

УДК

**ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО**
(обзор литературы)

Сепиашвили Г.Г., Шаназаров Н.А., Некрасова О.В., Шунько Е.Л.

*ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России,
Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 52), nasrulla@inbox.ru*

В работе представлен обзор современной литературы о возможностях применения хирургического, лекарственного, лучевого и комбинированного методов в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. Проведен анализ перспективных направлений повышения эффективности лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. Низкая выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III стадии после традиционно проводимого у данной категории пациентов хирургического метода обусловила разработку комбинированных методов лечения. У неоперабельных пациентов НМРЛ стандартным подходом в лечении является химиолучевая терапия (ХЛТ).

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, комбинированное лечение.

**BASIC APPROACHES TO CHOOSING THERAPEUTIC TACTICS WHEN LOCAL
DISTRIBUTED NON SMALL CELL LUNG CANCER** (literature review)
Sepiashvili G.G., Shanazarov N.A., Nekrasova O.V., Shunko E.L.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen

Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya str., 52), nasrulla@inbox.ru

The work provides an overview of contemporary literature on the use of surgical, pharmaceutical, beam and combined methods in treatment of non small cell lung cancer. Analysis of the perspective directions of non small cell lung local distributed treatment of lung cancer. Low survival of patients with non small cell lung cancer after stage III of the categories traditionally patients surgical approach has led to the development of combined treatments. Non operation patients have a standard approach in NSCLC treatment is chemoradiation therapy.

Keywords: non small cell lung cancer, the combined treatment of lung cancer.

В настоящее время выбор лечебной тактики при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) зависит от стадии опухолевого процесса и общего состояния пациентов [12; 24; 26]. При этом необходимо учитывать, что результаты лечения с использованием стандартных подходов остаются малоэффективными [13].

В радикальном лечении больных раком легкого ведущим по-прежнему остается хирургический метод [25; 26]. Однако радикальные операции выполняются только у 4,2–16,0% из более чем 63000 ежегодно впервые выявляемых больных раком легкого в России, резектабельность не превышает 59–72% [5; 6; 7; 17; 25].

Показатель летальности после радикальных оперативных вмешательств составляет от 2 до 12% [5; 6; 36], а неблагоприятные исходы хирургического лечения больных раком легкого чаще отмечаются после пневмонэктомии и составляют 18,8–37,9% всех операций по поводу рака легкого [17]. Частота осложнений, развивающихся после пневмонэктомии, достигает 17,1–60,0% [17; 28], летальность – 4,8–13,4%, а в группе лиц пожилого возраста и после комбинированных операций – 10,0–21,0% [17]. Послеоперационная летальность в

группе пожилых больных составляет 17,0–19,0%, в то время как в возрасте до 60 лет этот показатель равен 2,8% [29; 31; 39; 40; 52]. Необходимо отметить, что структура причин летальных исходов после пневмонэктомии и лобэктомии существенно различается. На первом месте после пневмонэктомии находятся бронхиальный свищ и эмпиема плевры, после лобэктомии – пневмония, на втором месте – соответственно дыхательная недостаточность и бронхиальный свищ, на третьем – пневмония (после пневмонэктомии) и лёгочно-сердечная недостаточность (после лобэктомии), на четвёртом – тромбоэмболия лёгочной артерии – ТЭЛА (как после пневмонэктомии, так и после лобэктомии) [41].

Проведенный анализ показал, что в 30–40% случаев после выполненного хирургического лечения прогрессирование заболевания приходится на рецидивы в локо-регионарной зоне [13]. В качестве одного из методов локо-регионарного контроля было предложено выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции. В представленных результатах исследований [24; 25] общая 5-летняя выживаемость составила 35% при послеоперационной летальности 6,7%. Было установлено достоверное снижение всех типов локо-регионарных рецидивов (рецидив в культе бронха, метастазы в лимфатические узлы средостения и надключичной зоны) в группе больных, оперативное вмешательство у которых сопровождалось выполнением систематической медиастинальной лимфодиссекции.

Низкая выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III стадии после традиционно проводимого у данной категории пациентов хирургического метода обусловила разработку комбинированных методов лечения [19; 37; 47]. Одним из таких методов является лечение больных НМРЛ с применением интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) [32]. Применение интраоперационного облучения снижает количество рецидивов, достоверно повышает 5-летнюю выживаемость пациентов [10; 21]. Хотя применение ИОЛТ позволяет осуществлять локо-регионарный контроль, но при этом не оказывает влияния на отдаленные микрометастазы. В связи с этим перспективным подходом к повышению эффективности хирургического лечения рака легкого с ИОЛТ некоторые авторы считают предоперационное использование цитостатиков с целью локо-регионарного циторедуктивного эффекта с воздействием на медиастинальные лимфоузлы при III стадии, с возможностью раннего воздействия на отдаленные нераспознанные микрометастазы [13].

Результаты комбинированного лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием неоадьювантной химиотерапии и интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) на фоне радиосенсибилизации изучили в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии СО РАМН [8]. Комбинированное лечение проведено у 102 больных раком легкого III стадии, которое включало неоадьювантную химиотерапию по схеме паклитаксел/карбоплатин и радикальную операцию с ИОЛТ 15 Гр на фоне радиосенсибилизации гемзаром (1 группа – 32 больных) или ИОЛТ 10 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (2 группа – 29 больных); в контрольной группе выполнена радикальная операция с ИОЛТ 15 Гр (41 больной). Исследование показало, что проведение комбинированного лечения с неоадьювантной химиотерапией (паклитаксел/карбоплатин) и ИОЛТ 10–15 Гр на фоне радиосенсибилизации при НМРЛ III стадии улучшает показатели двухлетней выживаемости, не оказывая существенного влияния на частоту и характер послеоперационных осложнений и летальности [8].

Для улучшения результатов хирургического лечения местнораспространенного НМРЛ предлагается применение новых химиотерапевтических агентов в неоадьювантном режиме. Такие препараты, как гемцитабин и паклитаксел, в монотерапии НМРЛ показали свою эффективность и малотоксичность, что послужило основанием использования их в различных комбинациях с другими цитостатиками [15; 34; 42]. Вместе с тем, по данным литературы, вопрос о целесообразности проведения неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) у больных немелкоклеточным раком легкого остается дискуссионным [16].

Сторонники данного метода лечения отмечают увеличение 5-летней выживаемости среди больных со II–III стадиями заболевания в среднем на 10–15% по сравнению с группой только хирургического лечения [3; 33; 46]. Их оппоненты указывают на более высокий риск развития послеоперационных осложнений и летальности после неoadьювантной химиотерапии, в особенности при выполнении правосторонних пневмонэктомий [38; 40; 47].

В настоящее время в 50–60% случаев немелкоклеточного рака легкого основным методом лечения является лучевая терапия (ЛТ) [9]. По сравнению с хирургическим методом он имеет более широкие показания и сопровождается меньшим количеством осложнений и летальности. Необходимо отметить, что результаты лучевой терапии (ЛТ), применяемой в самостоятельном варианте, остаются неудовлетворительными [12]. По данным проспективных рандомизированных исследований, медиана продолжительности жизни равна примерно 9–10 мес., а общая 5-летняя выживаемость – 3–6% [11; 50]. Причиной смерти 58–86% больных является местное прогрессирование опухолевого процесса [9; 20; 26], это обусловлено низкой чувствительностью НМРЛ к лучевому лечению, о чем свидетельствуют редкие случаи достижения полного локального контроля даже при эскалации суммарной очаговой дозы, а также то, что около 80% больных НМРЛ III стадии уже имеют субклинические отдаленные микрометастазы [27]. С целью улучшения локального контроля используются различные режимы фракционирования дневных доз ЛТ. При этом усиление локального воздействия на опухоль легкого необходимо проводить так, чтобы это не сопровождалось увеличением частоты лучевого повреждения здоровых тканей [1; 17; 30; 44]. Одним из способов усиления локально-регионарного контроля опухоли при немелкоклеточном раке легкого предлагается ускоренное гиперфракционирование с эскалацией дозы, то есть неоднократное облучение в день разовой дозой за фракцию меньше конвенциональной с увеличением дозы во второй половине курса облучения [9].

У неоперабельных пациентов НМРЛ IIIВ стадии стандартным подходом в лечении является химиолучевая терапия (ХЛТ). Лучшие показатели непосредственной эффективности терапии и выживаемости пациентов были получены при сочетании химиотерапии (ХТ) и ЛТ, проводимых одновременно. Одновременная химиолучевая терапия позволяет достичь медианы общей выживаемости в среднем 13–14 мес. [2; 11; 43; 51]. Анализ результатов применения лучевого и химиолучевого лечения при НМРЛ установил, что отрицательное влияние на выживаемость больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого оказывает удлинение курса лучевой терапии [12]. Исследования группы RTOG показали, что количество полных регрессий опухоли уменьшается на 14%, а двухлетняя выживаемость снижается с 33 до 14%, если сроки лечения возрастают более чем на 1 нед. [48]. Следовательно, перспективным является применение нетрадиционных режимов облучения в химиолучевом лечении НМРЛ, позволяющих сократить сроки, а также стоимость лечения [4].

На сегодняшний день производные платины (цисплатин и карбоплатин) являются общепризнанной основой для создания высокоэффективных программ лечения немелкоклеточного рака легкого [22; 49]. Включение данных препаратов в состав лекарственных комбинаций является самостоятельным прогностическим фактором, определяющим увеличение выживаемости при химиотерапии опухолей данной локализации [15]. Эффективность современных схем полихимиотерапии НМРЛ (частичная и полная регрессия) составляет от 30 до 55%. Наиболее результативными в настоящее время считаются комбинации, содержащие производные платины (этопозид, цисплатин; паклитаксел, карбоплатин; гемцитабин (гемзар), цисплатин) [27; 50; 51].

В странах Западной Европы и США сочетанная химиолучевая терапия, в том числе с использованием режима гиперфракционирования, применяется все чаще вместо самостоятельной лучевой терапии, несмотря на увеличение количества осложнений. Есть предпосылки, что такая терапия может стать стандартом лечения больных

неоперабельными формами местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого на ближайшее десятилетие [27].

Список литературы

1. Бардычев М.С. Местные лучевые повреждения / М.С. Бардычев, А.Ф. Цыб. – М., 1985. – 239 с.
2. Бычков М.Б. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2005. – С. 195–209.
3. Бычков М.Б. Химиотерапия распространенного немелкоклеточного рака легкого // Вестник РОНЦ. – 2003. – № 1. – С. 8–12.
4. Гладков О.А. Сравнительная эффективность лучевой терапии и химиолучевого лечения у больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легких / О.А. Гладков, А.В. Важенин, Е.Ю. Лукина и др. // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 89–91.
5. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные аспекты эпидемиологии, семиотики и лечения рака легкого // Тер. арх. – 1990. – Т. 62. – № 10. – С. 58–63.
6. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак лёгкого. – М. : Радикс, 1994. – 216 с.
7. Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика рака легкого в России // Вестник Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. – 1996. – № 2. – С. 3–12.
8. Добродеев А.Ю. Комбинированное лечение местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого / А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, Л.И. Мусабаева и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Приложение № 2. – С. 64.
9. Дубинин К.Н. Анализ результатов применения методики ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы в лучевом лечении немелкоклеточного рака легкого / К.Н. Дубинин, М.Ю. Вальков, С.М. Асахин и др. // Экология человека. – 2008. – № 1. – С. 17–21.
10. Завьялов А.А. Совершенствование комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2003. – 40 с.
11. Золотков А.Г. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы / А.Г. Золотков, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов и др. // Клиническая радиология. – 2008. – № 3. – С. 16–20.
12. Мардынский Ю.С. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого / Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов, И.Н. Иванова и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 11–14.
13. Миллер С.В. Анализ осложнений комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого / С.В. Миллер, С.А. Тузиков, А.А. Завьялов и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 50–56.
14. Миллер С.В., Неоадъювантная химиотерапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого / С.В. Миллер, С.А. Тузиков, В.Е. Гольдберг и др. // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 31–33.
15. 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. // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – № 4. – С. 282–294.
16. Полежаев А.А. Профилактика и лечение послеоперационных осложнений при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого с применением неоадъювантной полихимиотерапии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 29–31.
17. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. – М. : Медицина, 1987. – 302 с.
18. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. – М., 2000. – 600 с.

19. Тюляндин С.А., Полоцкий Б.Е. Тактика лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 161–169.
20. Харченко В.П. Результаты применения различных методов комбинированного лечения рака легкого / В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе, Г.А. Галил-оглы и др. // Вестник радиологии и рентгенологии. – 1994. – № 2. – С. 49–52.
21. Ходкевич Б.С. Возможности улучшения результатов хирургических вмешательств при раке некоторых локализаций : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2002. – 42 с.
22. Хричкова Т.Ю. Состояние гранулоцитопоза в условиях противоопухолевого лекарственного лечения немелкоклеточного рака легкого / Т.Ю. Хричкова, В.Е. Гольдберг, В.В. Жданов и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 15–19.
23. Черных А.В. Современные варианты лечения немелкоклеточного рака легкого // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Сер. 11. – № 2. – С. 150–163.
24. Черных А.В. Непосредственные результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2007. – № 30. – С. 45–47.
25. Черных А.В. Обоснование систематической медиастинальной билатеральной лимфодиссекции в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого / А.В. Черных, Л.В. Агафонова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3. – № 2. – С. 129–132.
26. Ярмоненко С.П. Биологические основы лучевой терапии опухолей / С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон, Г.С. Календо и др. – М. : Медицина, 1976. – 272 с.
27. American society of clinical oncology // Материалы ежегодной конференции ASCO, 2007. – Abstr. № 7500–18213.
28. Bergmans T. A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital / T. Bergmans, J.P. Sculier, J. Klastersky // Chest. – 2003. – V. 124. – N. 1. – P. 114–120.
29. Bernet F. Age does not influence early and late tumor-related outcome for bronchogenic carcinoma / F. Bernet, R. Brodbeck, M.O. Guenin et al. // Ann thorac Surg – 2000. – V. 69. – N. 3. – P. 913–918.
30. Borst G.R. / G.R. Borst, K. De Jaeger, J.S. Belderbos et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 62 (3). – P. 639–644.
31. Brown J.S. Age and the treatment of lung cancer / J.S. Brown, D. Eraut, C. Trask // Thorax. – 1996. – N. 51. – P. 564–568.
32. Calvo F.A. Intraoperative radiotherapy during lung cancer surgery. Technical description and early clinical results / F.A. Calvo, D. Ortiz de Urbino, O. Abuchaide et al. // Int. Rad. Oncol. Biol. Phys. – 1990. – Vol. 19. – № 1. – P. 103–109.
33. Cancer Cooperative Group // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 60. – Suppl. 1. – P. 130.
34. Hainsworth J.D. Chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer // Am. Fam. Physician. – 1997. – Vol. 55. – P. 2265–2272.
35. Harvey J.C., Beattie E.J. Lung cancer and other selected topics in thoracic oncology // Semin Surg oncol. – 1993. – N. 9. – P. 71–162.
36. Kim D.H. / D.H. Kim, T.J. Lynch, S.J. Mentzer et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1993. – Vol. 106. – P. 696–702.
37. Lee J.D, Ginsberg R.J. The multimodality treatment of stage III A/B non-small cell lung cancer. The role of surgery, radiation, and chemotherapy // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 1997. – Vol. 11. – P. 279–301.
38. Martin J. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: The risk of right pneumonectomy. / J. Martin, R.J. Ginsberg, A. Abolhoda et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 1149–1154.

39. Martin J. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer / J. Martin, R.J. Ginsberg, E.S. Venkatraman et al. // *Clin. Oncol.* – 2002. – V. 15. – N. 20:8. – P. 1989–1995.
40. Minami H. Lung cancer treated surgically in patients <50 years of age / H. Minami, M. Yoshimura, H. Matsuoka et al. // *Chest.* – 2001. – V. 120. – N. 1. – P. 32–36.
41. Muers M.F., Howard R.A. Management of lung cancer. // *Thorax.* – 1996. – N. 51. – P. 557–560.
42. Natale R.B. Experience with new chemotherapeutic agents in non-small cell lung cancer // *Chest.* – 1998. – Vol. 113. – P. 32–39.
43. Novello S., Le Chevalier T. Use of chemo-radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38. – P. 292–299.
44. Payne D.G. Non-small cell lung cancer: should unresectable stage III patients routinely receive high-dose radiation therapy? // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 6. – P. 552–558.
45. Rendina E.A. Safety and efficacy of bronchovascular reconstruction after induction chemotherapy for lung cancer. / E.A. Rendina, F. Venuta, T. De Giacomo et al. // *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* – 1997. – Vol. 114. – P. 830–837.
46. Rosell R. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. / R. Rosell, J. Gomez-Codina, C. Camps et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 153–158.
47. Ruebe C. Neoadjuvant chemotherapy followed by preoperative radiochemotherapy plus surgery or surgery plus postoperative radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: Results of a randomized phase III trial of the German Lung / Ruebe C., Riesenbeck D., Semik M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 60. – Suppl. 1. – P. 130.
48. Saunders M. Continious hiperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial / M. Saunders, S. Dische, A. Barret et al. // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 161–165.
49. Sculier J.P., Moro-Sibilot D. First- and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – № 4. – P. 915–930.
50. Semrau S. 6-Year Experience of concurrent radiochemotherapy with vinorelbine plus a platinum compound in multimorbid or aged patients with inoperable Non-Small Cell Lung Cancer / S. Semrau, A. Bier, U. Thierbach et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 2007. – Bd. 183. – S. 30–35.
51. Sim S. Induction chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation therapy in the definitive treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer / S. Sim, K.E. Rosenzweig, R. Schindelheim et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 51. – P. 660–665.
52. Wingo P.A. Cancer incidence and mortality, 1973–1995 / P.A. Wingo, L.A. Ries, H.M. Rosenberg // *A report card for the uS. cancer.* – 1998. – V. – P. 1197–1207.

Рецензенты:

Важенин А.В., д.м.н., профессор, главный врач ЧООД, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Челябинской государственной медицинской академии, г. Челябинск.

Гладков О.А., д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии Челябинского окружного клинического онкологического диспансера, г. Челябинск.