

УДК 616.24-002.51-091.8

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ

© 2011 г. Е.А. Карнаухова, С.А. Зинькович, Ф.Р. Джабаров, Е.М. Непомнящая

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037,
rnioi@list.ru

Rostov Research Oncological Institute,
14 th Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnioi@list.ru

Интрамедиастинальное введение радиосенсибилизирующих химиопрепаратов на аутоплазме в сочетании с лучевой терапией немелкоклеточного рака легких оказывает положительный эффект. Положительная динамика достигается уже на половине суммарной очаговой дозы облучения. Сочетанное лечение превосходит возможности только лучевого метода к моменту окончания всего курса терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, отдаленные результаты, радиосенсибилизирующие химиопрепараты.

Intramediastinal introduction of radiation-sensitizing chemopreparation on autoplasm in coupled with beam-therapy unsmall-cell carcinoma of lung show positive effect. Improvement is achieved already on half summary basic dose ray treatment. Combine treatment excel possibility only ray-path method to moment end altogether course therapy.

Keywords: unsmall-cell carcinoma of lung, afterhistory, radiation-sensitizing chemopreparation.

В качестве самостоятельного метода лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в связи с довольно низкими показателями выживаемости лучевая терапия используется только при противопоказаниях к операции или отказе от нее. Наряду с этим определенную перспективу имеет применение лучевого лечения в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией.

Ряд исследований в США, Европе и Японии показали преимущество одновременной химио- и лучевой терапии перед последней [1–5]. Исследовательская группа по лучевой терапии (испытание RTOG 94-10) использовала винбластин и цисплатин в сочетании с облучением до суммарной очаговой дозы 61 Гр. При этом медиана выживаемости, а также 2- и 3-летняя выживаемость были достоверно выше при одновременной химио- и лучевой терапии. Испытание INT – 0139 при стадии IIIA (N2) показало, что операция после одновременной химио- и лучевой терапии про-

длевает безрецидивный период, но повышает раннюю летальность и, по предварительным данным, не влияет на выживаемость [1].

В последнее время эффективность сочетания этих видов терапии становится очевиднее из-за выявленных радиосенсибилизирующих свойств некоторых химиопрепаратов, в частности препаратов платины [2–5].

Наиболее перспективными представляются предложенные Ю.С. Сидоренко методики использования естественных сред организма (аутокрови, аутоплазмы, аутолимфы) в качестве растворителя различных цитостатиков для системного и локорегионарного введения [6–9].

В настоящей работе оценена эффективность нового метода лечения больных НМРЛ, основанного на сочетанном применении локорегионарного введения радиосенсибилизирующих химиопрепаратов, проинкубированных с аутоплазмой пациентов, и дистанци-

онной гамма-терапии с нетрадиционным фракционированием разовой очаговой дозы.

В исследование были включены 69 больных, находившихся на лечении в радиологическом и торакальном отделениях Ростовского научно-исследовательского онкологического института, у которых в результате комплекса обследований был диагностирован центральный немелкоклеточный рак легкого IIIA–IIIB стадии с наличием противопоказаний к оперативному вмешательству, или отказавшихся от операции.

Основную группу составили 30 первичных больных раком легкого, которые подвергались дистанционной гамма-терапии совместно с локорегионарным (интрамедиастинальным) введением радиосенсибилизирующих химиопрепаратов на аутоплазме.

Для контроля эффективности метода была изучена группа сравнения, которую составили 39 больных раком легкого, получавших дистанционную гамма-терапию в качестве самостоятельного метода лечения.

Состав больных в обеих изучаемых группах по основным прогностическим признакам (полу, возрасту, стадии процесса, гистологической форме рака, характеру и выраженности сопутствующей патологии) был однороден, а отдельные отличия являлись статистически недостоверными.

В обеих группах больным проводилась дистанционная гамма-терапия в рамках расщепленного курса с подведением к очагу и лимфатическим узлам корня легкого и средостения суммарной очаговой дозы 62,5 изoГр. Облучение делали 5 дней в неделю в режиме динамического фракционирования дозы на аппарате «РОКУС-М».

Дистанционную гамма-терапию проводили в подвижном режиме по 2 Гр 2 раза в день с интервалом 4–5 ч. Всего на первом этапе расщепленного курса назначали 14 сеансов лучевой терапии (7 дней по 2 сеанса) до суммарной очаговой дозы 28 Гр, что эквивалентно 36 Гр классического фракционирования, после чего делали двухнедельный перерыв.

После перерыва лучевая терапия осуществлялась по 4 Гр за сеанс тремя фракциями в неделю (через день). Всего на втором этапе – 6 фракций. Суммарная очаговая доза за весь курс составила 52 Гр, что эквивалентно 62,5 Гр классического фракционирования (62,5 изoГр).

План химиолучевого лечения больных основной группы включал помимо лучевой терапии локорегионарное (интрамедиастинальное) введение цитостатиков, инкубированных на аутоплазме пациентов. Радиосенсибилизирующие химиопрепараты вводились с помощью катетера, расположенного непосредственно в средостении. Он устанавливался через яремную ямку над рукояткой грудины в клетчатку средостения по методу Сельдингера. Его положение и зону распространения в тканях средостения вводимого вещества контролировали с помощью рентгеноконтрастных средств.

С 1 по 3-й дни лучевого лечения больным основной группы через катетер в средостении между сеансами облучения вводили по 10 мг цисплатина (платина), проинкубированного в течение 30 мин при $t = 37^\circ\text{C}$ с аутоплазмой пациента, а в 4 и 5-й дни – по 250 мг 5-фторурацила, проинкубированного с ауто-

плазмой в тех же условиях. Аутоплазму получали из аутокрови больных методом «отстаивания» в течение 40–60 мин. Всего на первом этапе лечения больным вводилось 30 мг цисплатина и 500 мг 5-фторурацила. Общий объем жидкости, вводимой в средостение, составлял в среднем 9–10 мл при введении платина и 15 мл – 5-фторурацила. На время двухнедельного перерыва в лечении катетер из средостения удаляли.

Начиная с 1-го дня второго этапа расщепленного курса лучевой терапии больным основной группы вновь устанавливали катетер в средостении. Технические трудности это не вызывало, осложнений не было. Химиопрепараты на аутоплазме вводили в тех же дозировках – цисплатин в 1–2–3-й и 8–9–10-й дни 2-го этапа, 5-фторурацил в 4–5-й и 11–12-й дни лечения.

Курсовые дозы цитостатиков составили 90 мг для платина и 1500 мг – для 5-фторурацила. Суммарная очаговая доза дистанционной гамматерапии за весь курс лучевого лечения также составила 62,5 изoГр.

На предложенную методику получен патент РФ № 2243012 [8].

Наше исследование показало хорошую переносимость пациентами интрамедиастинальной аутоплазмохимиотерапии: не было ни одного случая прерывания курса из-за токсических реакций.

Защитным действием аутоплазмы в отношении развития миелосупрессии можно объяснить полное отсутствие гематологической токсичности у 8 больных из 30 ($26,7 \pm 8,1\%$), получавших химиотерапию. У 11 пациентов ($36,7 \pm 8,8\%$) наблюдалась токсичность I степени, еще у 9 ($30,0 \pm 8,4\%$) – II. У 2 больных ($6,7 \pm 4,6\%$) была отмечена III степень гематологической токсичности, проявившаяся на завершающем этапе лечения. Прерывания курса это не потребовало. Гемограмма восстановилась без дополнительной медикаментозной коррекции.

Тошнота как одно из проявлений гастроэнтеринальной токсичности наблюдалась почти у половины больных, получавших локорегионарную аутоплазмохимиотерапию: у 14 пациентов ($46,7 \pm 9,1\%$), но рвота была отмечена только у 5 больных ($16,7 \pm 6,8\%$). Указанная побочная реакция возникала, как правило, после 1 или 2-го введения цитостатиков, а в последующем была менее выражена, так что не требовалось дополнительного введения антиэметиков.

При применении аутоплазмохимиотерапии явлений стоматита не наблюдалось ни в одном случае, а частичная алопеция была только у 2 пациентов ($6,7 \pm 4,6\%$).

Проведение локорегионарной аутоплазмохимиотерапии в процессе лучевого лечения способствовало существенному улучшению субъективного состояния больных. Кашель – наиболее частый симптом заболевания, наблюдавшийся до лечения у 27 из 30 ($89,9 \pm 5,5\%$) больных основной группы, уже после первого этапа лечения сохранился у 21 ($70,0 \pm 8,4\%$), а после окончания всего курса только у 12 ($40,0 \pm 8,9\%$) пациентов. В контрольной группе из 36 больных, имевших этот симптом ($92,3 \pm 4,3\%$) после ДГТ, отмечалась положительная динамика после первого этапа только у 32 ($82,1 \pm 6,1\%$), по окончании терапии – у 27 пациентов ($69,2 \pm 7,4\%$). Различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$).

Уже по окончании первого этапа лечения число пациентов основной группы с кровохарканьем сократилось с 5 до 2 ($16,7 \pm 6,8$ против $6,7 \pm 4,6$ %), а после завершения всего курса этот симптом вообще не наблюдался. В контроле наличие крови в мокроте в те же сроки отмечали 6 и 3 чел. ($15,4 \pm 5,8$ и $7,7 \pm 4,3$ %) из 8 ($20,5 \pm 6,5$ %), имевших этот симптом до лечения ($p < 0,05$).

В плане улучшения субъективного состояния больных особенно показательна динамика купирования болевого синдрома. После лучевой терапии на фоне локорегионарного введения химиопрепаратов число больных, жаловавшихся на боль в грудной клетке, уменьшилось в 4,5 раза ($60,0 \pm 8,9$ и $13,3 \pm 6,2$ %). В контрольной группе боли в грудной клетке перестали беспокоить 11 пациентов из 22 ($28,2 \pm 7,2$ и $56,4 \pm 7,9$ %, т.е. только в 2 раза реже). Разница достоверна ($p < 0,05$). Жалобы на одышку при физической нагрузке по окончании лечения перестали отмечаться у 15 из 28 пациентов основной группы ($50,0 \pm 9,1$ и $93,3 \pm 4,6$ %) и только у 24 из 32 в контроле ($61,5 \pm 7,8$ и $82,1 \pm 6,1$ %).

Лихорадка в основной группе после завершения терапии зарегистрирована только в 4 ($13,3 \pm 6,2$ %) случаях по сравнению с исходными 14 ($46,6 \pm 9,1$ %) наблюдениями. В контроле соответствующие показатели составили 9 случаев ($23,1 \pm 6,7$ %) против 19 до лечения ($48,7 \pm 8,0$ %).

С помощью мониторинга сигнальных показателей общих адаптационных реакций на разных этапах лечения были определены различия в структуре адаптивного ответа на локорегионарное применение радиосенсибилизирующих химиопрепаратов с использованием аутоплазмы на этапах лучевого лечения.

Уже через 2 недели от начала лечения в контроле с применением только лучевой терапии наблюдался значительный спад антистрессорных реакций на фоне возрастания стресса. В этот же момент у больных основной группы значения коэффициента антистресс/стресс (K^{AC}/c) отразили стабилизацию уровня антистрессорного звена в структуре реакций; при этом межгрупповой разрыв значений K^{AC}/c сократился с 7,7 до 2,9 раз.

К концу лечения позитивные биоадаптивные перестройки в организме у больных основной группы продолжали наращивать потенциал. Это выразилось более чем в двухкратном увеличении значений K^{AC}/c и превышало контрольный показатель уже в 2,4 раза.

Через 1 мес. после окончания лечения больных основной группы отмечалось не только сохранение, но и наращивание антистрессорных адаптационных реакций. Это выразилось в значительном увеличении доли спокойной активации за счет дискретных переходов из реакции тренировки. Величина K^{AC}/c превышала контрольный уровень этого показателя в 4 раза. При этом значения K^{AC}/c контрольной группы значительно регрессировали по отношению к периоду окончания лечения.

Объективно регистрируемая положительная динамика процесса (по данным рентгенологического и эндоскопического методов) в обеих группах была отмечена уже к окончанию 1 этапа лечения, но полученные к этому времени результаты еще не имели

достоверных отличий. Однако по завершению всего курса терапии стали очевидными преимущества дополнительной локорегионарной химиотерапии.

Рентгенологически выявляемые изменения со стороны просвета бронхов после завершения ДГТ с введением радиосенсибилизирующих химиопрепаратов продолжали наблюдаться у 13 пациентов из 30 ($43,3 \pm 9,0$ %), тогда как после только лучевого лечения – у 25 из 38 ($64,1 \pm 7,7$ %). Разница достоверна ($p < 0,05$).

Регрессия перибронхиального компонента опухоли была значительнее при сочетании лучевой терапии с интрамедиастинальным введением цитостатиков. Перибронхиальные изменения, выявляемые до лечения у всех пациентов обеих групп, по его окончанию определялись у 31 больного в контрольной группе ($79,5 \pm 6,5$ %) и только у 16 ($53,3 \pm 9,1$ %) в основной. Разница достоверна ($p < 0,05$).

Связанное с ранее рассмотренными показателями восстановление воздушности легочной ткани отмечено у 14 из 23 пациентов основной группы, имевших явления ателектаза или гиповентиляции до лечения, а в контрольной группе – всего у 10 из 29 больных. В процентном выражении разница не менее наглядна – $60,9 \pm 10,4$ и $34,5 \pm 9,0$ %. Разница достоверна ($p < 0,05$).

Под влиянием химиолучевой терапии большей регрессии по сравнению с только лучевым методом подверглись и метастазы в лимфатических узлах средостения. После завершения всего курса лечения по данным рентгенологического обследования метастатический компонент опухоли перестал выявляться у 12 больных основной группы ($40,0 \pm 8,9$ %), тогда как в контрольной группе только у 5 ($12,8 \pm 5,3$ %). Разница достоверна ($p < 0,05$). Влияние на метастазы опухоли мы расцениваем как наиболее значимый в плане прогноза заболевания показатель.

Не менее интересные данные получены и при эндоскопическом мониторинге. Так, если эндобронхиальный компонент опухоли до начала лечения визуализировался в основной группе у 22 из 30 ($73,3 \pm 8,1$ %) больных, то после завершения лечения – только у 11 ($36,7 \pm 8,8$ %) пациентов. В контрольной группе эндобронхиальная опухоль выявлялась изначально у 31 из 39 ($79,5 \pm 6,7$ %) больных, а после полного курса лучевой терапии – у 19 ($48,7 \pm 8,0$ %).

Выявляемое при эндоскопии сужение просвета бронхов продолжало регистрироваться после лечения у 14 пациентов основной группы ($46,7 \pm 9,1$ %) и у 24 ($61,5 \pm 7,8$ %) в контрольной.

Инфильтративные изменения со стороны слизистой оболочки бронха после лечения перестали выявляться у 18 из 30 больных основной группы ($60,0 \pm 8,9$ %), а в группе с только лучевым лечением – у 15 из 38 ($39,8 \pm 7,9$ %). Разница достоверна ($p < 0,05$).

Расширение карины трахеи, обусловленное метастатически измененными бифуркационными лимфатическими узлами, к окончанию курса лечения продолжало выявляться у 13 больных в основной группе ($43,3 \pm 9,0$ %) и у 28 ($71,8 \pm 7,2$ %) в контрольной. Разница достоверна ($p < 0,05$).

Полная регрессия, т.е. исчезновение всех проявлений опухолевого поражения, после проведения дистанционной гамма-терапии получена только у одного больного

($2,6 \pm 2,6$ %). Комбинирование лучевого лечения с интрамедиастинальной аутоплазмохимиотерапией привело к резорбции опухоли у 5 пациентов ($16,7 \pm 6,8$ %). Регрессия более 50 % отмечена в обеих группах у 4 ($10,3 \pm 4,9$ %) и 10 ($33,3 \pm 8,6$ %) больных. Разница достоверна ($p < 0,05$). В основной группе не было ни одного случая прогрессирования заболевания. В контрольной группе нарастание опухолевого процесса по завершению лечения констатировано у 4 больных ($10,3 \pm 4,9$ %).

При плоскоклеточном раке легкого преимущество химиолучевого метода перед только дистанционной гамма-терапией также проявилось достаточно наглядно. Объективный эффект в основной группе регистрировался достоверно чаще – у 13 из 25 больных ($52,0 \pm 10,2$ %), чем в контроле – у 4 из 32 ($12,5 \pm 5,8$ %).

При железистом раке легкого, несмотря на то, что резорбции опухоли не удалось добиться ни в одной из исследуемых групп, а частота регрессии существенно не отличалась, несомненным преимуществом дополнительного локорегионарного введения цитостатиков явилось отсутствие прогрессирования опухоли у пациентов основной группы. В то же время в контрольной группе нарастание процесса (увеличение поражения более чем на 25 %) отмечено у 3 больных из 7.

За весь период наблюдения (более 5 лет) местное нарастание опухолевого процесса было в основной группе у 15 больных из 30 ($50,0 \pm 9,1$ %), а в контрольной – у 27 из 39 ($69,2 \pm 7,4$ %). Разница достоверна ($p < 0,05$). Средние сроки проявления прогрессирования для обеих групп – 24,0 (от 11 до 50) и 21,2 (от 4 до 37) мес.

Генерализация рака легкого в те же сроки отмечена у 19 из 30 пациентов, дополнительно получавших локорегионарную аутоплазмохимиотерапию ($63,3 \pm 8,8$ %), и у 28 из 39 ($71,8 \pm 7,2$ %) после только лучевой терапии ($p > 0,05$). Средние сроки появления диссеминации рака составили для обеих групп 26,6 и 21,6 мес.

Наиболее объективным критерием оценки эффективности проводимого лечения в онкологии остается отдаленная выживаемость больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительная местная аутоплазмохимиотерапия позволяет повысить одногодичную выживаемость с $64,1 \pm 7,7$ до $86,7 \pm 6,2$ %, 3-летнюю – с $15,4 \pm 5,8$ до $43,3 \pm 9,0$ % и 5-летнюю – с $2,6 \pm 2,5$ до $16,7 \pm 6,8$ % по сравнению с только лучевым методом. Разница достоверна во все сроки наблюдения ($p < 0,05$).

Средний показатель наблюдаемой выживаемости у пациентов, для лечения которых использовали лучевой метод, составил 20,4 мес., а аналогичный показатель после комбинированного лечения – 33,4 мес.

Достоверно лучшие результаты лечения у пациентов с плоскоклеточным раком легкого во все годы наблюдения были в основной группе. Итоговый результат 5-летней выживаемости составил для больных, получивших химиолучевое лечение, $20,0 \pm 8,2$, а для лиц, подвергнутых только лучевой терапии, – $3,1 \pm 3,1$ % ($p < 0,05$). Лучшие показатели выживаемости больных плоскоклеточным раком легкого получены и при IIIA, и при IIIB стадиях. Сравнительная оценка выживаемости в обеих группах свидетельствует об

увеличении продолжительности жизни больных после химиолучевого лечения более чем на 1 год. Средний показатель наблюдаемой выживаемости у пациентов основной группы составил 36,0 мес., а в контрольной группе – только 21,9 мес.

При железистом раке легкого прослеживается тенденция к улучшению результатов лучевого лечения при применении интрамедиастинальной аутоплазмохимиотерапии с использованием радиосенсибилизирующих химиопрепаратов. Средний показатель наблюдаемой выживаемости у пациентов обеих групп – 20,2 и 13,7 мес.

У больных с IIIA и IIIB стадиями рака легкого увеличилась выживаемость на один год при дополнительной аутоплазмохимиотерапии. Средний показатель наблюдаемой выживаемости у пациентов IIIA стадии, для лечения которых использовали только лучевой метод, составил 25,9 мес., а аналогичный показатель после комбинированного лечения – 39,7 мес. У больных раком легкого IIIB стадии эти показатели были равны 16,6 и 28,6 мес.

Таким образом, можно констатировать, что интрамедиастинальное введение радиосенсибилизирующих химиопрепаратов на аутоплазме при проведении лучевого лечения НМРЛ обеспечивает положительную динамику симптоматики заболевания уже на половине суммарной очаговой дозы облучения и существенно превосходит возможности только лучевого метода лечения к моменту окончания всего курса терапии, а также позволяет добиться улучшения местного контроля роста опухоли и увеличения 3- и 5-летней выживаемости больных по сравнению с использованием только ДГТ.

Литература

1. Эдельман М., Гандара Д. Рак легкого // Онкология / под ред. Д. Касчиато: пер. с англ. М., 2008. С. 262–263.
2. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Поддубный В.В. Особенности диагностики и лечения крупноклеточного рака легкого // Рос. онколог. журн. 2007. № 3. С. 4–9.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М., 2009. С. 410–411.
4. Тюлядин С.А. Перспективные подходы лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого // Новое в терапии рака легкого / под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2003. С. 117–132.
5. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial / K. Kelly [et al.] // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 3210–3218.
6. Сидоренко Ю.С. Аутогеомохимиотерапия. Ростов н/Д, 2002. 304 с.
7. Сидоренко Ю.С., Карташов С.З., Лазутин Ю.Н. Аутолимфохимиотерапия в комплексном лечении больных местнораспространенным раком легкого // Онкология-2000: Тез. II съезда онкологов стран СНГ. Украина, Киев, 23–26 мая 2000 г. Киев, 2000. С. 535.
8. Патент РФ № 2243012. Способ лечения рака легкого. / В.Р. Рубцов [и др.]. Бюл. № 36 от 24.12.2004 г.
9. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В. Успехи биотерапии в онкологии. Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты. Ростов н/Д, 2004. Вып. 2. С. 159–166.