

М. Б. Бычков, З. П. Михина, Э. Н. Дгебуадзе

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

М. В. Bychkov, Z. P. Mikhina, E. N. Dgebuadze

CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH SMALL-CELL LUNG CANCER

Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

В России в 2002 г. выявлено около 63 000 первичных больных раком легкого [2], приблизительно у 12 600 (20%) больных был диагностирован мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). У 30–40% из них выявлена локализованная форма заболевания (ЛФМРЛ).

Известно, что МРЛ — опухоль, высокочувствительная к химио- и лучевой терапии. Лучевая терапия (ЛТ) приводит к регрессии опухоли у 60–80% больных. Однако в самостоятельном виде ЛТ не увеличивает продолжительность жизни больных из-за появления отдаленных метастазов, требующих дополнительного системного воздействия.

В последние 20–30 лет химиотерапия (ХТ) является основным методом в комплексном лечении МРЛ. За это время она прошла путь от монохимиотерапии эмбихином и циклофосфамидом до современных комбинированных схем терапии, включающих такие препараты, как цисплатин (карбоплатин), эпопозид, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, топотекан, доксорубин, винкрестин и др. Использование новых режимов ХТ позволило увеличить длительность жизни больных МРЛ в 4–5 раз по сравнению с нелечеными пациентами.

Применение комбинированной ХТ и химиолучевого лечения (ХЛЛ) у 142 больных МРЛ в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН началось в середине 70-х гг. прошлого столетия в сотрудничестве с Национальным институтом рака (NCI, США). При этом в исследованиях, проводимых в отделении химиотерапии НИИ КО РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, впервые была доказана целесообразность одновременного проведения ХТ и ЛТ начиная с первых этапов лечения [3]. Результаты 20-летнего опыта лечения представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлены данные о 15 больных из этой группы, проживших от 7 до 18 лет. Из них 3 пациента, получавших ХТ по схемам СМС—VAP и САМ, отказались от проведения ЛТ. Профилактическое облучение мозга проведено лишь 5 пациентам. При динамическом наблюдения в этой группе у 1 больного выявлен рак мочевого пузыря, у 1 — через 15 лет рецидив МРЛ в том же бронхе и множественные метастазы. Этот пациент умер через 17 лет после 1 курса ХЛЛ [1].

In 2002 in Russia lung cancer was first diagnosed in 63,000 people [2], about 12,600 (20%) of them had small-cell lung cancer (SCLC) with 30 to 40% having local disease (LSCLC).

SCLC is known to be responsive to radio- and chemotherapy. Radiotherapy (RT) induces response in 60–80% of patients, but irradiation alone fails to increase survival due to distant metastasis requiring systemic supplementation.

Chemotherapy (CT) was the principal treatment in multimodality approaches in patients with SCLC over the last 20–30 years. The method progressed from monochemotherapy with chlormetine and cyclophosphamide to modern combination regimens including cisplatin (carboplatin), etoposide, paclitaxel, docetaxel, irinotecane, topotecane, doxorubicin, vincristine and other drugs. New CT regimens increased lifetime 4–5-fold against untreated patients.

The N. N. Blokhin CRC in cooperation with US National Cancer Institute (NCI) started combination CT and chemoradiotherapy (CRT) in 142 patients with SCLC in mid seventies of the last century. Chemotherapy Department of the RCRC was the first to demonstrate efficacy of CT with simultaneous RT from the very first treatment stages [3]. Results of the 20-year experience are summarized in table 1.

Table 2 presents 15 cases from this group surviving 7 to 18 years. Three of them were given CT by CMC—VAP and CAM schedules but refused to receive RT. Prophylactic brain irradiation was performed in 5 patients only. As demonstrated by follow-up, 1 patient developed bladder cancer and another one had SCLC recurrence in the same bronchus and multiple metastases and died 17 years after CT cycle 1 [1].

CAV schedule was a common CT regimen both in local and disseminated SCLC until early nineties. However, L. Einhorn et al. [6] and M. Fukuoka et al. [9] showed CAV to be inadequate in local SCLC and EP (etoposide plus ciplatin) to have benefit over CAV. Median survival of cases with local SCLC receiving irradiation after EP was 16.8 months versus 11.7 months with CAV ($p=0.023$).

Combined CT with RT in LSCLC was proven effective in several large trials and was recognized worldwide. Meta-analysis of

Таблица 1 / Table 1

Комбинированное ХЛЛ («сэндвич-терапия») ЛФМРЛ (данные РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 1974—1994 гг.)
Combination chemoradiotherapy (“sandwich therapy”) in local SCLC (data of the N. N. Blokhin RCRC, 1974—94)

Схема ХЛЛ	Число больных	Общая эффективность, %	Полная ремиссия, %	Медиана выживаемости, мес	Выживаемость, %	
					2-летняя	5-летняя
Гексаметилмеланин, циклофосфамид, метотрексат + ЛТ ¹ Hexamethylmelanin, cyclophosphamide, methotrexate + RT ¹	29	83	24	10,7	10	3
Ломустин, циклофосфамид, метотрексат + ЛТ ¹ Lomustine, cyclophosphamide, methotrexate + RT ¹	22	68	23	11,2	18	7
Адриаамицин, винкристин, дакарбазин + ЛТ ¹ Adriamycin, vincristine, dacarbazine + RT ¹	20	85	30	12,8	20	17
CAM + ЛТ ¹ /CAM + RT ¹	58	94	64	16,8	16	7
ACE + ЛТ ¹ /ACE + RT ¹	13	100	62	11,6	33	15
Всего/Total	142	—	—	—	18	9
CRT schedule	No. of pts	Response rate, %	Complete response, %	Median survival, mo	2 years	5 years
					Survival, %	

ACE — доксорубин, циклофосфамид, этопозид / doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide.
CAM — циклофосфамид, доксорубин, метотрексат / cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate.
¹ СОД 42—50 Гр / total tumor dose 42—50 Gy.

До начала 1990-х гг. в лечении как локализованного, так и распространенного МРЛ наиболее часто использовалась схема CAV. Однако работы, проведенные L. Einhorn с соавт. [6] и M. Fukuoka с соавт. [9], показали, что схема CAV является неадекватной именно при ЛФМРЛ. Преимущество перед схемой CAV имеет комбинация EP (этопозид + цисплатин). Медиана выживаемости больных ЛФМРЛ, проходивших облучение после ХТ по схеме EP, составила 16,8 мес, а при использовании схемы CAV — 11,7 мес ($p=0,023$).

Совместное применение комбинированной ХТ и облучения при ЛФМРЛ получило общее признание. Преимущество ХЛЛ было доказано в ряде крупных работ. Метаанализ данных 13 больших рандомизированных исследований по оценке роли ЛТ в сочетании с комбинированной ХТ у пациентов ЛФМРЛ показал, что риск смерти у этой группы больных составил 0,86 по сравнению с больными, получавшими только ХТ. Это соответствует снижению риска смерти на 14% [19]. Трехлетняя общая выживаемость при проведении ХЛЛ оказалась выше на $5,4 \pm 1,4\%$, что позволило подтвердить вывод о том, что включение облучения достоверно улучшает результаты лечения больных ЛФМРЛ.

Вопрос об оптимальном времени включения ЛТ у больных ЛФМРЛ, получающих альтернирующие курсы комбинированной ХТ CAV и EP, изучили N. Murray с соавт. Триста восемь больных рандомизированы на 2 группы. Первой группе больных проведена ЛТ суммарной очаговой дозой (СОД) 40 Гр (15 фракций) одновременно с первым курсом EP (3-я неделя лечения). Второй группе больных облучение проведено в той же дозе одновременно с последним курсом EP (15-я неделя лечения). Оказалось, что количество полных ремиссий существенно не отличалось, однако безрецидивная выживаемость была достоверно выше в группе получавших ЛТ в более ранние сроки [17].

13 large randomized clinical trials assessing RT with combination CT in LSCLC demonstrated that patients receiving this treatment had a death risk 0.86 as compared to those receiving CT alone, i. e. a 14% reduction in the death risk was achieved [19]. Overall 3-year survival in patients receiving RT was better by $5.4 \pm 1.4\%$ which confirmed the significant benefit of RT addition in treatment regimens of LSCLC patients.

N. Murray et al. studied optimal timing for RT in LSCLC patients receiving alternating cycles of combined CAV and EP CT. 308 patients per arm were randomized to receive irradiation at 40 Gy by 15 fractions beginning from week 3 together with EP cycle 1 or the same irradiation at the EP last cycle, i. e. beginning from week 15 of treatment. Although there was no significant difference in complete response rates, disease free survival was significantly better in the arm receiving RT earlier [17].

In 1997 the National Cancer Institute of Canada reported SCLC survival data with respect to RT timing [17] that are summarized in table 3.

As seen, the 5-, 6- and 7-year survival rates were much higher in the early RT group. However, at the 10th Lung Cancer Congress in Vancouver (2003) L. James et al. [10] reported outcomes of a multicenter randomized trial (1993—2002) aimed to compare early (at CT cycle 2) and late (at CT cycle 6) RT timing that demonstrated no difference between early and late RT in terms of objective response, median survival or 3-year survival (table 4).

D. Fried et al. presented outcomes of a meta-analysis of 7 randomized clinical trials including 1524 patients with LSCLC at the same congress in Vancouver. There was a slight though significant increase in the 2-year survival in the early RT (up to week 9 from therapy start) group as compared to late RT (after week 9) in patients receiving prophylactic irradiation of the brain. The differ-

Таблица 2 / Table 2

Характеристика излеченных больных ЛФМРЛ, получавших ХТ и ХЛЛ
 Characteristics of patients with LSCLC cured by CT and CRT

№ п/п	Пол, возраст, годы	Общее состояние по шкале ВОЗ к началу лечения	Стадия TNM	Схема ХТ	Доза ЛТ, Гр	Доза профилактического облучения головного мозга, Гр	Длительность жизни, годы
No.	Gender, age	WHO performance status at treatment start	TNM stage	CT schedule	RT dose, Gy	Prophylactic brain irradiation dose, Gy	Survival, yrs
1	М, 36	1	T3N0M0	Циклофосфамид, гексаметилмелантин, метотрексат Cyclophosphamide, hexamethylmelanin, methotrexate	50	34	17
2	М, 45	1	T2N1M0	Ломустин, циклофосфамид, метотрексат Lomustine, cyclophosphamide, methotrexate	46	—	14
3	М, 48	1	T2N2M0	Адриамицин, винкристин, дакарбазин Adriamycin, vincristine, dacarbazine	48	—	18
4	М, 55	1	T3N2M0	Та же The same	50	—	18
5	М, 50	1	T2N1M0	Та же The same	50	—	14
6	М, 51	0	T2N0M0	СМС—VAP	—	—	11
7	М, 49	1	T3N1M0	Циклофосфамид, ломустин, метотрексат Cyclophosphamide, lomustine, methotrexate	48	—	7
8	М, 55	2	T2N2M0	CAM	—	30	7
9	М, 57	2	T3N2M0	CAM	42	—	7
10	Ж, 55	1	T2N1M0	CAM	—	30	10
11	М, 54	2	T2N2M0	CAM	42	30	8
12	М, 57	2	T2N2M0	CAM	42	30	17
13	М, 52	1	T2N1M0	ACE, BMT	45	—	7
14	М, 56	1	T2N2M0	ACE, BMT	45	—	7
15	М, 48	2	T2N2M0	CAM	42	—	8

ACE — доксорубин, циклофосфамид, этопозид / doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide.
 BMT — трансплантация костного мозга / bone marrow transplantation.
 CAM — циклофосфамид, доксорубин, метотрексат / cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate.
 СМС—VAP — циклофосфамид, метотрексат, ломустин, винкристин, доксорубин, прокарбазин / cyclophosphamide, methotrexate, lomustine, vincristine, doxorubicine, procarbazine.
 Ж — женщина / female.
 М — мужчина / male.

Национальный институт рака Канады в 1997 г. опубликовал данные о выживаемости больных МРЛ в зависимости от времени начала ЛТ [17]. Эти данные представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, 5-, 6- и 7-летняя выживаемость значительно выше в группе пациентов с ранней ЛТ. Однако L. James с соавт. на X конгрессе по раку легкого в Ванкувере (2003) сообщили результаты мультицентрового рандомизированного исследования (с 1993—2002 гг.), где сравнивались результаты раннего (с 2-м курсом ХТ) и позднего (с 6-м курсом ХТ) начала ЛТ [10]. Эти данные представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что не было получено различий при ранней или поздней ЛТ как по числу объективных эффектов, так и по медиане выживаемости и 3-летней выживаемости [10].

На том же конгрессе в Ванкувере D. Fried с соавт. привели результаты метаанализа 7 клинических рандомизированных исследований с включением 1524 пациентов с ЛФМРЛ. Авторы отметили небольшое, но статистически значимое увеличение

ence in the 2-year survival was more marked if irradiation was given by hyperfractions and if CT was platinum-based (table 5) [8].

Over the last years there is a vast discussion of the role of RT dose fractionation in the treatment of patients with LSCLC. There is evidence of increasing response in patients receiving RT by hyperfractions twice daily against once daily irradiation [4; 12; 13; 15].

At the same congress in Vancouver S. Schild et al. [22] reported follow-up outcomes in a phase III clinical trial to compare response to RT once versus twice daily in 261 patients LSCLC receiving 3 cycles of EP CT. The patients were divided into groups to receive irradiation either once daily (total tumor dose 50 Gy by 28 fractions) or twice daily (at total tumor dose 24 Gy by 16 fractions to be continued after a 2.5-week interval at 24 Gy by 16 fractions). All patients were given 2 cycles of EP CT together with RT and another CT cycle by the same schedule after RT completion. There were no significant differences in

2-летней выживаемости при ранней ЛТ (до 9 нед от начала ХТ) по сравнению с поздним началом ЛТ (более 9 нед от начала ХТ) и при профилактическом облучении мозга. Более значимое увеличение 2-летней выживаемости отмечено при проведении облучения в режиме гиперфракционирования, а также при использовании платиносодержащих схем ХТ [8].

В последние годы активно обсуждается значение фракционирования доз ЛТ при лечении ЛФМРЛ. Имеются сообщения о большей эффективности лечения при гиперфракционировании доз, при проведении ЛТ 2 раза в день по сравнению с однократным облучением [4; 12; 13; 15;].

На конгрессе по раку легкого в Ванкувере S. Schild с соавт. [22] сообщили об отдаленных результатах III фазы клинических исследований эффективности ЛТ, проведенной 1 или 2 раза в день при ЛФМРЛ (табл. 5).

В исследовании был включен 261 больной МРЛ, проводилось 3 курса ХТ по схеме EP (этопозид + цисплатин). Затем пациентов первой группы облучали 1 раз в день (СОД 50 Гр, 28 фракций), а во второй группе ЛТ проводилась 2 раза в день (СОД 24 Гр, 16 фракций, затем после 2,5 нед перерыва продолжалась ЛТ СОД 24 Гр, 16 фракций). Во время облучения все больные получали 2 курса ХТ по схеме EP, по окончании ЛТ — еще 1 курс ХТ по той же схеме. При сравнении медианы выживаемости, 5-летней выживаемости и числа рецидивов достоверных различий в группах не выявлено. Во второй группе отмечено достоверно большее число эзофагитов III—IV степени.

На конференции Американского общества по клинической онкологии (ASCO, 2003) Y. Kotani с соавт. [14] сообщили о результатах II фазы клинического изучения схемы EP с одновременной ЛТ (СОД 45 Гр, разовая очаговая доза (РОД) 1,5 Гр, 2 раза в день) у 44 больных ЛФМРЛ. После окончания ХЛЛ больные получали 3 курса ХТ препаратами иринотекан и цисплатин (табл. 6).

Из табл. 6 видно, что объективное улучшение отмечено у 38 (86,4%) больных и полная ремиссия у 6 (13,6%) пациентов. Однако лечение сопровождалось высоким уровнем токсичности IV степени (нейтропения — у 80%, анемия — у 10%, инфекции — у 2% больных).

Результаты ХЛЛ 54 больных ЛФМРЛ представили D. Johnson с соавт. Больные получали ХТ по схеме EP с одновременным проведением ЛТ до СОД 48 Гр (облучение 2 раза в день),

Таблица 3 / Table 3

Выживаемость больных ЛФМРЛ в зависимости от времени начала ЛТ, %

Survival of LSCLC patients with respect to RT timing, %

Время начала ЛТ	Выживаемость		
	5-летняя	6-летняя	7-летняя
Ранняя / Early	22	19	16
Поздняя / Late	13	12	9
RT start time	5 years	6 years	7 years
	Survival		

median survival, 5-year survival and chest recurrence rate. Patients in group 2 developed grade III-IV esophagitis significantly more frequently.

Y. Kotani [14] reported outcomes of phase II clinical study of EP with simultaneous RT at a total tumor dose 45 Gy (single dose 1.5 Gy, twice daily) in 44 patients with LSCLC at the ASCO 2003 conference. After treatment completion the patients received additionally irinotecan and cisplatin (table 6). As seen, 38 (86.4%) patients responded to treatment with 6 (13.6%) of them having complete response. However, the treatment was associated with high rates of grade IV adverse events (neutropenia 80%, infection 2%, anemia 10%).

D. Johnsons et al. reported CT results in 54 LSCLC patients receiving EP CT and simultaneous RT at a total tumor dose 48 Gy twice daily with CAV CT (4 cycles) to follow. The treatment resulted in increase in median survival up to 20 months as compared with the 10- to 12-month benefit of all other NCI protocols including RT once daily and no EP [15].

In 1999 A. T. Turrissi et al. [23] published results of phase III randomized clinical trials comparing EP CT and RT twice daily (total tumor dose 45 Gy, 30 fractions for 3 weeks) with standard RT (45 Gy, 25 fractions for 5 weeks). The twice daily regimen was more efficient than the standard irradiation schedule and increased survival from 19 to 23 months (p=0.04).

As new drugs were appearing in late nineties, many investigators started a combination of EP with paclitaxel (PET) and RT in

Таблица 4 / Table 4

Результаты мультицентрового рандомизированного исследования времени начала ЛТ при ЛФМРЛ

Results of a multicenter randomized study of RT timing in LSCLC

Время начала ЛТ	Доза ЛТ ¹ , Гр	Доза РБИ, Гр	ОР (CR+PR), %	Медиана выживаемости, мес	3-летняя выживаемость, %	Лейкопения III—IV степени, %
Ранняя ЛТ (со 2-м курсом ХТ ²) Early RT (at CT cycle 2 ²)	40	25	79	13,5	16	74
Поздняя ЛТ (с 6-м курсом ХТ ²) Late RT (at CT cycle 6 ²)	40	25	78	15,1	20	55
p	—	—	—	—	0,18	0,0006
RT start time	RT ¹ dose, Gy	PBI dose, Gy	OR (CR+PR), %	Median survival, mo	3-year survival, %	Grade 3—4 leukopenia, %

CR — полная ремиссия / complete response.

OR — общий эффект / objective response.

PBI — профилактическое облучение мозга / prophylactic brain irradiation.

PR — частичная ремиссия / partial response.

¹ Проводилось 15 фракций облучения за 3 нед / 15 fractions for 3 weeks.

² В исследовании проводилось 6 курсов ХТ (альтернирующие курсы CAV и EP) / 6 CT cycles (alternating CAV and EP cycles).

Таблица 5 / Table 5

Отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы по сравнению эффективности ЛТ, проведенной 1 или 2 раза в день при ЛФМРЛ

Meta-analysis of randomized clinical studies of RT timing in the combined modality treatment for LSCLC (by D.Fried et al., Vancouver, 2003)

	Число больных	Медиана выживаемости, мес	5-летняя выживаемость, %	Частота рецидивов, %	Эзофагиты III–IV ст., %	Постлучевые пневмониты III–IV ст., %	Токсичность V ст., %
	No. of pts	Median survival, mo	5-year survival, %	Recurrence rate, %	Grade III–IV esophagitis, %	Grade III–IV postirradiation pneumonitis, %	Grade V toxicity, %
Группа 1 / Group 1 ¹	131	20,5	21	34	5	5	0
Группа 2 / Group 2 ²	130	20,4	22	32	12	6	3
p	—	—	0,7	0,6	0,05	—	0,04

¹ Три курса ХТ по схеме EP, затем ЛТ 1 раз в день (50 Гр, 28 фракций) / Three CT cycles by EP schedule followed by RT once daily (50 Gy, 28 fractions).
² Три курса ХТ по схеме EP, затем ЛТ 2 раза в день (24 Гр за 16 фракций, перерыв 2,5 нед, затем 24 Гр за 16 фракций).
 Three CT cycles by EP schedule followed by RT twice daily (24 Gy by 16 fractions, 2.5-week interval followed by 24 Gy by 16 fractions).

с последующей ХТ по схеме CAV (4 курса). Эта методика лечения позволила увеличить медиану выживаемости до 20 мес по сравнению с 10–12 мес при других протоколах NCI, в которых не использовалась схема EP, а ЛТ проводилась 1 раз в день [11].

В 1999 г. А. Т. Turrissi с соавт. [23] опубликовали результаты III фазы рандомизированных клинических исследований эффективности схемы EP и ЛТ, проводимой 2 раза в день (СОД 45 Гр, 30 фракций за 3 нед) с общепринятым стандартом (СОД 45 Гр, 25 фракций за 5 нед). Показано преимущество методики облучения 2 раза в день (увеличение выживаемости с 19 до 23 мес, p = 0,04).

В конце 1990-х гг. после появления химиопрепаратов нового поколения многие авторы стали применять комбинацию схемы EP с паклитакселом (PET) при ЛФМРЛ в сочетании с ЛТ [5; 7; 16; 21]. Разовая доза паклитаксела составляла 100–175 мг/м² в 1-й день, этопозида — 60–100 мг/м² внутривенно или внутрь в 1–3-й или во 2–5-й дни, цисплатина — 60 мг/м² в 1-й день. На фоне 3–4-го курса ХТ проводилось облучение СОД 42–63 Гр (за 15–35 фракций, 1 раз в день). Следует подчеркнуть, что в работе D. Ettinger с соавт. [7] ЛТ проводили 2 раза в день (СОД 45 Гр, 30 фракций) начиная с

the treatment of patients with LSCLC [5; 7; 16; 21]. Paclitaxel at a single dose 100–175 mg/m² on day 1, etoposide 60–100 mg/m² intravenously and orally on days 1–3 or 2–5, cisplatin 60 mg/m² on day 1. At CT cycles 3–4 the patients received irradiation at a total tumor dose 42–63 Gy (by 15–35 fractions once daily). Note, that in the report by D. Ettinger et al. RT was given twice daily (45 Gy, 30 fractions) beginning from CT cycle 1. Objective response was 64–96% with a complete response 13 to 81%. Median survival was 21–22.3 months, 1-year survival reached 63–83%. Simultaneous CT and RT were tolerated rather well as given both by hyperfractioning and by standard technique, however the problem of RT optimal timing remained open.

Basing on phase III clinical trial [18] demonstrating a benefit of the irinotecane plus cisplatin schedule as compared with etoposide plus cisplatin combination in advanced SCLC (response rate 84 vs 68%, p=0.02; median survival 12.8 vs 9.4 months respectively) a clinical trial may be useful to study cisplatin plus irinotecane combination with RT in LSCLC.

In 2003 the Chemotherapy Department of the N. N. Blokhin RCRC started a clinical study to compare two CT schedules such

Таблица 6 / Table 6

II фаза клинического изучения схемы EP и одновременной ЛТ с последующим введением иринотекана и цисплатина у больных с ЛФМРЛ

Phase II clinical study of EP and simultaneous RT followed by irinotecane plus cisplatin therapy in LSCLC

	Число больных	OR, %	CR, %	Токсичность IV ст., %		
				Нейтропения	Анемия	Инфекции
EP + ЛТ / EP + RT ¹	44	86,4	13,6	80	10	2
	No. of pts	OR, %	CR, %	Neutropenia	Anemia	Infections
Grade IV toxicity, %						

CR — полная ремиссия / complete response.
 OR — общий эффект / objective response.
¹ Цисплатин, 80 мг/м² в 1-й день, этопозид, 100 мг/м² в 1–3-й дни + ЛТ 1,5 Гр 2 раза в день, СОД 45 Гр.
 Cisplatin 80mg/m² day 1, etoposide 100mg/m² days 1–3 + RT 1.5 Gy x 2 times daily, total tumor dose 45 Gy.

1-го курса ХТ. Уровень объективного эффекта составил 64–96%, при этом частота полных ремиссий колебалась от 13 до 81%. Медиана выживаемости составила 21–22,3 мес, а 1-летняя выживаемость — 63–83%. Эти исследования показали приемлемую переносимость ХЛЛ как при методике гиперфракционирования, так и при стандартной методике облучения, но не смогли ответить на вопрос о наилучшем времени начала ЛТ.

Как показали данные III фазы клинических испытаний [18] о более высокой эффективности схемы иринотекан + цисплатин по сравнению с комбинацией этопозид + цисплатин при распространенном МРЛ (уровень объективного эффекта — 84 и 68%, $p=0,02$; медиана выживаемости — 12,8 и 9,4 мес соответственно), возможно проведение клинических исследований схемы цисплатин + иринотекан (Рi) при ЛФМРЛ в сочетании с ЛТ.

В 2003 г. в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН начат протокол по сравнительной оценке эффективности 2 схем ХТ: этопозид + цисплатин и паклитаксел + цисплатин в еженедельном режиме в комбинации с ЛТ (РОД 1,5 Гр, СОД 45 Гр, 2 раза в день). Предварительные результаты лечения представлены в табл. 7.

На II международной конференции по проблеме МРЛ (Лозанна, 2002) Е. Quoix провела анализ результатов лечения 967 больных. Сравнивалась выживаемость пациентов в 1990-х гг. по сравнению с 1980-ми (табл. 8). Автор указывает, что медиана выживаемости, 1- и 2-летняя выживаемость в 1990-х гг. увеличилась при ЛФМРЛ в 1,5 раза, а при распространенной форме МРЛ в 3–6 раз [20].

При распространенных формах МРЛ основным методом лечения является ХТ. При выраженном ответе на ХТ для закрепления эффекта или с паллиативной целью для уменьшения тягостных легочных симптомов проводится ЛТ на область первичной опухоли. ЛТ широко применяется в паллиативном лечении метастазов в головной мозг, кости, надпочечники и другие органы и ткани. Паллиативная ЛТ не влияет на общую выживаемость больных распространенной формой МРЛ. При ее проведении РОД, СОД и объем облучения определяются только тяжестью симптомов и прогнозируемым сроком жизни больного.

Заклучение

ХЛЛ является общепризнанным методом лечения ЛФМРЛ.

1. Схема EP имеет преимущество перед схемой CAV при ЛФМРЛ.
2. ЛТ, начатая на 1–3-й неделе ХТ (ранняя ЛТ), увеличивает 5-летнюю выживаемость до 20–25%.
3. Исследования последних лет указывают на увеличение выживаемости при облучении 2 раза в день по сравнению с ЛТ 1 раз в день.
4. При ЛФМРЛ перспективной является комбинация ЛТ с новыми схемами ХТ (паклитаксел + цисплатин, доцетаксел + цисплатин, иринотекан + цисплатин и др.).
5. При распространенной форме МРЛ основным методом лечения является ХТ. При метастазах в головной мозг, кости, надпочечники и др. с паллиативной целью применяется ЛТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бычков М. Б. Отдаленные результаты и возможности излечения МРЛ // Новое в терапии рака легкого. — М., 1996. — С. 77–81.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. — М., 2003.
3. Переводчикова Н. И. Мелкоклеточный рак легкого — особенности

Таблица 7 / Table 7

Предварительные результаты ХЛЛ ЛФМРЛ (данные отделения химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН)
Interim results of CRT in LSCLC. Data of Chemotherapy Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS

	Количество больных	Общий эффект		Нейтропения III ст.	Эзофагит II ст.
		CR	PR		
Группа 1 Group 1 ¹	4	3	1	1	1
Группа 2 Group 2 ²	4	3	1	2	3
	No. of pts	CR	PR	Grade III neutropenia	Grade II esophagitis
		Objective response			

CR — полная ремиссия / complete remission.

PR — частичная ремиссия / partial remission.

¹ Этопозид, 100 мг/м² в 1, 8, 15-й дни, цисплатин, 30 мг/м² в 1, 8, 15-й дни + ЛТ РОД 1,5 Гр 2 раза в день до СОД 45 Гр.

Etoposide 100 mg/m² days 1, 8, 15, cisplatin 30 mg/m² days 1, 8, 15 + RT single tumor dose 1.5 Gy x 2 times daily up to a total tumor dose 45 Gy.

² Паклитаксел, 100 мг/м² в 1, 8, 15-й дни, цисплатин, 45 мг/м² в 1, 8, 15-й дни + ЛТ РОД 1,5 Гр 2 раза в день до СОД 45 Гр.

Paclitaxel 100 mg/m² days 1, 8, 15, cisplatin 45 mg/m² days 1, 8, 15 + RT single tumor dose 1.5 Gy x 2 times daily up to a total tumor dose 45 Gy.

as etoposide plus cisplatin and paclitaxel plus cisplatin weekly in combination with RT (at a single tumor dose 1.5 Gy twice daily to a total tumor dose 45 Gy). Interim results of this study are summarized in table 7.

At the 2nd International SCLC conference in Lausanne (2002) E. Quoix reported results of treatment of 967 patients to compare survival data of the nineties with those of the eighties (table 8). The author found median survival, 1- and 2-year survival rates to rise 1.5-fold in LSCLC and by 3–6-fold in SCLC in the nineties [20].

CT is the principal treatment modality in advanced SCLC. RT of the primary is given to patients with marked response to CT to consolidate the effect or as palliation to ameliorate severe lung symptoms. Palliative irradiation of the brain, bones, adrenals and other sites is widely used. Palliative RT has no effect on overall survival in advanced SCLC or RT single or total dosage, irradiation volume depending on severity of symptoms and prognosis of lifetime only.

Conclusion

CRT is a commonly recognized treatment in LSCLC.

1. EP has a benefit in LSCLC as compared to CAV.
2. RT started on week 1 or 2 from CT start (early RT) increases 5-year survival up to 20–25%.
3. There is recent evidence that RT twice daily increases survival as compared to once daily RT.
4. Combinations of other cytostatics (paclitaxel + cisplatin, docetaxel + cisplatin, irinotecan + cisplatin etc.) with RT are promising in LSCLC.
5. CT is the principal modality in advanced SCLC. RT may be useful as palliation in metastasis to the brain, bones, adrenals and other sites.

Таблица 8 / Table 8

Выживаемость больных МПЛ (анализ результатов лечения 967 больных)
Survival of SCLC patients (analysis of treatment outcomes in 967 cases)

Годы	Медиана выживаемости, мес		1-летняя выживаемость, %		2-летняя выживаемость, %	
	LSCLC	ASCLC	LSCLC	ASCLC	LSCLC	ASCLC
1981—1983	9,2	3,5	42,2	12,1	21,2	1,4
1993—1995	14,0	9,6	69,5	39,2	32,3	9,3
p	0,002	0,0005	0,002	0,0003	0,006	0,0001
Years	LSCLC	ASCLC	LSCLC	ASCLC	LSCLC	ASCLC
	Median survival, mo		1-year survival, %		2-year survival, %	

LSCLC — локализованная форма МПЛ / localized SCLC.
ASCLC — распространенная форма МПЛ / advanced SCLC.

- терапевтической тактики // Новое в терапии рака легкого. — М., 1996. — С. 58—66.
- Bonner J. et al. High dose, twice-daily thoracic radiotherapy (TRT) with daily chemotherapy in limited stage small cell lung cancer // Lung Cancer. — 2003. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. S24.
 - Bremnes R. M. et al. Multicenter phase II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 3532—3538.
 - Einhorn L. H. et al. Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristin in limited SCLC // J Clin Oncol. — 1988. — N 6. — P. 451—456.
 - Ettinger D. et al. Cisplatin, etoposide, paclitaxel, and concurrent hyperfractionated thoracic radiotherapy for patients with limited disease small cell lung cancer: Preliminary results of RTOG 96009 // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 19. — P. 490.
 - Fried D. et al. Timing of Thoracic Radiation Therapy in Combined Modality Therapy for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis // Lung Cancer. — 2003. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. S23.
 - Fukuoka M. et al. Randomised trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in SCLC // J. Natl. Cancer. — 1991. — Vol. 83. — P. 855—861.
 - James L. et al. A randomised study of timing of thoracic irradiation in small cell lung cancer (SCLC) — study 8 // Lung Cancer. — 2003. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. S23.
 - Johnson D. H. et al. Cisplatin and etoposide + thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage SCLC: Final report of intergroup trial 0096 // Proc. ASCO. — 1996. — Vol. 15. — Abs. 374.
 - Komaki R. et al. Hyperfractionated and Accelerated Thoracic Radiation Therapy (HFXT/RT) increased survival compared to daily TRT for limited small cell lung cancer (LSCLC) patients treated with concurrent chemotherapy // Lung Cancer. — 2003. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. S24.
 - Komaki R. et al. Phase I Dose-Escalation Study of Thoracic Irradiation with Concurrent Chemotherapy for Patients with Limited Small Cell Lung Cancer (LSCLC). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Protocol 9712 // Lung Cancer. — 2003. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. S104.
 - Kotani Y. et al. Phase II study of cisplatin, etoposide and concurrent thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patient with limited stage SCLC: A West Japan Thoracic Oncology Group Trial // Proc. ASCO. — 2003. — Abs. 2542.
 - Kubota K. A pilot study of cisplatin and etoposide plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (TRT) followed by three cycles of irinotecan and cisplatin for the treatment of limited-stage small-cell lung cancer (SCLC): JCOG 9903-DI // Lung Cancer. — 2003. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. S24.
 - Leviton N. et al. Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 1102—1109.
 - Murray N. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. — 1993. — Vol. 11, N 1. — P. 336—344.
 - Noda K. et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 85—91.
 - Pignon J. P. et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for SCLC // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1618—1624.
 - Quioix E. Is there a true improvement of survival in small cell lung cancer patients? // II Int. Conf. on new perspectives in the treatment of small cell lung cancer, Lausanne, 2002. — P. 129—130.
 - Sandler A. et al. A phase II study of cisplatin plus etoposide plus paclitaxel and concurrent radiation therapy for previously untreated limited stage small cell lung cancer (E2596): An Eastern Cooperative Oncology Group trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 19. — P. 491.
 - Schild S. et al. Long term Results of a phase III trial comparing once a day radiotherapy (qd RT) or twice a day radiotherapy (bid RT) in limited stage small cell lung cancer (LSCLC) // Lung Cancer. — 2003. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. S23.
 - Turrissi A. T. et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 265—271.

Поступила 30.11.2004 / Received 30.11.2004