

ВЛИЯНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОГРАНИЧЕННОЙ СТАДИЕЙ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКИХ

**О.А. Гладков, А.В. Важенин, М.В. Райгородский,
Е.Ю. Кандакова, Т.М. Шарабура**

*ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер»,
Клиническая база ФГУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» Росздрава РФ,
г. Челябинск, 454087, Россия, ул. Блюхера, 42, e-mail: roc_chel@mail.ru*

Проведено рандомизированное, одноцентровое исследование у 67 пациентов ограниченным мелкоклеточным раком лёгкого для сравнения эффективности двух вариантов химиолучевого лечения. В группе А (n=33) на первом этапе выполнялась одновременная химиолучевая терапия по схеме: цисплатин 80 мг/м² в 1 день, этопозид 120 мг/м² с 1 по 3 день и дистанционная лучевая терапия в режиме дневного дробления дозы по 1,5 Гр x 2 до 60 Гр на очаг и 44 Гр на пути лимфатического оттока. Впоследствии больным проводилось дополнительно 2 цикла химиотерапии по той же схеме. В группе Б (n=34) на первом этапе проводилось 2 цикла химиотерапии по указанной схеме ЕР, после этого, одновременно с 3 и 4 циклом химиотерапии, выполнялась дистанционная лучевая терапия. Непосредственная эффективность в группе А – 81,8 %, в группе Б – 76,5 %. Разница оказалась статистически недостоверна, p=0,61. Токсические реакции регистрировались чаще в группе А. Медиана перерыва в лечении для группы А составила 15 дней, для группы Б – 12 дней.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия.

INFLUENCE OF CHEMORADIOTHERAPY ON TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED SMALL CELL LUNG CANCER

O.A. Gladkov, A.V. Vazhenin, M.V. Raigorodsky, E.Yu. Kandakova, T.M. Sharabura
Chelyabinsk Regional Oncology Clinic

Clinic of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology

The randomized unicentric study was conducted to compare the efficacy of two chemoradiotherapy regimens for 67 patients with locally advanced small cell lung cancer. Group A patients (n=33) were treated with concurrent chemoradiotherapy consisting of cisplatin 80 mg/m² on day 1 and etoposide 120 mg/m² on days 1 to 3 and external beam radiotherapy in fraction of 1.5 Gy twice daily until a total dose of 60 Gy to the tumor and 44 Gy to the regional lymph nodes. Following chemoradiotherapy, chemotherapy alone was administered for 2 cycles in the same dose. Group B patients (n=34) received 2 cycles of the above chemotherapy regimen followed by external beam radiation therapy concurrently with the 3-rd and the 4-th cycles of chemotherapy. Response rates were 81.8 % and 76.5 % in Group I and Group II, respectively. No statistically significant difference was observed (p=0.61). Adverse events were observed more frequently in Group A patients than in Group B patients. The median interval between treatments was 15 days for Group A and 12 days for Group B.

Key words: small cell lung cancer, chemoradiotherapy.

Мелкоклеточный рак лёгкого составляет около 10–20 % всех случаев рака лёгкого у мужчин и 10–30 % у женщин [2]. Он характеризуется тенденцией к ранней диссеминации и чувствительностью к лучевой и химиотерапии. С внедрением современных схем химиотерапии в лечебные программы медиана выживаемости увеличилась в несколько раз по сравнению с пациентами, которые не получали лечения. Для удобства клинического использования, наряду с классификацией по системе TNM, до настоящего времени широко распространена класси-

фикация VALG (Veterans Administration Lung Group) [7]. В соответствии с ней все больные с опухолью и региональными узлами, ограниченными одним гемитораксом, относятся к ограниченной стадии мелкоклеточного рака лёгкого. Из-за высокой агрессивности опухоли только 40 % больных имеют распространение опухоли в указанных пределах [1]. Проведение химиотерапии существенно улучшает выживаемость больных, а сочетание химиотерапии и лучевой терапии для лечения пациентов с ограниченной стадией позволяет добиться абсолютного улуч-

шения 2- и 3-летней выживаемости на 5,4 % по данным двух метаанализов [5, 6]. Однако до настоящего времени существуют противоречивые данные, свидетельствующие в пользу раннего или позднего начала химиолучевого лечения [3, 4]. Нет чётких рекомендаций по дозам и графикам введения химиопрепаратов, а также по дозам лучевой терапии.

Материал и методы

Для изучения эффективности разной последовательности проведения одновременного химиолучевого лечения с января 2005 г. по декабрь 2006 г. в Челябинском областном онкологическом диспансере проведено проспективное, сравнительное, рандомизированное исследование. Критерии для включения в исследование были следующие: 1) возраст от 18 до 70 лет; 2) активность по шкале ECOG ≤ 2 ; 3) наличие морфологически подтверждённого диагноза мелкоклеточного рака лёгкого; 4) больные с ограниченной стадией мелкоклеточного рака лёгкого (согласно VALG); 5) пациенты предварительно не должны были получать какого-либо противоопухолевого лечения по поводу мелкоклеточного рака лёгких; 6) отсутствие декомпенсированной сопутствующей патологии (нестабильная стенокардия, нарушение ритма сердечной деятельности и т. д.); 7) абсолютное число нейтрофилов ≥ 1500 в мкл, тромбоцитов $\geq 100\,000$ в мкл, общий билирубин ≤ 30 ммоль/л, АСТ и АЛТ $\leq 2,5$ кратного превышения от верхней границы нормы, креатинин ≤ 130 мкмоль/л.

После оценки соответствия критериям включения в исследование больных распределяли в две различные группы в зависимости от кратности и дозы введения цисплатина. Рандомизация осуществлялась с помощью генератора случайных чисел ППП. Statistica 6.0. В группе А на первом этапе выполнялась одновременная химиолучевая терапия. В первый день лечения больным начинали проведение химиотерапии по схеме: цисплатин 80 мг/м^2 в 1-й день, с предварительным введением противорвотных средств (блокаторы 5НТ3 рецепторов, дексаметазон) и внутривенного введения физиологического раствора в объёме не менее 2400 мл, этопозид 120 мг/м^2 с 1-го по 3-й день – схема ЕР. Дис-

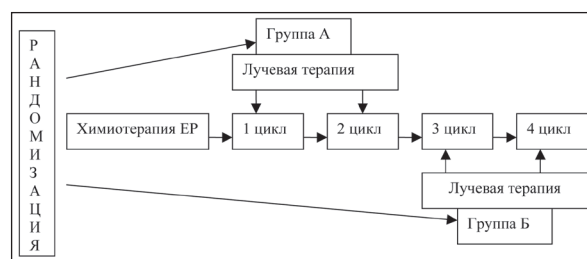


Рис. 1. Дизайн исследования

танционная лучевая терапия проводилась с 1-го дня лечения, в режиме ускоренного гиперфракционирования до 60 Гр на очаг и 44 Гр на пути лимфатического оттока с первого дня химиотерапии (аппарат «Рокус М»). К моменту завершения лучевого лечения больные получали по 2 цикла химиотерапии. После окончания лучевой терапии и 2 циклов химиотерапии проводили дополнительно 2 цикла препаратами цисплатин и этопозид в тех же дозах и в том же графике введения. В группе Б на первом этапе проводилось 2 цикла химиотерапии: цисплатин 80 мг/м^2 в 1-й день, этопозид 120 мг/м^2 с 1-го по 3-й день. Затем одновременно с 3-м и 4-м циклом химиотерапии проводилась дистанционная лучевая терапия до 60 Гр на очаг и 44 Гр на пути лимфатического оттока. Всего выполнялось 4 цикла химиотерапии по схеме ЕР в каждой группе (рис. 1). Эффект от лечения оценивался согласно критериям RECIST, через 2 нед после окончания химиолучевого лечения. Размеры первичной опухоли и метастатических узлов измерялись с использованием обзорной рентгенографии органов грудной клетки и томографии срединной тени.

Всего было рандомизировано 67 пациентов. В группе А было пролечено 33 больных, в группе Б – 34. В группах преобладали пациенты мужского пола, с IIIA стадией заболевания и общим статусом по ECOG = 1. Медиана возраста в обеих группах составила 54 года (табл. 1).

Непосредственная эффективность оказалась достаточно высокой в обеих группах, с частотой общего эффекта в группе А – 81,8 %, в группе Б – 76,5 %. Разница оказалась статистически недостоверна, $p=0,61$.

Как известно, проведение одновременного химиолучевого лечения сопровождается значительной токсичностью. По данным литературы,

Таблица 1

Характеристика сравниваемых клинических групп

Характеристика больных	Группа А (n=33)	Группа Б (n=34)
Мужчины	31	33
Женщины	2	1
Возраст (медиана)	54	54
Возраст (мин.-макс.)	44–65	43–67
Стадия		
IB	0	2
IIВ	4	4
IIIA	22	16
IIIB	7	12
Статус ECOG		
0	2	0
1	28	32
2	3	2

проведение лучевой терапии на первом этапе химиолучевого лечения может сопровождаться более высокой гематологической и тканевой токсичностью [4]. Оценка степени токсических проявлений оценивалась нами по общепринятым критериям CTC-NCIC ver.3.0. При анализе полученных данных обращает на себя внимание более высокая токсичность в группе пациентов, которым на первом этапе проводилась одновременная химиолучевая терапия (табл. 3). Часте отмечалась тошнота, рвота I–II ст., пневмонит. Данные вряд ли можно считать достоверными, с учётом количества больных, однако по совокупности осложнений преобладание последних в группе А становится очевидным. Частота фебрильных нейтропений была приблизительно одинакова в обеих группах. По нашему мнению, одной из причин, влияющей на более высокую частоту токсических реакций, является исходный статус больных.

Рак лёгкого II–III стадии ввиду особенностей развития опухолевого процесса, часто осложняется обструкцией бронхиального дерева, некрозом опухолевой ткани. Эти явления, в свою очередь, приводят к развитию воспалительных процессов в рядом расположенной паренхиме лёгкого и плевре. Нами было неоднократно отмечено улучшение общего статуса больных, ликвидация воспалительного процесса после проведения инициальных 2 циклов химиоте-

Таблица 2

Эффективность химиолучевого лечения по RECIST, n (%)

Непосредственная эффективность опухоли по RECIST	Группа А (n=33)	Группа Б (n=34)
Полная регрессия	7 (21,2)	6 (17,7)
Частичная регрессия	20 (60,6)	20 (58,8)
Стабилизация	4 (12,1)	6 (17,6)
Прогрессирование	2 (6,1)	2 (5,9)

Таблица 3

Частота токсических реакций

Виды токсических реакций	Группа А (n=33)	Группа Б (n=34)
Гранулоцитопения I–II ст	4	2
Гранулоцитопения III–IV ст	4	6
Тромбоцитопения III–IV ст	1	-
Тошнота I–II ст.	19	16
Рвота I–II ст.	5	3
Рвота III–IV ст.	1	-
Эзофагит I–II ст.	1	1
Эзофагит III–IV ст.	1	0
Гиперкреатининемия I–II ст.	1	0
Пневмонит II ст.	2	0
Всего	39	28

рапии. Второй этап лечения, непосредственно химиолучевая терапия, проходил в более благоприятных условиях и легче переносился пациентами, сопровождаясь меньшим количеством осложнений. По-видимому, этот факт необходимо учитывать в будущем при выборе тактики лечения у пациентов, имеющих исходный сопутствующий воспалительный процесс и статус ECOG 1-2.

Немаловажным показателем, влияющим негативно на эффективность лечения, являлись перерывы в лечении, связанные с развитием токсических эффектов. Всего приостановить химиолучевую терапию потребовались у 4 пациентов в каждой группе (рис. 2). Медиана перерыва в лечении для группы А составила 15 дней, для группы Б – 12 дней. Перерывы в лечении были более продолжительными у

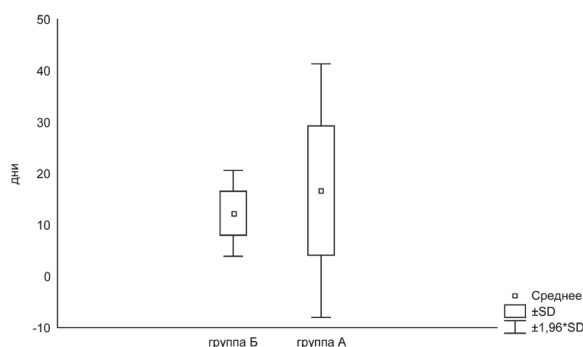


Рис. 2. Продолжительность перерывов в лечении вследствие развития токсических реакций

пациентов с химиолучевым лечением, которое проводилось на первом этапе. Наиболее частой причиной являлась миелосупрессия. У 3 больных лечение были вынуждены приостановить вследствие эзофагита, плевропневмонии, острого перикардита.

Возникающая токсичность лечения иногда требовала снижения доз цитостатиков. Редукция доз потребовалась у 4 пациентов, по 2 случая в каждой группе. Дозы снижали на 20 %, вследствие развития на предыдущем цикле фебрильной нейтропении и тромбоцитопении III–IV ст. В целом, мы получили результаты, которые свидетельствуют о более высокой токсичности раннего начала химиолучевой терапии по сравнению с отсроченным лечением.

Анализируя полученные данные, можно отметить высокую эффективность одновременного химиолучевого лечения, получено 79,1 % объективных ответов, включая полные и частичные ремиссии, при приемлемой токсичности лечения. Все пациенты завершили запланиро-

ванную терапию. Отмечена тенденция к более высокой непосредственной эффективности раннего начала одновременной химиолучевой терапии. Вместе с тем была зафиксирована более высокая частота развития токсических реакций для этого варианта лечения. Этот факт может иметь практическое значение для планирования лечения и отбора пациентов. С учётом более высокой токсичности следует назначать на первом этапе одновременное химиолучевое лечение больным, ориентируясь на хороший общий статус и отсутствие сопутствующих воспалительных явлений. Это будет способствовать снижению количества осложнений и повышению эффективности лечения вследствие уменьшения количества и продолжительности перерывов. При достижении необходимого времени наблюдения за пациентами, нами планируется изучить выживаемость в каждой группе для получения окончательных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choy H. // Chemoradiation in Cancer Therapy. 2003. P. 197.
2. De Vita V.T., Hellman Jr.S., Rosenberg S.A. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 2001. 6th Edition. P. 983.
3. James L.E., Spiro S., O'Donnell K.M. et al. A randomized study of timing of thoracic irradiation in small cell lung cancer (SCLC) – Study 8 // Lung Cancer. 2003. Vol. 41. P. 23.
4. Murray N., Coy P., Pater J.L. et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. 1993. Vol. 11. P. 336–344.
5. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C. et al., A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 1618–1624.
6. Warde P., Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis // J. Clin. Oncol. 1992. Vol. 10. P. 890–895.
7. Zelen M. Keynote address on biostatistics and date retrieval. Part 3 // Cancer Chemother. Rep. 1973. Vol. 4. P. 31.

Поступила 16.12.07