СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО ПРИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗАХ

И.Р. Рахматуллина, В.Ю. Фролова, Р.Г. Фатихов

**ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии
Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа**

*Рахматуллина Ирина Робинзоновна,
д-р мед.наук, профессор кафедры хирургии и онкологии
с курсами онкологии и патологической анатомии,
450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1,
тел. 8 (347) 237-43-58,
e-mail: rahmatullina@rambler.ru*

В статье проанализированы непосредственные результаты комплексного лечения больных раком легкого. Назначение Зометы больным раком легкого с метастатическим поражением костей целесообразно и экономически обосновано, так как снижает риск развития костных осложнений, их частоту, увеличивает время до возникновения осложнений. Улучшение общего состояния больных и обеспечение возможности проведения специфической терапии цитостатиками приводит к увеличению продолжительности и повышению качества жизни больных раком легкого.

Ключевые слова: *рак легкого, костные осложнения, химиотерапия.*

MODERN THERAPEUTIC APPROACH IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER WITH OSSEAL METASTASIS

I.R. Rakhmatullina, B.Yu. Frolova, R.G. Fatikhov

Bashkir State Medical University, surgery and oncology chair with oncology and pathoanatomy courses
Clinical oncology dispensary of the Republic of Bashkortostan, Ufa

The article reviews the results of the lung cancer complex treatment. The assignement of Zometa for lung cancer patients with osseal metastasis is good and economically reasonable. It decreases the bone complications development, their frequency but increases the time before the complications appearance. It also improves the patients performance status and enables conducting cytostatic treatment. All this leads to increase the patients life time and to improve the patients life quality.

The key words: *lung cancer, bone complications, chemotherapy.*

Рак легкого в большинстве развитых стран является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований; ежегодно в мире более 900 тыс. заболевших умирают. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак легкого занимает 1-е место. В России стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого составляют 63,6 для мужчин и 7,0 для женщин; средний возраст заболевших – 64 года, на долю рака легкого приходится 14,1% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и 19,9% в структуре смертности от онкозаболеваний [1].

Причин возникновения рака легкого много, они носят как экзогенный, так и эндогенный характер. Однако решающее значение имеют экзогенные факторы: курение табака, загрязнение окружающего воздушного бассейна канцерогенными веществами и радиоактивными изотопами как в результате радиоактивного заражения, так и естественного природного изотопа - газа радона.

Урбанизация, рост числа промышленных предприятий приводят к загрязнению канцерогенными веществами (3,4-бензпирен, бензантрацен и т.д.) почвы, воды, атмосферного воздуха.

Курение табака опасно тем, что в результате высокой температуры зажженной сигареты происходит образование канцерогенных веществ (в частности, бензпирена и бензантрацена), также большого числа частиц копоти (до 1 млн. от одной сигареты), которые действуют на реснитчатый эпителий слизистой бронхиального дерева, приводя к его гибели. Большую роль в мутагенном эффекте ДНК и РНК, хромосомного аппарата клеток играет радиоактивный изотоп - полоний-210 с длительным периодом полураспада, который при курении табака переходит в дым и надолго задерживается в организме. Синергизм действия бензпирена и полония-210 быстрее приводит к раковому перерождению клеток. Отмечена корреляция между заболеваемостью раком легкого (РЛ) и курением табака.

Наиболее изучен патогенез плоскоклеточного рака легкого: в результате вышеуказанных отрицательных воздействий и хронического воспаления происходит атрофия эпителия бронхов с уменьшением количества бокаловидных клеток, замещение железистым компонентом слизистой фиброзной ткани. Цилиндрический эпителий постепенно превращается в плоский, многослойный. Возникают очаги метаплазии (дисплазии) слабой, средней и выраженной степени, которые переходят сначала в преинвазивный, а далее в инвазивный рак [3].

Патогенез других гистологических форм изучен мало. Так, известно, что мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) развивается из клеток Кульчицкого и из нейросекреторных клеток, происходящих из нейроэктодермального зачатка. Установлено, что основным действующим моментом в развитии МРЛ является воздействие диэтилнитрозоамина и дибутилнитрозоамина на эти клетки. МРЛ относят к опухолям АПУД-системы, обладающим некоторыми особенностями клинического течения ввиду выделения ими биологически активных веществ (соматотропина, инсулина, кальцитонина, АКТГ и др.).

При аденокарциноме большое значение придают эндогенным, преимущественно гормональным факторам, а также генетической предрасположенности и, в частности, способности к метаболической активации канцерогенов внутри организма [2].

В свете современных данных становление опухолей легкого – канцерогенез - рассматривается на генетическом уровне. Установлено, что это сложный, многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции основных клеточных функций: пролиферации, дифференцировки, естественной гибели клеток (апоптоза) и наследственной информации ДНК клетки.

Рак легкого I–II клинических стадий выявляется всего у 20–22% больных, у остальных на момент установления диагноза определяют III–IV стадии. Только 10–20% из вновь заболевших могут быть оперированы; не менее 60% заболевших раком легкого имеют III b – IV стадии, хирургическое лечение этой группе больных не показано, так как не обеспечивает адекватного лечебного эффекта.

Долгое время считалось, что лечение больных с III b–IV стадиями рака легкого носит сугубо паллиативный или симптоматический характер. Однако, возможности лечения как местнораспространенных, так и диссеминированных форм заболевания изменились благодаря широкому внедрению в клиническую практику препаратов платины, этопозида, таксанов, винкаалкалоидов, гемцитабина, топотекана, иринотекана. В результате этого выживаемость больных раком легкого возросла в среднем в 4–5 раз по сравнению с нелеченными больными. Основой терапевтической тактики лечения больных местнораспространенным или диссеминированным раком легкого является использование комбинированной химиотерапии. Существенное улучшение результатов лечения связано также с разработкой и внедрением в клиническую практику так называемых «таргетных» препаратов, обладающих противоопухолевым эффектом и избирательностью действия [9].

Комбинированная системная терапия с использованием современных цитостатиков в комбинации с таргетными препаратами позволила существенно расширить возможности лечения больных местнораспространенным или диссеминированным раком легкого. Использование системной химиотерапии у больных неоперабельными стадиями рака легкого дает улучшение выживаемости по сравнению с оптимальной симптоматической терапией. Возможности применения лучевой терапии у больных с отдаленными метастазами рака легкого ограничены; считается, что диссеминированным больным показана комбинированная лекарственная терапия, а лучевое лечение проводится по специальным показаниям (метастазы в головной мозг, надпочечники, кости). Выбор метода лечения основывается на анализе ряда факторов, наиболее важными из которых являются общее состояние больного, возраст и потеря веса. Неудовлетворительное общее состояние больных неоперабельным и распространенным раком легкого ограничивает возможности проведения лекарственного лечения, а нередко является основанием для отказа от проведения такового. Напротив, больные в удовлетворительном общем состоянии имеют лучший лечебный эффект, в этой группе выше показатели выживаемости и ниже вероятность развития серьезных осложнений.

Метастазы рака легкого в кости имеют в основном остеолитический характер. Они чаще встречаются при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ), имеют характер множественного поражения и часто сочетаются с метастазами в лимфоузлах или других органах. При плоскоклеточном раке и аденокарциноме чаще бывают солитарные метастазы. Характер поражения и гистологическая форма опухоли оказывают влияние как на прогноз заболевания, так и на тактику лечения.

Диссеминация заболевания – основная причина смерти больных раком легкого. Поражение костей при раке легкого отмечается у 40% больных с III b–IV стадиями заболевания. Метастазирование в кости зачастую сопряжено с развитием болевого синдрома, опухолевой инфильтрации костного мозга, а также такими осложнениями, как патологические переломы костей, компрессия спинного мозга, вовлечение в зонах повреждения нервных окончаний. Метастазы в кости и их осложнения ограничивают подвижность больных, значительно ухудшают качество жизни, в ряде случаев не позволяют продолжить системное противоопухолевое лечение и таким образом снижают вероятность положительного эффекта проводимой специфической терапии, ухудшают прогноз течения болезни и сокращают продолжительность жизни больных.

Весьма характерно для больных местнораспространенным и диссеминированным раком легкого развитие нарушений минерального обмена, в частности, гиперкальциемии. У больных раком легкого гиперкальциемия в 90% случаев – гуморальная, чаще всего ее развитие связано с тем, что опухолевые клетки продуцируют паратгормон – подобный белок, TNF (фактор некроза опухоли), простагландины, другие факторы, вызывающие нарушения минерального обмена. При плоскоклеточном раке легкого гиперкальциемия, ассоциированная с опухолью, наблюдается у 20–40% больных, независимо от наличия или отсутствия метастатического поражения костей. Для мелкоклеточного рака легкого характерны нейроэндокринные паранеопластические синдромы, что также может сопровождаться развитием гиперкальциемии. Клинические признаки гиперкальциемии вариабельны, зависят от скорости развития и уровня кальция в сыворотке крови. Симптомы гиперкальциемии делят на желудочно–кишечные, почечные, неврологические. Со стороны желудочно–кишечного тракта при гиперкальциемии наблюдаются тошнота, рвота, анорексия, запор. Со стороны почек отмечаются чаще полиурия, полидипсия, редко – нефрокальциноз. Неврологические симптомы (помрачение сознания, сопор, кома) развиваются при выраженной гиперкальциемии и при отсутствии ее лечения [8].

Терапевтические опции для лечения симптомов поражения костей и гиперкальциемии, а также их осложнений, ограничены и не всегда дают ожидаемый эффект. Лучевая терапия по поводу болевого синдрома при костных метастазах требуется одному из трех больных, возможные осложнения лучевой терапии – миелосупрессия, панцитопения, пневмонит. Риск переломов при метастазах рака легкого в кости – 1 на 4,5, переломы приводят к задержке лечения, а у 50% больных – к его отмене. Компрессия спинного мозга, потенциально приводящая к парапарезу или параплегии и ограничению подвижности больного, может развиться у каждого 25–го больного, а потребность в хирургическом вмешательстве по поводу осложнений метастазов в кости рака легкого возникает у каждого 20–го больного.

В настоящее время имеется целый ряд средств, относящихся к группе препаратов паллиативной терапии, которые позволяют улучшить качество жизни пациентов. Назначение бисфосфонатов показано для лечения метастатического поражения костей и гиперкальциемии, ассоциированной с опухолью.

Терапия внутривенными бисфосфонатами позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома, связанного с метастатическим поражением костей скелета, снизить вероятность и частоту осложнений костных метастазов, нормализовать уровень кальция в сыворотке крови. Внутри класса бисфосфонаты условно делятся на группы в зависимости от наличия атома азота в молекуле. Препараты с двумя атомами азота, такие как золедронат (Зомета®), обладают наивысшей антирезорбтивной активностью. Отличительной особенностью аминобисфосфонатов является их способность не только подавлять активность остеокластов и таким образом снижать резорбцию костной ткани при метастазах опухоли, но и влиять на клеточное микроокружение в кости, препятствовать адгезии опухолевых клеток в кости благодаря подавлению активности ряда ферментов, в частности, матриксной металлопротеиназы ММП 1 (другие бисфосфонаты на активность ММП 1 не влияют). Кроме этого, для Зометы в исследованиях in vitro в отношении клеток рака легкого (а также клеток рака молочной железы, предстательной железы, миеломы) показана прямая противоопухолевая активность за счет снижения клеточной пролиферации, индукции апоптоза, подавления адгезии и инвазии в костный матрикс. Эти данные подтверждаются результатами ряда клинических исследований, в которых показана способность Зометы потенцировать эффект цитостатиков.

Многочисленные клинические исследования эффективности Зометы в лечении гиперкальциемии и метастазов в кости включали больных множественной миеломой, раком молочной железы или раком предстательной железы, больных с метастазами других солидных опухолей, в том числе рака легкого, которых чаще объединяли для анализа в одну группу. Роль Зометы в лечении метастазов в кости рака легкого и других опухолей, кроме рака молочной железы и рака предстательной железы, наиболее полно оценена в исследовании 011–Rosen (2003–2005). В исследовании оценивали следующие показатели: время до развития первого костного осложнения (SRE – skeletal related event), риск развития костных осложнений, частоту развития костных осложнений [5].

В исследование были включены 773 больных с остеолитическими, остеобластическими, смешанными метастазами рака легкого и других солидных опухолей, за исключением рака молочной железы и рака предстательной железы. В анализируемой группе больные раком легкого составили 58% (немелкоклеточный рак – 50%, мелкоклеточный рак – 8%), раком почки – 10%, раком щитовидной железы – 2%, раком органов головы–шеи – 2%, раком, обозначенным как «другой» или «неизвестный» – 23 и 7% соответственно. Средний возраст больных в исследовании – 63 года, 66% включенных больных были мужчины, 84% больных имели статус по шкале ECOG 2 и менее. Исследование было плацебо–контролируемым, в лечебных группах больные получали Зомету в дозе 4 или 8 мг каждые 3 недели в течение 9 месяцев.

Анализ эффективности показал, что в группе больных раком легкого (254 - в группе Зометы и 257 – в группе плацебо) с метастазами в кости назначение Зометы по 4 мг каждые 3 недели по сравнению с плацебо снижало вероятность развития костных осложнений на 31% (HR=0,693, p=0,003); статус ECOG в группе Зометы увеличился за время лечения в среднем на 0,99 – то есть у больных, получавших химиотерапию и Зомету, отмечено улучшение общего состояния [4].

Известно, что снижение маркеров костной резорбции на фоне терапии бисфосфонатами указывает на эффективность данной группы препаратов и является фактором, улучшающим прогноз течения заболевания. В настоящем исследовании у больных, получавших Зомету, отмечено значимое и достоверное снижение уровня маркеров костной резорбции по сравнению с группой плацебо. Анализ безопасности показал хорошую переносимость Зометы. Характер и частота осложнений в группе больных, получавших Зомету, практически не отличалась от группы плацебо.

В группе больных, не получавших Зомету, частота патологических переломов была почти в два раза выше (22% против 12% в группе больных, получавших Зомету, p<0,05) (рис. 1).

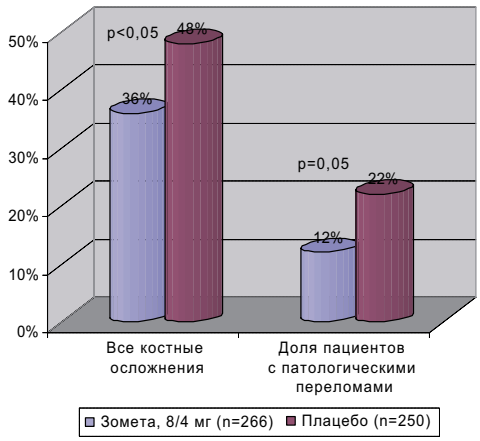

Рис. 1. Развитие костных осложнений

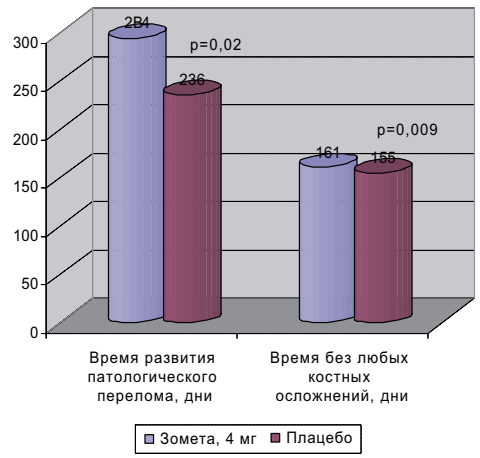

Рис. 2. Время до развития костных осложнений

Среднее время без любых костных осложнений в группе Зометы было больше почти на 3 месяца (236 дней против 155 дней p=0,009). Среднее количество костных осложнений в год в группе получавших Зомету было на 56% ниже (p=0,012).

Медиана до развития первого патологического перелома было значительно больше в группе получавших Зомету: 294 дня по сравнению со 161–м днем в группе плацебо (рис. 2).

У 4% больных, получавших плацебо, в течение 6 месяцев отмечено появление гиперкальциемии, в группе Зометы появления гиперкальциемии на фоне терапии не отмечено. Таким образом, назначение Зометы больным с метастазами рака легкого в кости снижало частоту всех видов костных осложнений, увеличивало время до их развития, риск развития осложнений снижался на 31%, а также отмечалось улучшение качества жизни на 0,99 по шкале ECOG [7].

У больных раком легкого с метастатическим поражением костей и повышенными уровнями костных маркеров NTx (N–концевой телопептид), BALP – (костно–специфичная щелочная фосфатаза) риск развития костных осложнений составляет 1,79 при повышении NTx и 1,87 при повышении BALP, увеличивается также риск прогрессирования метастазов в костях – 1,91 и 2,01 соответственно и риск смерти – 2,67 и 1,79 соответственно [5].

Недавнее исследование Major с соавт. [8] достоверно показало значительное снижение (на 46%, p=0,059) относительного риска смерти больных раком легкого с высокими уровнями обоих маркеров костной резорбции (NTx и BALP).

Назначение Зометы приводит к снижению маркеров в течение 3 месяцев терапии у 81% больных [5].

В фармакоэкономическом исследовании Delea с соавт. [10] доказана экономическая целесообразность лечения Зометой больных с костными метастазами рака легкого. В исследование было включено 324 больных. Профилактика Зометой развития костных осложнений в 1,9 раза снижала общую стоимость лечения больных диссеминированным раком легкого.

Профилактика или увеличение времени до возникновения костных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого в настоящее время изучается в многоцентровом клиническом исследовании (протокол 2419). Уже включено 446 больных III a и III b стадиями заболевания.

Заключение

Из приведенных выше данных следует, что назначение Зометы больным раком легкого с метастатическим поражением костей целесообразно и экономически обосновано, так как снижает риск развития костных осложнений, их частоту, увеличивает время до возникновения осложнений. Улучшение общего состояния больных и обеспечение возможности проведения специфической терапии цитостатиками в конечном счете приводит к увеличению продолжительности и повышению качества жизни больных раком легкого, а также позволяет надеяться на дальнейшее усовершенствование терапевтических режимов и, соответственно, достижение большей эффективности лечения.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от рака легкого в России // Новое в терапии рака легкого / под ред. проф. Н.И.Переводчиковой. - М., 2003.

2. Гарин А.М., Хлебнов А.В. Справочник практической химиотерапии опухолей. - М., 1995. – С.117-120.

3. Практическая онкология: избранные лекции / под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко - Спб: Центр-ТОММ, 2004.

4. Титов Д.А., Насырова Р.Ю. Зомета: новое слово в паллиативной терапии больных раком легкого // РМЖ. – 2007. - Том 15. - №25.

5. Brown J.E. et al. Bone turnover as predictor of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors // J Natl Cancer Inst. - 2005. – Vol. 97. – P. 59–69.

6. Delea T., Langer C., McKiernan J. et al. The cost of treatment of skeletal–related events in patients with bone metastases from lung cancer // Oncology. - 2004. – Vol. 67. – P. 390–396.

7. Lipton A., Cook R., Coleman R., Major P., Terpos E. et al. Normalization of bone markers and improved survival during zoledronic acid therapy // J Clin Onc. -2007. - № 18. – Vol. 25. – P. 9013-9018.

8. Rosen L., Gordon D., Tchekmedyian N., Yanagihara R., Hirsh V. et al. Long–term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors // Cancer. - 2004. - №12. - Vol. 100. – P. 2613–2621.

9. Stewart A., Hypercalcemia Associated with Cancer // New Eng J Med. - 2005. - №4. - Vol. 352. – P. 373–379.