

УСКОРЕННОЕ ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

С.С. Литинский¹, А.А. Ружникова^{1,2}, С.М. Асахин¹, А.О. Ружников^{1,2},
М.Ю. Вальков^{1,2}

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», г. Архангельск¹
ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»²
163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 51,
e-mail: m_valkov@mail.ru, litserg78@mail.ru¹

Аннотация

Цель исследования – сравнить выживаемость больных местнораспространенным неоперабельным раком желудка (МРНРЖ), получавших лучевую терапию (ЛТ) в режиме ускоренного гиперфракционирования (УГФ) и традиционного фракционирования (ТФ). **Материал и методы.** Включено 137 больных МРНРЖ из госпитальной базы данных Архангельского клинического онкологического диспансера, получавших ЛТ с химиотерапией (ХТ) и без нее, с ноября 1993 г. по март 2010 г. в режиме ТФ (по 2 Гр ежедневно), либо УГФ (по 1,3 Гр два раза в день, ежедневно) до дозы не менее 50 иГр. Для оценки общей выживаемости (ОВ) использованы актуарный анализ, метод Каплана – Майера и регрессия Кокса. **Результаты.** В группе ТФ оказалось 102 человека, в группу УГФ было отобрано 35. Медиана времени наблюдения всех пациентов составила 12,4 года. К началу анализа погибло 123 (89,8 %) из 137 наблюдаемых больных. Медиана ОВ, 7-летняя ОВ в группе УГФ и ТФ составили 24 (95 % доверительный интервал ДИ 17–31) и 16,0 (95 % ДИ 11–21) мес, ОР=0,71 (95 % ДИ 0,46–1,06), $p=0,097$; 19 (95 % ДИ 8–34 %) и 6 % (95 % ДИ 2–13 %) соответственно. В многофакторной модели различия между группами сгладились – ОР 0,87 (95 % ДИ 0,49–1,55); единственным независимым фактором благоприятного прогноза была локализация опухоли в теле желудка, ОР 0,60 (95 % ДИ 0,37–0,99). Не выявлено влияния дозы ЛТ в выбранном диапазоне на ОВ. **Заключение.** В ретроспективном анализе выявлено недостоверное преимущество в ОВ больных МРНРЖ, получавших ЛТ в режиме УГФ, по сравнению с режимом ТФ. Эти результаты требуют подтверждения в проспективном рандомизированном исследовании с использованием современных методов облучения.

Ключевые слова: неоперабельный местнораспространенный рак желудка, лучевая терапия, ускоренное гиперфракционирование, выживаемость.

Несмотря на глобальную тенденцию к снижению заболеваемости, рак желудка (РЖ) остается большой социальной проблемой, что, в первую очередь, обусловлено крайне высокими показателями летальности. По данным международного проекта Globocan, в 2012 г. в мире зарегистрировано более 950 000 новых случаев заболевания и 723 000 летальных исходов, связанных с РЖ [8]. В недавно опубликованном анализе Concord-2 [6] показано, что относительная 5-летняя выживаемость при РЖ остается на самом низком уровне, варьируя от 3 % в Ливии до 25–29 % в Северной Америке. Российская Федерация вообще и Архангельская область (АО) в частности отличаются высокими уровнями заболеваемости, составляющими 15 и 23 случая на 100 тыс. населения (мировой стандарт) соответственно [5]. Уровень 5-летней относительной выживаемости больных РЖ в АО в 2005–2009 гг. составил 20 % [6].

Единственным радикальным методом лечения РЖ остается хирургическое вмешательство. Од-

нако резектабельность РЖ составляет 25–50 % [21]. В России доля больных РЖ, получивших хирургическое и комбинированное лечение, в 2012 г. составляла 35 %. Это связано как с высоким уровнем первичной запущенности (27 % и 39 % вновь выявленных больных имели РЖ III и IV стадий соответственно), так и с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, особенно у пожилых больных РЖ [5].

При местнораспространенном неоперабельном РЖ (МРНРЖ) ESMO рекомендует химиотерапию (ХТ) [20], NCCN (2014) – лучевую и химиолучевую терапию (ХЛТ) [14]. Однако эти рекомендации основаны на данных исследований второй половины прошлого столетия, когда методы и дозы лучевой терапии (ЛТ) и ХТ были далеки от оптимальных [12, 16]. В ряде наших публикаций было показано, что ЛТ и ХЛТ имеют преимущество перед ХТ при МРНРЖ как по данным ретроспективного анализа [2], так и по данным проспективного рандомизированного исследования [3].

Важным, но мало изученным при НМРРЖ является вопрос о дозе и фракционировании ЛТ [1]. В большинстве исследований по ЛТ и ХЛТ использовалось традиционное фракционирование (ТФ) до суммарных доз диапазона 45–50,4 Гр, что послужило основанием рекомендовать этот диапазон в практике [14]. В то же время при учете наличия прямой связи между дозой и эффектом ЛТ и возрастания риска повреждения здоровых тканей с увеличением дозы использование нетрадиционных режимов фракционирования может привести к улучшению противоопухолевого эффекта и выживаемости за счет безопасного повышения суммарной дозы. Это было продемонстрировано теоретически [17] и в клинике при различных моделях рака [7, 19]. Ускоренное гиперфракционирование (УГФ), наряду с ТФ, применялось в лечении больных НМРРЖ в клинике ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (АКОД).

Цель исследования – ретроспективное сравнение общей выживаемости больных МРНРЖ, получавших ЛТ в режиме УГФ и ТФ в клинике АКОД.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы отдаленные результаты у больных МРНРЖ, получавших лечение в условиях АКОД с 04.11.1993 по 19.03.2010. Пациенты, получавшие лечение до 2009 г., были рестадированы в соответствии с классификацией TNM 7-го пересмотра [18]. Для анализа отобраны больные, получавшие ЛТ как единственный вариант лечения либо как сочетание ЛТ с ХТ и соответствующие следующим критериям:

- морфологическая верификация диагноза;
- неоперабельная опухоль в силу местной распространенности либо по медицинским противопоказаниям;
- больные РЖ II–III стадий ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$), отказавшиеся от хирургического лечения;
- общее состояние по критериям ECOG 0–2;
- возраст больных старше 18 лет;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- отсутствие в анамнезе других злокачественных новообразований, кроме адекватно леченных базалиомы кожи и рака шейки матки *in situ*;
- отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, беременности.

В зависимости от вида проведенного лечения больных разделили на 2 группы: ТФ и УГФ. Дистанционную ЛТ проводили на гамма-терапевтических установках РОКУС-АМ (Равенство, СПб.) либо линейном ускорителе электронов Clinac2100 C (Varian, USA). Согласно локальному стандарту лечения МРНРЖ, облучение проводили в режиме традиционного фракционирования ($d=2$ Гр, ежедневно, 5 раз в нед) либо ускоренного гиперфракционирования ($d=1,3$ Гр, ежедневно,

дважды в день с межфракционным интервалом не менее 5 ч, 5 дней в нед) до дозы 50–70 Гр либо ее биологического эквивалента.

В первичный объем облучения входили опухоль желудка и области регионарного лимфооттока до уровня не менее D2. Облучение проводили с 2 встречных фигурных полей до СОД 40 Гр либо ее биологического эквивалента, с экранированием почек, печени, сердца. Экранирования спинного мозга не проводили. Размеры полей – 12×12 – 15×15 см. В дальнейшем размеры и форму полей редуцировали до уровня первичной опухоли с отступами ± 3 см в верхне-нижнем и ± 2 см в медиально-латеральном, передне-заднем направлениях. Облучение на 2 этапе проводили до СОД 50–70 Гр (с учетом дозы на первом этапе) 3–4 открытыми полями по изоцентру, при этом доза на спинной мозг не должна была превышать 10 % от нормализованной дозы в мишени. Расчет дозы в облучаемом объеме, согласно рекомендациям МКРЕ (доклад 50), проводили по референтным точкам: на первом этапе на средний план, на втором – по изоцентру.

Химиотерапию большинству больных проводили в стандартных дозных режимах. Использовалась ХТ как в монорежиме (5-фторурацил (ФУ) в дозе 425 мг/м² с 1 по 5-й дни, каждые 28 дней; капецитабин – 2500 мг/м² с 1 по 14-й дни, интервал 7 дней; УФТ – 400 мг per os 2 раза в день с 1 по 14-й дни), так и в комбинации (цисплатин – 100 мг/м² в 1-й день + ФУ – 1000 мг/м², 24-часовая инфузия с 1 по 5-й дни, каждые 28 дней; ФУ – 500 мг/м² + + лейковорин – 300 мг/м² + этопозид – 120 мг/м² с 1 по 3-й дни, каждые 28 дней; доксорубин – 20 мг/м², 1, 7-й дни + этопозид – 100 мг/м² в 4–6-й дни + цисплатин – 40 мг/м² во 2, 8-й дни, каждые 28 дней) [4]. Химиотерапию и лучевую терапию в группе ХЛТ осуществляли последовательно.

Для удобства статистической обработки результатов непрерывные переменные (возраст больных и доза ЛТ) трансформировали в порядковые. Оценка распределения долей проводилась методом χ^2 с помощью точного метода Фишера. Первичным критерием оценки выживаемости установлена общая выживаемость – как промежуток в месяцах между датой установления диагноза РЖ и смертью от любой причины. Цензурирование проводили по дате последней проверки базы данных либо по дате последней явки на контрольный осмотр для выбывших из-под наблюдения. Выживаемость больных оценивали методом Каплана – Майера, представляли в виде Me (95 % доверительный интервал (ДИ)) и графически в виде кривых. Различия в выживаемости между группами определяли лог-ранговым методом. Оценка кумулятивной выживаемости проведена с помощью таблиц дожития. Значения выживаемости в течение 1, 3 и 5 лет представляли в виде процентов с ДИ. Коррекция отношения рисков смерти с учетом влияния исходных факторов (пол, возраст, группа

лечения, распространенность первичной опухоли, поражение лимфоузлов, пробная лапаротомия) проводилась с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Введение факторов в регрессионную модель осуществляли последовательным методом. Все сравнения были двусторонние, статистически значимым уровнем достоверности различий определено $p < 0,05$.

Результаты исследования

В группу ТФ было включено 102 больных, в группу УГФ – 35 (табл. 1). При анализе исходных характеристик пациентов распределение в группах по полу, возрасту, стадии и составляющим

ее параметрам, гистологическому варианту было равномерным, за исключением в два раза большей доли больных с опухолью, локализованной в теле желудка, в группе УГФ ($p=0,046$). Хирургическому стадированию (пробной лапаротомии) подвергались 37 % и 23 % больных из групп ТФ и УГФ соответственно, химиотерапию получали примерно половина пациентов из каждой группы. Значимо чаще больные группы УГФ получали ЛТ в дозе, равной либо превышающей 60 Гр (в эквиваленте на ТФ), – 80 % против 34 % ($p < 0,0001$). Увеличение СОД в группе УГФ не только не транслировалось в удлинение курса облучения, но значимо снизило его продолжительность.

Таблица 1

Распределение пациентов по основным характеристикам

Факторы	Группы больных		p
	ТФ (n=102)	УГФ (n=35)	
Пол			
Женщины	33 (32,4 %)	10 (28,6 %)	0,677
Мужчины	69 (67,6 %)	25 (71,4 %)	
Возраст			
Младше 50	7 (6,9 %)	1 (2,9 %)	0,231
50–59 лет	17 (16,7 %)	11 (31,4 %)	
60–69 лет	40 (39,2 %)	10 (28,6 %)	
70 лет и старше	38 (37,3 %)	13 (37,1 %)	
Размер первичной опухоли			
T ₂	14 (13,7 %)	9 (25,7 %)	0,215
T ₃	49 (48,0 %)	15 (42,9 %)	
T ₄	39 (38,2 %)	11 (31,4 %)	
Поражение лимфоузлов			
N+	41 (40,2 %)	10 (28,6 %)	0,221
N-	61 (59,8 %)	25 (71,4 %)	
Стадия			
I	12 (11,8 %)	9 (25,7 %)	0,193
II	40 (39,2 %)	11 (31,4 %)	
III	50 (49,0 %)	15 (42,9 %)	
Локализация опухоли			
Верхняя 1/3	59 (57,8 %)	17 (48,6 %)	0,046
Средняя 1/3	21 (20,6 %)	15 (42,9 %)	
Нижняя 1/3	19 (18,6 %)	3 (8,6 %)	
Субтотальное, тотальное	3 (2,9 %)	-	
Дифференцированная аденокарцинома			
Да	90 (88,2 %)	30 (85,7 %)	0,696
Нет	12 (11,8 %)	5 (14,3 %)	
Пробная лапаротомия			
Нет	64 (62,8 %)	27 (77,1 %)	0,120
Да	38 (37,3 %)	8 (22,9 %)	
Химиотерапия			
Нет	54 (52,9 %)	18 (51,4 %)	0,812
Да	48 (47,1 %)	17 (48,6 %)	
Суммарная доза ЛТ (эквивалент ТФ)			
50–59 Гр	67 (65,7 %)	7 (20,0 %)	<0,0001
60–70 Гр	35 (34,3 %)	28 (80,0 %)	
Общее время ЛТ			
До 40 дней	47 (46,1 %)	27 (77,1 %)	0,001
40 дней и более	55 (53,9 %)	8 (22,9 %)	

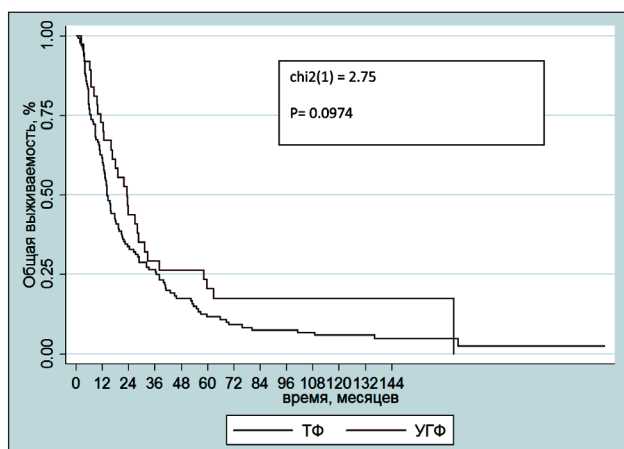


Рис. 1. Общая выживаемость больных неоперабельным местнораспространенным раком желудка при лучевой терапии в режимах ускоренного гиперфракционирования и традиционного фракционирования

Медиана времени наблюдения для всех больных составила 12,4 года. К моменту анализа погибло 123 (89,8 %) из 137 наблюдаемых больных. Живы 5 (14,3 %) больных группы УГФ и 6 (5,9 %) в группе ТФ; трое больных выбыли из-под наблюдения через 15–45 мес после окончания ЛТ. Медиана выживаемости в группе УГФ составила 23,8 (ДИ 16,9–30,7) мес; в группе ТФ – 16,0 (ДИ 11,4–20,6) мес, $\chi^2=2,75$, $p=0,097$ (рис. 1).

При анализе показателей кумулятивной выживаемости недостоверное преимущество было выявлено в группе больных, получавших УГФ (табл. 2). Тем не менее следует отметить, что в отдаленные сроки наблюдения доли выживших отличаются в разы: 7-летняя выживаемость в группах УГФ и ТФ составляет 18,7 % и 6,2 % соответственно.

Учитывая неравномерность распределения в группах по локализации опухоли и лечебным факторам и возможность их самостоятельного влияния на выживаемость, проведена регрессия Кокса, результаты анализа представлены в табл. 3. После коррекции по включенным в модель факторам регрессионный коэффициент (отношение рисков,

ОР) для УГФ, исходно составлявший 0,71 (95 % ДИ 0,46–1,06), $p=0,097$, существенно потерял уровень значимости, составив 0,87 (95 % ДИ 0,49–1,55), $p=0,642$. В однофакторном анализе статистически значимыми в отношении прогноза общей выживаемости были локализация опухоли в средней трети (ОР=0,63 относительно кардиального отдела), ШВ стадия (ОР=1,94 относительно I стадии) и пробная лапаротомия (ОР=1,57). В многофакторной модели независимое влияние на прогноз оказала только локализация опухоли. Применение ХТ в однофакторной модели, ассоциированное с недостоверным повышением риска смерти от любой причины, после коррекции на прочие факторы оказало слабое положительное влияние на прогноз, не достигшее статистической значимости. Анализ показывает также отсутствие связи между суммарной дозой ЛТ и общей выживаемостью. Сокращение общей продолжительности ЛТ было ассоциировано со статистически незначимым снижением риска смерти в однофакторной и многофакторной моделях: ОР составили 0,72 (95 % ДИ 0,50–1,03) и 0,79 (95 % ДИ 0,52–1,22) соответственно.

Обсуждение

В представленном исследовании проведен ретроспективный анализ общей выживаемости больных НМРРЖ, получавших ЛТ в двух различных режимах фракционирования. Режим УГФ, несмотря на более чем полугодовое преимущество в медиане выживаемости (23,8 против 16,0 мес) и в 3 раза более высокие показатели 7-летней выживаемости (18,7 % против 6,2 %), не продемонстрировал статистически значимого преимущества перед классическим режимом фракционирования.

Необходимо подчеркнуть, что ЛТ в настоящее время не является стандартом лечения больных МРНРЖ, по крайней мере в Европе и России, и, как правило, назначается с паллиативной целью для купирования дисфагии [10, 12] либо хронического кровотечения [20]. Тем не менее немногочисленные публикации, главным образом американских авторов [9, 12, 16], свидетельствуют о возможности

Таблица 2

Кумулятивная выживаемость больных неоперабельным местно распространенным раком желудка, получавших ЛТ в режимах УГФ и ТФ

Сроки наблюдения, лет	Выживаемость	95 % ДИ
ТФ (n=102)		
1	68,5 %	58,5–76,6
3	29,8 %	21,2–38,8
5	13,0 %	7,2–20,5
7	6,2 %	2,3–12,9
УГФ (n=35)		
1	73,9 %	55,9–85,5
3	31,1 %	16,4–47,1
5	21,8 %	9,7–37,0
7	18,7 %	7,6–33,5

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализ общей выживаемости больных МРНРЖ (регрессия Кокса)

Характеристика	Нескорректированная выживаемость			Скорректированная выживаемость		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Вид лечения						
ТФ	1			Референтная		
УГФ	0,71	0,46–1,06	0,097	0,87	0,49–1,55	0,642
Пол						
Мужской	1			Референтная		
Женский	0,72	0,49–1,06	0,101	0,77	0,51–1,17	0,226
Возраст						
Младше 50	1			Референтная		
50–59 лет	0,58	0,24–1,37	0,214	1,07	0,41–2,79	0,884
60–69 лет	0,89	0,40–1,99	0,781	1,77	0,70–4,46	0,393
70 лет и старше	0,74	0,33–1,64	0,452	1,76	0,68–4,58	0,401
Локализация опухоли						
Верхняя треть	1			Референтная		
Тело	0,63	0,41–0,98	0,041	0,60	0,37–0,99	0,046
Дистальный отдел	0,8	0,48–1,33	0,395	0,77	0,45–1,31	0,331
Субтотальное, тотальное пораж.	1,85	0,58–5,92	0,298	1,71	0,49–5,89	0,397
Стадия						
I	1			Референтная		
II	1,22	0,70–2,11	0,483	1,05	0,58–1,91	0,859
IIIА	1,42	0,77–2,62	0,264	1,49	0,76–2,91	0,245
IIIВ	1,94	1,08–3,49	0,027	1,31	0,67–2,56	0,433
Дифференцированная аденокарцинома						
Да	1			Референтная		
Нет	1,53	0,90–2,60	0,116	1,49	0,84–2,65	0,17
Пробная лапаротомия						
Нет	1			Референтная		
Да	1,57	1,08–2,30	0,019	1,55	0,99–2,41	0,054
Химиотерапия						
Нет	1			Референтная		
Да	1,24	0,69–1,99	0,489	0,92	0,52–1,22	0,881
Суммарная доза ЛТ (эквивалент ТФ)						
45–59 Гр	1			Референтная		
60–64 Гр	0,94	0,62–1,42	0,761	1,19	0,71–1,99	0,521
65–70 Гр	0,81	0,50–1,32	0,401	1,06	0,78–1,97	0,865
Общее время ЛТ						
40 дней и более	1			Референтная		
Менее 40 дней	0,72	0,50–1,03	0,075	0,79	0,52–1,22	0,289

продления жизни больных НМРРЖ с помощью ЛТ, особенно при сочетании ее со стандартно используемой в таких ситуациях химиотерапией. Облучение является рекомендованной опцией при нерезектабельных опухолях желудка в США [14]. В наших работах ранее было показано преимущество добавления ЛТ к ХТ при МРНРЖ как в ретроспективном [2], так и в проспективном [3] анализе по критериям безрецидивной и общей выживаемости.

Выбор нетрадиционного фракционирования, а именно ускоренного гиперфракционирования, для лучевого лечения при раке желудка был продиктован, прежде всего, основанным на данных математических расчетов [17] и клинических исследований на других моделях рака [7, 15] стремле-

нием снизить риск повреждения здоровых тканей и, таким образом, безопасно повысить суммарную дозу облучения. Набор в группу УГФ осуществлялся в период, когда оптимизация пространственного распределения пучка (трехмерная конформная и интенсивно-модулированная ЛТ) была недоступна. Преимущество нетрадиционного режима УГФ перед ТФ было хотя и существенным, но статистически недостоверным, в первую очередь в связи с ограниченным числом наблюдений для анализа, что транслировалось в его недостаточную статистическую мощность. Это самый существенный недостаток настоящего исследования.

Другим недостатком является его ретроспективный характер. Это привело к вполне ожидаемой

неравномерности в распределении по исходным факторам, в первую очередь для суммарной дозы по биологическому эквиваленту – в группе УГФ она оказалась значительно выше. После коррекции по этому и другим факторам относительный риск смерти для пациентов, получавших ЛТ в режиме УГФ, был недостоверно ниже, чем при ТФ, но существенно повысился (с 0,71 до 0,87) по сравнению с ОР в однофакторной модели. Важно при этом отметить, что наш анализ не показал никакой зависимости выживаемости от суммарной дозы, по крайней мере в выбранном диапазоне. Так что повышение регрессионного коэффициента для УГФ, вероятно, в большей степени обусловлено преобладанием в этой группе больных с опухолью тела желудка и с ранними стадиями заболевания.

Использование устаревших методов облучения с двухмерным планированием также является недостатком исследования. Однако современные методы ЛТ, такие как интенсивно-модулированное

облучение, имеющие значительный потенциал сокращения токсичности и повышения дозы [11], остаются пока исследовательским подходом, значение которого необходимо оценить на рандомизированных когортах больных [14]. Кроме того, методы облучения были одинаковыми в сравниваемых группах, и это, конечно, не повлияло на результаты анализа выживаемости.

Заключение

В ретроспективном анализе выявлено недостоверное преимущество в общей выживаемости больных МРНРЖ, получавших ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования, по сравнению с пациентами, получившими ЛТ, с режимом традиционного фракционирования. Эти результаты требуют подтверждения в рандомизированном проспективном исследовании при использовании современных методов облучения с оптимальным пространственным распределением дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А. Интраоперационная лучевая терапия с использованием малогабаритного бетатрона // Российский онкологический журнал. 1998. № 6. С. 32–36.
2. Ружникова А.А., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Химиолучевое лечение местно-распространенного неоперабельного рака желудка: проспективный анализ выживаемости // Вестник РНЦРР Минздрава России. 2013. Т. 13, № 2. Интернет-ресурс. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikoval_v13.htm (дата обращения 30.12.2014).
3. Ружникова А.А., Литинский С.С., Асахин С.М., Ружников А.О., Вальков М.Ю. Химиолучевое лечение местно-распространенного неоперабельного рака желудка: ретроспективный анализ выживаемости // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6. С. 13–20.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. 511 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 231 с.
6. Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannon F., Ahn J.V., Johnson C.J., Bonaventure A., Marcos-Gragera R., Stiller C., Azevedo e Silva G., Chen W.Q., Ogumbiyi O.J., Rachet B., Soeberg M.J., You H., Matsuda T., Bielska-Lasota M., Storm H., Tucker T.C., Coleman M.P. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) // Lancet. 2015. Vol. 385 (9972). P. 977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
7. Horiot J.C., Bontemps P., van den Bogaert W., Le Fur R., van den Weijngaert D., Bolla M., Bernier J., Lusinchi A., Stuschke M., Lopez-Torrecilla J., Begg A.C., Pierart M., Collette L. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. // Radiother Oncol. 1997. Vol. 44 (2). P. 111–121.
8. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
9. Lee S.S., Kim S.B., Park S.I., Kim Y.H., Ryu J.S., Song H.Y., Shin J.H., Jung H.Y., Lee G.H., Choi K.D., Cho K.J., Kim J.H. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 37 (11). P. 829–835.
10. Mantell B.S. Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma // Br. J. Surg. 1982. Vol. 69 (2). P. 69–70.
11. Milano M.T., Garofalo M.C., Chmura S.J., Farrey K., Rash C., Heimann R., Jani A.B. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques // Br. J. Radiol. 2006. Vol. 79 (942). P. 497–503.
12. Moertel C.G., Childs D.S. Jr., Reitemeyer R.J., Colby M.Y. Jr., Holbrook M.A. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer // Lancet. 1969. Vol. 2 (7626). P. 865–867.
13. Myint A.S. The role of radiotherapy in the palliative treatment of gastrointestinal cancer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000. Vol. 12 (4). P. 381–390.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer. – URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
15. Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmer M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee // Radiother. Oncol. 1999. Vol. 52 (2). P. 137–148.
16. Schein P., Novak J. (for GITSG) Combined modality therapy (XRT-chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 1982. Vol. 49. P. 1771.
17. Thames H.D. Jr., Withers H.R., Peters L.J., Fletcher G.H. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982. Vol. 8 (2). P. 219–2610.
18. TNM classification of malignant tumours / Ed. by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. 7th edition.
19. Valdagni R. Altered fractionation in radiotherapy // Tumori. 1998. Vol. 84 (2). P. 155–159.
20. Waddell T., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2013. Vol. 24 (Suppl. 6): vi57-vi63. doi: 10.1093/annonc/mdt344.
21. Weese J.L., Nussbaum M.L. Gastric cancer – surgical approach // Hematol. Oncol. 1992. Vol. 10 (1). P. 31–35.

Поступила 12.01.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Литинский Сергей Сергеевич, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. E-mail: litserg78@mail.ru

Ружникова Анна Алексеевна, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер». E-mail: ruzhnikova-a@mail.ru

Асахин Сергей Михайлович, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

Ружников Андрей Олегович, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Вальков Михаил Юрьевич, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер». E-mail: m_valkov@mail.ru

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ACCELERATED HYPERFRACTIONATED RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT FOR INOPERABLE, LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

S.S. Litinskiy¹, A.A. Ruzhnikova^{1,2}, S.M. Asakhin^{1,2}, A.O. Ruzhnikov^{1,2},
M.Yu Valkov^{1,2}

Northern State Medical University, Arkhangelsk¹,
Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk²
51, Troitsky pr., 163000-Arkhangelsk, Russia, e-mail: m_valkov@mail.ru, litserg78@mail.ru¹

Abstract

Purpose: to compare survival of patients with locally advanced inoperable gastric cancer (LAIGC), receiving accelerated hyperfractionated (AHF) or conventionally fractionated (CF) radiation therapy (RT). **Methods and Materials.** Between November 1993 and March 2010, 137 patients with LAIGC receiving CF (2 Gy daily) or AHF (1.3 Gy b.i.d.) to total at least 50 Gy RT in combination or without chemotherapy were retrospectively selected from the hospital database of Arkhangelsk clinical oncological dispensary. Overall survival (OS) assessed using actuarial analysis, Kaplan – Meier method and Cox regression. **Results.** The CF and AHF groups were 102 and 35 patients, respectively. Median follow-up time for all patients was 12 years. By the time of analysis 123 (90 %) patients of all cohort died. Median, 7-year survival were 24 (95 % confidence intervals (CI), 17–31) vs 16 (95 % CI, 11–21) months, hazard ratio (HR)=0.71 (95 % CI, 0.46–1.06), $p=0.097$; and 19 % (95 % CI 8–34 %) vs 6% (95 % CI 2–13 %) in the AHF and CF groups, respectively. In multivariate OS model the difference decreased to HR=0.87 (95 % CI, 0.49–1.55). The location of the tumor in median third (HR=0.60, 95 % CI, 0.37–0.99 in refer to upper third) was the only independent factor influencing survival. There was no influence of the total dose in chosen level on survival. **Conclusion.** Our retrospective shows trend towards better OS for those LAIGC patients receiving RT in AHF regimen compared to CF. The prospective randomized study with conformal radiation technics is necessary to confirm these findings.

Key words: locally advanced inoperable gastric cancer, radiation therapy, accelerated hyperfractionation, survival.

REFERENCES

1. Zyryanov B.N., Afanasyev S.G., Zavyalov A.A. Intraoperative radiation therapy using small-sized betatron // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1998. № 6. P. 32–36. [in Russian]
2. Ruzhnikova A.A., Asakhin S.M., Valkov M.Y. Chemoradiotherapy for locally advanced inoperable gastric cancer: a prospective analysis of survival // Vestnik RNCRR Minzdrava Rossii. 2013. Vol. 13 (2). URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikova1_v13.htm (data 30.12.2014). [in Russian]
3. Ruzhnikova A.A., Litinsky S.S., Asakhin S.M., Ruzhnikov A.O., Valkov M.Yu. Chemoradiotherapy for locally advanced inoperable gastric cancer: retrospective analysis of survival // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. № 6. P. 13–20. [in Russian]
4. Guide to chemotherapy of malignant diseases / Ed. By N.I. Perevodchikova. M.: Prakticheskaja medicina, 2011. 511 p. [in Russian]
5. *Oncological service for Russian population in 2012* / Eds. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. M., 2013. 231 p. [in Russian]
6. Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannon F., Ahn J.V., Johnson C.J., Bonaventure A., Marcos-Gragera R., Stiller C., Azevedo e Silva G., Chen W.Q., Ogundbiyi O.J., Rachet B., Soeberg M.J., You H., Matsuda T., Bielska-Lasota M., Storm H., Tucker T.C., Coleman M.P. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) // Lancet. 2015. Vol. 385 (9972). P. 977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736 (14) 62038-9.
7. Horiot J.C., Bontemps P., van den Bogaert W., Le Fur R., van den Weijngaert D., Bolla M., Bernier J., Lusinchi A., Stuschke M., Lopez-Torrecilla J., Begg A.C., Pierart M., Collette L. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. // Radiother Oncol. 1997. Vol. 44 (2). P. 111–121.
8. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
9. Lee S.S., Kim S.B., Park S.I., Kim Y.H., Ryu J.S., Song H.Y., Shin J.H., Jung H.Y., Lee G.H., Choi K.D., Cho K.J., Kim J.H. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 37 (11). P. 829–835.
10. Mantell B.S. Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma // Br. J. Surg. 1982. Vol. 69 (2). P. 69–70.
11. Milano M.T., Garofalo M.C., Chmura S.J., Farrey K., Rash C., Heimann R., Jani A.B. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques // Br. J. Radiol. 2006. Vol. 79 (942). P. 497–503.
12. Moertel C.G., Childs D.S. Jr., Reitemeier R.J., Colby M.Y. Jr., Holbrook M.A. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation

therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer // *Lancet*. 1969. Vol. 2 (7626). P. 865–867.

13. *Myint A.S.* The role of radiotherapy in the palliative treatment of gastrointestinal cancer // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000. Vol. 12 (4). P. 381–390.

14. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer.* URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

15. *Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmar M.* Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee // *Radiother. Oncol.* 1999. Vol. 52 (2). P. 137–148.

16. *Schein P., Novak J.* (for GITSG) Combined modality therapy (XRT-chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1982. Vol. 49. P. 1771.

17. *Thames H.D. Jr., Withers H.R., Peters L.J., Fletcher G.H.* Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. Vol. 8 (2). P. 219–2610.

18. *TNM classification of malignant tumours* / Ed. by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. 7th edition.

19. *Valdagni R.* Altered fractionation in radiotherapy // *Tumori.* 1998. Vol. 84 (2). P. 155–159.

20. *Waddell T., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D.* Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24 (Suppl. 6): vi57–vi63. doi: 10.1093/annonc/mdt344.

21. *Weese J.L., Nussbaum M.L.* Gastric cancer – surgical approach // *Hematol. Oncol.* 1992. Vol. 10 (1). P. 31–35.

ABOUT THE AUTHORS

Litinskiy Sergey Sergeevich, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000. E-mail: litserg78@mail.ru

Ruzhnikova Anna Alekseevna, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000. Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia. E-mail: ruzhnikova-a@mail.ru

Asakhin Sergey Mihaylovich, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000.

Ruzhnikov Andrey Olegovich, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000. Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia

Valkov Michael Jurevich, Department of Radiology and Clinical Oncology, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000. Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia. E-mail: m_valkov@mail.ru