

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕМЦИТАБИНА (ГЕМЗАРА®) В ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ  
МЕСТНО – РАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО  
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (НМРЛ)**

**Ю.М. БЫЧКОВ, С.А. БОЛЬШАКОВА, Н.Ю. ДОБРОВОЛЬСКАЯ**

Лаборатория комплексных методов лечения. РНЦПР. Москва. 117997,

*ул. Профсоюзная, 86*

**В.М. СОТНИКОВ**

Отделение комбинированных методов лечения. РНЦПР. Москва. 117997,

*ул. Профсоюзная, 86*

Целью нашего исследования было провести анализ результатов лечения с использованием 3 методов терапии распространенного НМРЛ: лучевая терапия, химиотерапия, химиолучевая терапия. На основании полученных данных рекомендовать для клинического использования, как стандарт лечения при неоперабельных формах НМРЛ, а так же у больных с диссеминированным процессом.

В исследование включены 102 ранее не леченых пациента НМРЛ, получивших терапию в РНЦПР. На первом этапе 43 (42,2%) больным проводилась химиотерапия по схеме ЕР (этопозид+цисплатин), 59 (57,8%) пациентам – химиотерапия по схеме GR (гемцитабин+цисплатин). Все больные были разделены на 4 группы. В группы А и В были включены пациенты преимущественно с IV стадией заболевания, при наличии прогрессирования им проводилась II линия химиотерапии. В группы С и D вошли пациенты с IIIA и IIIB стадией НМРЛ, им на II этапе лечения при наличии стабилизации или прогрессирования назначалась лучевая терапия по стандартной методике (РОД 2-3 Гр, СОД – на первичную опухоль 48 – 66 Гр, на регионарные зоны 44 – 54 Гр).

При проведении химиолучевого лечения с использованием схем ЕР и GR выявлено, что вариант лечения с применением комбинации гемцитабин+цисплатин обладает большей эффективностью, выживаемостью, при сравнимой токсичности, как в случае лечения пациентов с диссеминированной, так и с местно распространенной формой НМРЛ.

Рак легкого является самым распространенным онкологическим заболеванием в мире по заболеваемости и по смертности населения. В 2001г. было отмечено 1,04 млн. заболевших и 921000 умерших. Рак легкого составил 14% среди всех онкологических опухолей и 31% от количества всех смертей от онкологических заболеваний [6]. В России наблюдается аналогичная ситуация: 63125 заболевших раком легкого было выявлено в 2000г., что составило 14.1% от всех онкологических болезней [2]. В западноевропейских странах также отмечается повышение уровня смертности среди мужчин от данного заболевания [3].

Различия в течении заболевания, в путях и скорости метастазирования, в выживаемости позволили разделить рак легкого на две основные группы – немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) (плоскоклеточный, аденокарцинома, крупноклеточный и другие) и мелкоклеточный (МРЛ) [1]. Методы терапии этих двух групп заболевания различны.

Хирургическое лечение остается наиболее эффективным методом терапии при НМРЛ, однако сведения о резектабельности больных немелкоклеточным раком легкого, приводимые хирургами, весьма разноречивы. В среднем она составляет 25-30% и считается одной из самых низких среди всех онкологических заболеваний [4, 5, 6].

Термин местно-распространенный рак легкого используется для того, чтобы определить такую стадию заболевания, при которой опухоль слишком велика для радикального хирургического вмешательства, однако ограничена грудной клеткой.

Как правило, местно-распространенная форма заболевания включает в себя пациентов с IIIA и IIIB стадией НМРЛ, без наличия опухолевых плевритов [7]. Исторически сложилось, что стандартом лечения таких пациентов является облучение.

Основываясь на результатах исследования Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), стандартной дозой облучения по радикальной программе при местно-распространенном НМРЛ принята доза в 60Гр. Однако довольно быстро стало понятно, что более высокая доза облучения необходима для обеспечения локального контроля над опухолью, так как это потенциально влияет на выживаемость.

Существует несколько путей совершенствования уровня местного контроля опухоли: повышение дозы облучения (3-D облучение, эндобронхиальная брахитерапия), повышение

биологической дозы облучения (гиперфракционирование, радиосенсибилизация) или комбинированное лечение – химиолучевое.

Перспективными направлениями в развитии ЛТ могут стать явление радиосенсибилизации и химиолучевое лечение. Применение новых лекарственных препаратов представляет интерес, так как они показали достаточно высокую эффективность при НМРЛ (таксаны, гемцитабин, винорельбин). На данном этапе активно изучаются радиосенсибилизирующие свойства гемцитабина.

Эффективность химиотерапии НМРЛ до появления в клинической практике цисплатина в 80-х годах XX века была столь незначительна, что проведение лекарственного лечения было оправдано исключительно при IV стадии болезни. Однако последнее десятилетие в химиотерапии было ознаменовано появлением целого ряда новых цитостатиков, позволивших заговорить о НМРЛ как о чувствительном к лекарственной терапии онкологическом заболевании. Эффект от химиотерапии на уровне 25-30%, а по некоторым исследованиям превышающий 40%, дал онкологам моральное право использовать высокоэффективные схемы при более ранних стадиях, как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с другими видами лечения (хирургия, лучевая терапия) [8,9].

Гемцитабин является достаточно известным препаратом из этой новой группы. База данных содержит информацию о 800 пациентах, набранных в исследования II фазы, где гемцитабин применялся в виде монотерапии, он считается наиболее изученным препаратом при НМРЛ. Уровень ответа при монотерапии гемцитабином по разным данным варьирует от 20% до 26%. Однолетняя выживаемость выше 40% при монотерапии гемцитабином была показана только у некоторых групп пациентов [10].

Гемцитабин (2'2'-дифлуоророзекситидин) является одним из новых пиримидиновых нуклеозидных аналогов, он относится к антиметаболитам дезокситидина. Присутствие двух атомов фтора на 2-й позиции рибозной части молекулы является основой биологической активности гемцитабина. В отличие от цитарабина, который тоже является антиметаболитом дезокситидина, гемцитабин обладает несколькими механизмами действия.

Способность гемцитабина усиливать эффект облучения (то есть его радиосенсибилизирующие свойства) впервые были выявлены на клеточных линиях рака толстого кишечника (HT-29) Shewach с коллегами. Схема гемцитабин + цисплатин является эффективной в сочетании с одновременной и последовательной ЛТ. При этом можно говорить о более низкой токсичности последовательного облучения по сравнению с одновременной лучевой терапией. Сравнение эффективности и токсичности двух схем химиотерапии – цисплатин + этопозид и цисплатин + гемцитабин у пациентов с диссеминированным НМРЛ и оценка роли последовательной ЛТ при прогрессировании и стабилизации заболевания являлось целью нашей работы.

Таким образом, в наше исследование включено 102 больных с цитологически или гистологически подтвержденным местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших лечение (лучевая терапия, химиотерапия) за период с 1995 по 2002гг на базе РНЦРР.

Возраст пациентов, включенных в наше исследование, варьировал от 38 до 70 лет, в среднем он составил 59,4 года. Большинство больных находились в возрасте от 50 до 65 лет (81,6%): 86 мужчин и 16 женщин.

По Международной гистологической классификации в исследуемой группе больных были выделены следующие морфологические варианты немелкоклеточного рака легкого:

- плоскоклеточный – 51 (50%);
- аденокарцинома – 42 (41.2%);
- аденосквамозный рак – 6 (5.9%);
- недифференцированный немелкоклеточный рак – 3 (2.9%).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ определение стадии осуществлялось по системе TNM (1998г.). Было выделено две основные формы распространенности процесса: диссеминированная и местно-распространенная. К диссеминированной форме условно

отнесены пациенты с IIIB и IV стадиями, к местно-распространенной - пациенты с IIIA стадией. Местно распространенная форма заболевания выявлена у 12 (11,8%) пациентов на момент начала лечения, диссеминированная форма – у 90 (88,2%).

В нашей работе все пациенты были разделены на 4 группы (рис.1).

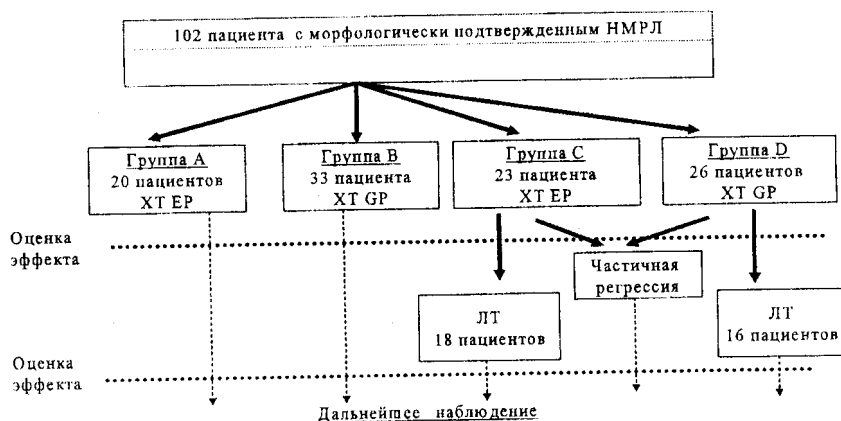


Рис.1. Дизайн работ

На первом этапе 43 (42,2%) больным проводилась химиотерапия по схеме ЕР (этопозид+цисплатин), 59 (57,8%) пациентам – химиотерапия по схеме ГР (гемцитабин+цисплатин). В группы А и В были включены пациенты преимущественно с IV стадией заболевания, при наличии прогрессирования им проводилась II линия химиотерапии. В группы С и D вошли пациенты с IIIA и IIIB стадией НМРЛ, им на II этапе лечения при наличии стабилизации или прогрессирования назначалась лучевая терапия по стандартной методике (РОД 2-3 Гр, СОД – на первичную опухоль 48 – 66 Гр, на регионарные зоны 44 – 54 Гр).

При лечении по схеме ЕР (n=43) и ГР (n=59) частичная регрессия получена у 9(21%) и 21(35,6%) ( $p < 0,046$ ), стабилизация – у 17 (39,5%) и 20(33,9%), прогрессирование – у 17(39,5%) и 18(30,5%), соответственно. В группе С облучению подверглись 18 пациентов, в группе D – 16. Общая эффективность облучения в группе D равна 37,5%, в группе С – 27,7%. Уровень объективной эффективности после проведения химиолучевой терапии в группе D составил 61,5% (16 пациентов), в группе С – 43,5% (10 пациентов), полученные различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

Одним из вопросов, изучаемым в нашей работе, является вопрос влияния проводимой терапии на симптоматические проявления заболевания. Оценка субъективного состояния пациентов проводилась по четырем критериями: кашель, кровохарканье, одышка, боли в грудной клетке. При проведении химиотерапии по схеме ЕР кашель уменьшился или исчез у 21(58,3%) пациентов, при лечении по схеме ГР – у 30(93,8%) пациентов (различия достоверны  $p < 0,05$ ), также получены различия в случае регрессии симптомов одышки – 63,6% (21 больной) и 70,7% (41 больной), соответственно ( $p > 0,05$ ). Уровень эффективности в отношении остальных показателей практически одинаков. Отдельно оценены результаты симптоматического эффекта химиолучевого лечения в группах С и D, так кашель исчез или уменьшился у 87,5% и 83,3%, кровохарканье – у 100% и 75%, одышка – у 94,4% и 84,6%, боли в грудной клетке – у 90% и 83,3%, соответственно. При сравнении результатов химиолучевого лечения в этих группах мы видим, что отмечается не-

сколько больший уровень объективного эффекта по клинической симптоматике в группе D (последовательное химиолучевое лечение по схеме GP), однако полученные различия недостоверны.

Анализ токсических реакций был проведен у 99 (97,1%) пациентов. При лечении схемой EP наиболее частыми проявлениями токсичности были: лейкопения – у 22 (73%) пациентов, тошнота/рвота – у 12 (40%). В «прочие реакции» вошли больные с аллергическими проявлениями в виде кожной сыпи. При проведении химиотерапии по схеме GP наблюдались следующие токсические реакции: тромбоцитопения III и IV степени – у 16,9% и 3,4% больных, соответственно, анемия III и IV степени – у 10 (16,9%), лейкопения III и IV степени – у 6 (10,1%), нейтропения III и IV степени – у 4 (6,8%). Тошнота и рвота отмечались у 20 пациентов (33,8%) и были в основном легкой и умеренной степени выраженности. Таким образом, при сравнении токсичности двух схем химиотерапии EP и GP следует отметить, что по некоторым показателям схема GP обладает несколько большей токсичностью (больший уровень тромбоцитопений 62,7% против 33,3%), полученные различия достоверны ( $p < 0,05$ ) и несколько выше уровень нефротоксичности (10% против 6,7%, различия недостоверны). В процессе терапии схемой EP в нашей работе выявлен больший уровень лейкопений (73% против 61%,  $p < 0,05$ ), нейтропений (63,3% против 50,1%  $p < 0,05$ ) и тошноты/рвоты (40% против 33,8%,  $p > 0,05$ ). В целом, можно считать, что токсичность схемы GP сравнима с таковой схемы EP, при применении методов сопроводительной терапии обе схемы достаточно хорошо переносятся. Токсичность лучевой терапии была представлена эзофагитами и постлучевыми пневмонитами II степени. В группе С эзофагиты выявлены у 2 (11,1%) пациентов, постлучевых пневмонитов не отмечалось. В группе D уровень эзофагитов составил 12,5% (у 2 больных), постлучевых пневмонитов – 6,25% (1 больной). При облучении наблюдалась гематологическая токсичность легкой и умеренной степени выраженности. Как в группе С, так и в группе D последовательное химиолучевое лечение хорошо переносимо.

Медиана общей выживаемости по группам распределилась следующим образом: в группе А – 6,5 месяцев, В – 6,9 месяцев, С – 6,8 месяцев, D – 7,4 месяцев. При проведении химиолучевого лечения наиболее высокая медиана общей выживаемости получена в группе D. Достоверные различия выявлены только при сравнении медиан в группах А и D. При анализе однолетней выживаемости достоверные различия получены при сравнении в группах А и В (35% против 42,4%,  $p < 0,05$ ), а также в группах С и D (39,1% против 46,2%,  $p < 0,05$ ), следует отметить, что при проведении химиолучевого лечения с использованием схемы гемцитабин+цисплатин была наибольшая однолетняя выживаемость.

Обобщая полученные данные, следует выделить основные положения, отражающие результаты лечения пациентов диссеминированным и местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого.

При проведении химиотерапии по схемам EP и GP выявлено, что схема GP обладает большей эффективностью, как в случае лечения пациентов с диссеминированной, так и с местно-распространенной формой заболевания. На нашем материале нам удалось выявить зависимость эффекта от вида лечения (химиотерапия и химиолучевая терапия), от локализации опухолевых очагов.

Мы проследили зависимость клинической симптоматики от вида лечения и выявили, что наибольшее уменьшение и/или исчезновение симптомов заболевания выявлено при проведении химиолучевого лечения с применением схемы GP.

Оценили токсичность двух видов терапии и считаем, что на фоне более высокой эффективности химиотерапии по схеме GP и последовательного химиолучевого лечения по этой же схеме мы имеем сравнительно невысокий уровень токсичности.

При оценке выживаемости получена прямая ее зависимость от эффективности проведенного лечения, то есть лучшие результаты выживаемости получены в группе химиолучевой терапии с использованием схемы GP, при оценке однолетней выживаемости наибольшее ее значение получено в этой же группе.

Таким образом, мы можем сделать вывод об эффективности гемцитабина в химиотерапии и химиолучевом лечении НМРЛ.

В заключение следует отметить, что химиотерапия и последовательная химиолучевая терапия с использованием гемцитабина позволяет улучшить качество жизни пациентов и увеличить их выживаемость. Мы считаем, что необходимо продолжить исследования в этой области, так как в литературе встречается недостаточно данных о последовательном химиолучевом лечении. Учитывая его более низкую токсичность по сравнению с параллельной химиолучевой терапией, этот вид лечения может применяться для лечения пожилых и ослабленных больных. В связи с этим, мы считаем важным продолжить изучение этой проблемы при использовании различных доз гемцитабина в сочетании с различными режимами лучевой терапии и, возможно, в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

### Литература

1. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. Фундаментальные проблемы и клинические перспективы. (Руководство для врачей) – М. Медицина. - 1994. - 374с.
2. Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в России и странах СНГ. М. - 2002г.
3. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P. Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and overview of trends from 1955 to 1994//Eur J Cancer.- 1999. V.35 №10. - P. 1477-516.
4. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М. Радикс - 1994. - 62с.
5. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA. Survival in early-stage lung cancer//Ann Thorac Surg.- 1995.- № 60.- P. 466-472.
6. Shah R, Sabanathan S, Richardson J. Results of surgical treatment of stage I and II lung cancer//J. Cardiovasc Surg.- 1996.-№ 37. - P. 169-172.
7. Mountain CF. Revision in the International System for staging Lung Cancer//Chest. - 1997. - №111. - P. 1710-1717.
8. Le Chevalier T, Brisand D, Douillard J-Y, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: Results of European multicenter trial including 612 patients.//J. Clin Oncol. - 1994. - №12. - P. 360-367.
9. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized phase III trial of cisplatin (CDDP) vs CDDP plus Navelbine (NVB) in treatment of advanced non-small lung cancer (NSCLC): report of a Southwest Oncology Group Study // Proc Am Soc Clin Oncol. - 1996. - №15. - P. 374. (abstr 1110).
10. Sandler A, Ettinger DS. Gemcitabine: Single-agent and combination therapy in non-small cell lung cancer//Oncologist. - 1999. - № 4. - P. 241-251.

### GEMCITABINE (GEMZAR®) IN CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC).

**Y.M. BYCHKOV, S.A. BOLCHAKOVA, N.U. DOROVOLSKAYA.**

Laboratory of complex method of treatment, RNCRR. Moscow. 117997,

Profsovnaya st., 86.

**V.M. SOTNIKOV.**

Department of combined methods of treatment, RNCRR. Moscow. 117997,

Profsovnaya st., 86.

The main goal of our study was to analyze the results of chemoradiotherapy with EP and GP regimens in locally advanced and metastatic NSCLC. According received data we can recommend these treatment for clinical use in non-operable forms NSCLC.

In study were included 102 patients with stage IIIA, IIIB, IV, measurable disease, chemotherapy naive. On the I stage of the treatment 43 (42,2%) patients received chemotherapy with EP combination (etoposide + cisplatin), 59 (57,8%) patients - with GP combination (gemcitabine + cisplatin). All patients were divided in 4 groups. In-groups A and B were included patients with stage IV of NSCLC, in the time of disease progression they received II line chemotherapy. In-groups C and D were included patients with IIIA and IIIB stage of NSCLC, for them radiotherapy (primary tumor 48-66 Gy, regional zone 44-56 Gy) began after disease progression or it stabilization during chemotherapy.

Data of this study indicated, that both regimes of chemotherapy (EP and GP) effective in advanced and locally advanced non-small cell lung cancer, with higher activity and survival for GP regimen, with comparable toxicity. Subsequent chemotherapy with GP regimen allows us to improve the quality of life and survival of the patients. We consider continuing our work in this field.

Key words: gemcitabine, etoposide, cisplatin, chemoradiotherapy, activity, survival, toxicity.