

Современные аспекты химиолучевой терапии

В мае текущего года в г. Порто (Португалия) состоялся курс Европейской ассоциации терапевтической и радиационной онкологии (ESTRO), посвященный вопросам химиолучевой терапии. О последних тенденциях в этой области нам рассказала кандидат медицинских наук Ольга Сергеевна Бондарук (Всеукраинский центр радиохимирии клинической больницы «Феофания», г. Киев), которая принимала участие в данном мероприятии.

— Каковы современные возможности химиолучевой терапии? При каких локализациях опухолей применяется этот подход к лечению?

— Несмотря на то что история использования химиолучевой терапии в лечении рака насчитывает много лет, ее потенциал продолжает активно исследоваться и сегодня. Долгое время пытались заменить химиолучевую терапию радиомодификацией с целью уменьшить токсичность лечения. Однако результативная в условиях биологического эксперимента идея, когда некоторые химиотерапевтические препараты в небольших дозах значительно усиливают действие ионизирующего излучения, не оправдала свое применение в клинике — при проведении масштабных рандомизированных исследований большинство режимов радиомодификации не продемонстрировали ожидаемого эффекта (Grandis, 2008; Longley, 2003).

В то же время химиолучевая терапия доказала свою эффективность на практике, поэтому сегодня во многих клинических случаях данный подход широко используется и входит в стандарты лечения. Например, режим химиолучевой терапии уже традиционно применяется в лечении опухолей головы и шеи. Как известно, сама по себе химиотерапия оказывается малоэффективной при этих локализациях. Однако в ситуациях, когда хирургическое удаление новообразования невозможно либо приводит к инвалидизирующим последствиям, сочетание современной конформной лучевой терапии с химиопрепаратами показало свою эффективность. В таких случаях курсы химиотерапии либо предшествуют облучению, либо же в течение всего курса лучевой терапии больным вводят цисплатин в дозе 40 мг/м² (NCCN Guidelines, Pignon, 2009; Adelstein, 2003).

Таким образом, онкологи и лучевые терапевты отдают предпочтение последовательному применению химиотерапии, затем лучевой терапии, опасаясь значительного увеличения количества и выраженности побочных эффектов. В частности, при раке грудной железы в послеоперационном периоде проводится 4–6 курсов химиотерапии, а затем — курс лучевой терапии.

Классической группой заболеваний, при которых доказана эффективность последовательного сочетания химио- и лучевой терапии, являются лимфомы. Во всем мире сегодня наблюдается тенденция к уменьшению доз облучения при лимфопротеративных заболеваниях за счет увеличения количества курсов химиотерапии. Например, последние исследования показывают возможность снижения дозы облучения при лимфогранулематозе до 30 Гр (т. е. почти в 1,5 раза меньше, чем ранее), но при этом полное исключение лучевой терапии из курса лечения приводит к достоверному и существенному увеличению частоты рецидивов (Diehl, 2007; Engert, 2010). Кроме того, достаточно много исследований посвящено использованию позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) / компьютерной томографии (КТ) в определении количества курсов лечения. Перед началом терапии больному проводится ПЭТ/КТ (отмечу, что сочетание этих исследований обеспечивает более точную локализацию выявляемых очагов повышенного патологического метаболизма), далее осуществляют 2 курса химиотерапии, по завершении которых выполняют контрольное исследование ПЭТ/КТ.

Изменение метаболической активности в опухолевых очагах позволяет спланировать дальнейшее лечение и имеет выраженное прогностическое значение. Так, в ряде научных работ показано, что резкое уменьшение метаболической активности в опухолевых очагах сопряжено с лучшей выживаемостью и снижением частоты рецидивов (Juweid, 2007).

Затрагивая тему лимфопротеративных заболеваний, следует отметить тенденцию к поиску возможностей для сокращения количества курсов химиотерапии: например, если ранее при лимфогранулематозе стандартным считалось использование 6–8 курсов, то в настоящее время данный стандарт пытаются пересмотреть. Это связано с тем, что увеличение выживаемости и продолжительности жизни таких пациентов позволяет наблюдать все больше отдаленных побочных эффектов. В частности, с повышением интенсивности лечения возрастает риск развития вторичных опухолей — как в зоне облучения, так и связанных с проведенной химиотерапией. Кроме того, у таких больных чаще развиваются проблемы кардиологического профиля, ведь многие режимы химиотерапии кардиотоксичны, причем побочные эффекты проявляются отсрочено, через 5–10 лет после завершения лечения. Такие же проблемы возникают и после лучевой терапии, в частности при раке грудной железы, особенно левостороннем, когда в поле облучения может попадать сердце. Отмечено, что у этих больных выше риск ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда. Сегодня в целях профилактики подобных проблем используют специальные методики, позволяющие увеличить расстояние между сердцем и полем облучения (гейтинг).

При опухолях желудка при удовлетворительном функциональном состоянии пациента (индекс Карновского >80) проводят химиолучевую периперационную терапию, продемонстрировавшую значительное снижение как частоты местных рецидивов, так и отдаленного метастазирования (Cunningham, 2006). Широко распространена адьювантная химиолучевая терапия (McDonald, 2001; Lee, 2012). В нашей стране предоперационную химиотерапию проводят опасаясь, несмотря на то что она обычно переносится легче, чем послеоперационная, и сопровождается значительным увеличением продолжительности жизни.

В настоящее время проводится исследование возможностей сочетания химиотерапии со стереотаксической радиотерапией у больных с запущенными стадиями заболевания, в том числе при наличии метастазов. Точное планирование и жесткое позиционирование пациента позволяют в 3–5 раз превышать стандартные дозы облучения, а добавление химиотерапии, предположительно, позволит улучшить результаты. Но вопросов в этом направлении сегодня больше, чем ответов, поскольку дать прогноз относительно токсичности крайне сложно.

Другим исследуемым направлением является сочетание лучевой и таргетной терапии с использованием моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназы (Milas, 2000; Krause, 2005; Walton, 2012). Экспериментальные данные весьма оптимистичны — остается ожидать результатов масштабных клинических исследований использования такого

лечения при опухолях различных локализациях. В частности, показано увеличение выживаемости пациентов с опухолями головы и шеи при параллельном применении лучевой терапии и цетуксимаба без существенного повышения токсичности лечения, в том числе частоты мукозитов (Bonner, 2010).

Исследование эффективности химиолучевой терапии при опухолях прямой кишки показало увеличение частоты полной морфологической регрессии опухоли при отсутствии различий в уровнях безрецидивной и общей выживаемости (Vujko, 2004; Sauer, 2004; Roh, 2009); при необходимости возможно проведение послеоперационной химиолучевой терапии. При распространенных процессах осуществляются попытки облучения отдельных очагов на фоне получаемой химиотерапии, но такой подход пока реализуется только на уровне клинических исследований. При метастазах колоректального рака в печень как один из вариантов лечения после курсов химиотерапии может использоваться стереотаксическая радиотерапия.

Большое внимание уделяется вопросам предоперационной химиолучевой терапии при опухолях пищевода — за счет ее проведения уменьшается объем опухоли, что позволяет снизить травматичность операции и улучшить качество жизни пациента.

Кроме того, химиолучевая терапия стала стандартом в лечении мультиформной глиобластомы высокой степени злокачественности. В этой ситуации на фоне проведения лучевой терапии ежедневно применяется темозоломид (Stupp, 2009).

Еще одной локализацией, для которой получены хорошие результаты применения химиолучевой терапии, являются опухоли легкого. Независимо от гистологического типа опухоли в большинстве случаев добавление лучевой терапии если не улучшает общую выживаемость, то значительно снижает количество локальных рецидивов.

Химиолучевая терапия используется также при опухолях шейки матки (плоскоклеточный рак всегда более чувствителен к лучевой терапии, чем аденокарцинома), когда параллельно с лучевой терапией вводят цисплатин в невысоких дозах (40 мг/м²).

— При опухолях каких локализаций сегодня активно исследуется химиолучевая терапия?

— Некоторое время отмечалось повышенное внимание к возможностям химиолучевой терапии, было опубликовано много работ, касающихся применения достаточно интенсивных режимов и химио-, и лучевой терапии, в частности при саркомах, опухолях головы и шеи. Однако многие из этих исследований были прекращены, поскольку данный метод ассоциировался с токсичностью в ближайшем периоде. Сегодня интерес к ним возвращается, что обусловлено прогрессом в разработке химиопрепаратов и методов их введения, а также появлением прогрессивных аппаратов для лучевой терапии и развитием систем планирования, которые, в свою очередь, позволяют существенно снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани.

В частности, представляется перспективным метод интенсивной модулированной радиотерапии, когда мощность пучка излучения меняется в процессе сеанса, а также существует возможность формировать поля облучения сложной формы,



О.С. Бондарук

миную здоровые органы и сосудистые сплетения. Все это вызвало новый всплеск интереса к возможностям комбинирования высоких доз облучения и химиотерапии, которые считаются перспективными для снижения частоты как регионарных рецидивов рака, так и микрометастазов, обуславливающих развитие опухолей через годы после окончания лечения.

Все больше появляется публикаций относительно эффективности сочетания лучевой и химиотерапии с применением гемцитабина либо капецитабина при местнораспространенных опухолях поджелудочной железы, когда невозможно проведение хирургического лечения (Sultana, 2007; Loechrer, 2011; Mukherjee, 2013). Полученные результаты вполне обнадеживающие, но так как указанная локализация рака встречается относительно редко, данных крупных рандомизированных исследований пока нет.

В рамках клинических исследований изучается проведение химиолучевой терапии при других локализациях — больших первичных опухолях легкого, метастазах в легких и костных метастазах. Активно исследуются возможности стереотаксической радиотерапии в сочетании с применением химиопрепаратов, но учитывая, что данный вид лечения еще не считается мировым стандартом, мы можем говорить о нем только в аспекте клинических испытаний.

— Какова ситуация с использованием химиолучевой терапии в нашей стране?

— В первую очередь приходится констатировать, что в Украине паллиативная помощь все еще не развита, методики лечения данного контингента больных отработаны хуже, чем за рубежом. Хотя именно для таких пациентов химиолучевая терапия является реальным шансом на продление жизни при условии общего удовлетворительного состояния и возможности сохранения хорошего качества жизни на фоне лечения.

Сегодня в нашей стране существует достаточно большое количество современных радиотерапевтических установок, линейных ускорителей, поэтому хотелось бы призвать коллег использовать все доступные терапевтические возможности. За счет снижения лучевой нагрузки на окружающие опухоль здоровые ткани можно пробовать добавлять к лучевому лечению химиотерапию с меньшим риском увеличения побочных эффектов.

Это в первую очередь касается местнораспространенных и запущенных стадий рака, для которых сегодня стандартов терапии фактически нет. Выбирая более интенсивный режим паллиативного лечения, всегда следует сопоставлять риски и преимущества, ведь предполагаемое качество жизни пациента остается основным критерием назначения той или иной терапевтической стратегии.

Подготовила Катерина Котенко

