

Екатерина Геннадьевна Родникова¹, Зоя Петровна Михина²,
Вера Андреевна Горбунова³, Сергей Алексеевич Ткачев⁴,
Александр Фёдорович Маренич⁵

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ И ОДНОВРЕМЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО IIIВ СТАДИИ

¹ Аспирант, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение лучевых методов лечения НИИ клинической онкологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. м. н., заведующая, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Профессор, г. м. н., заведующий, отделение лучевых методов лечения НИИ клинической онкологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии,

Родникова Екатерина Геннадьевна; e-mail: rodnikova@eesg.ru

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и переносимости одновременной и последовательной химиолучевой терапии у 123 больных с местнораспространенными формами немелкоклеточного рака легкого IIIA—IIIB стадий. Из этих больных 81 получил одновременную химиолучевую терапию (основная группа), 42 последовательную химиолучевую терапию (контрольная группа). Выявлено, что по частоте и степени гематологической токсичности, возникновению эзофагитов и симптомов, обусловленных опухолью (кровохарканье и повышение температуры тела), токсичность одновременной химиолучевой терапии была выше, чем при последовательном использовании двух методов. Продолжительность жизни в основной группе составила 13,5 мес, в контрольной — 19,7 мес. Однако при использовании консолидирующих курсов химиотерапии общая и погодовая выживаемость сравнялись с таковыми в контрольной группе. В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность использования химио- и лучевого методов в лечении больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого, но остаются нерешенными вопросы о времени использования каждого метода, схемах химиотерапии, об объеме и о разовых и суммарных дозах лучевой терапии, что обуславливает необходимость более детального изучения.

Ключевые слова: рак легкого, химиолучевое лечение, переносимость, общая выживаемость.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — самая распространенная форма рака, которая встречается преимущественно у мужчин в возрасте 60 лет и старше, у лиц, длительно курящих, и остается основной причиной смерти от онкологических заболеваний в мире.

Неудовлетворительные результаты лечения больных НМРЛ связаны, прежде всего, с поздним выявлением опухоли, а также с частыми рецидивами и отдаленными метастазами после радикальных операций даже на ранних стадиях процесса. Именно курение, кашель ку-

рильщиков препятствуют выявлению рака легкого (РЛ) на ранних стадиях, когда возможно использовать хирургический метод как самостоятельный либо в сочетании с химио- или лучевой терапией. В наибольшей степени это относится к центральной форме рака, при которой общепринятые методы исследования легких не дают необходимой информации для продолжения обследования с использованием специальных методов, таких, как рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) грудной клетки, бронхоскопия с морфологическим подтверждением диагноза, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и надключичных областей, при необходимости позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и др.

В 70% случаев НМРЛ выявляется при III—IV стадии, когда возможности хирургического метода ограничены или операция не показана, что вынуждает использовать консервативное лечение, такое, как лекарственное и лучевое [1].

Высокая заболеваемость и смертность от РЛ, а также большой процент больных с диссеминированным опухолевым процессом обуславливают необходимость изучения и разработки новых схем и режимов лечения с применением современных противоопухолевых препаратов в различных комбинациях.

Справедливо отметить, что, несмотря на множество рандомизированных исследований [2—7], нет достаточных оснований для выделения одной, наиболее эффективной, комбинации лекарственных препаратов для лечения больных НМРЛ. Все режимы, включающие новые препараты, с учетом непосредственного эффекта и отдаленных результатов оказываются сходными, хотя в отдельных исследованиях [8] получено преимущество какой-либо комбинации.

Интерпретируя данные всех исследований, включающих новые лекарственные средства, можно сделать вывод об отсутствии существенных различий между изученными комбинациями химиотерапевтических препаратов. Каждая из новых комбинаций может быть выбрана для химиотерапии (ХТ) 1-й линии при НМРЛ III—IV стадии. Для всех этих режимов доказательность рекомендаций соответствует уровню IA, так как эффективность комбинаций оценена в рандомизированных контролируемых исследованиях или основана на результатах метаанализа.

Лучевая терапия (ЛТ) при НМРЛ используется более 50 лет, и ее эффективность зависит от распространенности и размеров опухоли, а также от вовлечения регионарных лимфатических узлов, состояния больного по Карновскому, от характеристики лучевого метода.

В России ЛТ при НМРЛ длительное время использовалась в виде расщепленного курса. При этом весь курс разделяли на 2 части: первичная опухоль, корень и средостение, а при показаниях — надключичные области, облучались единым объемом до суммарной очаговой дозы (СОД) 40—50 Гр с использованием стандартного фракционирования. После этого делали перерыв на 3—4 нед, оценивали эффект и в отсутствие прогрессирования продолжали ЛТ в виде локального облучения остающихся узлов. Второй характерной чертой было использование рентгенологического метода при постановке первичного диагноза, особенно при оценке эффекта лечения.

При планировании нового исследования поставлены следующие цели и задачи:

- проводить ЛТ одновременно с ХТ, без перерыва;
- изучить переносимость и токсичность курсов химиолучевой терапии (ХЛТ), частоту и причину вынужденных перерывов, влияние перерывов на непосредственный эффект и выживаемость по сравнению с химио- и лучевой терапией в последовательном режиме.

Для решения поставленных задач проанализированы истории болезни 123 больных с локализованной формой НМРЛ, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1998 по 2009 г.

В нашем исследовании ведущими методиками лечения были ХТ и облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования.

Выделены 2 группы пациентов: основная (1-я) и контрольная (2-я).

Основную группу составил 81 пациент. Всем больным этой группы проводили раннюю одновременную ХЛТ в 2000—2009 гг. В контрольную группу включены 42 больных, лечившихся с 1998 по 2009 г. с использованием ХТ и ЛТ в последовательном режиме.

В основной группе планировалось изучить токсичность трех платиносодержащих схем ХТ в комбинации с гемцитабином, паклитаксолом или доцетаксолом, которые вводились одновременно с ЛТ. Схемы фракционирования ЛТ были рассчитаны таким образом, чтобы сократить время лечения, подводя СОД 60—70 Гр за 5—6 нед. Все больные были учтены независимо от того, удалось им провести ХЛТ по плану или нет.

Контрольная группа была сформирована из больных, которые получили с 1999 г. последовательную химио-, а затем лучевую терапию. Лечение начиналось с индукционной ХТ в комбинации с одним из платиносодержащих препаратов (гемцитабин, таксаны, этопозид) с оценкой эффекта через каждые 2—4 курса. Как правило, проводили 4—6 курсов ХТ и в среднем через 1,1 мес больных переводили на ЛТ. Главное условие заключалось в том, что все больные должны были получить СОД в пределах 60—70 Гр. У отдельных больных контрольной группы запланированы перерывы, как было представлено выше; у других ЛТ планировалась без перерыва.

Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по общему состоянию, возрасту, частоте морфологических форм, локализации опухоли в легком (центральная, периферическая форма), по стадии заболевания, сопутствующим процессам в легком на стороне поражения. Первичную опухоль диагностировали с использованием РКТ грудной клетки у 78 (96,3%) больных основной группы и у 24 (57,2%) контрольной. Однако оценку непосредственного эффекта лечения и динамическое наблюдение осуществляли преимущественно с использованием рентгенологического исследования грудной клетки, особенно у больных контрольной группы (25,8% против 59% в основной).

У 24 (29,6%) пациентов из 81 лечение было начато с проведения 2—4 курсов индукционной ХТ, которую назначали в связи с наличием больших новообразований, локализующихся в паренхиме легкого, наличием ателектазов, затрудняющих определение границ опухоли при ЛТ, деструкцией костных структур, подрастанием опухоли к крупным сосудам, пищеводу. ХТ проводили с использованием платиносодержащих схем в сочетании с гемцитабином в 9 (37,5%) случаях, доцетаксолом — в 4 (16,6%), паклитаксолом — в 6 (25%), этопозидом — в 4 (16,6%); один пациент получил схему САФ.

После оценки эффекта 24 пациента, получавших индукционную ХТ, а также 57 больных, не получавших лечения, были включены в группу ХЛТ (основная группа). У данных больных ХТ проводили одновременно с ЛТ. В еженедельном режиме ХТ в количестве 4—6 введений выполняли у 69 (85,2%) больных в 1, 8, 15 и 22-й дни, у 12 (14,8%) — в 1, 8, 29 и 36-й дни, по 3 схемам: доцетаксел

(25 мг/м²) + цисплатин (25 мг/м²) (n = 27); паклитаксел (50 мг/м²) + карбоплатин (AUC = 2) (n = 28), гемцитабин (800 мг/м²) + цисплатин (25 мг/м²) (n = 11). В целях снижения токсичности двух мощных радиосенсибилизаторов 16 пациентам назначили гемцитабин в дозе 300 мг/м² в комбинации с цисплатином в дозе 25 мг/м².

За период исследования в основной группе были апробированы 3 схемы фракционирования дозы ЛТ: динамическая с расщеплением суточной дозы на 2—3 фракции (у 36 больных), гиперфракционирование 1,5 Гр 2 раза (у 15), стандартная 2—2,5 Гр (у 30). После завершения ХЛТ у 42 пациентов основной группы проведена консолидирующая ХТ, среднее число курсов при этом составило 3. Использовали те же схемы ХТ, что и при ХЛТ с удлинением интервала до 21 дня и увеличением курсовой дозы до стандартной.

В контрольной группе у 42 больных использованы 2 схемы ЛТ: стандартная (у 22) и ускоренная (у 20, ежедневно 3 Гр, 5 раз в неделю) без суточного расщепления дозы. ЛТ по объему облучения, суммарным дозам не различалась в сравниваемых группах. После ХЛТ и ЛТ оценивали непосредственный эффект в среднем через 1,1 и 1,2 мес соответственно. Частота положительного эффекта (полная и частичная регрессия) в указанные сроки в контрольной группе была достоверно выше, чем в основной. Однако при динамическом наблюдении отмечались увеличение частоты положительного ответа опухоли в основной группе (отсроченный эффект) и исчезновение различий между показателями в двух группах.

Мы связываем полученные данные с числом курсов ХТ, временем их проведения по отношению к ЛТ, которые были в контрольной группе и, возможно, повлияли на ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Так, в контрольной группе сроки от начала ХТ до начала ЛТ составили 1,1—23,8 мес (медиана 5,5 мес), число курсов ХТ 1-й линии от 2 до 12 (медиана 4 курса). ХТ 2-й линии получили 10 больных из 42 (1—6 курсов, медиана 4 курса), 3-й линии — 3 больных. Суммарно проведено от 2 до 6 курсов ХТ до начала ЛТ. В процессе индукционной терапии у 42 больных контрольной группы при использовании ХТ трех линий достигнуто следующее: полный и частичный эффект в 62% случаев, стабилизация в 28,6%,

прогрессирование в 9,5%. ЛТ начинали после окончания ХТ в сроки 0,2—5 мес (медиана 1,1 мес).

У 24 больных основной группы сроки до начала ХЛТ составили 1,2—12,3 мес (медиана 2,3 мес), число курсов от 1 до 10 (медиана 2 курса).

После ХТ частичный эффект достигнут у 16,7% больных, стабилизация — у 75%, прогрессирование — у 8,3%.

Обращает на себя внимание высокий процент объективного ответа на ХТ (положительный эффект + частичный эффект) в контрольной группе по сравнению с 24 больными основной группы (62% против 16,7%; $p = 0,0007$) с аналогичными показателями частоты прогрессирования (9,5 и 8,3% соответственно).

Причиной подобных различий могли быть только число курсов ХТ и их дозы. Все химиопрепараты использовали в стандартных дозах. В случае неэффективности 10 больных были переведены на препараты 2-й линии.

Медиана числа курсов ХТ достигла 6, т. е. в контрольной группе было достаточно времени для реализации максимального эффекта от ХТ.

Большинство больных НМРЛ переносили ХЛТ удовлетворительно, основной причиной нарушения схемы лечения была гематологическая токсичность препаратов (табл. 1).

При оценке токсичности ХТ в зависимости от используемых схем в основной группе выявлено, что степень различных видов гематологической токсичности была выше у 27 больных при схеме гемцитабин + цисплатин, особенно при дозах 800 мг/м² по сравнению с 300 мг/м². Однако в связи с малочисленностью подгрупп статистическая значимость различий не достигнута.

Негематологическая токсичность в основной и контрольной группах проявлялась эзофагитом. Частота развития и степень выраженности его в основной группе были статистически значимо выше, чем в контрольной. Эзофагит III степени в контрольной группе не наблюдался, в то время как в основной группе отмечен в 12,3% случаев ($p = 0,019$).

При анализе зависимости возникновения эзофагита от схемы ХТ в основной группе выявлено, что он возникал одинаково часто независимо от схемы лечения, однако степень его статистически значимо различалась

Таблица 1

Вид и степень токсичности у больных основной группы (n = 81)

Вид токсичности ^а	Степень токсичности ^б			
	I	II	III	IV
Лейкопения (n = 15; 18,5%)	5 (33,3%)	7 (46,6%)	2 (13,3%)	1 (6,6%)
Нейтропения (n = 14; 17,3%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)
Анемия (n = 4; 4,9%)	2	1	1	
Тромбоцитопения (n = 16; 19,7%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)

^а Указан процент от общего числа больных (n = 81).^б Указан процент от числа больных с токсичностью I—IV степени.

(табл. 2). Всего после окончания ХЛТ эзофагит выявлен у 76 (93,8%) пациентов из 81.

У пациентов, получавших гемцитабин с цисплатином, эзофагит III степени был отмечен в 28% случаев (статистически значимые различия отмечены между всеми группами, табл. 2).

Несмотря на то что в процессе одновременной ХЛТ эзофагит развился более чем у 90% больных, перерыв в лечении на 6—10 дней был сделан только у 9 (11,8%) из 76 пациентов по причине эзофагита, ларингофарингита (у 7 одновременно облучали надключичные области) в сочетании с гематологической токсичностью ХТ (3 больных). Еще в 2 случаях перерыв в лечении был обусловлен обострением сахарного диабета и организационными причинами. В то же время у 17 (21%) больных из 81 причинами нарушения планов лечения были жалобы на повышение температуры тела, усиление кашля, одышки, появление или возобновление кровохарканья. Данные симптомы появлялись после подведения СОД 13—42 Гр (медиана 28 Гр), но они не отражают постлучевые изменения в легких. В контрольной группе у 6 (14,2%) пациентов перерывы были сделаны по семейным и техническим причинам и только у 3 (7,1%) — в связи с появлением симптоматики, обусловленной опухолью (кровохарканье, повышение температуры тела). Указанные жалобы возникали при ХЛТ в основной группе статистически значимо чаще, чем в контрольной (21 и 7,1% соответственно; $p = 0,0498$).

В контрольной группе гематологическая токсичность во время ЛТ не отмечалась. Курс ЛТ планировался без перерыва у 25 больных, у 17 запланирован перерыв от 2 до 4 нед. В подгруппе с перерывом план лечения не нарушался. В процессе лечения без перерыва у 9 из 25 больных отмечены вынужденные перерывы продолжительностью 5—99 дней (медиана 8 дней).

Проявлением негематологической токсичности также был эзофагит. К концу ЛТ в контрольной группе он выявлен у 19 из 42 (45,2%) больных, из них у 5 (26,3%) был сделан запланированный перерыв, а 14 (73,7%) облучали без перерыва ($p = 0,0060$).

Таким образом, снижение частоты побочных реакций при лечении НМРЛ в контрольной группе связано с перерывами после подведения дозы ЛТ 40 Гр.

В то же время планирование лечения без перерыва с одновременным введением системных препаратов обосновывалось неблагоприятным влиянием перерывов на общую выживаемость (ОВ), причиной чего является

репопуляция опухолевых клеток при более длительных курсах облучения.

При планировании исследования мы предполагали увеличение непосредственного эффекта в основной группе, в которой использовалась ХЛТ.

Первичная оценка местного эффекта в основной группе была проведена у 72 больных в сроки 0,4—13,1 мес (медиана 1,1 мес). Из 9 неоцененных пациентов 4 умерли от легочного кровотечения и предполагаемой тромбоэмболии после окончания ХЛТ, 5 не явились на обследование. В процессе динамического наблюдения за больными основной группы отмечено увеличение положительного ответа (отсроченный эффект). Частота полных эффектов увеличилась с 5 (7%) до 12 (17%) — все больные из группы частичного ответа, у 3 зафиксирован частичный эффект после стабилизации.

Из 42 больных контрольной группы эффект последовательной ЛТ был оценен у 33 в сроки 0,6—27,3 мес (медиана 1,2 мес). У 9 больных эффект ЛТ не оценен, но из них у 4 имелись сведения о дате смерти, а 5 выбыли из под наблюдения после окончания ЛТ.

По сравнению с эффектом, полученным в результате индукционной ХТ, после ЛТ статистически значимо увеличилась частота полных ответов с 2,4 до 21,2% ($p = 0,0108$) и значительно снизилась частота прогрессирования с 35,7 до 3% ($p = 0,001$).

Сравнение непосредственного эффекта, оцененного в среднем через 1,1 мес после окончания ХЛТ, и эффекта в контрольной группе после окончания ЛТ в сроки 1,2 мес позволило выявить статистически значимо более высокую частоту полных регрессий в контрольной группе (22,6% против 7%; $p = 0,0266$). В то же время максимальный эффект, определенный в более поздние сроки в основной группе, по всем показателям не отличался от непосредственного эффекта контрольной группы (15,5% против 22,6%; $p = 0,3799$).

Наиболее наглядным был результат анализа медиан ОВ и продолжительности жизни 1—3 года. Продолжительность жизни в основной группе у 81 больного составила от 0,9 до 96,9 мес (медиана 13,5 мес). Год прожили 45 (55,5%) пациентов, 2 года — 17 (21,0%), 3 года — 9 (11,1%) и 5 лет — 5 (6,2%).

В контрольной группе продолжительность жизни 42 больных была в пределах от 3,4 до 96,0 мес (медиана 19,7 мес). Год прожили 30 (71,4%) пациентов, 2 года — 15 (37,5%), 3 года — 6 (14,3%) и 5 лет — один (2,4%). Сравнение 1-, 2- и 3-летней продолжительности жизни в основной и

Таблица 2

Степень эзофагита в зависимости от схемы ХТ у 76 больных, получавших ХЛТ

Схема ХТ	Степень эзофагита, абс. число больных (%)		
	I	II	III
1. Гемцитабин + цисплатин (n = 25)	10 (40,0)	8 (32,0)	7 (28,0)
2. Доцетаксел + цисплатин или карбоплатин (n = 25)	20 (80,0)	3 (12,0)	2 (8,0) $p = 0,033$ при сравнении с 1-й схемой
3. Паклитаксел + карбоплатин (n = 26)	16 (61,5)	9 (34,6)	1 (3,8) $p = 0,025$ при сравнении с 1-й схемой

контрольной группах позволило выявить более высокую 1-летнюю (на уровне тенденции) и статистически значимую 2-летнюю ОВ в контрольной группе (71,4 и 37,5% против 55,5 и 21%; $p_1 = 0,0891$ и $p_2 = 0,0236$).

Однако при раздельном анализе продолжительности жизни в подгруппах с консолидирующей ХТ и без нее медиана показателя составила 17 и 10 мес соответственно. При сравнительном анализе двух подгрупп выявлено значительное увеличение 1- и 2-летней продолжительности жизни у больных, получивших консолидирующий курс ХТ (год прожили 71,4% против 38,2% без консолидирующих курсов, $p = 0,049$; 2 года — 28,6 и 8,8% соответственно; $p = 0,0343$).

Следует отметить, что через один и два года выживаемость больных с консолидирующей ХТ и пациентов контрольной группы была сопоставима.

Таким образом, представленный сравнительный анализ непосредственного эффекта в основной и контрольной группах не выявил улучшения непосредственных результатов при одновременном использовании еженедельных курсов ХТ с ЛТ.

Самой низкой продолжительность жизни (медиана 10,3 мес) была у больных, которые получали лечение по схеме с использованием гемцитабина и цисплатина: ни один из них не прожил 3 и 5 лет. При использовании этих схем продолжительность жизни в течение года и 2 лет была меньше, чем при применении таксанов. При ХЛТ в сочетании с доцетакселом и цисплатином или карбоплатином медиана продолжительности жизни составила 16,7 мес, 2-летняя выживаемость — 38,4%, 3-летняя — 23% и 5-летняя — 11,5%.

Среди схем фракционирования ЛТ самой неблагоприятной по выживаемости оказалась схема с использованием облучения 1,5 Гр 2 раза в день (медиана продолжительности жизни 9,2 мес). Лучшей как по медиане продолжительности жизни (16,3 мес), так и по выживаемости (1-летняя — 66,7%, 2-летняя — 30,6%, 3-летняя — 16,7% и 5-летняя — 11%) оказалась схема динамического фракционирования (1,35 Гр 3 раза в день + 1,2 Гр 2 раза в день).

В контрольной группе при использовании после ХТ только ЛТ наиболее высокая ОВ (медиана, 1-, 2- и 3-летняя) отмечена у больных, которым ЛТ проводилась в разовой очаговой дозе 2—2,5 Гр.

Выживаемость в зависимости от ответа опухоли на лечение была ожидаемой, с высокими (по медиане) ОВ и числом больных, проживших 1—5 лет.

В основной группе из 72 оцененных больных 12 с полным эффектом прожили от 10,7 до 96,9 мес (медиана 26,1 мес); медиана продолжительности жизни у 26 пациентов с частичным эффектом составила 18,2 мес, у 34 больных со стабилизацией — 13,1 мес. Год прожили большее число больных с полным эффектом, чем с частичным ($p = 0,0654$) и со стабилизацией процесса ($p = 0,0213$). Число больных с полным эффектом, проживших 2 года, было статистически значимо больше, чем число больных с частичным эффектом ($p = 0,0100$) и со стабилизацией процесса ($p = 0,0079$). Трехлетняя ОВ больных с полным эффектом была статистически значимо выше, чем с частичным эффектом ($p = 0,0412$) и со стабилизацией процесса ($p = 0,0013$). В контрольной группе полный эффект

был зарегистрирован у 7 пациентов с медианой продолжительности жизни 20,6 мес, частичный — у 17 с медианой 23,1 мес, стабилизация — у 8 с медианой 20,7 мес.

Число больных с полным и частичным эффектом, проживших год, было статистически значимо больше, чем число больных со стабилизацией процесса ($p = 0,0386$); различия между остальными показателями не достигли статистической значимости.

Ни один больной со стабилизацией процесса не прожил 5 лет.

Проведенный анализ показал, что при последовательном использовании двух методов — лекарственного, а затем лучевого максимально используются возможности каждого с минимальными побочными эффектами.

Наши результаты совпадают с некоторыми данными рандомизированных зарубежных исследований и данными, полученными при метаанализе. Во французском исследовании 2-летняя выживаемость повысилась с 14 до 21 % при последовательном подходе, особенно при более длительном прослеживании больных. В 1980 г. это объяснялось тем, что индукционная ХТ позволяла улучшать эффективность ЛТ благодаря ответу опухоли, приводя к лучшей оксигенации остатка опухоли и/или меньшему количеству клоногенных клеток. Однако тщательный анализ, проведенный во французском исследовании, ясно показал, что выживаемость увеличилась благодаря уменьшению отдаленных метастазов в отсутствие различий в местном контроле опухоли.

При одновременной ХЛТ сокращается длительность лечения, но существует прямая зависимость ОВ от соблюдения плана лечения, от схем одновременной ХТ, фракционирования ЛТ и консолидирующих курсов ХТ, их числа и времени проведения. Комбинированный подход не должен использоваться во всех случаях распространенного РЛ. Пациенты, включаемые в исследование с одновременной ХЛТ, должны иметь очень хороший физический статус и возможность перенести это лечение.

Необходимо также учитывать расположение опухоли по отношению к паренхиме легкого, наличие ателектазов, воспалительного процесса, распада в опухоли. В то же время одновременное использование ХТ позволяет шире применять современные подходы к планированию ЛТ с использованием конформного облучения и исключением обработки «профилактических» зон, за счет чего возможно увеличение суммарных доз, подводимых к первичной опухоли в легком.

Подкупает также возможность с уменьшением объема ЛТ уменьшить частоту и выраженность постлучевых изменений легких. Однако имеется опасность неполного облучения всей опухоли, увеличения частоты рецидивов. В связи с указанными фактами проведение консолидирующих курсов ХТ после окончания ХЛТ очень желательно.

Однако при любой тактике лечения НМРЛ необходимо стремиться достигать максимального эффекта, что позволит увеличить продолжительность жизни больного. Кроме того, следует отметить, что только тщательный контроль за больными с использованием самых современных методов диагностики (КТ грудной клетки с контрастированием, ПЭТ/КТ, своевременные бронхоскопии) позволит правильно ответить на поставленные вопросы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Немелкоклеточный рак легкого (современные подходы к лечению) / Давыдов М., Горбунова В., Лактионов К., Маренич А. // Врач. — 2007. — № 1. — С. 24—27.
2. Bonomi P., Kim K., Chang A. Phase III trial comparing etoposide (E), cisplatin (C) versus Taxol (T) with cisplatin G-CSF (G) versus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) // Proc. ASCO. — 1996. — Vol. 15. — P. A1145.
3. Fossella F. Docetaxel (Doc) for non-small cell lung cancer // Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18 (suppl. 2). — P. 62—63.
4. Fukuoka M. Camptothecines // Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18 (suppl. 2). — P. 57.
5. Hansen H. The effect of gemcitabine in NSCLC // Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18 (suppl. 2). — P. 60—61.
6. Johnson D. H. Paclitaxel-combination chemotherapy in non-small cell lung cancer // Lung Cancer. — 1997. — Vol. 7 (suppl. 2). — P. 55—56.
7. Kelly K., Crowley J., Bunn R. B. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) trial // Proc. ASCO. — 1999. — Vol. 18. — P. 1777.
8. Rodriguez J., Pawel J., Pluzanska A. A multicenter, randomized phase III study of docetaxel + cisplatin (DC) and docetaxel + carboplatin (DCB) vs vinorelbine + cisplatin (VC) in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non small cell lung cancer // Proc. ASCO. — 2001. — Vol. 20, N 314. — P. 1252.

Поступила 07.10.2011

*Ekaterina Gennadievna Rodnikova¹, Zoya Petrovna Mikhina²,
Vera Andreyevna Gorbunova³, Sergey Alexeyevich Tkachev⁴,
Alexander Fedorovich Marenich⁵*

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF SEQUENTIAL VERSUS CONCOMITANT CHEMORADIO THERAPY IN PATIENTS WITH STAGE IIIB NON-SMALL CELL LUNG CANCER

¹ Postgraduate Student, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Radiation Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Radiation Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ MD, PhD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Rodnikova Ekaterina Gennadievna, Chemotherapy Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: rodnikova@eesg.ru

The purpose of this study was to compare efficacy and tolerability of concomitant vs. sequential chemoradiotherapy in 123 patients with stage IIIA or IIIB locally advanced non-small cell lung cancer. Of these patients 81 received concurrent chemoradiotherapy (test group) and 42 received sequential chemoradiotherapy (control group). Frequency and severity of hematological events, occurrence of esophagitis and tumor-specific symptoms (hemoptysis, fever) were higher in the concomitant group. Overall survival in the test group was 13.5 months vs. 19.7 months in the control. However, if consolidation chemotherapy was added then overall and 1-year survival rates were equal in the two groups. Chemoradiotherapy is a gold standard in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer, while sequence, chemotherapy regimens, volume and doses of radiotherapy are disputable. More detailed analysis of these issues is needed.

Key words: lung cancer, chemoradiotherapy, tolerability, overall survival.