

Современное стандартное лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого с учётом стадии заболевания

Канд. мед. наук Р. В. Орлова

... стандартными методами лечения больных НМРЛ сегодня являются:

- *хирургический;*
- *лучевой (по радикальным или паллиативным программам);*
- *лекарственный (неoadъювантная или паллиативная химиотерапия).*

Выбор лечебной тактики зависит от стадии заболевания и общего состояния пациента.

Лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) представляет одну из наиболее сложных проблем в клинической онкологии. Прежде всего, это связано с особенностями этой опухоли:

- **НМРЛ занимает первое место по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований;**
- **в 70% случаев НМРЛ выявляется при значительном местно-регионарном распространении (IIВ стадия) и наличии отдалённых метастазов;**
- **НМРЛ малочувствителен к существующим стандартным методам лечения.**

С морфологической точки зрения, НМРЛ представляет собой неоднородную группу, включающую аденокарциному, плоскоклеточный и недифференцированный раки (крупноклеточный, смешанноклеточный, бронхоальвеолярный). Они объединяются в одну группу НМРЛ в связи с отсутствием принципиальной разницы в особенностях течения, прогнозе и лечении. Прогноз у больных НМРЛ в значительной степени определяет стадия заболевания, с увеличением которой показатели 5-летней выживаемости существенно снижаются: I стадия – 65%; II стадия – 40%; IIIА стадия – 19%; IIВ стадия – 5%; IV стадия – 2%

Другими прогностическими факторами у этой категории больных являются возраст, общее состояние, сопутствующая патология [1]. Поэтому для определения лечебной тактики у больных НМРЛ решающими являются:

- **размер первичной опухоли и степень её распространения;**
- **возраст и общее состояние пациента.**

Единственным радикальным методом лечения НМРЛ остаётся **хирургический**, при этом эффективным он может быть только у больных с ранними (начальными) стадиями заболевания. Возможность применения этого метода ограничена тем, что большинство больных НМРЛ к моменту установления диагноза уже имеют распространённый процесс. Это связано, в первую очередь, с особенностями естественной истории роста опухоли, а также отсутствием эффективных программ раннего выявления. Таким образом, по данным разных авторов, операбельными являются только 10 – 30% больных. Однако даже у радикально оперированных пациентов результаты лечения вряд ли можно считать удовлетворительными. Пятилетняя выживаемость в этой группе, несмотря на постоянное совершенствование оперативной техники, колеблется в пределах 25 – 30%, не имея заметной тенденции к повышению в течение последних лет [6]. Причина в том, что многие пациенты к моменту установления диагноза уже имеют отдалённые микрометастазы, не выявляемые с помощью существующих сегодня диагностических методов. Поэтому хирургическое лечение больных НМРЛ должно рационально сочетаться, а при наличии показаний быть заменено лучевым и/или системным лекарственным лечением.

Лучевая терапия при НМРЛ может носить радикальный (в суммарной дозе облучения не менее 60 Гр) и паллиативный характер. Применение радикальной лучевой терапии является альтернативой хирургическому лечению у больных НМРЛ I – IIIА стадии, которым операция противопоказана в силу объективных причин (возраст, общее состояние, сопутствующая патология). Роль паллиативной лучевой терапии сводится к облегчению клинических проявлений опухолевого роста. Использование лучевой терапии как с неoadъювантной, так и с адъювантной целями является предметом клинических исследований. Последний мета-анализ 9 рандомизированных исследований [3,7] показал, что адъювантная лучевая терапия существенно не влияет на показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости у больных НМРЛ I и II стадии.

Целесообразность использования **химиотерапии** в лечении НМРЛ до недавнего времени являлась предметом дискуссий. Причина в низкой чувствительности опухолевых клеток к цитостатикам, что объясняется высокой экспрессией гена множе-

ственной лекарственной резистентности. Однако внедрение в клиническую практику препаратов платины (цисплатин, карбоплатин), эпопозида, таксанов, винка-алкалоидов, гемцитабина, иринотекана изменили возможности лекарственного воздействия при лечении как местнораспространённых, так и диссеминированных форм НМРЛ. В последнее время активно изучаются возможности неоадьювантной химиотерапии. Её задачами являются:

- **уменьшение размеров первичной опухоли;**
- **элиминация микрометастазов;**
- **повышение резектабельности.**

Основой химиотерапии при НМРЛ являются препараты платины (цисплатин, карбоплатин). На сегодняшний день стандартной считается комбинация цисплатина с винорельбином или паклитаксела с карбоплатином (последняя широко используется в США) [4]. Возможно также проведение как монокимиотерапии (винорельбин, гемцитабин), так и других режимов полихимиотерапии (VC, CAV, CAP и др.).

Таким образом, стандартными методами лечения больных НМРЛ сегодня являются:

- **хирургический;**
- **лучевой (по радикальным или паллиативным программам);**
- **лекарственный (неоадьювантная или паллиативная химиотерапия).**

Выбор лечебной тактики зависит от стадии заболевания и общего состояния пациента.

Оккультный НМРЛ (ТхN0M0)

Оккультный НМРЛ – это карцинома, доказанная только наличием опухолевых клеток в мокроте или промывных водах бронхов, но не выявляемая рентгенологическими методами. Такие пациенты подлежат динамическому наблюдению (рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, бронхоскопия) до обнаружения первичной опухоли. В последующем тактика лечения определяется в соответствии со стадией опухолевого процесса.

Стадия 0 (TISN0M0)

Пациенты с неинвазивной карциномой лёгкого подлежат хирургическому лечению в объёме сегментэктомии или клиновидной резекции с максимальной экономией лёгочной ткани. У этой группы пациентов существует повышенный риск развития в последующем второй опухоли лёгких [2,5]. Поэтому альтернативным может быть метод эндобронхиальной лучевой терапии (ЭБЛТ). Достоинством этого метода является его щадящий характер, так как исключается повреждение окружающих нормальных тканей за счёт непосредственного подведения ионизирующего облучения к опухоли. Основными показаниями к ЭБЛТ являются ранние формы центральной карциномы лёгкого с протяжённостью внутри бронха менее 1 см.

Таким образом, при TISN0M0 возможны:

- 1) резекция (сегментэктомия или клиновидная резекция) с максимальным сохранением нормальной лёгочной ткани;
- 2) эндобронхиальная лучевая терапия.

Стадия IAB (T1N0M0, T2N0M0)

Основной метод лечения этой группы пациентов – хирургический: лобэктомия или сегментэктомия. Объём оперативного вмешательства определяется с учётом возраста, общего состояния, сопутствующей патологии и функционального состояния легочной ткани. Риск летальности непосредственно после лобэктомии у пожилых больных увеличивается на 3 – 5%. Результаты рандомизированного исследования группы EORTC (1998) показали, что лобэктомия снижает вероятность возникновения местного рецидива в сравнении с экзотомической резекцией, однако объём операции не влияет на показатели общей выживаемости [2]. Пожилым пациентам в удовлетворительном общем состоянии (индекс Карновского более 70%) со сниженными показателями функции лёгких целесообразно выполнение сегментэктомии. При невозможности выполнения оперативного вмешательства по причине старческого возраста и/или неудовлетворительного общего состояния следует обсудить вопрос о лучевой терапии в суммарной дозе облучения не менее 60 Гр. Целесообразность проведения химиотерапии при этой стадии является предметом клинических исследований.

Таким образом, при T1N0M0 и T2N0M0 в зависимости от конкретной клинической ситуации возможно проведение:

- 1) лобэктомии или сегментэктомии;
- 2) радикальной лучевой терапии;
- 3) эндобронхиальной лучевой терапии.

Стадия IIA, B (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0)

У пациентов с этой стадией заболевания основным методом лечения также является хирургический. Объём операции расширяется до пульмонэктомии или лобэктомии и определяется с учётом основных прогностических признаков (размер опухоли, возраст, общее состояние, сопутствующая патология, показатели функции лёгких). Риск летальности после пульмонэктомии у пожилых больных увеличивается на 5 – 8%.

Пациентам, не подлежащим по тем или иным причинам хирургическому лечению, проводится лучевая терапия по радикальной программе. Использование этого метода позволяет в ряде случаев добиться удовлетворительного лечебного эффекта. Так, ретроспективный анализ исследования показателей выживаемости 152 пациентов НМРЛ со II стадией, получивших лучевую терапию, показал достоверное увеличение 5-летней выживаемости на 10%. Кроме того, у 44 пациентов с T1 отмечено увеличение безрецидивной выживаемости до 60% [7].

Проведение химиотерапии у этой группы пациентов также является предметом клинических исследований.

Тактика лечения T1N1M0, T2N1M0 и T3N0M0 предполагает, таким образом, проведение в зависимости от конкретной клинической ситуации:

- 1) хирургического лечения в объёме лобэктомии или пульмонэктомии;
- 2) радикальной лучевой терапии.

Стадия IIIA (T1N2M0, T3N1-2M0)

В зависимости от клинической ситуации для лечения

больных НМРЛ IIIA стадии, в первую очередь, используется химиотерапия с последующим оперативным или лучевым лечением.

Предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия с использованием препаратов платины (2 – 4 цикла) в 3 раза увеличивает медиану выживаемости этих больных. Причём у 75% пациентов с гистологически доказанными N2 после химиотерапии удается выполнить радикальную операцию и обеспечить 3-летнюю выживаемость для 27% больных. Применение препаратов платины, митомицина С, винорельбина обеспечивает объективный лечебный эффект (полный и частичный) у 77% больных, причём полная регрессия опухоли при гистологическом исследовании выявляется у 14% оперированных больных, а 5-летняя выживаемость составляет 26%. В связи с высокой токсичностью химиотерапии кандидатами для её проведения могут быть только больные в удовлетворительном общем состоянии.

Лучевая терапия, хотя и не позволяет добиться полного регресса опухоли, тем не менее обеспечивает сравнительно продолжительный лечебный эффект у 5 – 10% больных после стандартного фракционирования до 60 Гр. Кроме того, лучевая терапия позволяет достичь паллиативного эффекта со значительным уменьшением симптомов заболевания, улучшая тем самым качество жизни пациентов. Результаты лучевой терапии могут быть улучшены при дополнительном проведении химиотерапии. Как показали результаты мета-анализа 11 рандомизированных исследований, комбинирование лучевой терапии и химиотерапии препаратами платины позволяет снизить риск смерти на 10% по сравнению с большими, получавшими только лучевое лечение [3].

Объём хирургического вмешательства при IIIA стадии планируется с учетом общего статуса пациента, степени распространения процесса и эффективности неoadъювантной химиотерапии.

Тактика лечения T1-3N2M0 и T3N0-2M0 может быть представлена следующим образом:

- 1) неoadъювантная химиотерапия (с включением препаратов платины);
- 2) лучевая терапия;
- 3) хирургическое лечение.

Стадия IIIB (ТлюбаяN3M0 и T4NлюбаяM0)

Хирургическое лечение у больных НМРЛ IIIB стадии не проводится, так как не обеспечивает адекватного лечебного эффекта. Лечебная тактика предполагает проведение химиотерапии, лучевой терапии или комбинации этих двух методов. При выборе того или иного метода следует учитывать общее состояние больного и локализацию очагов поражения. Большинству пациентов в хорошем общем состоянии (индекс Карновского $\geq 70\%$) целесообразно проведение комбинированной терапии. Как показали результаты 52 рандомизированных исследований, комбинированный метод позволяет достоверно увеличить показатели 2-летней выживаемости на 4%. При этом предпочтение отдается химиотерапии (препаратам платины в комбинации с винорельбином или паклитакселом, или этопозидом, или ифосфамидом, или доксорубицином) [8,9].

При наличии выпота в плевральной полости рекомендуется внутривывальное введение цитостатиков

(например: цисплатин 150 мг на 100 мл 0,9% изотонического раствора NaCl) или склерозирующих препаратов (делагил).

Больным с IIIB стадией в неудовлетворительном общем состоянии и невозможностью проведения химиотерапии лечение ограничивается симптоматической и/или паллиативной лучевой терапией с целью облегчения симптомов заболевания (кашель, одышка, боли).

Тактика лечения при IIIB стадии сводится в зависимости от клинической ситуации к:

- 1) паллиативной химиотерапии;
- 2) лучевой терапии;
- 3) комбинации химиотерапии и лучевой терапии.

Стадия IV (ТлюбаяNлюбаяM1)

Химиотерапия является основным методом лечения этих больных. При этом предпочтение следует отдавать полихимиотерапии, которая эффективнее монохимиотерапии. Эффективность различных схем, с точки зрения частоты лечебных эффектов, их продолжительности и выживаемости больных, одинакова. Схемы различаются только спектром токсичности. Приводим некоторые рекомендуемые и наиболее часто используемые режимы химиотерапии.

1. Монохимиотерапия

Винорельбин 25 – 30 мг/м² в/в еженедельно или
Гемцитабин 1000 мг/м² в/в инфузия в 1,8,15-й дни.

2. Полихимиотерапия

VC: цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й и 29-й дни,
винорельбин 30 мг/м² в/в еженедельно.
Интервал 6 нед.

ТС: цисплатин 80 мг/м² или
карбоплатин 300 мг/м² в 1-й день,
паклитаксел 175 мг/м² в виде 3-часовой в/в инфузии
в 1-й день.

Интервал 3 – 4 нед.

РЕ: цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день,
этопозид 120 мг/м² в/в в 1 – 3-й дни.

Интервал 3 нед.

РЕС: цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день,
этопозид 100 мг/м² в/в в 1 – 3-й дни,
циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день.
Интервал 3 – 4 нед.

CAV: циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день,
доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1-й день,
винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й день.
Интервал 4 – 6 нед.

PIМ: цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день
ифосфамид 3 г/м² в/в в 1-й день + месна 400 мг/м² в/в
перед введением ифосфамида и через 4 и 8 ч
после введения ифосфамида,
митомицин С 6 мг/м² в/в в 1-й день.
Интервал 4 – 6 нед.

CarboVP-16: карбоплатин 300 мг/м² в/в в 1-й день,
этопозид 100 мг/м² в/в в 1-й день.
Интервал 4 нед.

SAP: цисплатин 40 мг/м² в/в в 1-й день,
доксорубицин 40 мг/м² в/в в 1-й день,
циклофосфамид 400 мг/м² в/в в 1-й день.
Интервал 4 нед.

IP: цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, ифосфамид 2 г/м² в/в в 1 – 5-й дни + месна по схеме (см. выше).

Интервал 4 нед.

PVP: цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день, винбластин 8 мг/м² в/в в 1-й день, митомицин С 10 мг/м² в/в в 1-й день.

Интервал 4–6 нед.

Больные в удовлетворительном общем состоянии с небольшим числом метастазов имеют, как правило, лучший лечебный эффект. В этом случае частота объективных показателей средней продол-

жительностью до 40 нед достигает 30%. Ошибочной считается точка зрения, что у больных без выраженных клинических симптомов начало химиотерапии может быть отложено до их появления, так как это отрицательно сказывается на показателях выживаемости больных.

Тактика лечения при IV стадии сводится таким образом к:

- 1) паллиативной химиотерапии;
- 2) симптоматической терапии.

В основу данной статьи положены стандарты Clinical Practice Guidelines, разработанные Национальным институтом рака (NCI) США в 1999 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feld R., Borges M., Gines et al. Prognostic factors in Non Small Cell lung Cancer // *Lung Cancer*. – 1994. – Vol.11 (suppl.3). – P.19 – 23.
2. Jano T., Hara N., Ichinose J. et al. Local recurrence after complete resection for non small cell carcinoma of the lung // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol.107. – P.8–12.
3. Ihde D., Ball D., Arriagada R. et al. Postoperative adjuvant therapy for non-small cell lung cancer: A consensus report // *Lung cancer*. – 1994. – Vol.11(suppl.3) – P.15–17.
4. Kelly K., Crowley J., Bunn R.B. et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) trial // *Proc. ASCO*. – 1999. – Vol.18. – Abstr. 1777.
5. Martini N., Bains M., Burt M. et al. Incidence of local recurrence and second primary tumours in resected stage I lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol.109. – P.120 – 129.
6. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. 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). – P.899 – 909.
7. Mountain C. Surgery of lung cancer including adjunctive therapy // *In: lung cancer*. – Amsterdam, 1994. – P.71 – 92.
8. Peres C. Principles and Practice of Radiation Oncology. – Philadelphia: J.P. Lippincott, – 1997.
9. Schaake-Koning, Van Den Bogert W., Dalesio O. et al. Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable non-small cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol.326. – P.524 – 530.