

- Including Therapeutic Trails (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 1145-1155.
4. Joel M. Gore. Coexisting Conditions and Management of Hypertension // Journal Watch Cardiology. – 2008. – Vol. 521. – P. 5-10.
  5. Солдатенко И. В. Социально-экономическая значимость и факторы риска остеоартроза и артериальной гипертензии: общего гораздо больше, чем отличий / И. В. Солдатенко, Н. И. Яблчанский // Вестник ХНУ имени В. Н. Каразина. – 2008. – № 831. – С. 104-111.
  6. Верткин А. Л. Остеоартроз в практике врача-терапевта / А. Л. Верткин, Л. И. Алексеева, А. В. Наумов и др. // Укр. Мед. Часопис. – 2009. – № 2. – С. 51-54.
  7. Мендель О. И. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного / О. И. Мендель, А. В. Наумов, Л. И. Алексеева и др. // РМЖ. – 2009. – № 21. – С. 1472-1476.
  8. Ануфриева Л. В. Общая мощность variability сердечного ритма и клиническая эффективность амлодипина у пожилых с артериальной гипертензией / Л. В. Ануфриева, Н. И. Яблчанский, О. Ю. Бычкова // Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна. – 2003. – № 597. – С. 37-40.
  9. Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 296 с.
  10. Сулейманов С. С. Выбор гипотензивной терапии с помощью фармакологических и функциональных нагрузочных проб: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / С. С. Сулейманов. – Ростов-на-Дону. – 1990. – 20 с.
  11. Коваленко В. Н., Ревматические заболевания: итоги пленума правления Ассоциации ревматологов Украины / В. Н. Коваленко, Н. А. Корж, С. И. Герасименко // Здоров'я України – 2007. – № 21. – С. 13–15.
  12. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. – 2007. – № 28. – P. 1011-1053.
  13. Thayer J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors / J. F. Thayer, S. S. Yamamoto, J. F. Brosschot // Int. J. Cardiol. – 2010. – № 2. – С. 122-131.
  14. Kshirsagar A. V. A Hypertension Risk Score for Middle-Aged and Older Adults / A. V. Kshirsagar, Y. L. Chiu, A.S. Bombback et.al. // J. Clin. Hypertens. – 2010. – № 10. – С. 800-808.

УДК: 616.24-006.6-033.2:616.8.31

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ РАЗЛИЧНЫМИ РЕЖИМАМИ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ С ХИМИОМОДИФИКАЦИЕЙ

*В. П. Старенький, Е. Н. Сухина, Н. В. Белозор*

Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии имени С. П. Григорьева АМН Украины», Украина

Проведен анализ результатов лучевой терапии (ЛТ) различными режимами фракционирования дозы 82 больным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IIIA–IIIB стадии в 3 группах: 1-я (30 больных) – традиционное облучение; 2-я (27 больных) – ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования; 3-я (25 больных) – ЛТ в ускоренном режиме с эскалацией дозы и химиомодификацией эпопозидом. Объективный эффект оказался достоверно выше в группах 2 и 3 (74,1±8,6% 72±9,2% соответственно в группах 2 и 3 против 40±8,9% в группе 1 p<0,05). В этих группах отмечена также более высокая годовая выживаемость (66,7±9,2% и 64±9,8% соответственно против 43,3±9,0% в группе 1 p>0,05). Ранние лучевые пульмониты I–II степени развивались реже в группе 1 (16,7±6,8%) по сравнению с группами 2 и 3 (37±9,5% и 36±9,8% соответственно). Улучшение качества жизни отмечено во всех группах больных, но в группах 2 и 3 клинический эффект наступал на 2-3 недели раньше. Поздние лучевые изменения легочной ткани оказывали существенное негативное влияние на качество жизни больных после ЛТ в период от 3 до 8 месяцев наблюдения, что делает необходимым применение сопроводительной терапии на этапах лучевого лечения и последующего наблюдения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** немелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, режимы ускоренного фракционирования, объективный эффект, ближайший результат, качество жизни

© Старенький В. П., Сухина Е. Н.,  
Белозор Н. В., 2010

## КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ ІІІ СТАДІЇ РІЗНИМИ РЕЖИМАМИ ФРАКЦІОНУВАННЯ З ХІМІОМОДИФІКАЦІЄЮ

*В. П. Старенький, Е. Н. Сухина, Н. В. Білозор*

Державна установа «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва АМН України», Україна

Проведений аналіз результатів променевої терапії (ПТ) різними режимами фракціонування 82 хворих з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) ІІА–ІІВ| стадії в 3 групах: 1-ша (30 хворих) – традиційне опромінювання; 2-а (27 хворих) – ПТ в режимі прискореного гіперфракціонування; 3-тя (25 хворих) – ПТ у прискореному режимі з ескалацією дози. Об'єктивний ефект опинився вірогідно помітнішим у групах 2 і 3 (74,1±8,6% 72±9,2% відповідно в групах 2 і 3 проти 40±8,9% у групі 1  $p<0,05$ ). У цих групах відмічена також більш висока річна виживаність (66,7±9,2% і 64±9,8% відповідно проти 43,3±9,0% у групі 1  $p>0,05$ ). Ранні променеві пульмоніти І–ІІ ступеня розвивалися рідше в групі 1 (16,7±6,8%) порівняно з групами 2 і 3 (37±9,5% і 36±9,8% відповідно). Поліпшення якості життя відзначено в усіх групах хворих, але при прискореному опромінюванні клінічний ефект наступав на 2–3 тижні раніше. Пізні променеві зміни легеневої тканини справляли істотний негативний вплив на якість життя хворих з НМРЛ після ПТ в період 3–8 міс. спостереження, що викликає необхідність застосовувати супровідну терапію на етапах променевого лікування і подальшого спостереження.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** недрібноклітинний рак легені, променева терапія, режими прискореного фракціонування, об'єктивний ефект, якість життя

## FULL ASSESSMENT OF RADIATION THERAPY RESULTS OF DIFFERENT FRACTIONATION REGIMES CHEMOMODIFICATION AMONG III STAGE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS

*V. P. Starenkiy, O. M. Sukhina, M. V. Bielozor*

The State Establishment «Kharkov S.P. Grigoriev Institute of Medical Radiology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», Ukraine

The analysis of the results of radiation therapy (RT) using different fractionation regimes among 82 patients with IIIA and IIIB stage non-small-cell lung cancer (NSCLC) was held. All of the patients were divided into three groups: the first one (consisted of 30 patients) – standard RT; the second one (consisted of 27 patients) – accelerated hyperfractionated RT; the third one (consisted of 25 patients) – RT using an accelerated regime with the dose escalation and etoposide chemomodification. There was an overt effect observed in the groups 2 and 3 (74,1±8,6% and 72±9,2% in the groups 2 and 3 respectively against 40±8,9% in the group 1  $p<0,05$ ). In this groups high annual survival rate is observed (66,7±9,2% and 64±9,8% respectively against 43,3±9,0% in the group 1  $p>0,05$ ). However, early I-II grade radiation pneumonitis were observed rarer in the groups 1 (16,7±6,8%) in comparison with the groups 2 and 3 (37±9,5% and 36±9,8% respectively). Patient's life quality improvement was observed in all of the groups, however, clinical effect comes in 2-3 weeks earlier in case of an accelerated RT administration. Late radiation changes of pulmonary tissues exercise a significant negative influence on life quality of NSCLC patients after the RT had been held for the period of 3 to 8 months of observation as a result symptomatic therapy is to be administered during the stages of RT and follow-up care.

**KEY WORDS:** non-small-cell lung cancer, radiation therapy, accelerated fractionation regimes, overt effect, close result, life quality

Рак легкого (РЛ) на протяженні многих лет остается одной из распространенных злокачественных опухолей в мире. В 75-80% случаев РЛ представлен немелкоклеточным типом, составляющим одну из самых проблематичных ситуаций клинической онкологии [1]. Несмотря на большой прогресс в диагностике и лечении этого заболевания за последнее десятилетие, отмечается значительное увеличение заболеваемости и смертности, особенно в развивающихся

странах, на долю которых в настоящее время приходится около 50% всех случаев [2]. При этом наблюдается неблагоприятная тенденция увеличения частоты запущенных форм немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), что является следствием отсутствия адекватных методов скрининга, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях [3, 4]. На момент установления диагноза около 70% больных имеют значительный местнораспространенный процесс

или отдаленные метастазы, что в подавляющем большинстве случаев исключает возможность оперативных вмешательств [5]. В этой связи очевидна актуальность разработки методов консервативного специального лечения в виде лучевой терапии, химиотерапии и их комбинации, основной целью которых является максимальное продление жизни больного и облегчение симптомов заболевания, т. е. повышение показателей общей выживаемости, улучшение качества жизни пациента [6].

Лучевая терапия остается одним из основных локальных методов лечения больных с местно-распространенными формами немелкоклеточного рака легкого [7]. Но, несмотря на значительные достижения в физико-технологическом обеспечении радиотерапии, совершенствование аппаратуры и методов лучевой терапии, существенный прогресс в борьбе с неоперабельным НМРЛ III стадии не достигнут. Пятилетняя выживаемость при проведении лучевой терапии в режиме конвенционального фракционирования составляет не более 3-9% [5, 15].

Одним из возможных направлений повышения эффективности лучевой терапии является применение нестандартных режимов фракционирования [5, 7, 8]. Так как в запущенных стадиях основные морфологические формы НМРЛ характеризуются чрезвычайно низкой радиочувствительностью, для повышения степени регрессии опухоли даже нестандартные режимы лучевой терапии нуждаются в модификации цитостатиками, обладающими радиосенсибилизирующими свойствами [9, 10, 11].

При одновременном воздействии радиации и химиотерапевтических агентов наряду с усилением тумороцидного действия происходит частичное нарушение процессов репарации в окружающих опухоль тканях и органах, выраженное ослабление процессов адаптации, в результате чего возрастает вероятность возникновения выраженных лучевых реакций и поздних лучевых осложнений, во многом определяющих качество жизни пациента. В этом случае становится значимым анализ результатов противоопухолевой терапии не только по критерию непосредственной эффективности, но и по показателям качества жизни [12].

Качество жизни является одним из ведущих критериев оценки эффективности лечения в онкологии и представляет собой важный компонент мониторинга состояния больного на всех этапах противоопухолевого лечения [13, 14]. Группой оценки качества жизни при Европейской организации

исследования и лечения рака (EORTC) разработан наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях опросник EORTC QLQ-C30 (version 3.0) и специфический модуль для больных раком легкого EORTC QLQ-LC13, широко используемые в многоцентровых рандомизированных исследованиях в Европе, Канаде и ряде протоколов США [12, 14]. Результаты этих исследований показали, что анализируя показатели качества жизни, возможно осуществлять мониторинг течения болезни и проведение корректировки лечения.

*Целью данного исследования* явилось изучение эффективности и переносимости различных режимов лучевой терапии у больных раком легкого, включая определение качества жизни в процессе лечения и в ближайшие сроки после его окончания.

Работа выполнена в рамках НИР «Изучение роли сфингомиелиназы в керамидному пути апоптоза в условиях химиолучевой терапии НМРЛ для прогнозирования ее эффективности», шифр НИР АМН.03.08.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В работе представлены результаты обследования 82 больных НМРЛ IIIA–IIIB стадии в возрасте 44–78 лет, которым в период с 2008 г. по 2009 г. проводился курс дистанционной ЛТ на аппаратах «Тератрон Elit-80» и «Рокус-АМ».

Необходимыми условиями включения пациентов в исследование были: морфологически подтвержденный НМРЛ (плоскоклеточный, аденокарцинома, крупноклеточный), IIIA–IIIB стадия распространенности опухолевого процесса, общее состояние по шкале Карновского не менее 60 баллов, неоперированные больные из-за местной распространенности опухолевого процесса, или медицинских противопоказаний, отказа от предложенной операции.

В исследование не включались пациенты с метастазами в надключичные лимфоузлы, с синдромом сдавления верхней полой вены, с наличием полостей распада в опухоли или отдельных опухолевых очагов в другой ipsilateralной доле, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации.

В соответствии с заданием клинического исследования все больные подразделялись на 3 группы, сопоставимые по возрасту, стадии, локализации, форме роста и морфологическому типу опухоли.

В группе 1 (30 больных) проводилась стандартная ЛТ разовой очаговой дозой

(РОД) 2 Гр, 5 фракций в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 65 Гр.

В группе 2 (27 больных) ЛТ в режиме ускоренного фракционирования с эскалацией дозы проводилась по методике дробления дневной дозы на две фракции с интервалом между фракциями 6 часов, 10 фракций в неделю, расщепленным курсом (после 36 Гр запланированный недельный перерыв), до СОД, изоэффективной 68–70 Гр. На I этапе РОД – 1,2 Гр, на II этапе – 1,6 Гр за фракцию. Методика включала внутривенные инфузии этопозида в дозе  $70 \text{ мг/м}^2$  1 раз в не-

делю. Суммарно в среднем пациент получал 300 мг препарата. Рис. 1.

В группе 3 (25 больных) ЛТ проводилась в режиме ускоренного фракционирования. На I этапе РОД 1,6 Гр при двукратном облучении в день с интервалом между фракциями 6 часов, 10 фракций в неделю, до СОД 32 Гр. На II этапе, после недельного перерыва, РОД 1,2 Гр дважды в день до СОД, изоэффективной 68–70 Гр. В качестве радиосенсибилизатора 1 раз в неделю вводился этопозид по  $70 \text{ мг/м}^2$  до суммарной дозы – 300 мг. Рис. 2.

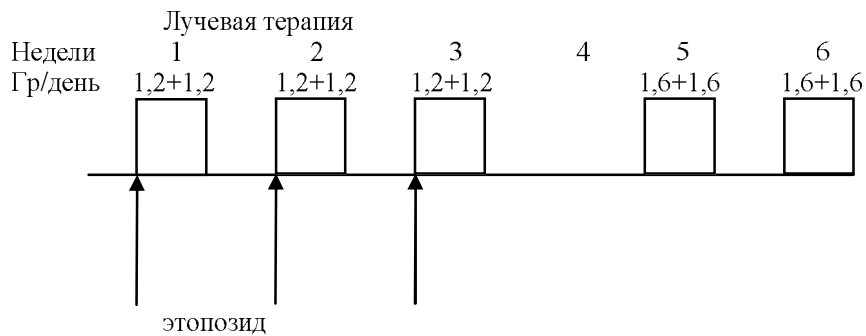


Рис. 1. Схема лечения пациентов группы 2

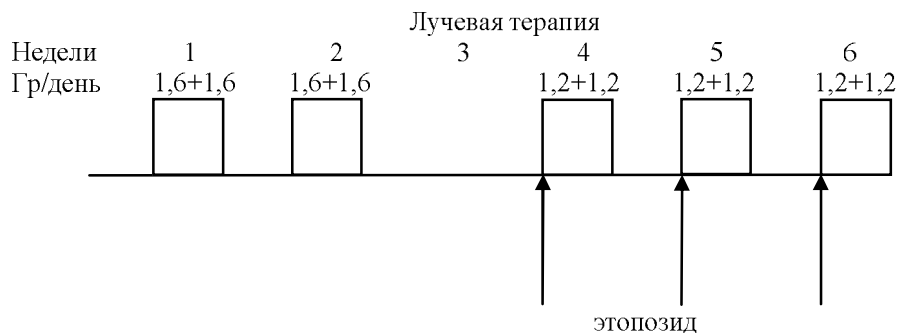


Рис. 2. Схема лечения пациентов группы 3

После окончания ЛТ большинство пациентов в дальнейшем получали курсы полихимиотерапии с включением в схему лечения таких препаратов как цисплатин, этопозид.

Среди обследованных больных подавляющее большинство составляли мужчины

80 (97,6%). Так как женщин было всего 2 (2,4%), в группах 2 и 3, влияние полового фактора на результаты исключалось.

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

Таблица 1

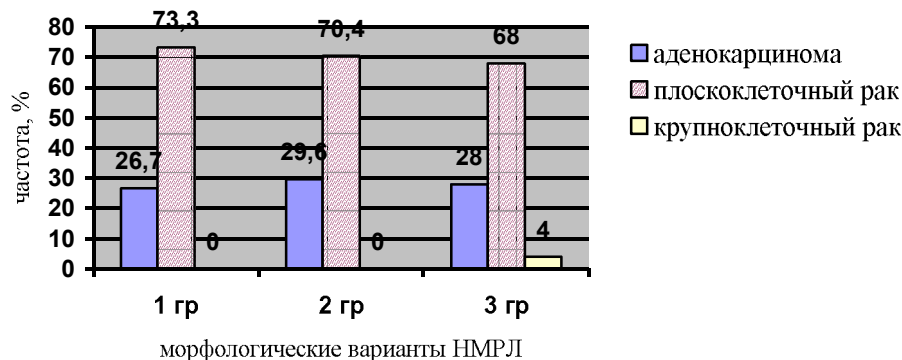
Распределение числа больных НМРЛ в группах в зависимости от степени местной распространенности опухоли (абсолютное, относительное в % число больных)

Группа больных	Число больных	ШБ стадия ( $T_{1-4}N_3M_0$ , $T_4N_2M_0$ )		ША стадия ( $T_{1-3}N_2M_0$ , $T_{3-4}N_1M_0$ , $T_4N_0M_0$ )	
		абс.	%	абс.	%
1	30	10	33,3	20	66,7
2	27	10	37,0	17	63,0
3	25	9	36,0	16	64,0
Всего	82	29	35,4	53	64,6

Как видно, достоверных различий между группами по степени распространенности процесса не было. Соотношение ШБ/ША стадии в них оказалось приблизительно сопоставимым: (1/2), (1/1,7), (1/1,7).

Плоскоклеточный рак диагностировался

у 58 пациентов (70,7%), аденокарцинома – у 23 пациентов (28,1%), и крупноклеточный – лишь у 1 пациента (1,2%). Распределение больных в исследуемых группах по морфологическому строению опухоли отражено на рис. 3.



**Рис. 3. Распределение больных в группах по морфологическому строению опухоли (абсолютное, относительное в % число больных)**

Во всех группах изучалась динамика частоты и степени выраженности отдельных симптомов НМРЛ, таких как боль в грудной клетке, одышка, кашель в процессе лучевой терапии разными режимами фракционирования и в течение года после его окончания.

Оценка непосредственных результатов, тяжести местных и общих лучевых реакций, включая изменения отдельных симптомов (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохаркание), проводилось согласно рекомендациям ВОЗ и по классификации Европейской организации исследования и лечения рака (шкала «LENT SOMA» с использованием специфического модуля опросника для больных раком легкого EORTC QLQ-LC13).

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Оценивались частоты встречаемости изучаемых признаков в абсолютных единицах и процентах. Для проверки вероятности различий между группами больных применялся t-критерий Стьюдента. Сравнительный анализ общей одногодичной выживаемости в изучаемых группах проводился путем расчета отношения шансов, статистическая значимость оценивалась с помощью одностороннего критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

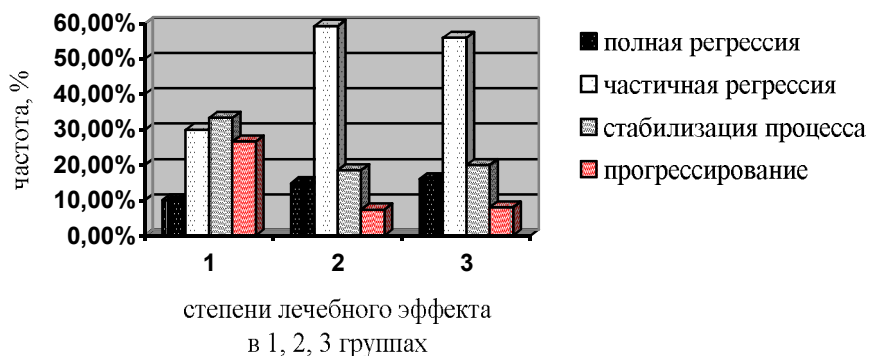
Оценка непосредственных результатов лечения неоперабельных больных НМРЛ III стадии проводилась по степени регрессии опухолевого процесса на основе данных рентгенологических исследований и КТ

грудной клетки через 1 мес. после завершения лучевой терапии.

Позитивный эффект (полная и частичная регрессия) оказался достоверно более высоким в группах 2 и 3, где ЛТ проводилась в режимах ускоренного фракционирования по сравнению с результатами в группе 1 пациентов, получивших стандартную радиотерапию (74,1±8,6%, 72±9,2% соответственно в группах 2 и 3 против 40±8,9% в группе 1,  $P_{2,3} - P_1 < 0,05$ ) (рис. 4).

Совместное применение ускоренных режимов радиационного воздействия и цитостатического препарата (этопозид) увеличивало частоту объективного ответа благодаря усилению повреждающего действия на опухоль, связанного с радиосенсибилизацией опухолевых клеток и снижением их способности к репопуляции. При этом высокая частота положительного ответа опухоли на лечение в группах 2 и 3 коррелировала с более высокой выживаемостью в течении года до 66,7±9,2% и 64±9,8% соответственно (против 43,3±9,0% в группе 1,  $P_{2,3} - P_1 > 0,05$ ) (табл. 2.).

При расчете отношения шансов отмечалось улучшение однолетней выживаемости у больных группы 2 (ОШ 2,62) и группы 3 (ОШ 2,32), где применялись ускоренные режимы фракционирования, по сравнению с конвенциональной методикой облучения. Однако согласно одностороннего критерия Фишера для малых выборок эти различия оказались не достоверны ( $P > 0,05$ ). Возможно однолетняя выживаемость будет статистически достоверно различаться при исследовании большего числа пациентов.



**Рис. 4. Непосредственные результаты лечения больных раком легкого (абсолютное, относительное в % число больных)**

Таблица 2

**Результаты лучевого лечения больных НМРЛ при различных режимах фракционирования (абсолютное, относительное в % число больных)**

Группа больных	Объективный ответ				Годичная выживаемость
	ПР	ЧР	СП	ПП	
1 (n=30)	3 (10%)	9 (30%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)	13(43,3%)
2 (n=27)	4 (14,8%)	16(59,3%)	5 (18,5%)	2 (7,4%)	18(66,7%)
3 (n=25)	4 (16%)	14 (56%)	5 (20%)	2 (8%)	16 (64%)
Всего: 82	11(13,4%)	39(47,6%)	20(24,4%)	12(14,6%)	47(57,3%)

Примечание:

ПР – полная регрессия,

ЧР – частичная регрессия,

СТ – стабилизация процесса,

ПП – прогрессирование процесса.

При изучении динамики основных симптомов установлено, что до начала лечения болевой синдром II–III степени отмечается у 26 пациентов (86,7±6,2%) группы 1, 25 пациентов (92,6±5,1%) – группы 2, 22 пациентов (88,0±6,6%) – группы 3. Частота кашля II–III степени у больных группы 1 достигает 90±5,5% (27 пациентов) по сравнению с группами 2 и 3 – 81,5±7,6% (22 бо-

льных) и 80,0±8,2% (20 больных) соответственно. Одышка II–III степени во всех группах проявляется с одинаковой частотой: 76,7±7,7% (23 больных) в группе 1, 74,1±8,6% (20 больных) в группе 2, 72,0±9,2% (18 больных) в группе 3.

Динамика отдельных симптомов у больных НМРЛ в процессе лечения представлена в табл. 3.

Таблица 3

**Динамика основных симптомов (кашель, одышка, боль в грудной клетке) в процессе лучевой терапии разными режимами фракционирования (абсолютное, относительное (в %) число больных)**

Группа больных	Кашель II–III степ.		Одышка II–III степ.		Боль II–III степени	
	До лечения абс. (%)	После лечения абс. (%)	До лечения абс. (%)	После лечения абс. (%)	До лечения абс. (%)	После лечения абс. (%)
1 (n=30)	27 (90,0)	4 (13,3)	23 (76,7)	5 (16,7)	26 (86,7)	5 (16,7)
2 (n=27)	22 (81,5)	4 (14,8)	20 (74,1)	2 (7,4)	25 (92,6)	5 (18,5)
3 (n=25)	20 (80,0)	4 (16,0)	18 (72,0)	1 (4,0)	22 (88,0)	4 (16,0)
Всего: 82	69 (84,1)	12 (14,6)	61 (74,4)	8 (9,8)	73 (89)	14 (17)

Положительный результат в виде снижения выраженности болевого синдрома до приемлемой интенсивности либо полное его исчезновение отмечалось у 70,0±8,4% больных группы 1, у 74,1±8,6% в группе 2, у 72±9,2% пациентов группы 3. Снижение интенсивности кашля с уменьшением

продукции мокроты выявлялось у 76,7±7,7% больных группы 1, у 66,7±9,2% и 64±9,8% случаев соответственно в группах 2 и 3. Уменьшение одышки имело место у 60,0±8,9% пациентов группы 1, в 66,7±9,2% и 68±9,5% случаев соответственно в группах 2 и 3 ( $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что у

больных с кровохарканьем умеренной степени оно полностью исчезало в процессе лечения.

Благодаря снижению частоты и степени выраженности боли, одышки, кашля, а также исчезновению кровохаркания отмечалось улучшение качества жизни во всех изучаемых группах больных. Однако, в группах 2 и 3, где применялись ускоренные режимы облучения, клинический эффект выявляется на 2–3 недели раньше, чем при классическом фракционировании за счет интенсификации и укорочения курса лучевого лечения.

Снижение выраженности либо исчезновение указанных симптомов происходит за счет уменьшения, в первую очередь, компрессии первичной опухоли либо конгломерата лимфатических узлов на бронхи крупного и среднего порядка в результате полной или частичной регрессии опухоли в процессе лечения.

При анализе местных лучевых реакций ранние пульмониты (возникающие непосредственно в конце лечения либо в течение ближайших двух недель) с клиническими проявлениями в виде одышки, боли в грудной клетке, сухого непродуктивного кашля, субфебрильной гипертермии, представляли наибольший интерес. По интенсивности проявлений они подразделялись на слабые (I степень), умеренно выраженные (II степень) и тяжелые (III степень). Если при слабовыраженных симптомах, развивающихся в процессе и после окончания облучения, как правило, не возникало затруднений в проведении специального лечения, то при умеренном проявлении – была необходимость в назначении активной медикаментозной терапии, а при тяжелых – дополнительно к симптоматической терапии еще и перерыв в ЛТ до 1–2 недель. Частота проявления ранних лучевых реакций легочной ткани представлена в табл. 4.

Таблица 4

**Частота и степень ранних лучевых пульмонитов (абсолютное, относительное (в %) число больных)**

Группа больных	Число больных	Ранние лучевые пульмониты			Всего абс. (%)
		I степень абс. (%)	II степень абс. (%)	III степень абс. (%)	
1	30	3 (10%)	2 (6,7%)	-	5 (16,7%)
2	27	6 (22,2%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)	11 (40,7%)
3	25	5 (20%)	4 (16%)	1 (4%)	10 (40%)
Всего	82	14 (17,1%)	10 (12,2%)	2 (2,4%)	26 (31,7%)

Лучевые пульмониты I–II степени диагностировались реже в группе при облучении традиционным фракционированием (16,7±6,8%) по сравнению с группами 2 и 3, где частота лучевой реакции здоровых тканей легкого составляет соответственно 37,0±9,5% и 36,0±9,8%, ( $P_{2,3}-P_1 > 0,05$ ). Пульмонит III степени выявлен у 1 пациента, получившего облучение ускоренным гиперфракционированием с эскалацией дозы, и у 1 пациента, пролеченного методом ускоренного фракционирования, вызвавший ухудшение качества жизни больных, необходимость перерыва в лечении и длительной поддерживающей терапии. Расчет отношения шансов показал, что ускоренные методики радиотерапии увеличивали частоту пульмонитов в группе 2 (ОШ 2,44) и группе 3 (ОШ 2,4), однако согласно точному критерию Фишера различия не достоверны при 5% уровне значимости.

В то же время анализ поздних лучевых реакций, прежде всего пульмонитов, а также постлучевых фиброзов, показывал их существенное влияние на качество жизни больных в течение года после окончания луче-

вого лечения.

Следует отметить, что частота изучаемых симптомов у больных в исследуемых группах резко возрастает на 3 и 6 месяцах наблюдения. Динамика частоты кашля II и III степени у больных изучаемых групп в течение года после окончания облучения представлена в табл. 5.

При этом отмечалась некоторая тенденция к увеличению частоты кашля II–III степени к шестому месяцу наблюдения в группах 2 и 3, где проводились ускоренные режимы фракционирования, по сравнению со стандартным режимом облучения (44,4±9,7%, 44±10,1% против 33,3±8,6%,  $p > 0,05$ ).

Частота одышки II–III степени достигала максимальных значений во всех группах к шестому месяцу наблюдения (табл. 6).

При этом в группе 1 (стандартная ЛТ) отмечалось незначительное увеличение частоты симптома по сравнению с ускоренными режимами облучения в группах 2 и 3 (40±8,9% против 37±9,5%, 36±9,8%,  $p > 0,05$ ).

Боль в грудной клетке II–III степени выявлялась с меньшей частотой во всех группах наблюдения, что отражено в табл. 7.

Таблица 5

**Динамика частоты кашля (II–III степени по шкале «LENT SOMA»),  
(абсолютное, относительное (в %) число больных)**

Группа больных	Временные точки контрольных осмотров				
	2 недели абс. (%)	6 недель абс. (%)	3 месяца абс. (%)	6 месяцев абс. (%)	12 месяцев абс. (%)
1 (30 чел.)	3 (10%)	4 (13,3%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)	6 (20%)
2 (27 чел.)	4 (14,8%)	4 (14,8%)	11 (40,7%)	12 (44,4%)	6 (22,2%)
3 (25 чел.)	5 (20%)	4 (16%)	11 (44%)	11 (44%)	6 (24%)

Таблица 6

**Динамика частоты одышки (II–III степени по шкале «LENT SOMA»),  
(абсолютное, относительное (в %) число больных)**

Группа больных	Временные точки контрольных осмотров				
	2 недели абс. (%)	6 недель абс. (%)	3 месяца абс. (%)	6 месяцев абс. (%)	12 месяцев абс. (%)
1 (30 чел.)	5 (16,7%)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	12 (40%)	7 (23,3%)
2 (27 чел.)	2 (7,4%)	4 (14,8%)	8 (29,6%)	10 (37%)	5 (18,5%)
3 (25 чел.)	1 (4%)	3 (12%)	6 (24%)	9 (36%)	5 (20%)

Таблица 7

**Боль в грудной клетке (II–III степени по шкале «LENT SOMA»),  
(абсолютное, относительное (в %) число больных)**

Группа больных	Временные точки контрольных осмотров				
	2 недели абс. (%)	6 недель абс. (%)	3 месяца абс. (%)	6 месяцев абс. (%)	12 месяцев абс. (%)
1 (30 чел.)	4 (13,3%)	3 (10%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	3 (10%)
2 (27 чел.)	3 (11,1%)	2 (7,4%)	4 (14,8%)	5 (18,5%)	4 (14,8%)
3 (25 чел.)	3 (12%)	2 (8%)	4 (16%)	5 (20%)	3 (12%)

При этом происходило некоторое увеличение частоты болевого синдрома к шестому месяцу наблюдения в группах 2 и 3, где применялись ускоренные режимы фракционирования, по сравнению со стандартным режимом облучения ( $18,5 \pm 7,6\%$ ,  $20 \pm 8,2\%$  против  $16,7 \pm 6,8\%$ ,  $p > 0,05$ ). К 12-му месяцу наблюдения частота указанных симптомов практически возвращалась к исходным значениям после лечения.

ЛТ рака легкого остается сложной проблемой в связи с высокой радиорезистентностью, поэтому по-прежнему актуальны поиски путей повышения радиочувствительности основных морфологических форм НМРЛ. Наиболее перспективным направлением с технологической и экономической точки зрения является сочетание нестандартных режимов облучения и химиорадиосенсибилизации [5, 9, 10]. Однако, при реализации этих методик серьезную проблему представляет повышение частоты лучевых реакций, которые оказывают существенное негативное влияние на качество жизни [5, 16]. Непосредственные результаты проведенного нами исследования показали высокую эффективность химиолучевого лечения НМРЛ с применением нестандартных режимов фракционирования и

одновременно значительную частоту лучевых пневмонитов после окончания лечения, а также в процессе дальнейшего наблюдения.

В настоящее время отсутствуют специфические способы ранней диагностики лучевых реакций, позволяющие избежать клинически значимых проявлений радиационного пневмонита, что определяет целесообразность проведения профилактических мероприятий, диктует необходимость проведения активной сопроводительной терапии не только на этапе специального лечения, но и последующего мониторинга.

## ВЫВОДЫ

1. Лучевая терапия в режиме ускоренного фракционирования при неоперабельном НМРЛ III стадии позволяет достичь лучших непосредственных результатов лечения, статистически достоверно увеличивая частоту объективного ответа до 72-74,1%, а также повысить показатели годичной выживаемости до 64-66,7% по сравнению со стандартным режимом фракционирования.
2. Положительный эффект лучевого лечения во всех изучаемых группах сопровождается улучшением качества жизни больных благодаря снижению частоты



таких симптомов как боль, одышка, кашель, а также исчезновению кровотечения. При ускоренных режимах облучения (группы 2, 3) динамика регрессии этих симптомов происходит на 2-3 недели раньше, чем при стандартном облучении.

3. Проведение ускоренных режимов фракционирования сопровождается развитием ранних лучевых пневмонитов в 40,7% случаев, что в 2,4 раза превышает частоту реакции здоровых тканей легкого при стандартном облучении.
4. Лучевые реакции в виде пневмонитов, а также постлучевые фиброзы легочной ткани сопровождаются увеличением частоты и степени выраженности в первую очередь респираторных симптомов (кашель и одышка), оказывая существенное негативное влияние на качество жизни больных НМРЛ после лучевого лечения в

период от 3 до 8 месяцев наблюдения. Это обуславливает необходимость применения сопроводительной детоксикационной, десенсибилизирующей, антиоксидантной терапии не только на этапах лучевого лечения, но и последующего наблюдения.

Несмотря на высокие непосредственные и ближайшие результаты, требует дальнейшего изучения оптимальный выбор обособованных дозо-временных соотношений и химиопрепаратов с учетом индивидуальных особенностей опухолевого процесса, адекватная коррекция общего состояния пациента с местным и системным терапевтическим воздействием в процессе лечения и последующего наблюдения. Комплексный подход к повышению эффективности радиотерапии и предупреждению лучевых осложнений, позволит улучшить качество жизни больных НМРЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рак легкого / Под редакцией П. Лоригана. – М. : Рид Элсивер, – 2009. – с. 195 с.
2. R. Greil. Рак легких – глобальная проблема / Richard Greil // Онкологическое обозрение. – 2006. – № 1. – С. 2-4.
3. Smith R. A.: American Cancer Society quidelines for the early detection of cancer, 2006 / Smith R. A., Cokkinides V., Eyre H. J. // Cancer J Clin. – 2006. – № 56 (1). P. 11-25.
4. Henschke C. I. CT screening for lung cancer: update 2005 / Henschke C. I. // Surg Oncol Clin N Am. – 2005. – 14. – P. 761-776.
5. Золотков А. Г. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы / Золотков А. Г., Мардынский Ю. С. и др. // Радиология – практика. – 2008. – № 3. – С. 16-20.
6. Захарычев В. Д. Современные принципы лечения при неоперабельном НМРЛ / Захарычев В. Д. // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 91-94.
7. Бойко А. В. Лучевая терапия больных немелкоклеточным раком легкого с радиомодификацией противоопухолевыми препаратами / Бойко А. В., Черниченко А. В., Филимонов А. В., Кузнецов Е. В. // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 7-10.
8. Канаев С. В. Принципы и обоснование химиолучевого лечения злокачественных опухолей / С. В. Канаев // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 1-8.
9. А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, Л.И. Мусабаев. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 4 (20). – С. 63-67.
10. Черниченко А. В. Химиолучевая терапия НМРЛ / Черниченко А. В., Филимонов А. В. // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 16-20.
11. Uitterhoeve A. L., Belderbos J. S., van Zandwijk N., Koning C. C. Perspectives in the treatment of non-small cell lung cancer stage III with radiotherapy and concomitant low-dosage chemotherapy. Ned Tijdschr Geneesk. – 2008 Dec. 13. – № 152 (50). – P. 2709-13.
12. Полищук Т. В. Качество жизни больных немелкоклеточным раком легкого III стадии после комбинированного лечения / Полищук Т. В., Тузиков С. А., Балацкая Л. Н., Миллер С. В. // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 5 (35). – С. 11-16.
13. Комарова В. П. Качество жизни как один из критериев оценки эффективности лечения: Материалы V Российской онкологической конференции / В. П. Комарова. – М., 2001. – С. 31-33.
14. Dijkers I. Measure of quality of life: methodological problem // J. Phys. Med. Rehabil. – 1999. – Vol. 78, № 3. – P. 286-300.
15. Everett E. Vokes. Optimal Therapy for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J. Clin. Oncol. 2005. – Vol. 23. – № 25. – P. 5853-5855.
16. Мардынский Ю. С. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого / Мардынский Ю. С., Золотков А. Г., Кудрявцев Д. В. // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 499-504.