

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

МОИСЕЕВ П.И.¹, ЖАРКОВ В.В.², КУРЧИН В.П.².

¹ГУ НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ

²ГУ НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Резюме С 2000 г. в рандомизированное исследование по изучению эффективности профилактического облучения головного мозга у радикально оперированных больных включено 40 пациентов, посредством рандомизации распределенных на две группы (по 20 человек в каждой). В исследуемой группе проводились 4 курса адъювантной полихимиотерапии с профилактическим облучением головного мозга в суммарной очаговой дозе 30 Гр, в контрольной – без него.

В исследуемой группе не выявлено ни одного случая метастатического поражения головного мозга, а в контрольной - интракраниальные метастазы встречались в 15%.

Таким образом, профилактическое облучение головного мозга снижает частоту метастазов в головном мозгу у радикально оперированных пациентов с мелкоклеточным раком легкого.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, операция, адъювантная химиотерапия, профилактическое облучение головного мозга, метастазы.

Abstract From 2000 40 pts with small-cell lung cancer after radical operations were eligible for inclusion in randomized trial. After surgery all pts were randomized to receive either 4 courses adjuvant chemotherapy with prophylactic cranial irradiation in total dose 30 Gy (treatment group – 20 pts) or without radiation (control group – 20 pts). For the data obtained the overall rate of brain metastases for the pts in control group was 15% versus for the pts in group with prophylactic cranial irradiation - 0.0%.

We believe that prophylactic cranial irradiation decreases the overall rate of brain metastases for the patients with SCLC after surgery.

Keywords: small-cell lung cancer, surgery, adjuvant chemotherapy, prophylactic cranial irradiation, metastases

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, г. Минск, ул. Шаранговича, д. 41, кв. 64, тел. сот. 289-03-53, факс 289-89-50, e-mail: moiseyev@front.ru. - Моисеев П.И.

Введение

По данным литературы 20-25% всех случаев рака легкого имеют гистологическое строение мелкоклеточного. Идентификация мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), как патологического вида была проведена Barnard в 1929 г., а разработка гистологического описания была сделана Azzopardi в 1959 г. [5]. До появления работ этих ученых МРЛ ошибочно относили к лимфосаркомам. Сегодня МРЛ принято рассматривать как злокачественную опухоль, происходящую из недифференцированных полипотентных камбиальных клеток базальных слоев эпителия бронхов. Это подтверждают данные электронной микроскопии, которые вскрыли неоднородность клеточной популяции опухоли, обнаружив в ней клетки с разной направленностью дифференцировки.

Для Беларуси проблема МРЛ представляет особую актуальность в связи с экологической обстановкой, т.к. ряд авторов считает, что иммунодефицит способствует возникновению данного заболевания. Основными причинами иммунодефицита населения Беларуси являются последствия аварии на Чернобыльской АЭС, а также высокие показатели употребления табака и алкоголя мужчинами и, к сожалению, всё возрастающей долей женщин, особенно молодого возраста.

Особенностью клинического течения МРЛ является высокая частота метастазирования опухоли в головной мозг. Интракраниальные метастазы наблюдаются у 20-50% больных, получающих химиолучевое лечение. С удлинением жизни пациентов с МРЛ увеличивается число больных с метастазами в головном мозгу. Так, среди проживших 2 года возможность развития таких метастазов достигает 80% [1, 3].

В последние годы интенсивно изучается роль и место профилактического облучения головного мозга (ПОГМ) в лечении МРЛ, включаемого в настоящее время во многие схемы консервативного лечения локализованной формы заболевания. Как правило, ПОГМ проводится тем пациентам, у которых достигнута полная резорбция опухоли в результате проводимых на первом этапе системных воздействий [1, 3, 4, 7, 8].

Большинство исследований подтвердило эффективность ПОГМ в уменьшении частоты интракраниальных метастазов в случаях полной клинической ремиссии после консервативного лечения [3, 9].

В различных источниках приводятся разные суммарные дозы лучевой терапии и методики фракционирования. При этом лишь немногие исследователи приводят сравнительные данные об эффективности тех или иных доз облучения. Так в одном из них была продемонстрирована связь между частотой возникновения метастазов в головном мозгу и величиной суммарной дозы облучения: 36 Гр за 18 фракций оказались эффективнее, чем 24 Гр за 12 фракций [4].

Анализ научных публикаций за последние годы показал недостаточность освещения данной проблемы у больных МРЛ, подвергающихся радикальному хирургическому вмешательству. И это при том, что в процессе наблюдения за радикально оперированными пациентами с МРЛ основной причиной смерти (от

40 до 50%, по нашим данным - 36,8%) в отдаленные сроки после лечения оказались интракраниальные метастазы, несмотря на проведение послеоперационной полихимиотерапии [2, 6].

В связи с этим нами и была поставлена **цель исследования**: оценить эффективность ПОГМ у больных МРЛ после радикальных операций.

Материал и методы

С 2000 г. в исследование включено 40 больных, которые после выполнения радикальной операции согласно рандомизации были распределены на 2 группы по 20 человек: в первой из них пациентам проводилась адъювантная химиотерапия на фоне ПОГМ, во второй – без него. Средний возраст больных составил $57,4 \pm 1,3$ лет.

Хирургическое лечение выполнялось по общепринятой методике. Для оценки полноты резекции помимо удаленных лимфоузлов, морфологическому исследованию подлежали: край бронха, края резецированных сосудов, органов и тканей грудной полости, а также место инвазии висцеральной плевры при субплевральной локализации опухоли. Объем хирургического вмешательства определялся распространенностью опухолевого поражения.

Морфологический диагноз устанавливался на основании данных световой микроскопии в сочетании с иммуногистохимическим исследованием. При возникновении осложнений в послеоперационном периоде проведение химиотерапии откладывалось до компенсации больного, но не более 3 недель.

В обеих группах лечение после радикальной операции начиналось с проведения полихимиотерапии (ПХТ) по схеме: цисплатин – 90 мг/кв. м в 1-ый день и вепезид - 150 мг/кв. м в 1-3-й дни с интервалом в 3 недели. В обеих группах планировалось проведение 4 курсов. Кроме того, пациентам исследуемой группы между 2 и 3 курсами проводилось профилактическое облучение всего головного мозга. по 5 фракций в неделю (разовая доза 2 Гр, СОД 30 Гр) на весь головной мозг с 2 встречных боковых полей в течение 15 дней. Во время проведения ПОГМ с целью дегидратации вводился маннитол.

Результаты

В контрольной группе выполнено 16 (80,0%) пневмонэктомий (из них 3 – с клиновидной резекцией бифуркации трахеи) и 4 лобэктомии (20,0%). В исследуемой группе эти цифры составили 15 (75,0%) и 5 (25,0%) соответственно. Трахеопластические операции выполнены в этой группе 2 пациентам.

Ни в одной из групп не выявлено достоверного различия в частоте и тяжести проявлений осложнений и токсических реакций во время проведения химиотерапии. У всех больных имелись проявления со стороны желудочно-кишечного тракта и алопеция.

В контрольной группе 7 (35,0%) пациентам проведено менее 4 курсов ПХТ. В одном случае причиной явилось осложнение в виде коллапса, в двух – отказ от продолжения адъювантной ПХТ, еще в одном – неявка больного на очередной курс и в трех - химиотерапия была прекращена из-за развившейся рвоты, степень выраженности которой составила 3-4 балла.

В исследуемой группе также 7 (35,0%) пациентам запланированное лечение не было завершено. Шесть (30,0%) больных получили менее 4 курсов. Причиной незавершенности у одного пациента явился отказ от продолжения лечения, двое не явились для продолжения лечения, у одного развилась пневмония в оставшемся легком и еще у двух – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (3-4 балла). У трех пациентов (15,8%) в процессе проведения ПОГМ отмечены побочные явления в виде головокружения, головной боли и рвоты, выраженность которых не превышала 2 баллов по шкале ВОЗ и не привели к прекращению лучевой терапии. Только одному больному не было проведено ПОГМ (7,7%) умершему в результате метастатического поражения мозжечка, выявленного после 2 курсов ПХТ до начала лучевой терапии.

Учитывая имеющиеся в литературе данные о возможных функциональных нарушениях со стороны центральной нервной системы после лучевой терапии, 10 больным проведена компьютерная томография головного мозга через 3 недели после завершения профилактического облучения головного мозга. Ни в одном случае не отмечено каких-либо изменений со стороны структур головного мозга. При контрольных осмотрах пациентов без признаков метастатического поражения головного мозга в течение первого года после облучения не отмечено отклонений в неврологическом статусе.

У двух пациентов (в каждой группе по одному) была выявлена несостоятельность культи главного бронха. Однако это обстоятельство не явилось причиной для прерывания адъювантного лечения.

После лечения контрольное обследование больных выполнялось каждые 3 месяца в течение двух лет, во время которого обязательно осуществлялся клинический осмотр, рентгенологическое исследование органов грудной клетки в прямой проекции и общий анализ крови, осмотр невропатолога.

Раз в полгода больным выполнялась компьютерная томография головного мозга. При соответствующих показаниях производилась госпитализация больного и дополнительные исследования: эндоскопия, компьютерная томография органов грудной клетки, головного мозга, биопсия периферических лимфоузлов, ультразвуковое и изотопное исследования.

К настоящему времени в исследуемой группе среди пациентов, завершивших ПОГМ – 19 (95,0%) у 7 (36,8%) выявлены метастазы в различных органах: надпочечнике - 2, надключичных лимфоузлах - 3, печени – 1, средостении - 1. Не выявлено ни одного случая метастатического поражения головного мозга. В контрольной группе в 5 наблюдениях (25,0%) установлено прогрессирование заболевания: по 1 метастазы обнаружены в оставшемся легком и средостении и в 3 (15,0%) - в головном мозгу.

Общая двухлетняя выживаемость составила $57,5 \pm 10,1\%$. В исследуемой и контрольной группах этот показатель составил $56,4 \pm 14,6\%$ и $53,7 \pm 14,5\%$ соответственно, однако различия не достоверны.

Таким образом, метастатическое поражение головного мозга в контрольной группе встречалось на 15% чаще, чем в исследуемой. Имеющаяся тенденция к достоверности различий может быть реализована по мере

накопления больных или увеличения сроков наблюдения. Учитывая данные литературы, по которым частота метастазов в головном мозгу увеличивается по мере удлинения жизни больных, следует ожидать реализации эффекта в улучшении показателей выживаемости в процессе дальнейшего наблюдения.

Заключение

1. Введение в схему послеоперационного лечения больных МРЛ профилактического облучения головного мозга не вызывает дополнительных осложнений по сравнению с применением только полихимиотерапии.

2. В ближайшие и отдаленные сроки после завершения лечения не выявлено нарушений со стороны неврологического статуса больных (как клинически, так и по данным компьютерной томографии).

3. Частота поражения головного мозга в контрольной группе на 15% выше, чем в исследуемой. Все больные с выявленными интракраниальными метастазами умерли в течение двухлетнего срока наблюдения.

Литература

1. Горбунова, В.А. Химиотерапия рака легкого / В.А. Горбунова // РМЖ.- 2001.- Т.9, №5.

2. Жарков, В.В. Место хирургии в современном лечении больных мелкоклеточным раком легкого [Электрон. ресурс] / В.В. Жарков, П.И. Моисеев, В.П. Курчин // VII Российская онкологическая конференция: материалы, Москва, 25-27 ноября 2003 г./ Российский онкологический сервер.: http://www.rosoncoweb.ru/library/7th_conf/10.htm

3. Химиотерапия опухолевых заболеваний: краткое руководство / под ред. Н.И. Переводчиковой. – Изд. 1-е, перераб. и доп.– М.: Медицина, 2004.

4. Arriagada, R. Timing and doses of prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer / R. Arriagada // The journal of the International Association for the study of Lung Cancer.–2000.–Vol.29, N 2.– P.160.

5. Azzopardi, J.G. Oat-cell carcinoma of the bronchus / J.G. Azzopardi // J. Pathol. Bactenol.– 1959.– Vol.78.– P.513-519.

6. Badzio, A. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy (CT) vs. non-surgical management in limited disease (LD) small cell lung cancer (SCLC) / A. Badzio, J. Jacek, K. Kurowski // The journal of the International Association for the study of Lung Cancer.–2000.– Vol. 29, N 1.– P.107.

7. Hallqvist, A. Consequences of prophylactic cranial irradiation (PCI) in small cell lung cancer pts (SCLC) after complete response to chemotherapy (CH) / A. Hallqvist, J. Nyman, H. Rylander // Lung Cancer.– 2005.– Vol. 49.– Suppl. 2.– P.S395.

8. Quan, A.L. Brain metastases in small cell lung cancer / A.L. Quan, G.M. Videtic, J.H. Suh // Oncology (Williston Park).– 2004 .– Vol-18(8).– P.961-72.

9. Vines, E.F. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer / E.F. Vines, C.L. Pechoux, R. Arriagada // Semin. Oncol.–2003.– Vol.30(1). – P.47-56.