие хронические заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет) [8–10].

Как никогда актуален поиск современных технологий ЛТ, оптимального выбора дозо-временных соотношений и химиопрепаратов, адекватной коррекции общего состояния пациента в процессе лечения с местным и системным терапевтическим воздействием, направленный на предупреждение лучевых осложнений. Поэтому целью исследования в рамках

научно-исследовательской работы «Сравнительный анализ алгоритмов топометрической подготовки и планирования конвенциональной и конформной лучевой терапии на линейных ускорителях» (шифр НИР НАМН.04.14) явилось изучение реакции слизистой пищевода при разных технологиях радиотерапии НМРЛ.

Для изучения ЛЭ отобрано 119 неоперабельных больных НМРЛ IIIA–IIIB стадии, которые на протяжении 2011–2014 гг. получили курс дистанционной ЛТ на гамма-терапевтических аппаратах (РОКУС-АМ, ТераТрон Elit-80) и линейном ускорителе (Clinac 600С) в ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины» и в Харьковском областном онкологическом клиническом центре. Все пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от типа аппарата дистанционной ЛТ, режима облучения и применяемого химиопрепарата.

Первая группа, состоящая из 31 пациента, ЛТ получала в режиме ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы (УГФсЭД) в сочетании с этопозидом на гамма-терапевтических аппаратах. Проводилась ЛТ по методике дробления дневной дозы на две фракции с интервалом между фракциями 5 часов, 10 фракций в неделю. Лучевое лечение осуществлялось в два этапа (после 36 Гр — запланированный недельный перерыв) до СОД, изотактивной 68–70 Гр. На I этапе РОД составила 1,2 Гр, на II этапе РОД увеличивалась до 1,6 Гр за фракцию. Методика включала внутривенные капельные инфузии этопозидом в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю на первом этапе облучения. Суммарно в среднем пациент получал 300 мг препарата.

Вторая группа — 31 больной, ЛТ была проведена на гамма-терапевтических аппаратах по методике 1-й группы (УГФсЭД), но в сочетании с цисплатином. Препарат вводился внутривенно капельно из расчета 30 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю на первом этапе облучения. Суммарно пациент получал 150 мг цисплатина.

Третья группа — 19 пациентов, которые получили ЛТ на линейном ускорителе по методике 1-й группы (УГФсЭД) с модификацией этопозидом.

Четвертая группа — 38 пациентов, получивших лучевую терапию на линейном ускорителе стандартным фракционированием (СФ) РОД 2 Гр до СОД 68–70 Гр за два этапа лечения. После подведения СОД 40 Гр был запланирован перерыв продолжительностью две недели.

В 1–2-й группах применялась конвенциональная ЛТ (2D-RT), в 3–4-й группах — топометрическая подготовка и планирование конформной ЛТ (3D-CRT).

Все группы были сопоставимы по возрасту и степени распространенности опухолевого процесса. Возрастной диапазон пациентов составил 43–78 лет, средний возраст —  $(62,5 \pm 8,8)$  лет, медиана — 63 года.

Распределение больных НМРЛ в зависимости от распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Распределение больных НМРЛ в группах в зависимости от степени местной распространенности опухоли**

Группа (n)	IIIА стадия (T <sub>1-3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>3-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> )		IIIВ стадия (T <sub>1-4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> )	
	абс.	%	абс.	%
1 (31)	22	71,0	9	29,0
2 (31)	22	71,0	9	29,0
3 (19)	15	78,9	4	21,1
4 (38)	29	76,3	9	23,7
Всего (119)	88	73,9	31	26,1

Как показано в табл. 1, достоверных различий между группами по степени распространенности процесса не выявлено ( $p = 0,89 > 0,05$ ).

Преимущественно во всех группах преобладал плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки (65,8–74,2 %), аденокарцинома диагностировалась значительно реже (16,1–26,3 %), крупноклеточный рак был выявлен только у 9 пациентов (3,2–10,5 %). Достоверные различия в частоте морфологических вариантов НМРЛ в исследуемых группах не отмечены ( $p = 0,87 > 0,05$ ). Анализ клинко-анатомической формы роста показал превалирование центрального рака, частота которого составила  $(67,2 \pm 4,3)$  % (80 из 119 больных).

Во всех группах у обследованных больных НМРЛ преобладала сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца диагностирована в 72,3 % случаев, гипертоническая болезнь имела место у 31,1 % больных. Неспецифические заболевания легких наблюдались в 20,2 % случаев, сахарный диабет — в 8,4 % случаев.

Общее состояние больных НМРЛ до начала ЛТ оценивалось по шкале Карновского и составляло 60–80 %. В таблице 2 отражено распределение пациентов в группах в зависимости от общего состояния.

Во всех исследуемых группах у большинства больных общее состояние, согласно шкале Карновского, оценивалось в 70 %. Статистически значимых отличий между группами не выявлено ( $p = 0,91 > 0,05$ ). Установлено, что степень потери массы тела варьировала в диапазоне 0–14 %, среднее значение — 4 %. Тяжесть острых ЛЭ оценивалась согласно классификации, разработанной радиотерапевтической онкологической группой (шкала RTOG) [11].

Таблица 2

**Распределение больных НМРЛ в группах в зависимости от общего состояния (по шкале Карновского)**

Группа (n)	Общее состояние больного по шкале Карновского, %					
	60		70		80	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (31)	6	19,4	21	67,7	4	12,9
2 (31)	5	16,1	19	61,3	7	22,6
3 (19)	4	21,1	10	52,6	5	26,3
4 (38)	7	18,4	22	57,9	9	23,7
Всего (119)	22	18,5	72	60,5	25	21,0

Статистический анализ и обработка данных проводились при помощи пакета программ Statistica V. 8.0. for Windows, IBM SPSS Statistics V. 19. программы обработки электронных таблиц Microsoft Excel 2003. Для представления количественных признаков полученных данных рассчитывалось среднее значение анализируемой величины и ошибка среднего. Качественные признаки оценивались путем расчета доли (%) и ошибки доли ( $m$  %) в процентном соотношении. Для проверки вероятности различий показателей между группами применялись непараметрические критерии: хи-квадрат ( $\chi^2$ ), точный критерий Фишера. Статистически значимыми различия групп считались при  $p < 0,05$ .

Все исследования проведены под контролем Комитета по медицинской этике ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины».

Клинические проявления ЛЭ (дисфагия, боль) отмечались после подведения СОД 30–40 Гр. Проведенный сравнительный анализ токсических реакций слизистой пищевода при разных режимах лучевого лечения НМРЛ на гамма-терапевтических аппаратах и линейном ускорителе отражен в табл. 3.

Таблица 3

**Частота лучевых эзофагитов при разных режимах лучевого лечения НМРЛ на гамма-аппаратах и линейном ускорителе**

Группа (n)	Режим лучевого лечения, аппарат для ЛТ	Частота лучевых эзофагитов	
		абс.	% $\pm m$ %
1 (31)	УГФ с ЭД + этопозид, ГТА	9	29,0 $\pm$ 8,1
2 (31)	УГФ с ЭД + цисплатин, ГТА	14	45,2 $\pm$ 8,9
3 (19)	УГФ с ЭД + этопозид, ЛУ	6	31,6 $\pm$ 10,9
4 (38)	СФ, ЛУ	10	26,3 $\pm$ 7,1

Примечание: ГТА — гамма-терапевтический аппарат; ЛУ — линейный ускоритель.

Лучевые эзофагиты диагностировались реже при облучении традиционным фракционированием ( $26,3 \pm 7,1$  %) по сравнению с первой, второй и третьей группами, в которых больным проводилась методика ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы и где частота лучевой реакции тканей пищевода составила соответственно  $29,0 \pm 8,1$ ;  $45,2 \pm 8,9$

и  $(31,6 \pm 10,9)$  %. Согласно критерию хи-квадрат ( $\chi^2$ ), статистически значимого изменения частоты ЛЭ при использовании ускоренных режимов облучения не отмечено ( $p = 0,38 > 0,05$ ). Частота лучевой реакции тканей пищевода не зависела от вида аппарата, на котором проводилась ЛТ больных НМРЛ, и методики ее планирования (2D-RT или 3D-CRT), что подтверждает одинаковая частота развития эзофагитов в 1-й ( $29,0 \pm 8,1$ ) и 3-й группах ( $31,6 \pm 10,9$ ).

Наряду с общей частотой побочных эффектов не менее важным показателем токсичности лечения является также их степень тяжести (рис. 1), поскольку именно последняя может оказать существенное влияние на качество жизни пациента.

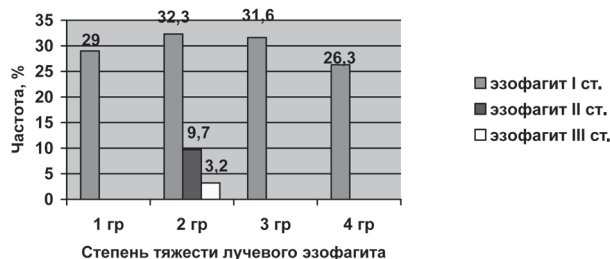


Рис. 1. Частота и степень тяжести лучевых эзофагитов

Лучевые эзофагиты I степени, развивающиеся в процессе облучения, не вызывали затруднений в проведении специального лечения. Обращает на себя внимание усиление степени их тяжести во 2-й группе, где в 12,9 % случаев наблюдались лучевые реакции II–III степени, что требовало своевременного назначения адекватной симптоматической терапии. Следует отметить, что ЛЭ развивались в конце первого этапа облучения и благодаря консервативной терапии полностью купировались в течение планового перерыва, не нарушая ритма специального лечения.

Проведен анализ частоты ЛЭ в лечебных группах относительно основных клинических характеристик пациента и клинико-анатомических характеристик опухоли (возраст, общее состояние, стадия, макроскопическая форма роста, морфологический тип опухоли, снижение массы тела). Развитие ЛЭ не зависело от клинико-анатомической формы опухоли, ее морфологического типа, степени снижения массы тела пациента.

Данные представлены в табл. 4.

У больных моложе 63 лет лучевые реакции тканей пищевода наблюдались в 2 раза чаще:  $(42,9 \pm 6,2)$  % против  $(21,4 \pm 5,5)$  % у пациентов в возрастной категории 63 года и старше.

При оценке общего состояния больных установлено, что частота реакции тканей пищевода при общем состоянии по шкале Карновского 70 и более баллов достоверно снижается:  $(25,8 \pm 4,4)$  % против  $(63,6 \pm 10,5)$  % при ИК < 70. В ходе исследования установлено, что ЛЭ диагностировались достоверно реже при IIIA стадии НМРЛ, где клинические проявления были отмечены в  $(22,7 \pm 5,1)$  % случаев против  $(61,3 \pm 11,2)$  % при IIIB стадии распространенности опухолевого процесса.

Таблица 4

**Частота лучевых эзофагитов в зависимости от клинических характеристик пациентов и клинико-морфологических характеристик опухоли**

Показатель		Частота лучевых эзофагитов	
		п	абс. (%)
Возраст	< 63 года	63	27 (42,9)
	≥ 63 года	56	12 (21,4)
<i>p</i>		<i>p</i> = 0,019	
ИК (индекс Карновского)	< 70	21	14 (63,6)
	≥ 70	98	25 (25,8)
<i>p</i>		<i>p</i> = 0,0006	
Стадия	IIIA	88	20 (22,7)
	IIIB	31	19 (61,3)
<i>p</i>		<i>p</i> = 0,0003	
Форма роста	Центральная	80	28 (35,0)
	Периферическая	39	11 (28,2)
<i>p</i>		<i>p</i> = 0,54	
Морфология	Плоскоклеточные	84	27 (32,1)
	Неплоскоклеточные	35	12 (34,3)
<i>p</i>		<i>p</i> = 0,83	
Потеря массы тела	≤ 4 %	82	25 (30,5)
	≥ 5 %	37	14 (37,8)
<i>p</i>		<i>p</i> = 0,53	

Примечания: п — количество больных; при  $p < 0,05$  — различия статистически достоверны (точный критерий Фишера).

Применяемый в исследовании режим УГФсЭД (группы 1–3) не вызвал статистически значимого изменения частоты ЛЭ (35,8 % случаев в группах нестандартного фракционирования против 26,3 % при классической методике ЛТ), поскольку данная методика предполагает использование часто повторяющихся малых доз облучения (РОД не превышает 2 Гр). При небольших разовых дозах хорошо окисигенированные нормальные клетки в отличие от опухолевой ткани восстанавливаются быстрее. Кроме того, во всех группах суммарные очаговые дозы были изотэффektivны 70 Гр классического режима фракционирования.

При этом ЛЭ I степени диагностировались с одинаковой частотой во всех группах —  $(26,3–32,3)$  %. Наблюдаемое нами возрастание частоты (в 1,7 раза) и степени тяжести лучевой реакции пищевода (эзофагиты II и III степени) во второй группе связано с применением в качестве модификатора цисплатина.

Повышение частоты ЛЭ при IIIB стадии распространенности опухолевого процесса (в 2,7 раза) и общем состоянии ИК < 70 баллов (в 2,5 раза), вероятно, связано с глубокими физиологическими нарушениями как в легочной системе, так и во всем организме, что определяет целесообразность проведения профилактических мероприятий, диктует необходимость проведения активной сопроводительной терапии не только на этапе специального лечения, но и последующего мониторинга.

Таким образом, частота лучевых эзофагитов не зависит от методики планирования ЛТ (2D-RT или 3D-CRT).

Применение ЛТ в режиме УГФсЭД с модификацией етопозидом не вызывает статистически значимого роста частоты ЛЭ относительно стандартной методики облучения. Применение режима УГФсЭД в сочетании с цисплатином вызывает усиление частоты (на 18,9 %) и степени тяжести (12,9 % — эзофагиты II и III степени) лучевой реакции слизистой пищевода.

Частота ЛЭ возрастает при НМРЛ IIIB стадии в 2,7 раза относительно IIIA стадии распространенности опухолевого процесса; при общем состоянии пациента по шкале Карновского менее 70 баллов — в 2,5 раза, что требует адекватной сопроводительной терапии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel, R. Cancer statistics, 2013 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *CA Cancer. J. Clin.* — 2013. — Vol. 63. — P. 11–30.
2. *Рак в Україні, 2011–2012 : Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — Київ, 2013. — № 14. — 120 с.
3. Travis W. D. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials / W. D. Travis, E. Brambilla, G. J. Riely // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31, N 8. — P. 992–1001.
4. *Терапевтическая радиология : рук. для врачей* / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. — М. : ООО «МК», 2010. — 552 с.
5. *Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого* / Ю. С. Мардынский, И. А. Гулидов, И. Н. Иванова [и др.] // *Сиб. онкол. журн.* — 2010. — № 2. — С. 11–14.
6. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy / J. Belderbos, W. Heemsbergen, M. Hoogeman [et al.] // *Radiother Oncol.* — 2005. — Vol. 75, N 2. — P. 157–164.
7. Acute esophagus toxicity in lung cancer patients after intensity modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy / M. Kwint, W. Uytendinck, J. Nijkamp [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 84, N 2. — P. 223–228.
8. Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer / M. Kim, J. Lee, B. Ha [et al.] // *Radiat. Oncol. J.* — 2011. — Vol. 29, N 3. — P. 181–190.
9. Predictors of acute esophagitis in lung cancer patients treated with concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy / N. Rodríguez, M. Algara, P. Foro [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2009. — Vol. 73. — P. 810–817.
10. *Лучевые пневмониты у больных раком легкого* / Л. В. Курсова, И. Н. Иванова, Ю. С. Мардынский [и др.] // *Сиб. онкол. журн.* — 2010. — № 2. — С. 51–54.
11. Radiation Therapy Oncology Group: Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria. — Режим доступа: <http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html>

**Резюме.** Проведено порівняльний аналіз променевих езофагітів у хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) при різних режимах фракціонування з модифікацією етопозидом і цисплатином на гамма-терапевтичному апараті та лінійному прискорювачі. Застосування режимів прискореного гіперфракціонування з ескалацією дози з модифікацією етопозидом не викликає статистично значимого зростання частоти променевих езофагітів I ступеня. Застосування режиму прискореного гіперфракціонування з ескалацією дози в поєднанні з цисплатином викликає посилення частоти і ступеня тяжкості променевої реакції слизової стравоходу. Частота променевих езофагітів зростає при НДРЛ IIIB стадії і при загальному стані пацієнта за шкалою Карновського менш ніж на 70 балів.

**Ключові слова:** недрібноклітинний рак легені, променева терапія, режими прискореного гіперфракціонування, променевий езофагіт.

**Summary.** A comparative analysis was conducted of radiation esophagitis in different modes of dose fractionation with etoposide and cisplatin modifications on the gamma-therapeutic apparatus and the linear accelerator of the non-small cell lung cancer patients. The use of accelerated hyperfractionation modes with dose escalation with etoposide modification does not cause a statistically significant increase in the frequency of radiation esophagitis Grade I. The application of accelerated hyperfractionation modes with dose escalation in conjunction with cisplatin increases the frequency and the severity of radioreaction of the esophageal mucosa. The frequency of radiation esophagitis increases during the NSCLC Stage IIIB and with the general condition of the patient at less than 70 points according to the Karnofsky scale.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, radiotherapy, accelerated hyperfractionation modes, radiation esophagitis.