

УДК 616-006:615.277+849

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Клиническая статья

Г.В. Кононова, М.Ю. Вальков, И.К. Пушкарева

Архангельский областной клинический онкологический диспансер,

Северный государственный медицинский университет,

163045, Архангельск, Обводный канал, дом 145а

Адрес для корреспонденции: Кононова Галина Владимировна, gvk2509@rambler.ru

Ключевые слова: локализованный мелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, лучевая терапия, эффективность лечения

Введение

Локализованный мелкоклеточный рак легкого (лМРЛ) встречается в 20-25% больных раком легкого и является самой агрессивной его формой. МРЛ характеризуется быстрым ростом, ранним метастазированием и высокой чувствительностью к лучевой и химиотерапии. 5-летняя выживаемость больных МРЛ редко превышает 5-10%. Учитывая высокий риск, как местного рецидива, так и отдаленных метастазов мелкоклеточного рака легкого, мы приняли решение двусторонней интенсификации стандартной схемы лечения.

Обоснование метода. *Основные отличия использованной методики ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы (УГФЭД):* облучение осуществляли 2 раза в день через 6 часов, ежедневно, 10 фракций в неделю; суточная доза увеличивалась на 0,8-1,2 Гр. В результате получено сокращение общего времени лучевой терапии на 14,5 дня по сравнению с традиционным фракционированием дозы. Уменьшение размера разовой дозы приводит к сберегающему эффекту для поздно реагирующих здоровых тканей, обладающих слабой способностью к репопуляции. В то же время сублетальные повреждения этих тканей за 6-часовой интервал перерыва восстанавливаются. Репарация сублетальных внутриклеточных повреждений в зонах гипоксии опухолевой ткани происходит значительно медленнее, поэтому клетки злокачественной опухоли более чувствительны к повторному лучевому воздействию по сравнению с нормальными клетками. Уменьшение длительности курса лучевой терапии направлено главным образом на снижение риска ускоренной репопуляции клоногенов опухоли, что особенно актуально при таком агрессивной опухоли как мелкоклеточный недифференцированный рак.

Материалы и методы. С 1995 по 2001г. было набрано в 1 группу 39 пациентов и во 2-й – 99, ранее нелеченных пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом мелкоклеточного рака легкого (локализованная форма), не подлежащим оперативному лечению. В первой группе больные получали 2 индукционных курса ПХТ: ифосфамид $1,2 \text{ г/м}^2$ в/венно с 1 по 5 день с уропротектором Месна в адекватных дозах (20% от дозы ифосфамида) и этопозид 100 мг/м^2 в/венно капельно в течение 1 часа с 1 по 3 день или стандартную схему этопозид 100 мг/м^2 в/венно с 3 по 5 день + цисплатин 100 мг/м^2 в/в в 1-й день или карбоплатин в дозе $5 \cdot \text{AUC}$ в/венно в 1 день. Интервал между курсами 3 недели. Сразу после 2-го курса ПХТ начиналась лучевая терапия на грудную клетку по методике ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы: по $1,4 \text{ Гр}$ 2 раза в день через 6 часов до дозы, равноценной 40 Гр обычным фракционированием (примерно - $\frac{2}{3}$ СОД), и $\frac{1}{3}$ суммарной дозы по $1,6 \text{ Гр}$ 2 раза в день с тем же интервалом; 10 фракций в неделю. Суммарная очаговая доза (СОД) на первичную опухоль по пересчету составляет $60\text{-}64 \text{ Гр}$, на пораженные метастазами лимфоузлы - $\text{СОД}=50 \text{ Гр}$, на непораженные лимфоузлы – $\text{СОД}=44\text{-}46 \text{ Гр}$. Через 3 недели после завершения лучевой терапии производилась оценка ответа опухоли в соответствии с критериями ВОЗ. При полной регрессии опухоли пациента переводили на схему САМ или САУ с целью консолидации ремиссии - 4 курса ПХТ. Смена схемы ПХТ производилась для предупреждения развития ранней лекарственной резистентности. При частичной регрессии, стабилизации или прогрессировании заболевания больного переводили на схему ЕР: этопозид 100 мг/м^2 в/венно капельно с 3 по 5 день и цисплатин 100 мг/м^2 в 1 день в/венно капельно с прегидратацией или карбоплатин в дозе $5 \cdot \text{AUC}$ мг/м^2 в/венно капельно в 1 день. Таких курсов было не менее четырех.

В контрольной группе – группе исторического контроля - пациенты получали 1 индукционный курс ПХТ по стандартной схеме САМ или САУ (циклофосфан + доксорубицин+метотрексат или циклофосфан+доксорубицин+винкристин). Затем - лучевую терапию по конвенциональной методике (2 Гр в день) до СОД на первичную опухоль 60 Гр , на пораженные метастазами лимфоузлы $\text{СОД}=50 \text{ Гр}$, на непораженные лимфоузлы – $40\text{-}44 \text{ Гр}$. Через месяц оценивали ответ опухоли на лечение по критериям ВОЗ. Для консолидации ремиссии проводили 2-4 курса ПХТ по той же схеме с интервалом 1 месяц.

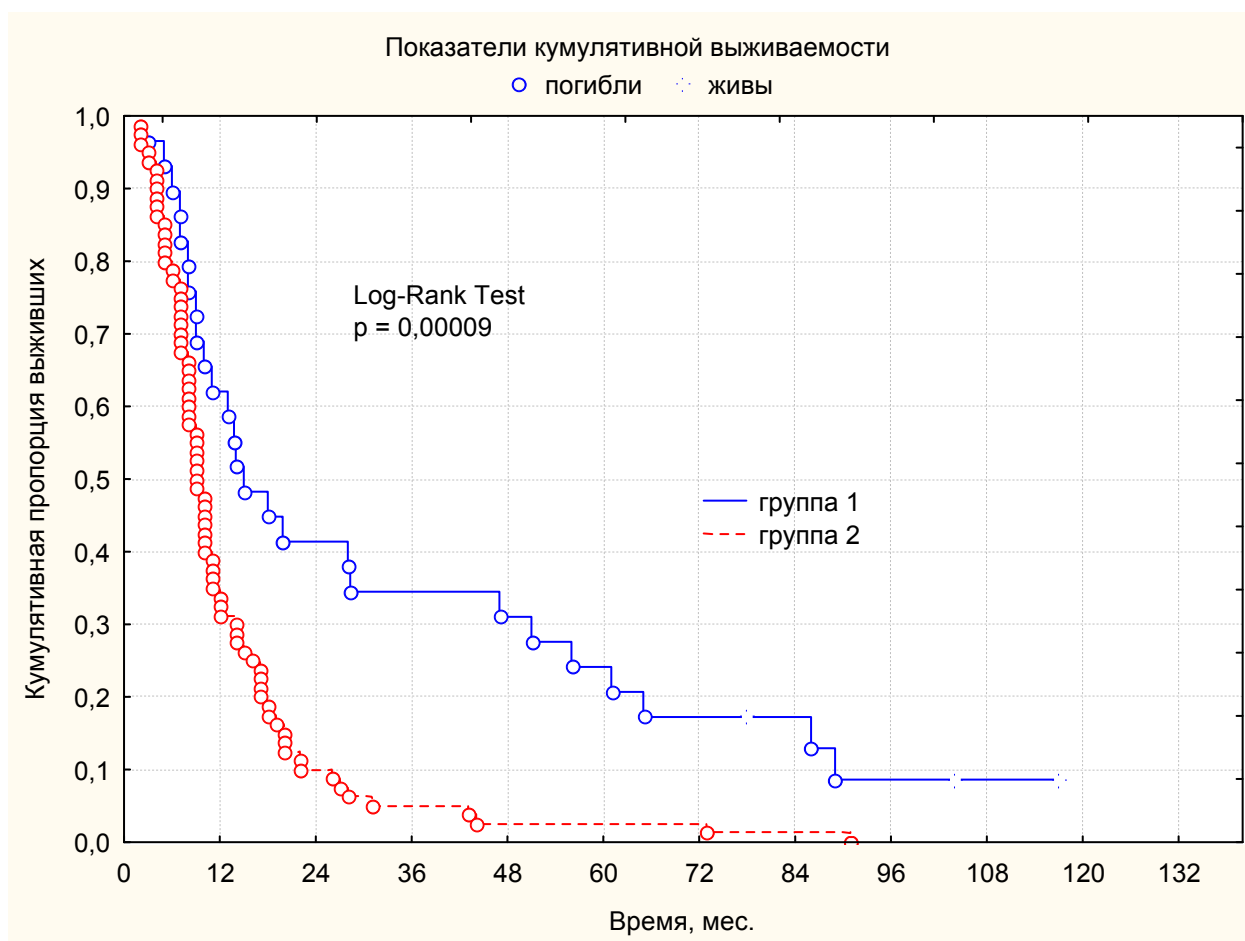
Эффективность лечения

Сравнительная оценка непосредственных результатов комбинированного химиолучевого лечения больных в основной и контрольной группах представлена в табл. 1.

Таблица 1

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	P
Полная регрессия	13 (44,8%)	36 (45,0%)	>0,05
Частичная регрессия	9 (31,0%)	5 (6,3%)	0,001
Стабилизация + прогрессирование	7 (24,1%)	38 (47,5%)	
Локальные рецидивы	4/22 (13,8%)	8/41 (19,5%)	>0,05
Срок выявления рецидива (мес.)	10,0±1,3	8,3±1,4	>0,05
Объективный ответ опухоли	75,8%	51,3%	

Интенсивная схема лечения оказалась более эффективной как по непосредственным результатам (объективный эффект достигнут у 75,8% больных против 51,3% в контрольной группе), так и по отдаленным. Необходимо подчеркнуть, что достоверные отличия кумулятивных показателей выживаемости сохранялись на всех временных отметках. В итоге более 5 лет были живы 24% больных МРЛ, получавших лечение по интенсивной схеме против 2,5% в контрольной группе (Рис. 1).



Токсичность лечения. При проведении ХТ общая токсичность была не превышала 3 степени по шкале NCI CTC. При проведении лучевой терапии в режиме УГФЭД

непереносимая токсичность составила 5,1%, так как 1 пациент умер от профузного легочного кровотечения после получения больше половины СОД на опухоль, один больной прекратил лечение досрочно в связи с развитием спонтанного пневмоторакса. Учитывая тяжесть опухолевого процесса и исходно крайне неблагоприятный прогноз, мы полагаем, что такая токсичность является приемлемой.

Выводы

Таким образом, лучевая терапия в режиме УГФЭД в сочетании с химиотерапией показала высокую эффективность и приемлемую токсичность, а также увеличение 5-летней выживаемости у пациентов с лМРЛ на 25% и может быть рекомендована для применения в клинической практике.