

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМЗАРА В ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Д.м.н. Ю.А. ВИННИК, к.м.н. Г.С. ЕФИМОВА

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Институт медицинской радиологии АМН Украины, Харьков*

Проанализированы результаты консервативного лечения гемзаром и гемзаром в сочетании с лучевой терапией больных немелкоклеточным раком легкого IIIA и IIIB стадии. Показан достоверно больший терапевтический эффект химиолучевого лечения по сравнению с химиотерапией.

Рак легкого на протяжении последнего десятилетия продолжает оставаться ведущей онкологической патологией среди мужского населения Украины и России и по-прежнему является основной причиной смерти от злокачественных новообразований. В России в 2000 г. раком легкого заболело 63,1 тыс. человек, а число умерших от этого заболевания составило 58,9 тыс. [1]. Около 75–80% больных составляют больные немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Учитывая то обстоятельство, что более половины больных НМРЛ являются неоперабельными уже в момент установления диагноза по причине либо местной распространенности процесса, либо в связи с наличием отдаленных метастазов, следует считать актуальным развитие консервативных методов лечения [2].

Рандомизированными исследованиями показано, что применение лекарственных комбинаций на основе цисплатина позволяет получить клинический эффект у 25–30% больных с распространенным НМРЛ, а также несколько увеличить их выживаемость. По данным многочисленных публикаций, стандартом в лечении НМРЛ начиная с 1980-х годов принята комбинация цисплатина с этопозидом (схема EP). Использование этой комбинации позволило уменьшить риск смерти к 1-му году на 27%, увеличить одногодичную выживаемость на 10%, а медиану продолжительности жизни — на 6 нед [3].

1990-е годы ознаменовались появлением и началом активного использования в клинической практике нового поколения противоопухолевых средств, в частности гемцитабина (гемзара) — аналога дезоксицитидина. Применение препарата основывалось на данных о его переносимости и низкой токсичности в сочетании с уникальным механизмом действия [4]. В 1997 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований по сравнительной оценке эффективности монотерапии гемзаром и лечения стандартной комбинацией цисплатин + этопозид больных с местно-распространенным и метастатическим НМРЛ. Достоверных различий выживаемости получено не было, однако переносимость однокомпонентной схемы оказалась лучше как по субъективным, так и по объективным признакам [5; 6].

В 1995–1998 гг. был проведен ряд клинических исследований эффективности комбинации цисплатин+гемцитабин (PG). Так, в исследовании, проведенном Southern Italy Cooperative Oncology Group, было показано увеличение медианы продолжительности

жизни и уменьшение риска смерти больных с распространенным или метастатическим раком легкого при использовании комбинации PG по сравнению со стандартной. Сравнение двух платиносодержащих видов терапии — с гемцитабином (GC) и этопозидом (EP) — по критерию гематологической токсичности доказало отсутствие существенных различий между ними [7]. В прямом рандомизированном исследовании Cardenal [8] было показано, что комбинация гемзар+цисплатин более эффективна, чем этопозид+цисплатин. I. Schiller et al. [9] на конгрессе ASCO (2000) опубликовал данные ECOG, посвященные выбору наиболее эффективных режимов комбинированной химиотерапии при НМРЛ по результатам лечения 1163 больных. Схема химиотерапии гемзар+цисплатин является одной из наиболее активных как по числу объективных эффектов, так и по 1–2-летней выживаемости (9).

С 2000 г. в клинических отделениях Онкологического научного центра РАМН также активно изучается комбинация гемзар+цисплатин. Представлены данные о 21 пациенте, получившем как минимум два курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме PG. Лечение проводили по схеме: гемзар 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день. Частичная регрессия опухоли была отмечена в 19% случаев, стабилизация — в 61,9%, прогрессирование — в 19%. III–IV степень токсичности отмечена у 38,4% больных [10].

Рядом крупных мультицентровых рандомизированных исследований показано преимущество использования комбинированной платиносодержащей химиотерапии в сочетании с облучением перед лучевой терапией в самостоятельном варианте. Продemonстрировано достоверное улучшение выживаемости при использовании химиолучевой терапии по сравнению с чисто лучевой. Метаанализ индивидуальных данных 11 рандомизированных исследований показал, что применение химиолучевого лечения на 10% снижает риск смерти у больных НМРЛ по сравнению с одной лучевой терапией [11].

Для оценки гемзара в качестве сенсibilизатора лучевой терапии в Европе было проведено несколько клинических испытаний. Так, P. Scalliet. W. Sanse et al. в 1996 г. сообщили об исследовании, в котором гемзар вводили 1 раз в неделю в дозе 1000 мг/м² в течение 6 нед одновременно с лучевой терапией по 2 Гр ежедневно в течение 5–6 нед до СОД 60 Гр. Однако данная методика оказалась очень высокотоксичной, в связи с чем исследование было прекращено [12].

В другом рандомизированном исследовании E. Vokes et al. оценивали эффективность гемзара в комбинации с лучевой терапией. Эта работа, представленная позже на IX Международном конгрессе по раку легкого в Токио, на основании применения метода у 180 больных показала, что гемзар является сенситизатором лучевой терапии, а комбинация гемзара и лучевой терапии является эффективной и увеличивает число общих эффектов в 2 раза [13].

В предпринятом нами исследовании сравнивалась комбинация гемцитабин+цисплатин в самостоятельном варианте и в сочетании с лучевой терапией у больных с местно-распространенным НМРЛ. Критериями для включения в исследование являлись отказ от операции пациентов с IIIA и IIIB стадией рака или наличие у них противопоказаний к ней по причине выраженной сопутствующей патологии. Были отобраны пациенты с плоскоклеточной формой рака и общим статусом по ECOG 1-2. Все пациенты были мужчины в возрасте от 57 до 69 лет, с медианой 61,5 года. Больные были разделены на две группы. В первой группе, куда вошли 9 человек, проводилось 4–6 курсов ПХТ с интервалом в 3–4 нед. Во второй группе (8 человек) лечение проводилось по схеме: 2–3 курса ПХТ + курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) + 2–3 курса ПХТ. Используемая схема ПХТ: цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни курса. Антиэметогенная терапия проводилась в соответствии с рекомендациями ESMO [14].

Группы больных были тождественны по основным характеристикам. Диагностическое обследование включало физикальный осмотр, основные клинические и биохимические тесты, УЗИ внутренних органов, ЭКГ-исследование, исследование функции внешнего дыхания, рентгенографию органов грудной клетки, рентгеновскую компьютерную томографию, бронхоскопию с биопсией опухоли. Рентгенологическое исследование проводилось на диагностическом этапе. В дальнейшем рентген-контроль осуществлялся на этапах лечения и через 3 нед после его завершения для оценки непосредственного результата. В первой группе комплексное рентгенологическое исследование проводилось перед курсом ДЛТ с целью клинкодозиметрического планирования лучевой терапии. На

этапах лечения и после его окончания осуществлялся контроль за витальными функциями.

ДЛТ проводили гамма-излучением Co⁶⁰ (аппарат «Рокус-АМ») в классическом режиме фракционирования дозы излучения по радикальной программе. Суммарная очаговая доза (СОД) составляла 60–65 Гр. После подведения дозы 40 Гр допускался перерыв в течение 2–3 нед для стихания общих и местных лучевых реакций.

Глубина наблюдения составила 16 мес в первой и 15 — во второй группе, медиана наблюдения — 9,2 и 8,1 мес соответственно. Всем пациентам удалось завершить запланированный курс лечения. Оценивались непосредственные и ближайшие результаты лечения и его токсичность. Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с критериями RECIST, токсичности — в соответствии с рекомендациями ВОЗ [15].

Непосредственные результаты лечения были оценены у всех 17 больных. В конце наблюдения в живых были 16. Один пациент второй группы умер от прогрессирования заболевания через 6 мес после окончания лечения. Из числа пациентов, переживших 1 год, признаки прогрессирования заболевания имелись у 2 больных первой и ни у кого из второй группы. При анализе результатов лечения, представленных в табл. 1, выяснилось, что в первой группе ни в одном случае не произошло полной регрессии опухоли, частичная регрессия была отмечена у 3 пациентов, стабилизация — у 5, прогрессирование — у одного. Во второй группе произошло достоверное улучшение как непосредственных, так и ближайших результатов лечения. Полная резорбция опухоли зафиксирована у 2 больных, частичная регрессия — у 3, стабилизация — у 2, прогрессирование — у одного. Общая эффективность в группе химиолучевого лечения составила 62,5 %, что в 1,9 раза выше, чем в группе химиотерапии ($p < 0,05$). Медиана выживаемости увеличилась на 2,1 мес, время до прогрессирования — на 2,0 мес ($p < 0,05$).

Нами были рассмотрены наиболее часто встречающиеся виды токсичности специального противоопухолевого лечения (табл. 2). Гематологическая токсичность проявлялась преимущественно в виде нейтропении и тромбоцитопении. Преобладающим

Таблица 1

Эффективность сравниваемых режимов терапии

Показатели	Гемцитабин / цисплатин	Гемцитабин / цисплатин + ЛТ
Полная регрессия, %	0	25,0
Частичная регрессия, %	33,4	37,5
Стабилизация, %	55,5	25,0
Прогрессирование, %	11,1	12,5
Медиана выживаемости, мес	8,0	10,2
Время до прогрессирования, мес	5,5	7,5

Таблица 2

Токсичность сравниваемых режимов терапии (данные в %)

Виды токсичности	Гемцитабин / цисплатин	Гемцитабин / цисплатин + ЛТ
Гематологическая III ст.	22,2	26,6
Гастроинтестинальная	33,3	37,5
Психоневрологическая	44,4	62,5
Поражение слизистых	11,1	62,5

видом токсичности была лейкопения. Ни в одной из групп не наблюдалось токсичности IV степени. Случаи гематологической токсичности III степени (содержание лейкоцитов от $1,0$ до $1,9 \cdot 10^9/\text{л}$) отмечались у 5 пациентов (2 — в первой группе и 3 — во второй). У этих пациентов имел место вынужденный перерыв в лечении по указанной причине. При сравнении двух групп по критерию гематологической токсичности достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Гастроинтестинальная токсичность проявлялась тошнотой, реже рвотой и диареей. Тошнота несколько чаще отмечалась у пациентов первой группы. Эпизоды рвоты также регистрировались несколько чаще в этой группе, однако, как правило, они развивались в конце лечения у больных с неустойчивой психикой. Диарея возникала одинаково часто в обеих группах и преимущественно у лиц, имеющих в анамнезе указание на хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. В первой группе у 3 из 9 больных, а во второй группе у 3 из 8 проявления гастроинтестинальной токсичности соответствовали II степени, у остальных — I. Ни у кого из больных не наблюдалось токсичности III–IV степени, и ни в одном случае не пришлось прерывать лечение из-за проявлений этого вида токсичности. При сравнении двух групп по критерию гастроинтестинальной токсичности достоверные различия не установлены ($p > 0,05$).

Психоневрологическая токсичность во всех случаях не превышала II степени. Однако при сравнении двух групп по данному критерию токсичности были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$). В первой группе у 4 из 9 больных, а во второй — у 5 из 8 возникали явления умеренной степени рассматриваемой токсичности. Во второй группе больные достоверно чаще предъявляли жалобы на головные боли, психоэмоциональную лабильность, повышенную нервозность, субъективное ухудшение когнитивных функций, что можно объяснить проявлением общей лучевой реакции в сочетании с побочным действием химиопрепаратов.

При оценке токсичности воздействия лечения на слизистые было установлено, что во второй группе больных достоверно чаще встречались клинически значимые проявления мукозитов ($p < 0,05$). В первой группе у одного больного отмечалась катаральная реакция слизистой полости рта, во второй группе у 6 из 8 больных — катаральная форма эзофагита. Указанные явления не превышали II степени токсичности и не требовали прерывания курса лечения.

Реакции гиперчувствительности не зарегистрированы ни в одном случае.

В последнее время в литературе появилось большое число сообщений об успешном применении цитостатиков в лечении НМРЛ и о перспективах сочетанного использования лучевого и химиотерапевтического факторов. Наиболее активно изучаются комбинации на основе гемцитабина. В двух рандомизированных исследованиях показана выраженная противоопухолевая активность комбинации гемцитабина с цисплатином при НМРЛ. При сравнении этой комбинации с одним цисплатином ее эффективность оказалась достоверно выше (32% против 10%) [14]. В одном из наиболее значительных исследований по

химиотерапии распространенного НМРЛ — ESOG 1594 — показана эффективность комбинированной химиотерапии гемцитабином и цисплатином, равная 21%. Следует отметить, что в это исследование в отличие от проведенного нами были включены больные с IV стадией заболевания. В нашем исследовании при аналогичной комбинации эффективность составила 33,4%.

В рамках III фазы клинических испытаний комбинация GP превосходила по эффективности комбинацию EP (40,6 и 21,9% соответственно, $p = 0,02$). Большая эффективность сочеталась с достоверным увеличением времени до прогрессирования заболевания (6,9 и 4,3 мес соответственно, $p = 0,01$). В исследовании ESOG 1594 время до прогрессирования составило 4,5 мес. в различных исследованиях это время колебалось от 4,5 до 6,9 мес, медиана выживаемости составляла 8,1–9,1 мес [3]. В нашем исследовании при применении комбинации GP время до прогрессирования составило 5,5 мес с медианой выживаемости 8,0 мес. Мы наблюдали достоверное улучшение как непосредственных, так и ближайших результатов лечения. Нами отмечено увеличение времени до прогрессирования в группе химиолучевого лечения по сравнению с группой химиотерапии (7,5 против 5,5 мес). Было зафиксировано также увеличение медианы выживаемости с 8,0 до 10,2 мес.

Наиболее часто регистрируемым видом токсичности является гематологическая токсичность. По данным R.P. Perng et al. и C. Manegold et al. [5; 6], лейкопения и тромбоцитопения III–IV степени в результате проведения ПХТ возникали в 24–30,7 и в 3–7,7% случаев соответственно. По результатам нашей работы совокупная гематологическая токсичность III степени составила 22,2 и 26,6% в группе химиотерапии и в группе химиолучевого лечения соответственно.

Таким образом, рассмотренная в статье схема химиолучевого лечения местно-распространенного НМРЛ удовлетворительно переносится пациентами и по критерию исхода имеет преимущество перед химиотерапией в самостоятельном варианте.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд следующих выводов.

Применение химиолучевого лечения на основе комбинации GP (гемцитабин + цисплатин) для лечения местно-распространенного НМРЛ является более эффективным по сравнению с одной химиотерапией. Объективный эффект составляет 62,5 против 33,4% соответственно ($p < 0,05$).

Ближайшие результаты химиолучевого лечения превосходят таковые при одной химиотерапии. Медиана выживаемости увеличивается с 8,0 до 10,2 мес, время до прогрессирования — с 5,5 до 7,5 мес ($p < 0,05$).

Побочные эффекты химиолучевого лечения и одной химиотерапии сопоставимы по критерию гематологической и гастроинтестинальной токсичности (26,6 и 22,2%; 37,5 и 33,3% соответственно). Действие химиолучевого лечения по критерию психоневрологической токсичности и влиянию на слизистые является более выраженным по сравнению с химиотерапией в самостоятельном варианте (62,5 и 44,4%; 62,5 и 11,1% соответственно).

Литература

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ.— М.: ОНЦ РАМН, 2000.— 113 с.
2. Орлова Р.В. Современное стандартное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с учетом стадии заболевания // *Практ. онкол.*— 2000.— № 3.— С. 17–20.
3. Переводчикова Н.И., Маренич А.Ф. Изменение возможностей химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с введением в практику новых противоопухолевых препаратов — состояние проблемы в 2002 г. // Там же.— 2002.— Т. 3, № 4.— С. 282–294.
4. Гемзар (гемцитабин) в лечении немелкоклеточного рака легкого / М.Б. Бычков, Э.К. Возный, В.А. Горбунова и др. // *Совр. онкол.*— 2001.— Т. 3, № 2.— С. 3–6.
5. *Perng R.P., Chen Y.M., Ming-Lin J.* Gemcitabine vs combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable NSCLC in a phase II randomized study // *J. Clin. Oncol.*— 1997; 15,5: 2097–2102.
6. *Manegold C., Bergman B., Chemaissani A.* Single-agent gemcitabine vs cisplatin-etoposide: result of a randomized phase III study in locally advanced NSCLC // *Ann. Oncol.*— 1997; 8: 525–529.
7. *Stewart L.A., Pignon J.P.* Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials // *Brit. Med. J.*— 1995; 311 (7010): 899–909.
8. *Cardenal F.* A randomized trial comparing cisplatin plus gemcitabine versus cisplatin plus etoposide in the treatment of advanced non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.*— 1999; 17: 12–18.
9. *Schiller J.H., Harington D., Sandler C.* A randomized trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small all lung cancer. Program and Abstracts of the ASCO 36 Ann. Meeting.— New Orleans, 2000.— Abstr. 2.
10. *Переводчикова Н. И.* Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого — состояние проблемы в 2000 г. // *Практ. онкол.*— 2000.— № 3.— С. 29–37.
11. *Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E.* Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1991; 83: 417–423.
12. *Sause W., Scott C., Taylor S.* Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88–08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer // *Ibid.*— 1996; 87:198–205.
13. *Vokes E., Leopold K., Hemdon J.* Effect of concomitant gemcitabine and radiotherapy in inoperable non-small cell lung cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*— 1997; 16: 455a.
14. Мінімальні клінічні рекомендації ESMO / Під ред. Я. Шпарика.— Львів: Галицька видав. спілка, 2002.— 56 с.
15. Довідник онколога / Я.В. Шпарик, І.В. Ковальчук, Т.Б. Качмар, Б.Т. Білинський.— Львів: Галицька видав. спілка, 2001.— 128 с.

Поступила 12.06.2003

THE USE OF GEMZAR IN CHEMORADIATION TREATMENT
FOR NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

Yu.A. Vinnik, G.S. Yefimova

S u m m a r y

The results of conservative treatment with Gemzar and Gemzar combined with radiation therapy in patients with IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer are analyzed. Significantly higher therapeutic effect of chemoradiotherapy when compared with chemotherapy alone is shown.