

ЦИСПЛАТИН В КАЧЕСТВЕ РАДИОМОДИФИКАТОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (НМРЛ)

*Кафедра онкологии Курского государственного медицинского университета,
Курский областной онкологический диспансер*

Введение

В индустриальных странах мира рак легкого – самая распространенная форма злокачественных новообразований у мужчин. В последние годы отмечается высокий рост заболеваемости и у женщин. В России в 2005 году раком легкого заболело 63,1 тыс. человек, что составляет 14,1% в структуре заболеваний населения России, а число умерших от данной нозологии равнялось 58,9 тысячи [2, 7]. Несмотря на внедрение расширенных и комбинированных операций, новых химиопрепаратов и дорогостоящих схем, таргетной терапии, за последние 10 лет результаты лечения больных НМРЛ остаются прежними. Большинство пациентов к моменту установления диагноза в силу распространенности опухолевого процесса или серьезных сопутствующих заболеваний являются неоперабельными. Таким образом, очевидна актуальность разработки методов консервативной терапии этой формы рака с использованием новых подходов и расширением арсенала имеющихся лечебных методик [1, 4]. Попытка рационального сочетания основных, самостоятельных консервативных методов лечения (химиотерапии и лучевого лечения) на сегодняшний день, несмотря на внедрение новых противоопухолевых препаратов, остается перспективным направлением в лечении злокачественных опухолей [3, 6, 10]. С учетом вышеизложенного нами было проведено исследование по совместному применению режима ускоренного гиперфракционирования лучевой терапии с использованием химиофармпрепарата цисплатин в качестве радиомодификатора, что с учетом литературных данных [5, 8, 9] позволяло надеяться на более высокую частоту эффекта, более длительное время до прогрессирования заболевания

по сравнению с классической методикой лучевой терапии, последовательным химиолучевым лечением, а также на существенный экономический эффект, т. к. предлагаемая методика по результатам сравнима с результатами проведения современной полихимиотерапии, а в финансовом эквиваленте значительно дешевле. **Целью исследования** явилось изучение эффективности применения цисплатина в качестве радиомодификатора при лечении больных распространенным НМРЛ с использованием классической схемы лучевого лечения и методики ускоренного гиперфракционирования (CHART). Для выполнения поставленной цели решались следующие задачи: провести сравнительную клиническую оценку использования цисплатина и классического режима лучевого лечения с методикой ускоренного гиперфракционирования; изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого с применением данной методики; оценить токсичность предлагаемой схемы лечения.

Методика исследования

186 пациентов, имеющих местно-распространенный неоперабельный (стадии IIIA, IIIB) гистологически или цитологически доказанный НМРЛ, моложе 75 лет, без выраженной сопутствующей патологии, были разделены на две группы согласно методикам полученного лечения. Больные первой группы получали химиолучевую терапию с использованием классической (альтернирующей) схемы лучевого лечения и цисплатина в качестве радиомодификатора в дозе 30 мг/м² еженедельно. Больные второй группы получали лечение по методике ускоренного гиперфракционирования с радиомодификацией цисплатином в дозе 30 мг/м²

Таблица 1

Анализ частоты эффекта в зависимости от прогностических факторов

Прогностический фактор	Чувствительные к лечению/включенные в исследование больные (частота эффекта, %)	
	Группа 1 (n=97)	Группа 2 (n=89)
Возраст, годы		
< 65	37/64 (57,8%)	56/65 (86,1%)
> 65	19/33 (57,6%)	20/24 (83,3%)
Пол:		
женский	1/4 (25%)	0/2 (0%)
мужской	55/93 (59,1%)	76/87 (87,4%)
Общее состояние:		
80–100	49/80 (61,2%)	59/68 (86,8%)
70–80	7/17 (41,2%)	17/21 (81%)
Стадия:		
IIIA	32/45 (71,1%)	41/42 (97,6%)
IIIB	24/52 (46,2%)	35/47 (74,5%)

Частота эффекта у подлежащих оценке больных

Эффект	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=89)
Полная ремиссия	24 (24,7%)	35 (39,3%)
Частичная ремиссия	32 (33%)	41 (46,1%)
Общая эффективность	56 (57,7%)*	76 (85,4%)*
Стабилизация	38 (39,2%)	13 (14,6%)
Прогрессирование	3 (3,1%)	0 (0%)

Примечание: * – статистически достоверная разница $p < 0,05$.

еженедельно. Оценка состояния пациентов до начала лечения включала сбор анамнеза, врачебный осмотр, общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и число тромбоцитов, стандартный биохимический анализ крови, электрокардиограмму, рентгенографию грудной клетки, фибробронхоскопию, а также КТ грудной клетки, брюшной полости.

Локальное лучевое воздействие заключалось в дистанционном статическом облучении первичного очага и зон регионарного метастазирования на высокоэнергетических терапевтических установках АГАТ Р1 или АГАТ С РИП 75 см. Дозы цисплатина, используемые в исследовании, были определены в соответствии с данными научных исследований и были сопоставимы с максимально переносимыми дозами при применении препарата в качестве радиомодификатора. Дозы вводимого препарата рассчитывались на единицу поверхности тела (30 мг/м^2), определяя последнюю по номограмме.

Первичными критериями оценки являлись: сравнение эффективности (использовались стандартные критерии ВОЗ) и времени до прогрессирования заболевания (длительность со дня первой регистрации эффекта до прогрессирования заболевания). Вторичными критериями оценки явились профиль токсичности (использовалась шкала токсичности Common Toxicity Criteria NCIC) и общая выживаемость (интервал между датой рандомизации и датой смерти).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel в операционной среде Windows и оценкой достоверности различий двух выборок по критерию Стьюдента и хи-квадрат. Применялись методы вариационной статистики, рассчитывались и анализировались абсолютные, экстенсивные и интенсивные показатели.

Результаты исследования

Анализ эффекта лечения выполнен в соответствии с принципом «было намерение лечить», эффективность определялась у всех 186 прошедших лечение пациентов (табл. 1).

В исследовании у пациентов с распространенным НМРЛ лечение по CHART методике обладало достоверно большей эффективностью в сравнении с классической схемой лечения (табл. 2).

Разница в частоте эффекта не могла быть связана с неустойчивостью других факторов, предсказывающих эффект лечения, таких как общее состояние больного и стадия заболевания, так как регрессионный анализ показал, что единственным предсказателем эффекта является лечение.

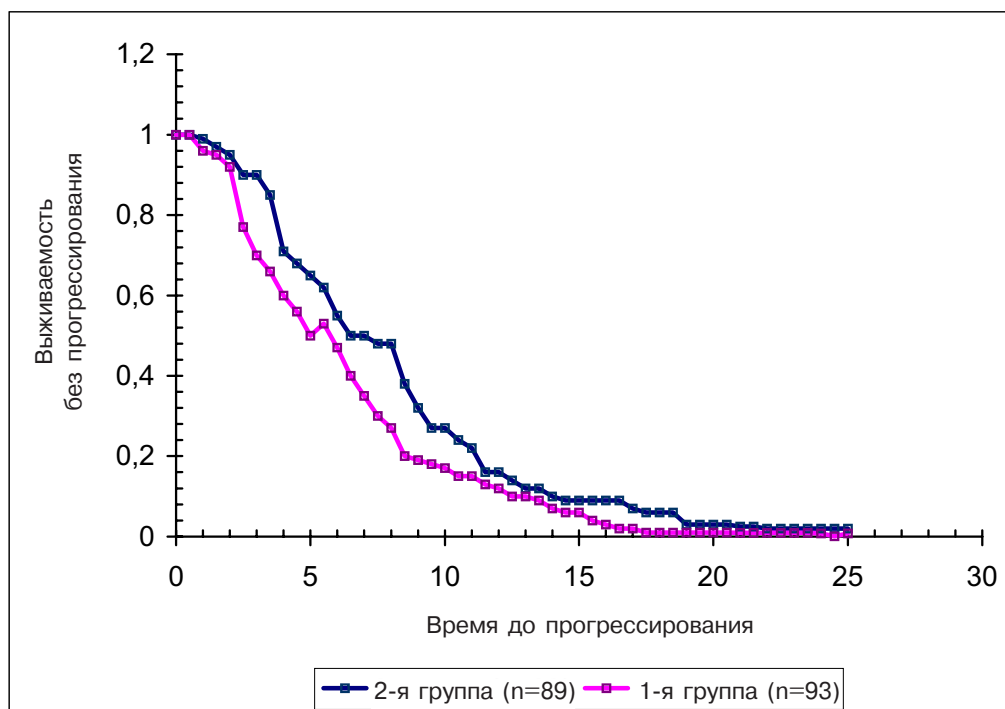


Рис. 1. Кривая Каплана-Майера, отражающая время до прогрессирования заболевания

Время выживания пролеченных больных

Годы	Прожили свыше, в %	
	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=89)
1 года	56*	60*
2 лет	26*	30*
3 лет	9	11
4 лет	4,7*	6,8*
5 лет	1*	1,5*

Примечание: * – статистически недостоверно.

Время до прогрессирования заболевания среди всех рандомизированных пациентов показано на рис. 1. Медиана времени до прогрессирования у больных первой группы составила 6,5 месяца (95%-ный ДИ 5–8,1 месяца) в сравнении с 12,6 месяца (95%-ный ДИ 11,9–14 месяцев) для больных второй группы. Тест log-rank показал наличие статистически достоверной разницы между двумя кривыми ($p=0,01$).

Время до прогрессирования заболевания является мерой качества эффекта, которое принимает в расчет как объективный эффект, так и стабилизацию болезни. Хотя в большинстве случаев его не рассматривают как интересный результат при распространенном раке, тем не менее оно часто предшествует обнаружению различий во времени выживания в больших исследованиях. Мы полагаем, что более длительное время до прогрессирования заболевания, полученное в нашем исследовании в группе больных, леченных по схеме CHART, может быть показателем активности комбинации методики ускоренного гиперфракционирования и цисплатина в дозе 30 мг/м².

В представленном исследовании более высокая частота эффекта, достигнутая при лечении по схеме CHART, не преобразовывалась в статистически достоверное улучшение выживаемости (табл. 3). Является ли частота эффекта хорошим заменителем времени выживания при распространенном НМРЛ, остается

предметом споров. Кроме того, в данном исследовании размер групп не был выбран с целью демонстрации разницы во времени выживания.

При оценке гематологической токсичности (рис. 2) выявлено, что достоверных отличий между группами по возникновению лейкопении не было. Анемия и тромбоцитопения достоверно чаще встречалась у пациентов, получавших CHART режим лечения ($p<0,05$).

Полученные результаты подтверждают данные литературы о потенцировании угнетающего действия лучевой терапии и препарата цисплатина на кроветворную функцию красного ростка костного мозга. Поскольку миелодепрессивный эффект реализовался в ближайшие дни после начала лечения, проводимая одновременно гемостимулирующая терапия позволяла продолжать терапию по схеме под контролем показателей крови. Отсроченный гемотоксический эффект в ходе проводимого исследования не наблюдался.

После миелосупрессии тошнота и рвота являются наиболее симптомными видами токсичности, несмотря на широкое использование антиэметиков. Сообщения о тошноте и рвоте были более частыми в группе больных, получавших химиолучевое лечение по методике CHART, – 94,4% по сравнению с 75,3% у пациентов, получавших лечение по классической схеме, однако разницы не была статистически достоверной ($p>0,05$). Цисплатин в монорежиме вызывает гораздо

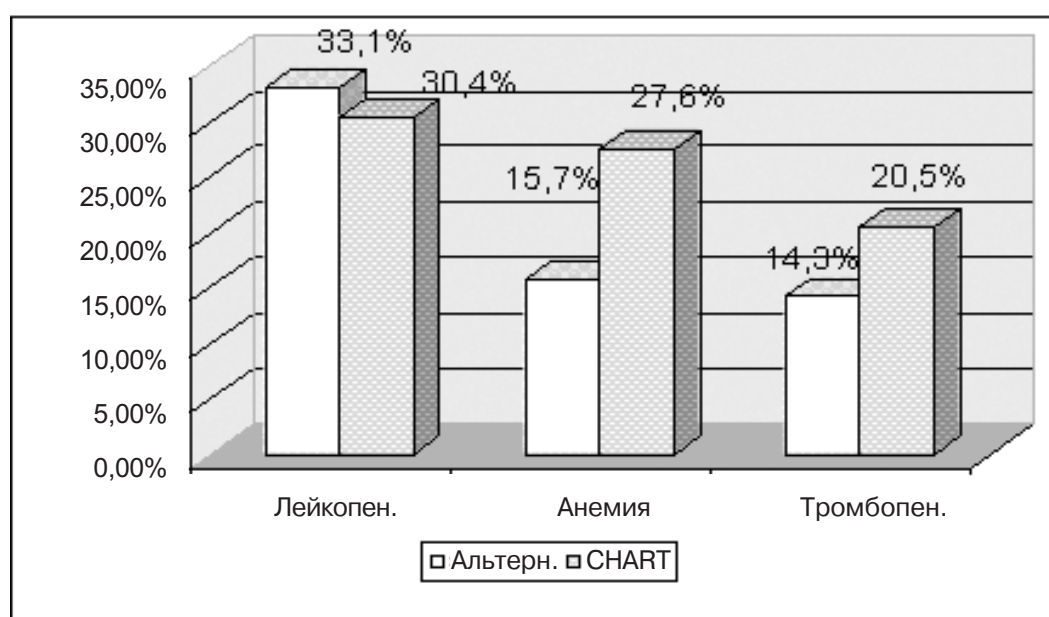


Рис. 2. Проявления гематологической токсичности

более низкую частоту тошноты и рвоты даже в дозировке 30 мг/м², поэтому данный побочный эффект, вероятно, вызван его комбинацией с лучевой терапией.

При использовании режимов лечения, включавших цисплатин в дозе 30 мг/м², достоверно чаще встречались такие осложнения, как пульмониты (50,4% – 1-я группа, 97,9% – 2-я группа) и кардиотоксичность (35% – 1-я группа, 64% – 2-я группа), но все они не были угрожающими для жизни и поддавались медикаментозной терапии. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы, так как основными факторами риска развития данных осложнений являются: возраст старше 60 лет; наличие сердечно-сосудистой патологии – ИБС; сопутствующая легочная недостаточность – пневмосклероз, эмфизема; совместная методика химиолучевого лечения, потенцирующая легочную и кардиотоксичность химиопрепарата и облучения.

Обсуждение

Предварительные результаты использования методики ускоренного гиперфракционирования и цисплатина в качестве радиомодификатора в дозе 30 мг/м² при лечении распространенного НМРЛ свидетельствуют о высокой непосредственной эффективности и умеренно выраженной токсичности исследуемого метода и позволяют применять его при лечении данной категории больных.

Поступила 08.11.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М. Б. Химиотерапия рака легкого по материалам конгресса ASCO 2000 г., Орlando, США // Науч. тр. Москва, 2003. С. 169–179.
2. Гарин А. М. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей / А. М. Гарин, И. С. Базин. М.: Медицина, 2006. 266 с.
3. Гершанович М. Л. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей / М. Л. Гершанович, В. А. Филов, М. А. Акимов, А. А. Акимов. СПб: Сотис, 1999. 143 с.

4. Давыдов М. И. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий // Науч. тр. Москва, 2003. С. 41.

5. Дарьялова С. Л. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // С. Л. Дарьялова, А. В. Бойко, А. В. Черниченко // Рос. онкол. журн. 2000. № 1. С. 48–55.

6. Кархене Э. Ю. Эффективность различных схем фракционирования дозы при облучении больных неоперабельным раком легкого // Мед. радиол. 2003. № 10. С. 37.

7. Переводчикова Н. И. Проблема терапии рака легкого в начале XXI века // Науч. тр. Москва. 2003. С. 6–7.

8. Gross N. J. Experimental radiation pneumonitis // Gross N. J., Narine K. R. Radiat Res. 1998. № 1. P. 115–123.

9. Saunders M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus // Saunders M., Dische S. Int. J. Radiat. Biol. Phys. 1999. Vol. 19. P. 1211–1215.

10. Schaake-Koning C. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer // C. Schaake-Koning, W. Van der Bogaert, O. Dalesio et al. New England Journal of Medicine. 2000. Vol. 8. P. 524–530.

M. D. SYCHOV, S. V. TSHEPELINA

CISPLATIN AS THE RADIOMODIFIER AT TREATMENT SICK INOPERABLE NON-SMALL-CELL THE CANCER OF THE LUNG

Despite of introduction of the expanded and combined operations new chemotherapy and expensive schemes, targent therapies, for last 10 years results of treatment sick non-small-cell remain a cancer of lung non-small-cell former. Comparative research of a technique carried out by us accelerated CHART and Cisplatin as the radiomodifier (30 mg/m²) with the classical scheme of treatment and application Cisplatin as the radiomodifier (30 mg/m²), have allowed to receive more.

T. B. ТАМКОВИЧ

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА STACHYS MACRANTHA (С. KOCH) STEARN

Кафедра фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Чистец крупноцветковый *Stachys macrantha* С. Koch. (*S. macrantha*), известный также как буквица крупноцветковая (*Betonica grandiflora* Willd.) сем. яснотковых (*Lamiaceae*) – многолетнее травянистое растение с толстым корневищем, имеющее большое количество придаточных корней. Растение имеет многолетние укороченные побеги. Стебли приподнимающиеся, простые, достигающие до 40–60 см в высоту. Листья сверху и снизу зеленые, более или менее опушенные, широкояйцевидные, тупые, при основании сердцевидные, городчатые, нижние на длинных черешках, верхние сидячие, длиннее цветков. Мутовки немногочетковые. Цветет *S. macrantha* в конце июня – начале июля. Цветение продолжается 2–3 недели. Плоды – темно-бурые мелкие орешки яйцевидной формы, на вершине тупые, округлые, с косым семенным рубчиком, созревают в августе-сентябре [6].

S. macrantha произрастает на опушках, полянах и

просеках широколиственных и смешанных лесов, в степных рощах и зарослях кустарников, иногда на степных склонах, на лугах по всей равнинной части России. Произрастает во всех горных районах, в верхнем лесном, субальпийском и альпийских поясах до 3000 м высотой [6], на переувлажненных участках встречается как сорняк, наиболее часто встречается на Северном Кавказе [5, 6, 7].

В химическом плане *S. macrantha* остается практически не изученным растением. Нет сведений о химическом составе эфирного масла *S. macrantha*. Однако имеются лишь отрывочные сведения о химическом составе эфирного масла других видов *Stachys* [8], согласно которым основную часть терпеновой фракции составляют сесквитерпеноиды. В связи с этим представляет интерес изучение компонентного состава эфирного масла *S. macrantha*.

Цель настоящей работы – исследование химического состава эфирного масла.