



# Сравнительная характеристика методов лечения больных мелкоклеточным раком легкого

С. В. ЗИНЧЕНКО. Клинический онкологический диспансер МЗ РТ (главный врач — д.м.н. Р. Ш. Хасанов), кафедра онкологии и хирургии КГМА (зав. кафедрой — д.м.н. Р. Ш. Хасанов).

Рак легкого является одной из наиболее важных и одновременно сложных проблем клинической онкологии, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости и смертности. По данным на 2000 год заболеваемость раком легкого в РФ составила 43,48 на 100000 населения [8] и на протяжении последних 10 лет лидирует среди онкологической патологии. На долю мелкоклеточного рака легкого, характеризующегося быстрым и обширным метастазированием и неудовлетворительными результатами лечения, приходится от 20 до 25% от общего числа заболевших [3].

Значительные усилия, сосредоточенные на разработке лекарственной терапии, привели к созданию новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, разработке методик химиолучевого лечения, что позволило существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Средняя продолжительность жизни больных возросла при локализованном процессе до 13-17 мес., а 3-5% пациентов живут без рецидива и метастазов 5 лет и более [6, 7, 9].

В настоящее время появляются публикации, демонстрирующие эффективность новых химиопрепаратов, схем лечения [13, 19, 14, 10]. В то же время Shephard F. A. [17], подводя итог исследованиям, проведенным в Европе и Северной Америке на 2001 год, высказал предположение об отсутствии убедительных данных в эффективности сравниваемых методик. Livengston R. V. [12] указывает, что в эффективности химиолучевой терапии достигнуто плато, приводя по сводным литературным данным следующие показатели выживаемости больных с локализованным процессом: 2 года переживает около 40% пациентов, 5 лет — 20% больных мелкоклеточным раком легкого, которым проводилась наиболее эффективная схема химиотерапии с включением платины и этопозида.

Несмотря на несомненные успехи в консервативной терапии у большинства пациентов ремиссии отличаются кратковременностью и у 50-80% возобновляется рост опухоли в локорегионарной зоне [11, 15]. Применение в дальнейшем полихимиотерапии оказывается безуспешным, и пациенты погибают через незначительные сроки после выявления заболевания.

В последние годы все большее число специалистов уделяют внимание изучению роли локальных методов воздействия в комплексе лечебных мероприятий при мелкоклеточном раке легкого. Свои надежды они связывают с использованием хирургического метода, однако отношение к операции до сих пор далеко неоднозначно. Большинство онкологов полагают, что оперативное вмешательство необходимо как компонент комплексного лечения при I и II стадии заболевания, когда отсутствуют внутригрудные метастазы [1, 2, 5, 9, 18]. Другие выполняют оперативное вмешательство даже при метастатическом поражении лимфатических узлов средостения [16, 19].

Представленные в литературе данные характеризуют каждый метод в отдельности, результаты их противоречивы. Для оптимизации лечения необходима количественная сравнительная оценка существующих методов лечения мелкоклеточного рака легкого, что и определило актуальность исследования.

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 235 больных мелкоклеточным раком легкого, обследованных и получивших лечение в Клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ с 1991 по 2001 год.

Больные по характеру проводимого лечения распределены на группы:

1-я группа (52 человека) состояла из больных, получивших только симптоматическую терапию или неполный курс полихимиотерапии.

2-ю группу (51 человек) составили больные, которым проводилась только системная полихимиотерапия 3-6 курсов.

3-ю группу (66 человек) составили больные, получившие химиолучевую терапию.

4-я группа (66 человек) состояла из больных, в терапии которых применялось оперативное лечение. В свою очередь четвертая группа была поделена на 2 подгруппы:

а) больные, леченные только хирургически (18 человек);

б) больные, получившие комплексное лечение (48 человек).

Мужчин в 1-й группе было 50, что составило 95,5%, во 2-й — 49 (96,1%), в 3-й — 62 (93,9%), в 4-й — 63 (95,5%). Женщин — 2 (3,8%), 2 (3,9%), 4 (6,1%) и 3 (4,5%) соответственно. Соотношение между мужчинами и женщинами в 1-й группе составило 25:1, во 2-й — 24,5:1, в 3-й — 15,5:1 и в 4-й — 21:1. Средний возраст больных составил: в 1-й группе — 58,1±0,7 лет, во 2-й — 57,0±1,2 лет, в 3-й — 56,1±0,9 лет, в 4-й — 55,7±0,8 лет.

Полихимиотерапия во всех случаях проводилась по стандартным методикам с учетом возраста, функционального состояния и сопутствующей патологии по следующим схемам: циклофосфан + адриамицин + метотрексат (СAM), циклофосфан + адриамицин + винкристин (СAV), циклофосфан + адриамицин + винкристин + этопозид (СAVE), платины и этопозид (EP). Анализ различий в эффективности различных схем лечения не проводился. Лучевая терапия проводилась методом классического фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр). Суммарная очаговая доза на первичный очаг составляла 44-60 Гр, на средостенные и надключичные лимфоузлы — 30-40 Гр.

Больным 46 подгруппы перед (6 человек) или после (42 человека) оперативного вмешательства проводилась химиолучевая терапия по указанным выше методикам. Характер и объем оперативного вмешательства в 4а и 4б группах зависели от распространенности опухолевого процесса, а также от функционального состояния больных. Сами методики проведенных операций были стандартными.

Возраст, сопутствующая патология и непосредственные результаты лечения в группах были сопоставимы. Расчет выживаемости проводился способом построения таблиц дожития, а именно интервальным методом [4].

**Результаты.** При сравнении результатов хирургического (4а) и комплексного (4б) лечения выяснилось, что все больные, получившие только хирургическое лечение, умерли от прогрессирования заболевания, не пережив пятилетнего рубежа. При этом 8 пациентов (23,5±3,9%), получивших комплексную терапию, живы более пяти лет.

Выживаемость больных мелкоклеточным раком легкого также не зависит от объема выполненной операции. Пятилетняя выживаемость больных, перенесших типичные оперативные вмешательства (лобэктомии, пневмонэктомии), была 18,7±2,3%, у больных, которым выполнялись расширенные и комбинированные оперативные вмешательства (с медиастинальной лимфодиссекцией, резекцией окружающей структур грудной полости), пятилетняя выживаемость составила 17,0±3,9%.

Анализ отдаленных результатов выявил несомненное превосходство комплексного лечения перед только хирургическими и консервативными методами лечения мелкокле-



точного рака легкого. Подобная тенденция прослеживается как у всей совокупности, так и при постатийном делении.

Так, совокупная пятилетняя выживаемость в группе полихимиотерапии составила 3,9%, в группе химиолучевого лечения — 4,3%, в группе комплексного лечения — 23,5%.

При I-II стадии пятилетняя выживаемость после комплексной терапии составила 36,2%, после химиолучевого воздействия — 8,3%, после полихимиотерапии никто из больных не дожил до пяти лет. Следовательно, комплексное лечение, первым этапом которого является операция, имеет значительное превосходство перед консервативными методами лечения мелкоклеточного рака легкого.

При наличии метастазов в лимфатических узлах средостения (IIIa стадия) пятилетняя выживаемость в группе комплексного лечения составила 14,3%, в группе химиолучевой терапии — 12,7%, в группе полихимиотерапии — 4,4%. При этом медиана выживаемости группы химиолучевого лечения выше, чем при комплексной терапии (13,1±1,6 и 9,6±1,6 мес.). Подобное соотношение позволяет предположить, что при подозрении на наличие метастазов в лимфатических узлах средостения после комплексного обследования больных, предпочтительней первым этапом начать химиолучевую терапию с последующим определением тактики по результатам проведенного лечения.

При сопоставлении показателей лечения больных с IIIb-IV стадией (TNM 1997 г.) нельзя не отметить необходимости локального воздействия на опухоль. У больных с такой распространенностью процесса лучевая терапия на первичную опухоль позволяет увеличить медиану выживаемости с 7,8 мес. при системной полихимиотерапии до 10,8 мес. при химиолучевом лечении.

В группу комплексного лечения (48 человек) были включены больные (6 человек), получившие неoadъювантную химиолучевую терапию перед радикальным оперативным вмешательством. Учитывая малые размеры группы, она не была самостоятельно выделена. Однако результаты, полученные после проведения подобного варианта лечения у исходно неоперабельных больных с заметной тенденцией к увеличению выживаемости, обязывают упомянуть эту группу отдельно.

Пациенты группы неoadъювантной химиолучевой терапии находились в возрасте от 30 до 68 лет. При обращении в КОД МЗ РТ больным был установлен диагноз неоперабельного мелкоклеточного рака легкого, у четырех больных диагностирована IIIa стадия, у двух II стадия. Пациенты были направлены для проведения химиолучевой терапии, по завершении которой у всех 6 больных отмечен выраженный клинико-рентгенологический регресс опухоли. Решено вернуться к вопросу об оперативном лечении. Четверым больным была выполнена расширенная пневмонэктомия, одному простая пневмонэктомия, а у последнего больного оперативное вмешательство ограничилось расширенной комбинированной лобэктомией.

На февраль 2003 г. под наблюдением находится трое больных без признаков рецидива и отдаленных метастазов. Двое из них перешагнули трехлетний рубеж, один больной жив уже более 7 лет. Трое больных умерли на сроках 9, 10 и 30 месяцев от начала лечения. Все больные умерли от отдаленных метастазов (в печень и забрюшинные лимфатические узлы; в кости, в головной мозг). При морфологическом исследовании удаленной опухоли выяснилось, что у всех выживших больных имелся лечебный патоморфоз опухоли III-IV степени, у умерших больных — I-II степени.

#### Выводы:

1. При хирургическом лечении мелкоклеточного рака легкого, независимо от распространенности опухолевого процесса, отмечены крайне низкие показатели выживаемости (трех и пятилетняя 9,5% и 0% соответственно).

2. В терапии мелкоклеточного рака легкого системная полихимиотерапия как единственный компонент лечения малоэффективна без локального воздействия на первичную опухоль (трех и пятилетняя выживаемость 3,9%).

3. При комплексном лечении I-II стадии мелкоклеточного рака легкого отдаленные показатели выживаемости значительно превысили результаты химиолучевой терапии (медиана выживаемости 25,8±6,4 мес. и 12±1,2 мес.; показатели пятилетней выживаемости 36,2% и 8,3% соответственно).

4. Отдаленные результаты комплексной и химиолучевой терапии IIIa стадии мелкоклеточного рака сравнимы (пятилетняя выживаемость 14,3% и 12,7% соответственно).

5. Химиолучевая терапия распространенных форм мелкоклеточного рака легкого (IIIb и IV стадии) позволяет достичь лучших результатов, нежели системная полихимиотерапия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуев В. В. Отдаленные результаты лечения больных мелкоклеточным раком легкого в отделении грудной хирургии НПО АОЦ//Мат. международной науч.-практич. конференции «Избранные вопросы онкологии». — Барнаул, 1999. — с. 163.
2. Бычков М. Б., Горбунов В. А., Переводчикова Н. И. Современная тактика лечения мелкоклеточного рака легкого//Мат. I съезда онкологов стран СНГ. — М., 1996. — с. 372.
3. Бычков М. Б., Орел Н. Ф., Наслеташвили Д. Р. Современные возможности лечения мелкоклеточного рака легкого//Вопр. онкологии. — М., 2001. — № 6. — т. 47. — с. 757.
4. Двойрин В. В., Клименков А. А. Методика контролируемых клинических испытаний//М.: Медицина. — 1985. — с. 144., ил.
5. Иванов В. П. Хирургическое и комбинированное лечение больных мелкоклеточным раком легкого: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1992. — с. 24.
6. Мусабаева Л. И., Лисин В. А., Дорж Баярмаа. Мелкоклеточный рак легкого: ограничения и возможности химиолучевой терапии//Медицинская радиология и радиационная безопасность. — М., 2001. — № 2. — с. 57.
7. Переводчикова Н. И. К проблеме мелкоклеточного рака легкого//Вопр. онкологии. — М., 1989. — № 2. — с. 153.
8. Старинский В. В., Петрова Г. В., Чиссов В. И. и др. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г.//Российский онкологический журнал. — М., 2002. — № 3. — с. 32.
9. Трахтенберг А. Х. Рак легкого//Избранные лекции по клинической онкологии под редакцией Чиссова В. И., Дарьяловой С. Л. — М., 2000. — с. 140.
10. Grant S. C., Kris M. G., Houghton A. N., Chapman P. B. Long survival of patients with small cell lung cancer after adjuvant treatment with the anti-idiotypic antibody BEC2 plus Bacillus Calmette-Guerin//Clin. Cancer Res. — 1999. v. — 5. — p. 1319-23.
11. Kohman L. J. Is there a place for surgery in central small cell lung cancer?//Chest Surg. Clin. N. Am. — 1997. — v. 7. — p. 105-12.
12. Livingston R. B. Combined modality therapy of lung cancer//Clin. Cancer Res. — 1997. — v. 3. — p. 2638-47.
13. Mattson K., Niiranen A., Ruotsalainen T., et al. Interferon maintenance therapy for small cell lung cancer: improvement in long-term survival//J. Interferon Cytokine Res. — 1997. — v. 17. — p. 103-135.
14. Prior C., Oroszy S., Oberaigner W., et al. Adjuvant interferon-alpha-2c in stage IIIB/IV small-cell lung cancer: a phase III trial//Eur Respir J. — 1997. — v. 10 (2). — p. 392-396.
15. Radomski P., Sidkowska J., Wiatr E., et al. The pattern of small cell lung carcinoma in autopsy (based on material of the Pathology Department, National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warsaw//Pneumonol. Alergol. Pol. — 1998. — v. 66. — p. 536.
16. Saito Y., Kanma K., Sagawa M. et al. Surgical treatment for small cell lung cancer//Gan To Kagaku Ryoho. — 1997. — v. 24. — p. 390-397.
17. Shepherd F. A. Alternatives to chemotherapy and radiotherapy in the treatment of small cell lung cancer//Semin. Oncol. — 2001. — v. 28. — p. 30-37.
18. Urschel J. D. Surgical treatment of peripheral small cell lung cancer//Chest Surg. Clin. N. Am. — 1997. — v. 7. — p. 95-103.
19. Van Zandwijk N., Groen H. J., Postmus P. E. et al. Role of recombinant interferon-gamma maintenance in responding patients with small cell lung cancer. A randomised phase III study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group//Eur. J. Cancer. — 1997. — v. 33. — p. 1759-66.
20. Yamanaka A., Hirai T., Fugimoto T. et al. Extended radical resection for bulky N2 small cell lung carcinoma//Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1999. — v. 47. — p. 36-39.