

УДК 615.849+615.277.3]:616.24-006.6

РАЗЛИЧНЫЕ СОЧЕТАНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО

© 2006 г. Ф.Р. Джабаров

The performed analysis allows to make a conclusion about high direct efficacy and decrease of recurrence rate in lung cancer patients the complex treatment of whom includes alternating automyelochemotherapy and radiotherapy in the regime of hyperfractioning of daily dose of radiation.

Число вновь выявленных больных раком легкого в России за 1990–2000 гг. снизилось на 4,7 тыс. (7 %) и составило 63,1 тыс. За предыдущий период (с 1980 по 1990 г.) происходило его значительное (на 40 %) увеличение. Аналогичные данные за 2000–2005 гг. без существенных изменений по сравнению с предшествующим десятилетием. Максимальные показатели заболеваемости приходятся на возрастные группы 65–74 лет у мужчин и 70 лет и старше – у женщин. Несмотря на имеющиеся в литературе данные о снижении с 1994 г. показателей прироста заболеваемости раком легкого [1], эта патология, по-прежнему, занимает лидирующее положение, составляя 14,1 % в структуре заболеваемости [2].

Распространенность опухоли и возможность ее хирургического удаления являются определяющими условиями успешного лечения больных раком легкого.

В случае отказа в оперативном вмешательстве больным, как правило, проводится лучевая терапия или химиотерапия. Под уточнением показаний к операции при раке легкого имеют в виду не столько определение целесообразности, сколько установление принципиальной возможности выполнения хирургического пособия, что, прежде всего, достигается путем оценки противопоказаний. Абсолютные онкологические противопоказания к операции на легком при раке: множественные морфологически подтвержденные отдаленные метастазы в лимфатических узлах (шейных, подмышечных) или внутренних органах и тканях (плевра, печень, почки и др.); обширное прорастание опухоли или метастазов в аорту, верхнюю полую вену, пищевод, противоположный главный бронх, специфический плеврит с диссеминацией по плевре. Таким образом, нерезектабельным является рак легкого с распространенностью опухолевого процесса, соответствующей T₄, и/или N₃, и/или M₁. Серозная жидкость в плевральной полости, распространение опухоли на перикард, блуждающие и диафрагмальные нервы, иногда на пищевод, грудную стенку, поражение главного бронха, трахеи являются относительными противопоказаниями к оперативному вмешательству. Среди противопоказаний к оперативному вмешательству наибольшее значение придают функциональной недостаточности жизненно важных органов и систем больного (дыхательная, сердечно-сосудистая, мочевыделительная, эндокринная) [3, 4].

Лучевое лечение применяется как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с оперативным вмешательством и/или полихимиотерапией. Лучевая терапия, как и хирургия, является локорегионарным методом. В настоящее время уточнены ее пределы, стало возможным использование более агрессивных схем (ускоренное гиперфракционирование), новых

технических методов (3D радиотерапия и внутривидовая брахитерапия), а также современных радиационных программ в комбинации с хирургией или химиотерапией (ХТ) [5].

Предоперационная лучевая терапия может увеличивать процент резектабельности у определенных пациентов, например, при раке в верхушке легкого (типа Панкоста). Послеоперационная лучевая терапия уменьшает частоту местных рецидивов, особенно при III стадии болезни. Послеоперационная лучевая терапия должна планироваться в случае незавершенной резекции или при наличии узлов в средостении, а также при нарушении капсулы узла [6].

В то же время не следует забывать, что положительный эффект послеоперационной лучевой терапии может нивелироваться отрицательным воздействием на нормальные ткани, которое возникает из-за большого объема облучения, высоких суммарных доз, особенностей кобальтового излучения. Должна использоваться современная радиационная техника, которая уменьшает риск серьезных отдаленных последствий. Это особенно важно, так как после операции наблюдается нарушение функции легкого, и происходит длительное восстановление оставшегося легкого, особенно при наличии хронических изменений, связанных с курением [7].

Начиная с 1974 г., когда О. Selawry проанализировал накопившиеся за 25 лет данные о чувствительности гистологических типов рака легкого к 16 наиболее распространенным цитостатикам, стало возможным максимально индивидуализировать химиотерапию. Кроме того, это подготовило почву для нового этапа в истории лекарственного лечения рака легкого. Появление в арсенале химиотерапии цисплатина, а затем и карбоплатина, непосредственная эффективность которых при НМРЛ составила около 20 %, открыло реальные возможности лечения больных с III–IV ст., приводя к достоверному увеличению медианы выживаемости до 6,5 мес., 1-летней выживаемости до 25 % [8].

Наиболее интенсивно развивающимся направлением в настоящее время являются разрабатываемые в Ростовском научно-исследовательском институте методы экстракорпоральной противоопухолевой фармакотерапии, предусматривающие введение цитостатиков на аутологических жидких средах организма после их экстракорпоральной инкубации [9].

Эти методы позволяют значительно повысить эффективность противоопухолевого воздействия с одновременным снижением токсических проявлений и не оказывают выраженного иммуносупрессивного действия в отличие от системной полихимиотерапии [10, 11]. Аутогемохимиотерапия является высокоэффективным и малотоксичным воздействием, применение которого

при раке легкого может быть использовано в качестве неоадьювантного или адьювантного компонента [12].

Современная лучевая терапия позволяет добиться высоких непосредственных результатов, однако абсолютное большинство больных раком легкого погибают от отдаленных метастазов. В связи с этим все большее внимание привлекают исследования, в которых используют два метода – лучевой и лекарственный [6].

Химиолучевое лечение применяют у больных местно-распространенным раком при удовлетворительном общем состоянии и в отсутствии противопоказаний к лучевому и лекарственным воздействиям. Химиолучевое лечение проводят как в последовательном, так и в одновременном режиме. При последовательном режиме на первом этапе лечения, как правило, используют химиотерапию. Значительное улучшение отдаленных результатов химиолучевого лечения по сравнению с таковыми лучевой терапии отмечено при облучении в СОД 60 Гр и выше и включением в схему ХТ цисплатина: более 2 лет прожили 32 и 19 % больных [13], более 3 лет – 23 и 11 % соответственно, более 5 лет – 19 и 7 %. Одновременное применение лучевого лечения и химиотерапии предполагает использование цисплатина в качестве радиосенсибилизатора. При одновременном проведении химиотерапии и лучевого лечения во избежание усиления реакции нормальных тканей в зоне ионизирующего воздействия при облучении в классическом режиме фракционирования дозы применяют СОД ниже 60 Гр. Дозы свыше 60 Гр используют при нетрадиционных режимах фракционирования (гиперфракционирование, ускоренное фракционирование и др.), обеспечивающих защиту нормальных тканей без ухудшения онкологических результатов [14].

Перспективы дальнейшего улучшения результатов лучевого лечения больных раком легкого заключаются в использовании научных достижений современной радиобиологии, позволяющих вести поиск эффективных способов избирательной защиты нормальных тканей и повышение радиочувствительности опухолевой ткани, в результате чего расширяется радиотерапевтический интервал. Этим позициям может соответствовать проведение химиотерапии на аутосредах, вместо системной ХТ, в комплексном лечении неоперабельного рака легкого.

Цель нашего исследования – оценить эффективность различных схем сочетания химиолучевой терапии в комплексном лечении нерезектабельного рака легкого.

В исследование было включено 110 больных местно-распространенным раком легкого, получивших комплексное лечение в отделении радиологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института с 2000 по 2005 г. Формирование групп больных происходило после клинико-рентгенологического, эндоскопического и гистологического подтверждения диагноза. По способу лечения пациенты были разделены нами на 3 группы:

I – (основная группа) 50 больных, пролеченных комплексным методом, включавшим альтернирующую аутомиелохимиотерапию и дистанционную гам-

ма-терапию в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы;

II – (контрольная группа 1) 30 больных, пролеченных комплексным методом, включающим инициальную аутомиелохимиотерапию и ДГТ в конвенциональном режиме;

III – (контрольная группа 2) 30 больных, пролеченных комплексным методом, включавшим инициальную стандартную химиотерапию и ДГТ в режиме ускоренного гиперфракционирования дозы.

При анализе контингента исследуемых больных выявлено, что большинство составили мужчины – 92 пациента (83,6 %), женщин соответственно было 18 (16,4 %). Таким образом соотношение мужчины : женщины 5:1. Преобладающей возрастной группой являлись пациенты в интервале 50–70 лет, составившие более 75,5 % (83 из 110).

Абсолютное большинство больных имели распространенность опухоли T₃ – 90,9 % (100 из 110). При этом поражение лимфатических узлов выражалось в следующем: N₁ – 6 больных (5,5 %) N₂ – 18 (16,4 %) N₃ – 86 чел. (78,2 %). Таким образом IIIA стадия выявлена в большинстве случаев – 100 больных (90,9 %), IIIB стадия – у 7 (6,4 %), IIB – у 3 (2,7 %) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение по стадиям больных раком легкого, получавших химиолучевое лечение

Стадия	I группа	II группа	III группа	Всего
IIB	2 (4,0 %)	1 (3,3 %)	–	3 (2,7 %)
IIIA	45 (90,0 %)	28 (93,3 %)	27 (90,0 %)	100 (90,9 %)
IIIB	3 (6,0 %)	1 (3,3 %)	3 (10,0 %)	77 (6,4 %)
Всего	50	30	30	110

Гистологически опухоль в легком была верифицирована у 99 (90,0 %) пациентов. Преобладающим гистологическим типом опухоли являлся немелкоклеточный рак – 91 больных (91,9 %). Из них аденокарцинома диагностирована в 39,6 % (36 из 91) больных, а плоскоклеточный рак в 41,8 % (38 из 91). Мелкоклеточный рак выявлен у 8 больных (8,1 %) (табл. 2).

Таким образом, состав исследуемых групп больных раком легкого по полу, возрасту, степени распространенности опухолевого процесса, гистологической структуре опухоли и форме ее роста был статистически однородным, что позволило в дальнейшем провести сравнительный анализ непосредственных и ближайших результатов лечения.

Таблица 2

Гистологический тип рака легкого в исследуемых группах

Гистологический тип опухоли	I группа	II группа	III группа	Всего
Немелкоклеточный:				
– плоскоклеточный;	21 (44,7 %)	11 (45,8 %)	6 (21,4 %)	38 (41,8 %)
– аденокарцинома;	17 (36,2 %)	9 (37,5 %)	10 (35,7 %)	36 (39,6 %)
– крупноклеточный	4 (8,5 %)	2 (8,3 %)	11 (39,3 %)	17 (17,1 %)
Мелкоклеточный	5 (10,6 %)	2 (8,3 %)	1 (3,6 %)	8 (8,1 %)
Всего	47	24	28	99

При оценке непосредственных результатов комплексного лечения использовали объективные и субъективные критерии. К субъективным относили изменения в клинической манифестации рака легкого – уменьшение (исчезновение кровохарканья, кашля, болей в грудной клетке, одышки и лихорадки).

Улучшение объективного состояния больных раком легкого наблюдалось, как правило, после проведения аутомиелохимиотерапии, т.е. к концу первой недели лечения. Наибольшей выраженности купирование клинической картины заболевания наблюдалось к 20–24 сут от начала лечения.

Учитывая, что все больные перед проведением лучевой терапии получали курс инициальной полихимиотерапии, нами была проанализирована частота регрессии симптомов болезни после ПХТ. Больные I и III групп в качестве инициального метода лечения получали аутомиелохимиотерапию, а больные II группы – системную полихимиотерапию, в связи с этим мы сочли возможным проанализировать в сравнительном аспекте две совокупности больных: первая – 80 пациентов (I и II группы), получавшие АМХТ, и вторая – 30 больных (III группа), получавшие системную ХТ (табл. 3).

Таблица 3

Влияние различных вариантов полихимиотерапии на характер и частоту симптомов рака легкого в исследуемых группах

Симптом рака легкого	Группа больных, абс. (%)				Значимость различий между группами
	АМХТ, n = 80		СПХТ, n = 30		
	до	после	до	после	
Кашель:					
– сухой	28 (35,0±4,6)	10 (12,5±3,1)	4 (13,3±3,3)	3 (10,0±2,9)	– p = 0,03
– продуктивный	49 (61,3±5,5)	21 (26,3±3,7)	18 (60,0±5,5)	14 (46,6±5,1)	
Кровохарканье	25 (31,3±4,3)	6 (7,5±2,6)	7 (23,3±3,6)	5 (16,7±3,1)	p = 0,1
Боль в грудной клетке	59 (73,8±5,6)	12 (15,0±3,2)	22 (73,3±5,6)	13 (43,3±5,1)	p = 0,002
Одышка при физической нагрузке	19 (23,8±4,1)	5 (6,3±2,3)	6 (20,0±4,1)	5 (16,7±3,1)	–
Лихорадка	30 (37,5±4,5)	5 (6,3±2,3)	11 (36,7±4,5)	7 (23,3±3,5)	p = 0,01
Общая слабость	19 (23,8±3,6)	4 (5,0±2,1)	8 (26,7±3,6)	5 (16,7±3,1)	p = 0,06

Как видно из табл. 3, после проведения АМХТ отмечено достоверное сокращение частоты болей в грудной клетке (с 59 до 12, $p < 0,05$). Кашель, являющийся частым симптомом заболевания и присутствующий до лечения у 77 больных, после АМХТ имел место у 31 больного ($p < 0,05$). Если до лечения в 35,0 % случаях он имел сухой характер, а в 61,3 сопровождался отделением слизисто-гноной мокроты, а у 25 больных – кровохарканьем, то после курса АМХТ кашель оставался сухим у 10 пациентов, у 21 – продуктивным, а кровохарканье сохранилось в виде прожилок крови лишь у 6 больных. Одышка при физической нагрузке, имевшая место у 19 больных, значительно уменьшилась и оставалась только у 5. Лихорадка, наблюдавшаяся в широком диапазоне от субфебрильной температуры до гектической, после АМХТ регистрировалась только в 5 случаях по сравнению с 30 до ее проведения ($p < 0,05$).

Для оценки степени регресса первичной опухоли в нашем исследовании изучался в динамике (до и после комплексного лечения) наибольший линейный размер новообразования (табл. 4).

Из представленных в табл. 4 данных видно, что степень регресса первичной опухоли в основной (I) группе больных достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными группами (II и III). Полная резорбция опухоли наступила у 9 больных I группы, у 1 больного II группы, а в III не отмечена вовсе.

Регресс более чем на 50 % достигнут у 30,0 % больных в основной группе и у 26,7 и 13,3 % во II и III группах (контроль). Уменьшение менее чем на 50 % отмечено в 28,0 % случаев в основной и в 33,3 и 26,7 % в контрольных группах. Стабилизация опухо-

левого процесса статистически достоверно чаще наблюдалась среди больных III группы (50,0 %) в сравнении с основной группой. Прогрессирования процесса у больных основной группы в процессе комплексного лечения не отмечено. Один больной во II группе был нами отнесен в разряд прогрессирующих, в связи с тем, что на фоне частичной регрессии первичной опухоли, в ходе проведения комплексного лечения были диагностированы метастазы в головной мозг.

Таблица 4

Регрессия рака легкого у больных исследуемых групп

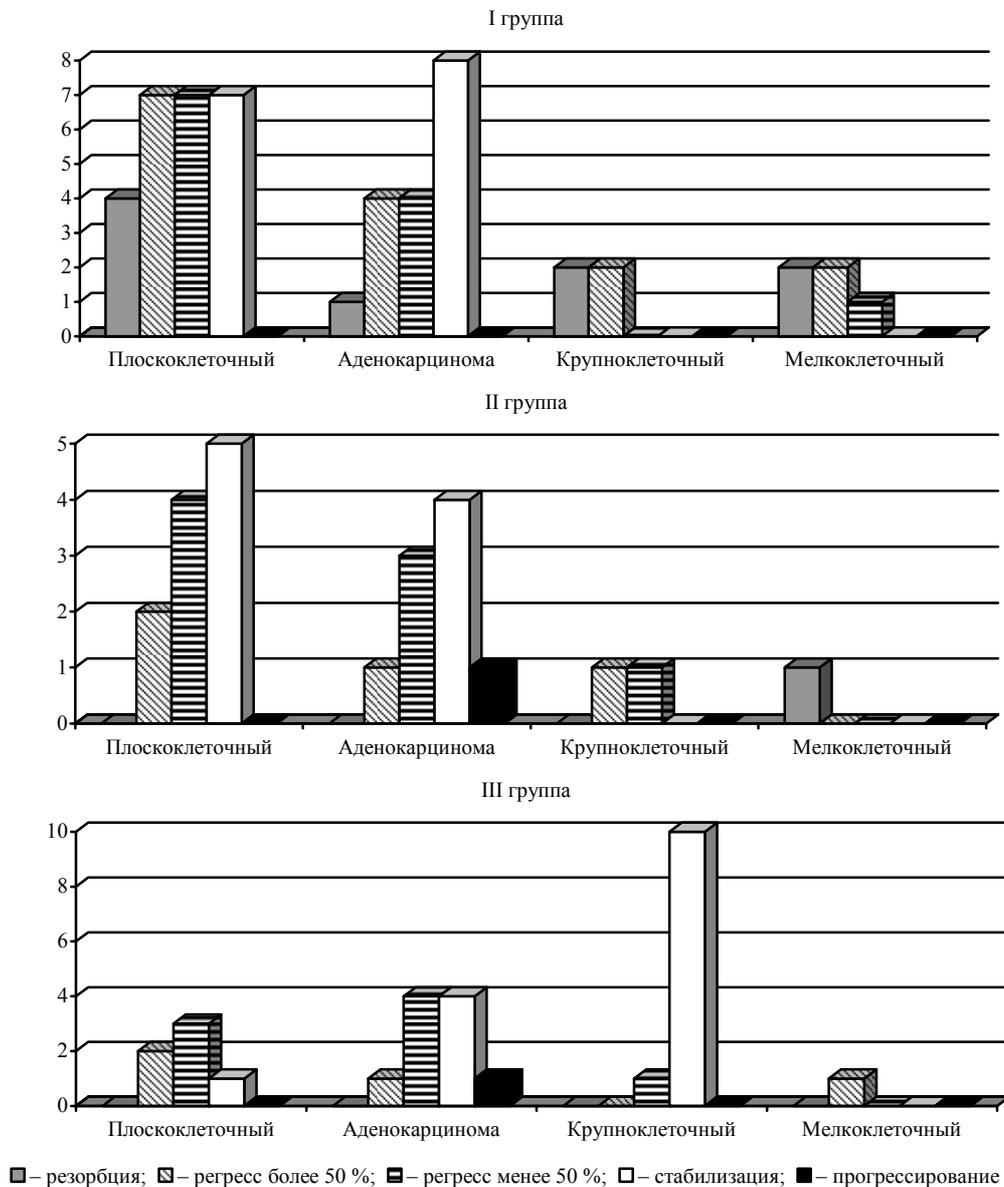
Степень регрессии	Группа наблюдения		
	I (n=50)	II (n=30)	III (n=30)
Резорбция	9 (18,0±2,9) *	1 (3,3±1,6)	–
Частичная регрессия:			
≥ 50 %	15 (30,0±3,6)	8 (26,7±3,4)	4 (13,3±3,0)
< 50 %	14 (28,0±3,5)	10 (33,3±3,6)	8 (26,7±3,4)
Стабилизация	12 (24,0±3,2) *	10 (33,3±3,6)	15 (50,0±4,7)
Прогрессирование	–	1 (3,3±1,6)	3 (10,0±2,3) *

* – при $p < 0,05$.

Была изучена зависимость степени регресса первичной опухоли от гистологической структуры (рисунок). Гистологически опухоль в легком была верифицирована у 99 (90,0 %) пациентов. Преобладающим гистологическим типом опухоли являлся немелкоклеточный рак – 91 больных (91,9 %). Из них аденокарцинома диагностирована в 39,6 % (36 из 91 больных), а плоскоклеточный рак в 41,8 (38 из 91). Мелкоклеточный рак в 19,5 % (19 из 91).

точный рак выявлен у 8 больных (8,1 %). Как видно из представленных данных, проведение комплексного лечения, состоящего из альтернативных курсов аутомиелохимиотерапии и дистанционной гамма-терапии, с использованием нетрадиционного режима фракционирования дневной дозы облучения, является наибо-

лее эффективным методом лечения, позволяющим в большем проценте случаев достигнуть положительного эффекта. При этом не отмечено статистически значимой зависимости от гистотипа опухоли, однако число полных резорбций и значимых регрессий (более 50 %) было ниже у больных с аденокарциномой.



Степень регресса опухоли у больных раком легкого в зависимости от гистотипа

Оценена в сравнительном аспекте зависимость непосредственной объективной эффективности комплексного лечения в зависимости от стадии процесса (табл. 5).

Как и следовало ожидать, прогрессирование процесса отмечено у больных, изначально имеющих значительную степень распространения процесса (IIIВ), что видимо связано с большим количеством гипоксичных опухолевых клеток, обуславливающих химио- и радиорезистентность.

После завершения химиолучевого лечения по предложенной методике и оценке эффекта лечения определялась дальнейшая тактика ведения данных больных. Больные с полной резорбцией опухоли находились на диспансерном наблюдении в поликлиниче-

ском отделении Ростовского научно-исследовательского института. Больные с частичной регрессией и стабилизацией опухолевого процесса после консультации торакальных хирургов в случае отказа от оперативного вмешательства подвергались системной химиотерапии. Больные с прогрессированием опухолевого процесса были направлены на симптоматическую терапию в онкологические диспансеры и отделения районных больниц по месту жительства.

В различные сроки от 6 до 22 мес. (медиана $8,1 \pm 2,7$ мес.) после завершения курса лечения в анализируемой группе больных выявлялись локорегионарные рецидивы. Частота выявления локорегионарных рецидивов в зависимости от метода лечения представлена

на рисунке. В I группе рецидив выявлен у четверых больных (8,0 %), во II – так же у 4 (13,3 %), а в III – у 7 больных (26,6 %). Статистически достоверно чаще рецидивы диагностировались у больных III группы в сравнении с пациентами I группы ($p = 0,02$).

Таблица 5

**Регрессия опухоли
в зависимости от стадии процесса**

Степень регрессии	Стадия процесса								
	I группа			II группа			III группа		
	ПВ	ША	ПВ	ША	ПВ	ША	ПВ	ША	ПВ
Резорбция	2	7	–	1	–	–	–	–	–
≥ 50 %	–	15	–	–	8	–	–	4	–
< 50 %	–	11	3	–	10	–	–	8	–
Стабилизация	–	12	–	–	10	–	–	14	1
Прогрессирование	–	–	–	–	–	1	–	1	2

Таким образом, проанализированный материал дает возможность сделать вывод о высокой непосредственной эффективности и снижении частоты рецидивирования опухолевого процесса у больных раком легкого, в комплексное лечение которых включена альтернирующая аутомиелохимиотерапия и лучевая терапия в режиме гиперфракционирования дневной дозы облучения в сравнении с традиционными методиками лечения.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2001 году: заболеваемость и смертность. М., 2003.
2. Аксель Е.М. // Новое в терапии рака легкого. М., 2002. С. 8–15.
3. Shields Th.W., Karrer K. // Lung Cancer. 2-nd ed. Blackwell, 1998. P. 115–134.
4. Rosengart T.K. et al. // Ann. Thorac. Surg. 1991. Vol. 52. P. 773.
5. Михина З.П. // Новое в терапии рака легкого. М., 2003. С. 144–156.
6. Мусс В.Ф. и др. // Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Киев, 2004. С. 343.
7. Rea F. et al. // Acta chir. Ital. 1991. № 1. P. 950–959.
8. Бычков М.Б. // Новое в терапии рака легкого: Материалы конгресса ASCO 2002 г. (Орландо, США). М., 2003. С. 151–170.
9. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимитерапия. Ростов н/Д, 2002.
10. Сидоренко Ю.С. Аутолимфохимитерапия. Ростов н/Д, 2003.
11. Николаева Н.В. Неоадьювантная аутомиелохимиотерапия в комплексном лечении больных местно-распространенным раком молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2003.
12. Левченко Н.В. Полихимиотерапия на аутокрови в консервативном лечении рака легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2002.
13. Trovo M et al. // Cancer. 1990. № 65. P. 400–404.
14. Gatzemeier U. // Lung cancer. 1998. (Suppl. 1). Vol. 21. P. 28–29.

УДК 616-08-07:615.7:615.840:616.35-006.6

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

© 2006 г. Ф.Р. Джабаров

Chemoradiotherapy of patients with locally advanced and recurrent rectal cancer that includes alternating automyelochemotherapy and distant gamma-therapy in the regime of accelerated hyperfractioning of daily dose of radiation possesses high immediate efficacy in comparison with traditional methods ($p < 0,05$).

Рак прямой кишки вплоть до настоящего времени, несмотря на возросший уровень диагностических мероприятий, остается патологией поздней выявляемости. В связи с этим, согласно среднестатистическим данным, более чем у половины первичных больных рак прямой кишки диагностируется в III или IV стадии. По частоте запущенности рак данной локализации занимает третье место среди злокачественных новообразований [1] Л.А. Орловская с соавт. отмечает, что из 607 первичных больных раком прямой кишки, выявленных в РНИОИ, у 78,2 % был диагностирован рак ША и ПВ стадии и у 19,8 – рак IV стадии [2].

Практически это означает, что более чем половине таких больных может быть оказана специальная помощь, ограничивающаяся лишь паллиативными и симптоматическими мероприятиями.

В свете вышеизложенного становится понятным, почему, например, в Российской Федерации уже в течение первого года с момента установления диагноза

в 2004 г. умерло 35,2 % больных раком прямой кишки [2]. Приблизительно такие же показатели называют и зарубежные авторы.

Еще одна особенность заключается в том, что неуклонно растет число больных раком прямой кишки пожилого и преклонного возраста, что связано, по видимому, с увеличением продолжительности жизни [3]. По данным Национального института рака США, в 1992 г. 47,5 % мужчин и 46,2 % женщин, больных раком прямой кишки, были старше 65 лет [4]. Частота наличия сопутствующей патологии, общее состояние здоровья у этого контингента больных ограничивают возможности проведения агрессивных, высокотравматических вмешательств.

Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения больных раком прямой кишки I–II стадий. Отдаленные результаты только хирургического лечения данной категории больных напрямую зависят от стадии процесса. Так, при I ста-