

МНИОИ им. П.А. Герцена,
Москва

ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

А.В. Черниченко, А.В. Филимонов

В настоящее время рак легкого является наиболее распространенной формой злокачественных опухолей.

Около 80% случаев рака легкого составляют немелкоклеточные морфологические формы.

Основным радикальным методом лечения является хирургический, однако, несмотря на достижения современной диагностики, резектабельность не превышает 20-30%.

Поэтому подавляющему большинству пациентов, как правило, с местнораспространенным НМРЛ проводят консервативное лечение, а именно лучевую и/или химиотерапию.

Рак легкого в настоящее время является наиболее распространенной формой злокачественных опухолей и остается на первых местах в структуре онкологической заболеваемости.

До 80% случаев рака легкого составляют немелкоклеточные морфологические формы, в числе которых выделяют плоскоклеточный, аденогенный и крупноклеточный рак.

Основным радикальным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является хирургический. Вместе с тем, несмотря на достижения современной диагностики, резектабельность не превышает 20-30%. Поэтому подавляющему большинству пациентов, как правило, с местнораспространенным НМРЛ проводят консервативное лечение, а именно лучевую и/или химиотерапию.

Традиционные методики лучевого лечения, в частности, дистанционная лучевая терапия в самостоятельном варианте в режиме классического фракционирования, не позволяет получить стойкую клиническую ремиссию у большинства пациентов. Неудовлетворительные результаты лучевой терапии НМРЛ связаны как с первичной распространенностью опухолевого процесса, так и с относительно невысокой радиочувствительностью морфологических форм немелкоклеточного рака. Повышение эффективности лучевой терапии возможно при обеспечении селективного усиления повреждения опухоли и снижении лучевой нагрузки на нормальные ткани, т.е. при соответствующем расширении радиотерапевтического интервала.

Следовательно, изменения результатов лучевого лечения можно ожидать только при определении эффективных средств радиомодификации (нетрадиционные режимы фракционирования, а также управление тканевой радиочувствительностью путем использования ГБО, гипертермии, гипоксии, ЭАС, химиопрепаратов и др.) с одновременным использованием достижений развития радиотерапевтической техники последнего поколения.

Наиболее доступным и воспроизводимым способом усиления повреждения опухоли являются химиопрепараты, обладающие радиосенсибилизирующими свойствами. В качестве радиомодификаторов используют комплексы платины (цисплатин, карбоплатин), 5-фторурацил, гидроксимочевину, а также такие противоопухолевые препараты, как таксотер, гемцитабин, винорельбин, иринотекан.

Оценка радиосенсибилизирующих свойств химиопрепаратов при местнораспространенном НМРЛ неоднозначна: ряд исследователей указывает на улучшение отдаленных результатов, а также ряд новых препаратов используются препараты платины, обладающие по сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте, другие не находят преимуществ в сочетании лекарственных препаратов с облучением.

Анализ результатов исследований позволяет сделать вывод, что последовательность комбинации лекарственного и лучевого компонентов лечения, а также методики фракционирования, оптимальные для сочетания с химиопрепаратами, однозначно не определены.

При анализе результатов рандомизированных исследований, сравнивающих ЛТ и ХЛТ, большинство авторов отмечают превосходство химиолучевого лечения. Ретроспективный анализ 22 исследований, включающих более 3 тыс. пациентов, показал, что различия при сравнении с лучевой терапией в самостоятельном варианте становятся статистически значимыми при использовании препаратов пла-

тины. Подтвержденные экспериментально механизмы действия препаратов платины включают радиосенсибилизацию гипоксических клеток, реоксигенацию опухоли и угнетение репарации сублетальных и потенциально летальных повреждений.

В исследовании CALGB 8433 были рандомизированы 2 группы больных НМРЛ III стадии: получившие лучевую терапию в самостоятельном варианте (77 пациентов) и лучевую терапию с двумя циклами индукционной химиотерапии винбластином и цисплатином (77 пациентов). Отмечено увеличение медианы выживаемости с 9,6 до 13,7 месяцев, 5-летней выживаемости с 7 до 17%, 7-летней выживаемости с 6 до 13%. Исследование RTOG 8808 аналогично CALGB 8433 рандомизировало 490 пациентов II, IIIa и IIIb стадий по трем направлениям: ЛТ в СОД 60 Гр, ЛТ в СОД 60 Гр с индукционной химиотерапией (цисплатин, винбластин) и ЛТ в режиме гиперфракционирования СОД 69,6 Гр. Отмечено статистически значимое увеличение продолжительности жизни пациентов, получавших индукционную химиотерапию по сравнению только с лучевой терапией.

Исследование EORTC 08844 сравнивало ЛТ в самостоятельном варианте и ЛТ на фоне ежедневного либо еженедельного введения цисплатина. Показано увеличение показателей выживаемости в группе с ежедневным введением цисплатина по сравнению с ЛТ (3-летняя выживаемость 16 и 2% соответственно). При еженедельном введении цисплатина этот показатель составил 13%.

Jeremic et al. (1995) рандомизировали пациентов соответственно трем вариантам лечения: ЛТ в режиме гиперфракционирования (1,2 Гр 2 раза в день до СОД 64,8 Гр), комбинации гиперфракционирования с введением этопозида и карбоплатина (еженедельно и раз в две недели). Медиана выживаемости составила 8, 18 и 13 мес. соответственно, 3-летняя выживаемость была 6,6, 23 и 16% соответственно. В аналогичном исследовании эти же авторы сравнивают лучевую терапию в режиме гиперфракционирования (69,6 Гр) и ЛТ с ежедневным введением карбоплатина и этопозида в низких дозах. Медиана выживаемости составила 14 и 22 мес. соответственно при 4-летней выживаемости 9 и 23% ($p = 0,021$).

Анализ данных литературы последних лет показывает возобновление интереса к 5-фторурацилу, как к эффективному радиосенсибилизатору. Экспериментальные исследования показывают синергизм в действии этого препарата и производных платины. Возможными механизмами их взаимодействия являются изменение препаратами платины содержания межклеточного фолата, усиление повреждения ДНК и влияние 5-фторурацила на репарацию повреждений ДНК, вызванных цисплатином.

Segawa Y. et al. (2000) проводили лучевую терапию в режиме гиперфракционирования (1,5 Гр 2 раза в день до СОД 62,5 – 70 Гр) с синхронным введением 5 фторурацила (700 мг 1 – 5 дни) и цисплатина (20 мг 1 – 5 дни) 50 больным местнораспространенным НМРЛ (IIIa и IIIb стадии). Общий ответ составил 74%, медиана выживаемости 18,7 месяцев, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость 66, 46 и 27,6% соответственно.

При сочетании фторурацила с лейковорином и гидроксимочевинной (гидреа), препаратом, также блокирующим клетки опухоли в S фазе, из 23 пациентов у 13 (57%) отмечена частичная резорбция, у 1(4%) полная, основной причиной смерти было отдаленное метастазирование (12 пациентов), у 3 продолженный рост.

В ряде исследований не отмечено улучшения показателей выживаемости при использовании химиопрепаратов совместно с ЛТ. При анализе причин неудач в каждом конкретном случае можно предположить, что оптимальные агенты и схемы сочетаний цитостатиков и лучевой терапии относительно радиобиологических механизмов радиосенсибилизации еще не достаточно разработаны.

Примером может служить исследование Blanke C. et al. (1995), где ЛТ в режиме классического фракционирования (СОД 60–65 Гр) сравнивали с аналогичным режимом облучения, но с введением цисплатина 70 мг/м² после сеанса лучевой терапии каждые 3 недели. В исследование было включено 240 больных. Статистически значимых различий непосредственных и отдаленных результатов не получено (1-, 2- и 5-летняя выживаемость составила 43, 18, 5% во второй группе и 45, 13, 2% в первой группе соответственно). Таким образом, применение цисплатина по вышеуказанной схеме на фоне обычного фракционирования не приводило к улучшению результатов.

Аналогично в рандомизированном исследовании CALGB/ECOG не выявлено выигрыша в выживаемости при добавлении еженедельных инфузий карбоплатина к лучевой терапии. В данном исследовании всем больным проводилась индукционная химиотерапия винбластином и цисплатином аналогично CALGB 84-33. В дальнейшем больные были разделены на две группы: 1) лучевая терапия в режиме классического фракционирования до 60 Гр, и 2) лучевая терапия по такой же схеме с радиосенсибилизацией карбоплатином 100 мг/м² еженедельно. Объем облучения включал первичную опухоль и паратуморальные ткани на расстоянии 2 см, корень пораженного легкого, зоны метастазирования в средостении, отступая 2 см от определяемого распространения опухоли. После подведения СОД 40 Гр объем облучения уменьшали до объема опухоли (boost). Непосредственные результаты были обнадеживающие. В группе с синхронным введением карбоплатина полные резорбции отмечены в достоверно большем числе наблюдений (18%), чем в контрольной группе (10%), хотя регрессия была одинакова – 63%. Дальнейшие наблюдения показали, что рецидив и продолженный рост в испытываемой группе был ниже, чем в контрольной (43 и 53% соответственно), но возросла частота отдаленного метастазирования (40 и 28%). Медиана выживаемости составила 13 мес. в обеих группах, 4-летняя выживаемость – 10 и 13% соответственно. Авторы делают вывод, что, несмотря на увеличение частоты полных регрессий, использование карбоплатина в такой комбинации не улучшает отдаленных результатов и необходим поиск более эффективных режимов.

Тем не менее, данные большинства отечественных и зарубежных авторов, а также ретроспективные анализы,

проведенные NSCLC Study Collaborative Group (1995), Pritchard R.S., Anthony S.P. (1996) демонстрируют устойчивую тенденцию к улучшению результатов, в т. ч. статистически значимую с применением платиносодержащих схем.

Анализ исследований, сравнивающих лучевую терапию в самостоятельном варианте и методики лечения, включающие неoadъювантную химиотерапию, показывает, что причины разницы результатов связаны не столько с увеличением частоты локального контроля, сколько с уменьшением частоты проявления отдаленных метастазов. Так, Le Chevalier T. et al. (CEBI 138) отметили уменьшение отдаленных метастазов с 65 до 45% при добавлении к лучевому лечению химиопрепаратов (цисплатин, виндезин, циклофосфамид, ломустин), в то время как частота полной резорбции опухоли достоверно не изменилась – 15 и 17% соответственно.

Напротив, в исследованиях, изучающих химиолучевое лечение с синхронным введением химиопрепаратов, выигрыш в выживаемости ассоциировался с увеличением частоты регрессии. В исследовании EORTC 08844, где лучевая терапия с ежедневным введением цисплатина сравнивалась с ЛТ в самостоятельном варианте, трехлетняя выживаемость составила 16 и 2% соответственно при достоверном увеличении частоты локального излечения. Jeremic B. et al. (1996) показали, что сочетание лучевой терапии в режиме гиперфракционирования с параллельным введением химиопрепарата привело к увеличению 4-летней безрецидивной выживаемости до 42% по сравнению с 19% в контрольной группе, в то время как стати-

стически значимых различий в выживаемости без отдаленных метастазов не выявлено.

Сравнение режимов химиолучевой терапии, в которых лекарственное противоопухолевое воздействие и лучевое лечение применяются последовательно, с методиками облучения на фоне одновременного введения химиопрепаратов позволяет предположить большую эффективность синхронного химиолучевого лечения. Kiyoyuki Furuse et al. (1999) оценивали сочетание лучевой терапии в режиме классического фракционирования и схемы MVP (митомидин, виндезин, цисплатин) в двух вариантах при лечении больных нерезектабельным НМРЛ. 320 пациентов были разделены на группы с индукционной химиотерапией и синхронным введением химиопрепаратов. Лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования до СОД 56 Гр. Частота и тяжесть местных лучевых реакций в обеих группах не различались, при некотором увеличении частоты миелосупрессий у больных, которым проводилась синхронная химиолучевая терапия. Медиана продолжительности жизни, 3- и 5-летняя выживаемость составили 13,3 мес., 12,5 и 8,9% при комбинации лучевой терапии с индукционной химиотерапией и 16,5 мес., 27, 15,8% при синхронной химиолучевой терапии соответственно.

Комбинации, сочетающие индукционную химиотерапию с синхронным введением химиопрепарата в качестве радиосенсибилизатора, предполагают суммирование положительных моментов вышеописанных методов химиолучевого лечения с целью получения максималь-

Таблица 1
Отдаленные результаты химиолучевой терапии НМРЛ*

Авторы	Год	Кол-во больных	Режим ЛТ	Режим ХТ	Медиана, мес.	Выживаемость (%)				
						1	2	3	4	5
Dillman R.O.	1990	77	Класс 60 Гр	Винбластин цисплатин (НА)	13,8	55	26	23	-	-
Shaake-Konin C.	1992	331	3Грх10 2,5Грх10 55 Гр	1. Цисплатин еженедельно (С)	-	44	19	13	-	-
				2. Цисплатин ежедневно (С)	-	54	26	16	-	-
Hazuka M.B.	1994	64	Класс 61 Гр	Цисплатин (А) + ежедневно (С)	14	56	24	-	-	-
Blanke C.	1995	240	Класс 60-65 Гр	Цисплатин (С)	-	43	18	-	-	5
Palazzi M.	1996	36	Гипер 69,6 Гр	Цисплатин (С)	8	37	-	-	-	-
Lee J.S.	1996	76	Гипер 69,6 Гр	Цисплатин этопозид (С)	18,9	67	35	-	-	-
Jean-Louis Pujol	1999	44	3Грх10 2,5Грх10 55 Гр	Этопозид ифосфамид Цисплатин (НА) Карбоплатин (С)	12	49	19	5	-	-
Furuse K.	1999	314	Класс 56 Гр	1. Митомидин виндезин цисплатин (НА)	13,3	54,8	27,4	12,5	-	8,9
				2. Тоже (С)	16,5	64,1	34,6	27	-	15,8
Clamon B.G.	1999	137	Класс 60 Гр	1. Винбластин цисплатин (НА)	13,5	-	-	-	10	-
		146	Класс 60 Гр	2. Тоже + карбоплатин (С)	13,4	-	-	19	13	-
Segawa Y.	2000	50	Гипер 62,5-70 Гр	Цисплатин Фторурацил (С)	18,7	66	46	27,6	-	-

* НА – неoadъювантная химиотерапия, С – синхронное введение химиопрепаратов, А – адъювантная химиотерапия, Класс – классический режим фракционирования, Гипер – гиперфракционирование.

ного эффекта. Вместе с тем, при подобных сочетаниях наблюдается усиление токсичности.

Предположение о большей эффективности методик лучевой терапии с синхронным введением химиопрепаратов призвано подтвердить или опровергнуть рандомизированное исследование RTOG 9410. В данном исследовании на большом числе наблюдений сравниваются следующие сочетания лучевой терапии и химиотерапии (цисплатин, эпопозид): индукционная ХТ + лучевая терапия по схеме классического фракционирования, аналогичный вариант ЛТ, но с синхронной ХТ и ЛТ в режиме гиперфракционирования с синхронной ХТ. Предварительные результаты показывают увеличение времени до прогрессирования в группе с гиперфракционированием и синхронной ХТ в сравнении с группой, где химиопрепараты вводились перед курсом лучевой терапии (Komaki R. et al., 2000).

Сводные данные о результатах химиолучевого лечения представлены в табл. 1.

Введение в практику новых противоопухолевых препаратов, обладающих более высокой активностью при немелкоклеточном раке легкого, позволило начать клинические испытания по использованию их в качестве радиомодификаторов.

Основанием послужили экспериментальные данные, показывающие радиосенсибилизирующее действие таксотера, гемцитабина, винорельбина, иринотекана.

Уже сейчас имеются результаты клинических испытаний, показывающих эффективность применения в качестве радиомодификаторов препаратов группы таксанов, причем наиболее обещающие результаты получены при их комбинации с карбоплатином.

В исследовании California Cancer Consortium (Lau D. et al., 2001) 34 пациента с местнораспространенным НМРЛ получили лучевую терапию в режиме классического фракционирования в сочетании с синхронным введением паклитаксела и карбоплатина. В дальнейшем им проведена адьювантная химиотерапия, состоящая из двух циклов паклитаксел – карбоплатин. Регрессию наблюдали у 71% больных, 2-летняя выживаемость составила 40% при медиане выживаемости 17 месяцев.

В другом исследовании (Belani et al., 1997) лучевая терапия у 39 больных местнораспространенным НМРЛ в режиме классического фракционирования на фоне ежедневных инфузий паклитаксела и карбоплатина привела к 54% уровню трехлетней выживаемости больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого.

Sistermanns Joche et al (1999) исследовали комбинацию синхронного введения доцетаксела и лучевой терапии у 32 больных НМРЛ. При удовлетворительной переносимости полная регрессия была достигнута в 21,9%, частичная в 12,5%, стабилизация в 62,5% случаев. Исследуются комбинации индукционной и синхронной химиотерапии препаратами этой группы с ЛТ в режиме гиперфракционирования, предварительные результаты которых показывают общий ответ до 81%.

В настоящее время начаты клинические испытания сочетания лучевой терапии с синхронным и неоадьювантным введением гемцитабина, винорельбина, синхронным введением иринотекана. Первые результаты использования вышеперечисленных препаратов показывают удовлетворительную переносимость методик, непосредственные и отдаленные результаты изучаются.

Ряд исследований, проводимых в настоящее время, посвящен различным способам медикаментозного воздействия на уровень оксигенации опухоли и прямого влияния на гипоксические клетки.

Экспериментальные данные демонстрируют уменьшение степени гипоксии опухоли и повышение радиочувствительности при использовании препарата RSR13, сдвигающего кривую диссоциации гемоглобина вправо. В настоящее время проводятся клинические испытания RSR13 при лучевой терапии метастазов НМРЛ в головном мозге. При получении положительных результатов RSR13 будет иметь перспективы в качестве модификатора лучевого лечения местнораспространенного НМРЛ.

Новым классом фармакологических препаратов являются селективные цитотоксины, действующие на гипоксические клетки. Наиболее известным представителем гипоксических цитотоксинов является тирапазамин. Экспериментальные данные демонстрируют радиосенсибилизирующий эффект этого препарата. В проведенных исследованиях показано, что тирапазамин усиливает эффект препаратов платины. Изучается эффективность препарата у больных местнораспространенным НМРЛ, первые результаты демонстрируют достоверное улучшение регрессии опухоли и выживаемости.

Использование современных данных молекулярно-биологических исследований привело к созданию новых препаратов, которые могут найти применение в лечении немелкоклеточного рака легкого. Среди препаратов, проходящих испытания, можно отметить моноклональные антитела к рецепторам фактора роста опухоли (герцептин, С225, АЕ-941), модуляторы трансдукции сигнала (бриостатин, UCN-01, R- 115777), ингибиторы матриксной металлоредуктазы и антиангиогенезные агенты (маримастат, АЕ-941, ВАУ 12-9566), моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (**rhMAB-VEGF**), препараты интерферона, генозамещающий вектор Ad-p53, рекомбинантный интерлейкин - 4.

Проводятся исследования по изучению эффективности лучевой и химиотерапии с ингибиторами ангиогенеза (АЕ-941), однако отдаленные онкологические результаты еще не опубликованы.

Синхронное применение лучевой терапии с химиопрепаратами наряду с усилением резорбции опухоли сопровождается более выраженными лучевыми реакциями, что может привести к незапланированным перерывам в лечении или вообще ограничить подведение адекватной канцерцидной дозы. Установлено, что незапланированные перерывы в курсе облучения ухудшают отдаленные онкологические результаты лечения. Наиболее частыми лучевыми реакциями, определяющими не только возмож-

ность проведения курса ЛТ в полном объеме, но и качество последующей жизни пациента, являются лучевой эзофагит, миелосупрессия, лучевой пульмонит.

Для уменьшения токсичности предложен ряд радиопротекторов. Радиозащитный эффект общей газовой гипоксии достаточно хорошо изучен и описан, в том числе и на модели НМРЛ. Разработки последних лет посвящены медикаментозной радиозащите (токоферол, в-каротин, лапрот, амифостин). Амифостин (этиол, WR 2721), органический тиофосфат, является акцептором свободных радикалов, образующихся в результате воздействия ионизирующей радиации. Было установлено, что препарат не уменьшает частоту регрессий опухоли при уменьшении степени лучевого эзофагита. Antonadou D. et al. (2001) опубликовали результаты III фазы рандомизированного исследования, оценивающего эффективность ежедневного приема амифостина при лучевой терапии рака легкого. Авторы отмечают достоверное снижение частоты пульмонита (с 43 до 9%), постлучевого фиброза (с 53 до 28%) и эзофагита (с 42 до 4%) при отсутствии влияния амифостина на регрессию опухоли. Изучение препаратов этой группы продолжается.

Несколько лет назад в МНИОИ им. П.А.Герцена завершена работа по изучению эффективности радиосенсибилизации 5-фторурацилом и препаратами платины. В исследование были включены данные о 259 больных раком легкого IIIa и IIIb стадии в возрасте от 28 до 80 лет, разделенные на 3 группы. I – 107 человек, которым проводили химиолучевое лечение по методике динамического фракционирования с радиосенсибилизацией 5-фторурацилом и препаратами платины (ХЛТ). II – 51 пациент, которым проводили лучевое лечение по схеме динамического фракционирования дозы (СДФ) и III – 101 больной, которым проведена лучевая терапия по методике классического фракционирования дозы (ЛТ). У подавляющего большинства был выявлен плоскоклеточный рак – 82,2%.

Наиболее частыми токсическими реакциями на 5-фторурацил были гастроинтестинальные расстройства – диарея и стоматит (9,3%), носившие слабую или умеренную степень выраженности и не препятствовавшие продолжению лечения.

Тошнота и рвота были наиболее частыми токсическими проявлениями при введении цисплатина. При многократной рвоте применяли зофран. Ни в одном случае такая реакция не препятствовала проведению лучевой

терапии. У 9,3% больных после введения цисплатина отмечено повышение уровня креатинина, мочевины. Других проявлений почечной недостаточности у этих пациентов не отмечено. В процессе лечения у всех пациентов отмечена нормализация показателей в течение 3 – 14 дней, что не повлияло на объем и характер лучевой терапии.

Анализ непосредственных результатов показал, что основным фактором, влияющим на степень регрессии опухолевого процесса, при условии подведения радикальной суммарной дозы, является его местная распространенность. Не выявлено статистически достоверного влияния метода лечения на непосредственные результаты при плоскоклеточном раке.

Анализ отдаленных результатов выявил достоверное увеличение продолжительности жизни больных IIIa стадией и при распространении процесса в лимфатические узлы средостения (N2) в группе химиолучевого лечения. При IIIa стадии в I группе 2-годичная выживаемость и медиана продолжительности жизни составили $32,7 \pm 9,1\%$ и 12,8 мес., в III группе $9 \pm 4,7\%$ и 6,9 мес. ($p < 0,05$). При N2 эти показатели в I группе составили $39,1 \pm 9\%$ и 13,3 мес., в III группе – только $13,3 \pm 5,9\%$ и 6,9 мес. соответственно ($p < 0,05$).

Полученные результаты дают основания для планирования лучевой терапии по радикальной программе категории пациентов, подлежащих, при традиционных подходах к лечению, лишь паллиативному пособию. Отдаленные результаты химиолучевого лечения требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем, наблюдаемое уже сегодня улучшение выживаемости и увеличение продолжительности жизни без рецидива и отдаленных метастазов у больных IIIa стадией и с распространенностью в лимфатические узлы средостения (N2), при удовлетворительной переносимости позволяет рекомендовать данную методику для практического использования.

Таким образом, возможности лучевой терапии в лечении больных немелкоклеточным раком легкого далеко не исчерпаны. Заслуживают дальнейшего исследования методики, основанные на рациональном сочетании лучевого компонента и системной противоопухолевой терапии. Дальнейший прогресс связан с дозно-временной оптимизацией лучевого компонента и использованием различного рода радиомодификаторов, методические аспекты применения которых в настоящее время изучаются.