

В.П. Старенький,
О.М. Тарасова,
О.М. Сухіна,
Н.А. Мітряєва,
В.М. Горбенко,
В.І. Гончаров

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків,
Харківський обласний
клінічний онкологічний
диспансер

Хемомодифікація радіотерапії недрібноклітинного раку легені

Chemomodification of radiotherapy for non-small-cell lung cancer

Цель работы: Изучение способа радиохимиомодификации немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) на основе сочетания таксотера и режима ускоренного облучения (УО).

Материалы и методы: Проведена комплексная оценка эффективности радиохимиомодификации у 45 больных НМРЛ (1-я группа), получавших лучевую терапию (ЛТ) по схеме ускоренного фракционирования (1,6 + 1,6 Гр в день, интервал между фракциями 6 часов, 10 сеансов, суммарно 32 Гр, что изозэффективно 40 Гр, 2-й этап через 2 недели по 2 Гр × 5 фракций в неделю на первичный очаг до СОД 60–65 Гр) с предварительными введением 40 мг таксотера в/в за 24 часа до начала ЛТ. Сравнительный анализ проводился с двумя группами больных, сопоставимых по возрасту и стадии заболевания: 50 пациентов, получавших ЛТ по методике УО без таксотера (2-я группа); и 25, получавших ЛТ традиционным методом — 3-я группа. Оценивались непосредственные и отдаленные результаты, а также лучевые реакции в процессе лечения.

Результаты: Запланированный объем терапии удалось выполнить всем больным. Анализ переносимости лечения показал, что в группах, где применялся режим УО, в том числе и с химиомодификацией, чаще встречались лучевые реакции с умеренно-выраженным (52,0; 53,3 %) и тяжелым течением (18; 22 %) по сравнению с традиционным лечением (32; 4 %). Среди местных лучевых реакций наиболее часто наблюдались пульмониты, интенсивность которых была более выражена в 1-й и 2-й группах, по сравнению с 3-й. Регрессия первичного очага наблюдалась чаще в 1-й и 2-й группах, чем в 3-й (87 и 72 % против 48 %). При исследовании регрессии первичной опухоли в зависимости от морфоструктуры установлено, что у больных 1-й группы с аденокарциномой радиохимиомодификация оказалась более эффективной, чем ЛТ без химиомодификации (79 % в 1-й группе против 36 % — во 2-й и 25 % — в 3-й). Анализ отдаленных результатов показал достоверное преимущество радиохимиомодификации у больных НМРЛ с IIIa и IIIb стадией (N0–1): 1- и 2-летняя выживаемость составили 65,4 ± 8,8 % и 4,1 ± 9,0 % против 30,0 ± 7,4 % и 15,3 ± 5,9 % — во 2-й группе: 24,4 ± 7,4 % и 12,4 ± 5,9 % — в 3-й, медиана выживаемости — 16,3; 8,3; 6,5 мес. соответственно.

Выводы: Лучшие непосредственные и отдаленные результаты лечения НМРЛ позволяют рекомендовать режим УО с химиомодификацией для практического использования при условии адекватной сопроводительной терапии. Включение таксотера в схемы облучения играет существенную роль в повышении эффективности ЛТ у больных с морфологическим вариантом аденокарциномы.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, радиохимиомодификация, ускоренное облучение.

Objective: To study the methods of non-small-cell lung cancer (NSCLC) radiochemomodification on the basis of Taxotere and accelerated irradiation mode.

Material and Methods: Complex evaluation of radiochemomodification efficacy in 45 patients with NSCLC (group 1) who were administered accelerated radiotherapy (stage 1: 1.6 + 1.6 Gy per day with 6-hour intervals between fractions in 10 treatments up to total dose of 32 Gy, isoeffective 40 Gy; stage 2: 2 weeks later 2 Gy × 5 fractions per week to the primary focus up to TED 60-65 Gy) with IV administration of 40 mg of Taxotere 24 hours before the treatment. Comparative analysis was done with the groups of similar age and disease stage: 50 patients who were administered accelerated radiotherapy without Taxotere (group 2) and 25 patients who were administered traditional radiation therapy. Immediate and long-term results as well as radiation reactions during the treatment were assessed.

Results: The planned volume of treatment was administered to all patients. The analysis of tolerance showed that moderate (52 % and 53.3 %, respectively) and severe (18% and 22 %) radiation reactions were more frequent in the groups with accelerated mode, including that with chemomodification, when compared with the traditional treatment (32.4 %). The most frequent local radiation reactions were pulmonitis, which were more severe in groups 1 and 2 when compared with group 3. More frequent primary focus regression was observed in groups 1 and 2 when compared with group 3 (87% and 72% vs 48%). The study of the primary tumor regression depending on the microstructure demonstrated that in patients with adenocarcinoma from group 1, radiochemomodification was more effective than in RT without chemomodification (79 % in group 1 vs 36% in group 2 and 25 % in group 3). The analysis of long-term results revealed significant advantages of radiochemomodification in NSCLC patients with stage IIIa and IIIb disease (N1-0): 1 and 2-year survival was 65.4 ± 8.8% and 4.1 ± 9% vs 30 ± 7.4% and 15.3 ± 5.9% in group 2, 24.4 ± 7.4% and 12.4 ± 5.9% in group 3 with survival median 16.3, 8.3, 6.5 months, respectively.

Conclusion: Better immediate and long-term results of NSCLC treatment allow to recommend accelerated mode with chemomodification for practical use if adequate accompanying therapy is used. Taxotere administration significantly increases RT efficacy in patients with morphological variant of adenocarcinoma.

Key words: non-small-cell lung cancer, radiochemomodification.

Згідно з численними статистичними дослідженнями, вже до встановлення діагнозу недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) через поширеність пухлинного процесу, складні

супутні захворювання або низькі функціональні показники органів і систем більшість хворих стають неоперабельними [1]. Тому променева терапія (ПТ) залишається єди-

ним локальним методом лікування даного контингенту хворих.

У більшості пацієнтів із місцевопоширеним НДРЛ за допомогою традиційних методик променевого лікування, зокрема дистанційної ПТ у режимі звичайного фракціонування, неможливо досягти ерадикації хвороби [2]. Відносно невисока радіочутливість НДРЛ і значна поширеність пухлинного процесу у хворих, що не підлягають операції, визначають незадовільні результати ПТ. Використання способів і засобів, що дозволяють збільшити радіотерапевтичний інтервал, тобто селективно підсилити пошкодження пухлини і знизити променеві ушкодження нормальних тканин, є одним з можливих напрямків підвищення ефективності ПТ.

Найдоступнішим і відтворюваним засобом посилення пошкодження пухлини, на наш погляд, може бути використання препаратів із радіосенсибілізуючими властивостями (цисплатин, фторурацил, таксотер, вінорельбін, гемцитабін) [3, 4]. Однак клінічна оцінка ефективності ПТ у поєднанні з хемопрепаратами, використовуваними як радіомодифікатори, порівняно з класичним опромінюванням, неоднозначна: деякі дослідники вказують на поліпшення віддалених результатів [5], інші не знаходять жодних клінічних переваг у поєднанні терапевтичних препаратів із опромінюванням, додатково визначають лише посилення токсичних явищ [6,7].

Нами розроблено методику хемопроменевого лікування, основу на використанні субтерапевтичних доз таксотеру (40 мг), як радіомодифікатора при прискореному опромінюванні (ПО) (1,6 Гр + 1,6 Гр на добу) (Спосіб лікування раку легень, патент №38338А UA, МПК).

Обґрунтуванням цієї методики є дані експериментальних [8, 9] і клінічних досліджень [10, 11], що свідчать про підвищення ефективності ПТ при збільшенні денної дози, при цьому ризик пізніх променевих ушкоджень завдяки адекватній супровідній терапії може бути мінімальним [12]. Таксотер має властивість вибіркової дії на пухлинні клітини, гальмуючи їх поділ у фазі G2–M, що сприяє посиленню ушкоджувальної дії іонізуючого ви-

проміння. Початкова ушкоджувальна дія таксотеру проявляється в дозах, нижчих від терапевтичних (в 5–10 разів) [13–15], що дало нам підставу застосувати дозу 40 мг (у 2,5–3,0 рази меншу за терапевтичну) і при цьому гарантовано уникнути або знизити вираженість токсичних проявів хемопроменевого лікування.

Метою роботи було дослідження способу радіохемомодифікації НДРЛ на основі поєднання субтерапевтичної дози таксотеру і прискореного опромінювання.

Методика дослідження

У роботі представлені результати лікування 120 хворих з місцевопоширеним неоперабельним НДРЛ (Ів, ІІа, ІІб, ІV стадій), які в період з 2001 по 2004 рік проходили лікування в клініці ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ і Харківському обласному клінічному онкологічному диспансері.

Терапевтичний варіант лікування у 65 (54,1 %) пацієнтів зумовлений місцевопоширеним пухлинним процесом, у 30 (25,1 %) — супутніми захворюваннями і низькими функціональними показниками, у 25 (20,8 %) — відмовою від хірургічного втручання.

У 80 (66,6 %) пацієнтів спостерігалася виражена супутня патологія. До початку лікування у 51 (42,5 %) хворих розвинулися ускладнення пухлинного процесу різного ступеня вираженості (ателектаз, обструктивна пневмонія, емфізема, частковий парез голосових зв'язок, синдром верхньої порожнистої вени, кровохаркання та ін.). Для виключення впливу на досліджувані показники статевого чинника обстежували тільки чоловіків віком 55–70 років, медіана 62,5 року.

У переважної більшості хворих — 84 (70 %) виявлено плоскоклітиний рак і у 36 (30 %) — аденокарциному.

Результати та їх обговорення

Усі пацієнти були розподілені на 3 групи залежно від методу лікування. До 1-ї групи ввійшли 45 осіб, що отримували ПТ за схемою прискореного фракціонування із попередньою радіомодифікацією таксотером (40 мг в/в крапельно за 24 години до початку ПТ). Хворим 2-ї групи (50 пацієнтам) ПТ проводили за схемою прискореного фракціонування. Хворі 3-ї групи (контрольної — 25 осіб) отримували традиційне лікування класичним фракціонуванням.

Вірогідних відмінностей між групами за ступенем поширеності процесу не виявлено (табл. 1).

Як видно з наведених тут даних, велика частка хворих представлена ІІа і ІІб стадіями,

Розподіл хворих на НДРЛ у групах залежно від стадії пухлинного процесу
Distribution of NSCLC patients depending on the stage of tumor process

Хворі		Стадія пухлинного процесу								IIIa/ IIIb
група	кількість	IIb		IIIa		IIIb		IV		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	45	3	6,6	19	42,2	20	44,4	3	6,6	0,95
2	50	5	10	20	40	23	46	2	4	0,87
3	25	2	8	9	36	12	48	2	8	0,75

причому кількість осіб зі стадіями IIIa та IIIb у групах, що вивчаються, були порівнянними (0,95; 0,87; 0,75).

Усім пацієнтам проводили дистанційну ПТ на гамма-терапевтичних апаратах (РОКУС-АМ, РОКУС-А, АГАТ-Р1). До об'єму опромінювання включали первинну пухлину, бронхопультмональні лімфатичні вузли і корені легені на боці ураження, верхні й нижні трахеобронхіальні та паратрахеальні лімфатичні вузли з обох боків.

Хворим 1-ї групи прискорене опромінювання проводили в 2 етапи з попередньою сенсибілізацією таксотером — 40 мг, який вводили за 24 год. до початку лікування; 1-й етап здійснювали за схемою: 1,6 Гр + 1,6 Гр на день, інтервал між фракціями 6 год., разом 10 сеансів; 2-й етап проводили через 2 тижні класичним фракціонуванням тільки на первинну пухлину — 60–65 Гр.

У 2-й групі опромінювання виконували аналогічно 1-й групі, але без застосування таксотеру. В разі традиційного опромінювання (3-тя група — контрольна) до вказаного об'єму підводили дозу 40–45 Гр класичним фракціонуванням, після чого об'єм опромінювання обмежували зоною первинного пухлинного ураження і дозу доводили до 60–65 Гр таким же фракціонуванням. Безпосередні результати оцінювали на підставі динаміки клінічних проявів хвороби, вираженості променевої реакції і ускладнень, переносимості медикаментозного і променевого компонентів лікування та ступеня регресії пухлини. Проведено попередній аналіз 1- і 2-річної виживаності хворих та її медіани. Матеріал статистично обробляли з використанням програми Statistica.

Заплановане лікування в усіх хворих, незважаючи на досить важкий контингент, було виконано в повному обсязі.

Порівняльний аналіз переносимості лікування в досліджуваних групах представлений на рис. 1.

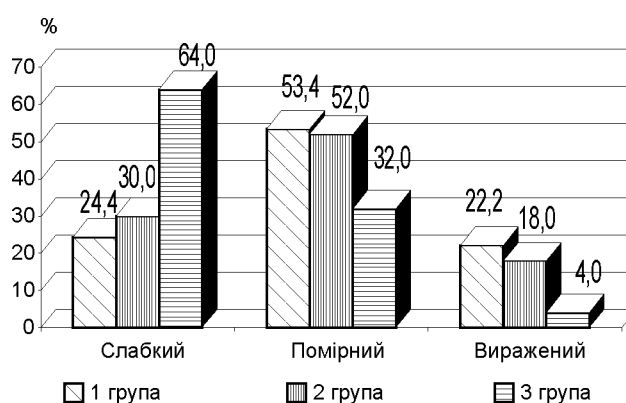


Рис. 1. Ступінь вираженості променевої реакції у хворих на НДРЛ

Degree of radiation reactions in NSCLC patients

Як видно з рис. 2, в 1-й і 2-й групах променевої реакції із помірно-вираженим (53,4 та 52%) і тяжким перебігом (22,2 та 18% відповідно) зустрічалися частіше, ніж у 3-й групі (3,2 та 4,0% відповідно).

Серед місцевих променевої реакції найчастіше, приблизно однаково часто, спостерігалися пухлинні, (75; 80; 76% відповідно в 1, 2-й і 3-й групах). Проте у розподілі за інтенсивністю клінічних проявів вони суттєво відрізнялися. Так, у 1-й і 2-й групах пухлинні з помірно і тяжким перебігом зустрічалися у 18 (35%) та 23 (45%) пацієнтів, у контрольній, з традиційним лікуванням — у 2 (8%) хворих.

Спеціальне лікування було вимушено припинено на 30% випадків частіше у 1-й та 2-й групах, ніж у контролі.

За частотою і характером гематологічних реакцій, а також променевої езофагітів вірогідних відмінностей у групах порівняння не ви-

Безпосередні результати лікування хворих на НДРЛ
Immediate results of NSCLC treatment

Ступінь регресії пухлини	Кількість хворих, група						
	Загальна кількість	1 (n = 45)		2 (n = 50)		3 (n = 25)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Повний	31	14	31,1	13	26,2	4	16,0
Частковий	57	26	57,8	23	46,0	8	32,0
Без ефекту	32	5	11,1	14	28,0	13	52,0

Таблиця 3

Безпосередні результати лікування хворих на НДРЛ залежно від морфологічної структури пухлини
Immediate results of NSCLC treatment depending on the tumor morphology

Гістологічна структура пухлини	Ефект лікування	Кількість хворих, група						
		Загальна кільк.	1 (n = 45)		2 (n = 50)		3 (n = 25)	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Плоскоклітинний рак	Повний та частковий	70	29	64,4	31	62,0	10	40,0
	Без ефекту	14	2	4,4	5	10,0	7	28,0
Аденокарцинома	Повний та частковий	18	11	11,1	5	10,0	2	8,0
	Без ефекту	18	3	20,0	9	18,0	6	24,0

явлено, що відносно останньої патології можна пояснити превентивним прийомом хворими всіх груп з 3–4-го сеансу опромінювання обволікальних засобів на олійній основі.

Ступінь регресії пухлини вивчали за даними рентгенологічного і КТ-обстеження протягом 2–3 місяців після закінчення лікування (табл. 2).

Як видно з наведених даних, проведення радіохемопроменевого лікування хворих 1-ї і 2-ї груп дало більш позитивну динаміку, ніж у контрольній групі з традиційним лікуванням (88,9 та 72,2 % проти 48 % відповідно).

Регресії пухлини (повна і часткова) при T1, T2, T3 і T4 стадіях досягнуто в 90, 73, 45 і 48 % хворих відповідно. Ефективнішим було опромінювання пухлини при T2 стадії, ніж при T3 і T4 ($p < 0,05$).

Безпосередні результати дослідження залежно від морфологічної структури та ступеня регресії первинної пухлини подано в табл. 3.

У хворих із аденокарциномою поєднання таксотеру і прискореного опромінювання виявилось ефективнішим (рис. 2).

Як видно з рис. 2, при лікуванні з використанням поєднання таксотеру і прискореного опромінювання (1-ша група) було досягнуто повної та часткової регресії у 79 % випадків (у 11 із 14), тобто більше, ніж при проведенні ПТ

без модифікації 36 % (у 5 з 14 пацієнтів) — у 2-й групі та 2 пацієнтів з 8 (25 %) — в 3-й, що свідчить про доцільність включення таксотеру до схеми радіомодифікації для зниження радіорезистентності аденокарциноми.

При початковому загальному стані, відповідному 90–100 балам за шкалою Карновського, 1- і 2-річна виживаність склали $70,1 \pm 7,0$ і $5,8 \pm 8,0$ % відповідно. У хворих із тяжким станом — 50–80 балів за цією шкалою, аналогічні показники склали $46,0 \pm 4,0$ і $21,5 \pm 3,6$ %. Ступінь поширеності процесу значно впливав на виживаність хворих: 1-річна виживаність при N1, N2 і N3 склали $61,3 \pm 6,1$ %, $44,0 \pm 5,5$ % і $24,6 \pm 7,2$ %, відповідно ($p < 0,05$).

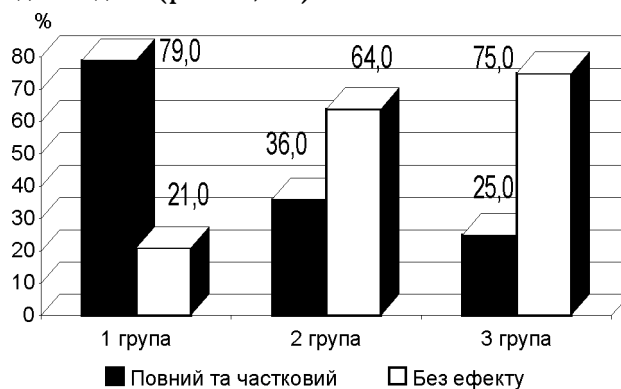


Рис. 2. Безпосередні результати радіотерапії хворих на НДРЛ з аденокарциномою

Immediate results of treatment for NSCLC with adenocarcinoma

При реалізації радикальної програми лікування віддалені результати вірогідно залежали від ступеня регресії пухлини. Медіана виживаності і 1-річна виживаність склали 28,4 місяця і $70,8 \pm 5,2\%$ відповідно при клінічній регресії та 8 місяців і $57,7 \pm 6\%$ — при стабілізації пухлинного процесу ($p < 0,05$).

Аналіз результатів лікування виявив вірогідну перевагу радіохемомодифікації у хворих на НДРЛ з IIIA і IIIB стадіями (при N0–1) порівняно з 2-ю і 3-ю групами: 1- і 2-річна виживаність у 1-й групі склали $65,4 + 8,8\%$ і $40,1 \pm 9\%$ проти $30 \pm 7,4\%$ та $15,3 \pm 5,9\%$ — в 2-й та $24,4 \pm 7,4\%$ і $12,4 \pm 5,9\%$ — у 3-й групі; медіана виживаності 16,3; 8,3; 6,5 місяця відповідно. При інших стадіях через малий об'єм вибірки вірогідних результатів лікування не одержано.

ВИСНОВКИ

1. Режим ПО дозволяє поліпшити безпосередні і віддалені результати при лікуванні НДРЛ.

2. Радіохемомодифікація у вигляді поєднання ПО і таксотеру дозволяє поліпшити віддалені результати лікування у хворих з IIIA і IIIB стадією.

3. Включення до схеми опромінювання таксотеру дозволяє поліпшити безпосередні результати НДРЛ з морфологічним варіантом аденокарциноми.

4. При реалізації програм лікування, що передбачають режим прискореного опромінювання, зокрема й з хемомодифікацією, вірогідно частіше, порівняно з традиційним лікуванням, спостерігаються променеві реакції з тяжким перебігом, що потребує призначення адекватної супровідної терапії.

Література

1. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М., 2000. — 600 с.
2. Jonson D.H., Einhorn L.H., Bartolucci A. et al. // *An. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 113, № 1. — P.33.
3. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А., Соколов Д.В. // *Практ. онкол.* — 2000. — № 3. — С. 24–28.
4. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 21–24.
5. Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1065–1070.
6. Blanke C., Ansari R., Mantravadi R. et al. // *Ibid.* — 1995. — Vol. 13, № 6. — P. 1425–1429.

7. Groen H.J.H., Van der Leest A.H.W., Snoek W.J. et al. // *Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 18. — P. A.1797.
8. Bauman M., Petersen C., Woll S. et al. // *Radiother. Oncol.* — 2001. — Vol. 59. — P.188–194.
9. Beck-Bornholdt H.P., Dubben H-H, Liertsm-Petersen L., Willers H. // *Ibid.* — 1997. — Vol. 43. — P. 1–21.
10. Saunders M.I., Dische S., Barrett et al. // *Lancet.* — 1997. — № 350. — P. 161–166.
11. Saunders M.I., Dische S., Barret T.A. et al. // *Radiother. Oncol.* — 1999. — Vol. 52. — P.132–148.
12. Старенький В.П., Сухина О.М., Абрамова Л.П. // *УРЖ.* — 2001. — Т. IX, вип. 2. — С.194–195.
13. Geard C.R., Schiff. P.B. Radiation sensitization and Paxol // *Presented at the second National Cancer Institute. Workshop on Paxol and Paxus.* — Alexandria, Virginia, U.S.A. (Sept. 23–24, 1992).
14. Барабой В.А., Зінченко В.А., Коленова І.О., Старенький В. П. // *УРЖ.* — 1999. — Т. VII, вип. 4. — P. 396–398.
15. Старенький В.П., Васильев Л.Я., Никитченко Ю.В. и др. // *Радиац. биол. Радиоэкол.* — 2003. — Т.43, №4. — С.443–449.

Надходження до редакції 04.04.2005.

Прийнято 24.05.2005.

Адреса для листування:
Старенький Віктор Петрович,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна