

УДК 616.24-006.66:615.277.3:616-08-06

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

© 2012 г. С.П. Пыльцин, Ю.Н. Лазутин, С.А. Зинькович

Пыльцин Сергей Петрович – аспирант, торакальное отделение, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037, e-mail: pylserg@yandex.ru.

Pylytsin Sergey Petrovich – Post-Graduate Student, Thoracic Department, Rostov Research Oncological Institute, 14-line, 63, Rostov-on-Don, 344037, e-mail: pylserg@yandex.ru.

Лазутин Юрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, торакальное отделение, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037.

Lazutin Yuriy Nickolaevich – Candidate of Medical Science, Associate Professor, Senior Researcher, Thoracic Department, Rostov Research Oncological Institute, 14-line, 63, Rostov-on-Don, 344037.

Зинькович Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037.

Zinkovich Sergey Anatolyevich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Clinics, Rostov Research Oncological Institute, 14-line, 63, Rostov-on-Don, 344037.

В клиническое исследование включено 63 пациента с аденокарциномой легких, радикально прооперированных в отделении торакальной хирургии Ростовского научно-исследовательского онкологического института с 2009 по 2011 г. Их них 33 (52 %) пациентам проведена адьювантная химиоиммунотерапия с применением ингараона и 30 (48 %) проведена стандартная адьювантная химиотерапия. Средний срок наблюдения составил 22 мес. Установлено, что адьювантная химиоиммунотерапия улучшает 3-летнюю общую и безрецидивную выживаемость радикально оперированных больных с 1В-3А стадиями аденокарциномы легкого по сравнению с адьювантной химиотерапией на 18 и 25 % соответственно.

Ключевые слова: адьювантная химиотерапия, адьювантная химиоиммунотерапия, рак легкого, аденокарцинома, ингараон.

This clinical trial were enrolled 63 patients with lung adenocarcinoma after radical surgical resection of the tumor in thorax surgery branch of the Rostov-on-Don Scientific Research Institute of Oncology between of 2009 for 2011 year. 33 (52 %) patients received adjuvant chemoimmunotherapy with Ingaron, 30 (48 %) were assigned to receive conventional adjuvant chemotherapy. The median duration of follow-up was 22 months. Adjuvant chemoimmunotherapy improves the 3-year overall survival (18 %) and disease free survival (25 %) of radical operated patients with 1b–3a stages of lung adenocarcinoma compared with adjuvant chemotherapy.

Keywords: adjuvant chemotherapy, adjuvant chemoimmunotherapy, lung cancer, adenocarcinoma, Ingaron.

Ежегодно в мире раком легкого (РЛ) заболевают приблизительно 1,6 млн чел., что составляет 13 % в структуре онкологической заболеваемости, а умирает около 1,4 млн, или 18 % всех умерших от злокачественных новообразований [1]. В большинстве регионов России заболеваемость РЛ и смертность от этого заболевания у мужчин превышает самые высокие показатели в мире. Смертность выше 60 на 100 000 населения отмечается в 23 регионах, выше 45 на 100 000 – в 44 из 80 административных единиц России [2].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), включающий аденокарциному, плоскоклеточную карциному и крупноклеточную карциному, наблюдается в 80–85 % всех злокачественных эпителиальных опухолей легких. В последние годы отмечается увеличение удельного веса аденокарциномы (АК) среди других гистологических форм НМРЛ до 54–79 % [3, 4]. Отдаленные результаты хирургического лечения АК весьма переменчивы, но остаются малоудовлетворительными. Так, 5-летняя общая выживаемость при I стадии составляет 43–60 %, при II стадии – 18–34, при IIIA стадии – 6–18 % [5, 6]. Несмотря на то, что адьювантная химиотерапия (АХТ) больных с резектабельным НМРЛ демонстрирует незначительное увеличение выживаемости, она признана стандартом помощи радикально оперированным пациентам со II и IIIA стадиями НМРЛ. На повсеместное использование АХТ влияют такие факторы, как социальная и фармакоэкономическая ситуация, предпочтения врачей,

информированное согласие или отказ пациентов, тяжесть побочных токсических реакций и качество жизни больных при проведении им лечения [7]. Тем не менее дальнейшее улучшение выживаемости связывается с широким внедрением результатов клинических исследований, а ожидаемая выгода видится ещё большей при снижении «недоиспользования» возможностей АХТ в повседневной практике [8].

Ведутся исследования различных способов повышения эффективности всех направлений противоопухолевой терапии, одним из которых является изучение возможностей применения рекомбинантных цитокинов, создатели которых указывают на синергическое взаимодействие их с цитотоксическими препаратами. Реализация предлагаемой концепции в клинике в последнее десятилетие стала возможной благодаря получению доступных для повседневного использования рекомбинантных цитокинов. Широкий спектр биологической активности интерферона-гамма (ИНФ-гамма), а именно отечественного рекомбинантного интерферона-гамма человека – ингараона (патент РФ № 2214832) [9], обусловил выбор этого цитокина для разработки различных методик комбинированной лекарственной терапии онкологических заболеваний [10, 11].

Цель исследования – изучение эффективности и переносимости адьювантной химиоиммунотерапии (АХИТ) аденокарциномы (АК) легкого комбинацией ингараона и платиносодержащих схем химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включено 63 пациента, радикально оперированных по поводу I–IIIА стадии АК легкого в Ростовском НИИ онкологии с 2009 по 2011 г. Больные были распределены на две группы: первую группу составили 33 пациента, которым не позднее 21 дня после радикальной операции начиналось проведение АХИТ с включением внутривенных аутогемотрансфузий препарата рекомбинантного человеческого гамма-интерферона – ингарона. После радикальной пневмонэктомии АХИТ проводилась в следующем режиме: карбоплатин (AUC5) в 1-й день и этопозид ($100 \text{ мг} \times \text{м}^2$) в 1, 3 и 5-й дни; ингарон 500 тыс. МЕ $\times \text{м}^2$, но не более 1 млн МЕ на одно введение во 2, 4 и 6-й дни внутривенно капельно на аутокрови. После лобэктомии в режиме АХИТ карбоплатин заменялся на цисплатин ($100 \text{ мг} \times \text{м}^2$), который вводился в 1-й день на фоне стандартной гипергидратации. Последовательность введения остальных лекарственных агентов была аналогичной первому режиму. Вторую контрольную группу составили 30 больных, которым проводилась АХТ в те же сроки наблюдения, в тех же режимах, но без использования ингарона. Клиническая характеристика больных сравниваемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по основным прогностическим критериям

Клиническая характеристика больных	Основная группа, n=33	Контрольная группа, n=30	Характеристика обеих групп, n=63
Возраст средний	59,7 лет	58,5 лет	
40–49 лет	2 (6,1)	4 (13,3)	6 (9,5)
50–59 лет	13 (39,3)	12 (40)	25 (39,7)
60 и старше	18 (54,5)	14 (46,7)	32 (50,8)
Пол			
Мужской	24 (73,7)	18 (60)	42 (66,7)
Женский	9 (27,3)	12 (40)	21 (33,3)
Критерий Т			
T1	4 (12,1)	4 (13,3)	8 (12,7)
T2	25 (75,8)	21 (70)	46 (73)
T3	4 (12,1)	5 (17,7)	9 (14,3)
Критерий N			
N0	20 (60,6)	18 (60)	38 (60,3)
N1	6 (18,2)	5 (16,7)	11 (17,7)
N2	7 (21,2)	7 (23,3)	14 (22)
Критерий G			
G1	7 (21,2)	4 (13,3)	11 (17,7)
G2	20 (60,6)	20 (66,7)	40 (63,5)
G3	6 (18,2)	6 (20)	12 (18,8)
Стадии TNM			
I	16 (49,5)	15 (50)	31 (49,2)
II	10 (30,3)	6 (20)	16 (25,4)
III	7 (24,2)	9 (30)	16 (25,4)
Пневмонэктомия	8 (24,2)	9 (30)	16 (25,4)
Лобэктомия	23 (69,7)	19 (63,3)	42 (66,7)
Сублобарные резекции	2 (6,1)	2 (6,7)	4 (7,9)

Примечание. В скобках указан процент.

Из табл. 1 видно, что существенных различий между сравниваемыми группами нет.

Пневмонэктомии и лобэктомии носили расширенный характер. Полная лимфодиссекция или медиастинальная лимфаденэктомия, выполнявшаяся на заключи-

тельном этапе расширенной пневмонэктомии, предусматривает удаление предаортальных, ретрокавальных, паратрахеальных, правых трахеобронхиальных или слева субаортальных, ретротрахеальных, бифуркационных, паразофагеальных или парааортальных и лимфатических узлов легочной связки. Мнения о показаниях к выполнению систематической медиастинальной лимфодиссекции и её эффективности при лобэктомиях по поводу «относительно ранних» стадий НМРЛ остаются противоречивыми, однако при веском интраоперационном подозрении на поражение медиастинальных лимфатических узлов полная ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция является центральным компонентом хирургического лечения. При выполнении лобэктомий и сублобарных резекций мы сочли возможным ограничиться менее инвазивными селективными медиастинальными лимфаденэктомиями в технически возможных случаях, не повышавших хирургического риска, основанных на схеме «сигнальных» лимфатических узлов, предложенной М. Мугаока и соавт. [12]. Послеоперационная лучевая терапия не проводилась.

Регистрация побочных токсических реакций осуществлялась в соответствии с критериями NCI-CTC 2005.

Выживаемость вычислялась со дня выполнения операции до дня смерти или для живущих больных до дня последнего посещения. Различия между группами сравнивались посредством log-rank test. Значение p менее 0,05 считалось статистически достоверным. Медиана наблюдения составила 22 мес.

Результаты

Три запланированных курса АХИТ проведено 28 (84,8 %) пациентам, 5 (15,2 %) пациентам было проведено по 2 курса в связи с отказом от продолжения лечения из-за развития токсических реакций: у 1 пациента на третьем курсе развилась ранняя токсическая реакция на этопозид, у 4 пациентов на протяжении лечения отмечались диспептические осложнения, не купируемые современными антиэметическими препаратами. В контрольной группе 27 пациентам проведено по 3 курса АХТ, 3 пациентам – 2 курса в связи с отказом из-за плохой переносимости лечения. Данные о зарегистрированных побочных токсических реакциях представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что в основной группе гораздо чаще отмечался гриппоподобный синдром: озноб, повышение температуры тела до фебрильных цифр, миалгия, артралгия. Эти побочные реакции отмечены у 29 (87,9 %) пациентов в первые часы после введения ингарона, они купировались самостоятельно в течение 3–4 ч и не влияли на проведение дальнейшего лечения. В остальном существенных различий в гамме осложнений не отмечено.

В обеих группах проанализирована бессобытийная выживаемость, общая выживаемость и бессобытийная выживаемость у больных с IV стадией заболевания. Выживаемость рассчитывалась методом Kaplan–Meier от дня радикальной операции до даты регистрации рецидива или смерти. Различия между группами определялись методом log-rank test.

Как видно из рис. 1, в обеих группах за период с медианой наблюдения, равной 19 мес., медиана выживаемости в основной и контрольной группах не достигнута.

Таблица 2

Сравнительная характеристика побочных токсических реакций

Вид расстройства	Основная группа АХИТ, n=33			Контрольная группа АХТ, n=30		
	I ст.	II ст.	III ст.	I ст.	II ст.	III ст.
Нейтропения	2 (3,1)	—	—	3 (4,7)	—	—
Анемия	2 (3,1)	—	—	1 (1,6)	—	—
Тошнота и рвота	8 (12,7)	4 (6,3)	4 (6,3)	7 (11,1)	4 (6,3)	3 (4,7)
Алопеция	6 (9,5)	6 (9,5)	—	7 (11,1)	5 (7,9)	—
Лихорадка	23 (36,5)	5 (7,9)	—	3 (4,7)	—	—
Артралгия	15 (23,8)	8 (12,7)	—	2 (3,1)	—	—
Миалгия	13 (20,6)	12 (19)	—	1 (1,6)	—	—
Общая слабость	12 (19)	8 (12,7)	—	14 (22,2)	7 (11,1)	—

Примечание. В скобках указан процент.

Однако отмечено увеличение бессобытийной выживаемости на 25 %, которая в основной группе составила 92 % по сравнению с контрольной 67 %. Log-rank test $p=0,0804$.

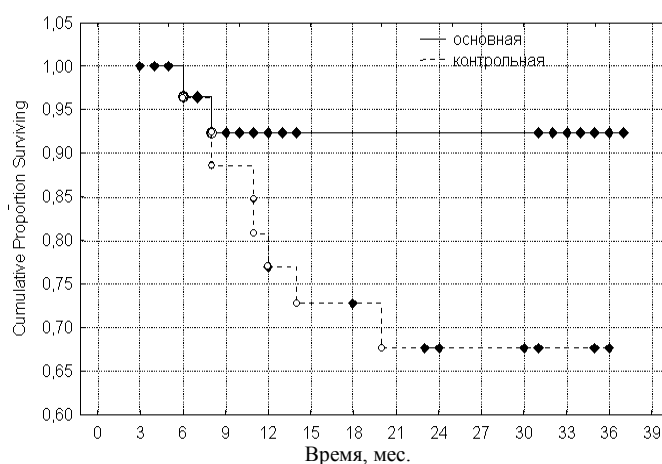


Рис. 1. Кумулятивная бессобытийная выживаемость по Каплану–Мейеру больных основной и контрольной групп

Оценка общей 3-летней выживаемости показала (рис. 2) тенденцию ее улучшения на 18 % в группе больных, которым была проведена АХИТ (95 %), по сравнению с группой больных, которым проводилась конвенциональная химиотерапия (77 %) (log-rank test 0,2773).

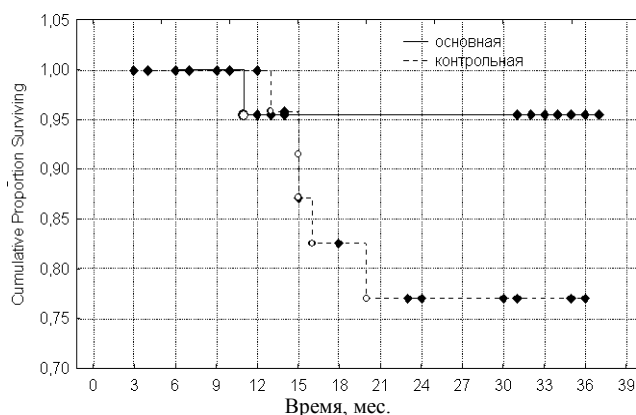


Рис. 2. Кумулятивная 3-летняя общая выживаемость по Каплану–Мейеру больных основной и контрольной групп

Для изучения эффективности предлагаемой методики АХИТ у больных с IB стадией заболевания была

изучена бессобытийная выживаемость. Как видно из рис. 3, даже при IB стадии отмечается тенденция к улучшению 3-летней бессобытийной выживаемости на 14 % у больных, получивших АХИТ с использованием ингарона.

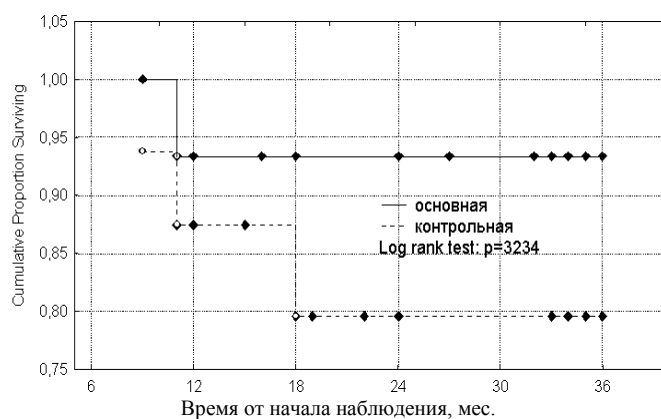


Рис. 3. Кумулятивная бессобытийная выживаемость по Каплану–Мейеру больных с IB стадией аденокарциномы легкого сравниваемых групп

Таким образом, на основании проведенного исследования нами сделаны следующие выводы:

1. Бессобытийная 3-летняя выживаемость радикально оперированных больных с IB–IIIA стадией аденокарциномы легкого при применении адъювантной химиоиммунотерапии увеличилась на 25 %, в основной группе – 92, в контрольной – 67 % ($p=0,0804$).

2. Выявлена тенденция к увеличению общей 3-летней выживаемости радикально оперированных больных с IB–IIIA стадией аденокарциномы легкого при применении адъювантной химиоиммунотерапии на 18 %, 95 – в основной группе, 77 % – в контрольной ($p=0,2773$).

3. У больных с IB стадией аденокарциномы легкого 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 94 % в основной группе и 80 % – в группе контроля ($p=0,3234$).

4. Клиническое применение методики адъювантной химиоиммунотерапии с ингароном показало ее удовлетворительную выполнимость (84,8 %) за счет малого количества и преимущественно негематологического спектра побочных токсических реакций, что не препятствует ее широкому применению в повседневной онкологической практике.

Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA A Cancer J. for Clinicians*. 2011. Vol. 61, iss. 2. P. 69 – 90.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2010. 255 с.
3. Kubota K., Kunitoh H., Seto T., Shimada N., Tsuboi M., Okamoto H., Masudo N., Maruyama R., Shibuya M., Watanabe K. A randomized phase 2 trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel (DOC) plus cisplatin (CIS) versus paclitaxel (PAC) plus carboplatin (CAR) in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC): Safety and feasibility data from Trial TORO 0503 // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 15S.
4. Zornosa C., Mamet R., Reid M.E., Ettinger D.S., Otterson G.A., Rabin M.S., Hayman J., Niland J.C., Pisters K. Utilization of adjuvant therapy among completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Outcomes Databased Project // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 15S.
5. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М., 2009. 346 с.
6. Коваленко В.Л. Современные возможности диагностики, лечения и прогноза железистого рака легкого : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2007. 45 с.
7. Massard C., Tran Ba Loc P., Haddad V., Pignon J.-P., Girard P., Monnet I., Tredaniel J., Besse B., Soria J.-C. Use adjuvant chemotherapy in Non-small cell Lung Cancer in Routine Practice // *J. Thorac. Oncol.* 2009. Vol. 4. P. 1504 – 1510.
8. Booth C.M., Shepherd F.A., Peng Y., Darling G.E., Li G., Kong W., Mackillop W.J. Adoption of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. A population-based outcome study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 15S.
9. Пат. РФ № 2214832 по заявке № 2002119730 от 25.07.2002. Рекомбинантная плазмидная ДНК, кодирующая синтез, способ получения и препарат рекомбинатного интерферона-гамма человека / Шмелёв В.А., Чумбуридзе Г.Г.
10. Абрамов М. Е., Кадагидзе З. Г., Славина Е.Г., Чертова А.И., Личиницер М.Р. Ингарон (интерферон-гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных // *Фарматека*. 2006. № 11(126). С. 38 – 42.
11. Личиницер М.Р., Абрамов М.Е., Кузнецов В.В., Кадагидзе З.Г. Отчет о клиническом изучении ингарона при злокачественных опухолях / РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., 2006. 59 с.
12. Muraoka M., Akamine S., Oka T., Tagawa T., Nakamura A., Tsuchiya T., Hayashi T., Nagayasu T. Sentinel node sampling limits lymphadenectomy in stage I non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2007. Vol. 32(2). P. 356 – 361.

Поступила в редакцию

11 июля 2012 г.