

РОЛЬ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО IIВ–IIIA СТАДИИ



А.В. Семиволос, А.В. Ганул,
Б.О. Борисюк, Л.В. Бороров,
О.И. Кобзев, В.М. Совенко,
А.И. Шевченко, Ю.Н. Кондрацкий

Адрес:
Кондрацкий Юрий Николаевич
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 259-01-68
E-mail: ykondr@gmail.com

В статье опубликованы результаты применения неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ) у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). На основании результатов проведенного наблюдения сделан вывод, что у больных НМРЛ IIВ–III стадии проведение НПХТ является эффективным. Сумма полной и частичной регрессии опухоли составила 70,4%. Токсичность лечения была приемлемой, без тяжелых осложнений. Медиана средней продолжительности жизни больных в основной группе увеличивалась до 15,6 мес по сравнению с 11,5 мес в контрольной группе ($p < 0,05$). Можно сделать вывод, что использование НПХТ является эффективным методом улучшения непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения больных НМРЛ IIВ–III стадии.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается наиболее распространенным видом злокачественных новообразований в мире. В Украине общая заболеваемость составляет 35,8 на 100 тыс. населения. Не прожили 1 года из числа впервые заболевших 63,3% [2]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) регистрируют приблизительно в 80% случаев [2]. К сожалению, при первичном обращении более чем у трети пациентов с НМРЛ выявляют III стадию заболевания. На сегодня стандартными для лечения пациентов с НМРЛ IIIA стадии считают комплексные подходы, которые включают радикальную операцию, химиотерапию и дистанционную лучевую терапию [2, 3, 7]. Однако выживаемость больных с распространенными стадиями НМРЛ остается достаточно низкой [4, 5, 7]. После радикального только хирургического лечения 5-летняя выживаемость не превышает 10–15% [1, 2, 6, 7]. Большое количество клинических исследований в последние десятилетия направлены на применение методов, улучшающих отдаленные результаты, в том числе и на изучение действия неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии, а также их сочетания [1–4, 6].

Опыт последних лет по применению неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ) при НМРЛ показывал отсутствие повышения частоты послеоперационных осложнений и летальности в сравнении с самостоятельным только хирургическим лечением, что подтверждается многочисленными международными рандомизированными мультицентровыми исследованиями [4, 5, 6]. Таким образом, появилось моральное право на разработку и применение различных схем НПХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Задачей наших исследований является изучение влияния НПХТ на не только непосредственные, но и ближайшие и отдаленные результаты лечения больных НМРЛ IIВ–III стадии.

Под нашим наблюдением на протяжении последних 5 лет было 290 больных НМРЛ IIВ–III стадии, которые находились на лечении в Национальном институте рака. Для сравнительного анализа все они разделены на 2 группы. В первую, основную, группу включены 123 пациента, получивших вначале НПХТ, а после оценки ее результата — оперативное лечение. Во вторую, контрольную, группу вошли 167 пациентов, у которых выполнено только хирургическое вмешательство. Характеристика групп больных приведена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика групп больных

| Показатели | Основная группа (n=123) | Контрольная группа (n=167) |
|------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Мужчины | 94 (76,4%) | 121 (72,5%) |
| Женщины | 29 (23,6%) | 46 (27,5%) |
| Средний возраст (годы) | 57 | 59 |
| Стадия II | 35 (28,47%) | 42 (25,2%) |
| Стадия IIIA | 82 (66,66%) | 122 (73%) |
| Стадия IIIB | 6 (4,87%) | 3 (1,8%) |
| Аденокарцинома | 43 (34,96%) | 38 (22,7%) |
| Плоскоклеточный | 69 (56,1%) | 122 (73,1%) |
| Диморфные формы | 11 (8,94%) | 7 (4,2%) |

НПХТ у наших пациентов состояла из 2–3 циклов введения цитостатиков. Основными согласно стандартам лечения были препараты платины (цисплатин или карбоплатин). Цисплатин в дозировке 80 мг/м² в комбинации с винорельбином 25 мг/м², гемцитабином 1250 мг/м², паклитакселом 175 мг/м² или эпопозином 120 мг/м². Оперативное вмешательство в основной группе выполняли не позднее

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, неоадьювантная химиотерапия, хирургическое лечение.

3 нед после окончания последнего цикла НПХТ.

Оперативные вмешательства в радикальном объеме (лоб-, билоб-, пульмонэктомия) совмещали с удалением регионарных лимфатических коллекторов. Объем оперативных вмешательств в исследуемых группах представлен в табл. 2.

Таблица 2. Объем оперативных вмешательств, выполненных в исследуемых группах

| Объем операции | Основная группа (n=123) | Контрольная группа (n=167) |
|----------------|-------------------------|----------------------------|
| Лобэктомия | 53 (43,1%) | 51 (30,5%) |
| Билобэктомия | 6 (4,9%) | 20 (11,9%) |
| Пульмонэктомия | 64 (52,0%) | 96 (57,6%) |

Статистически значимых отличий ($p > 0,05$) между группами по объему оперативных вмешательств не отмечено.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе у всех больных проводили оценку эффективности неoadъювантного лечения. Динамику изменения размеров опухоли, лимфатических узлов регистрировали после окончания НПХТ на основании выполненной компьютерной томографии. Оценку эффективности лечения определяли по критериям RECIST, токсичность полихимиотерапии оценивали по шкале CTC-NCIG.

Объективный клинический эффект (сумма полной и частичной регрессии опухоли) зарегистрирован у 70,24% пациентов, стабилизация процесса — у 29,76%. Полную регрессию опухоли в результате проведенной НПХТ отмечали у 7,24% пациентов (не только при КТ-обследовании, но и с помощью интраоперационного метода опухоль практически не определялась).

При эффективной НПХТ опухоль и регионарные метастазы значительно уменьшались, что позволяло выполнить радикальные вмешательства даже в случаях, когда до начала лечения больные считались условно операбельными.

Проведение НПХТ способствовало повышению операбельности больных. Так, в основной группе из 123 оперированных больных все вмешательства были радикальными. До проведения НПХТ 36 из них считались условно операбельными. Улучшение резектабельности обусловлено эффектом проведенной НПХТ, что согласуется с данными литературы. Согласно нашим данным и данным литературы проведение предоперационного специального лечения не увеличивало числа послеоперационных осложнений и не ухудшало показателя операционной летальности. Так, частота бронхиальных свищей в основной группе составила 6,2%, а в контрольной группе — 6,4%. Послеоперационная летальность в основной группе — 2,06%, в контрольной — 2,4%.

Изучены также отдаленные результаты лечения больных НМРЛ основной и контрольной групп. Оценены показатели выживаемости больных: медиана средней продолжительности жизни и 3-летняя выживаемость. Медиана средней продолжительности жизни в случае проведения НПХТ увеличилась до 15,6 мес по сравнению 11,5 мес в контрольной группе ($p < 0,05$). Аналогичная позитивная динамика была и в показателях 1-, 2- и 3-летней выживаемости в основной группе — 61,5; 27,5 и 21,4% соответственно, в контрольной группе составила 53,4; 24 и 16,3% соответственно. Однако статистически достоверной разницы между ними не было.

Согласно результатам исследования гистотип новообразования не влиял на выживаемость радикально оперированных пациентов как в основной, так и контрольной группах.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного наблюдения можно сделать вывод, что применение НПХТ у больных НМРЛ IIB–IIIA стадии на базе препаратов платины с использованием химиопрепаратов новых поколений оказывает достаточно высокоэффективное

действие на первичную опухоль и регионарные метастазы — сумма полной и частичной регрессии опухоли зафиксирована у 70,4% пациентов. Токсичность примененных химиопрепаратов была достаточно приемлемой, без тяжелых осложнений.

Согласно нашим данным НПХТ на базе препаратов платины с гемцитабином или винорельбином, или доцетакселом не влияла на показатели послеоперационных осложнений или послеоперационной летальности, что согласуется с данными других авторов.

Предварительные результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что у больных, которые получали НПХТ препаратами новых поколений, отмечены повышение операбельности и тенденция к увеличению выживаемости.

Таким образом, на основе проведенных исследований и анализа данных литературы можно сделать вывод, что применение НПХТ на основе препаратов платины и препаратов новых поколений является эффективным методом улучшения непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения больных НМРЛ IIB–IIIA стадии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Канаев С.В. (2008) Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей. Практическая онкология, 9(1): 1–8.
2. Рак в Україні. 2009–2010. (2011) Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 12: 117.
3. Черниченко А.В. (2008) Химиолучевая терапия мелкоклеточного рака легкого. Практическая онкология, 9(1): 16–20.
4. Liao W.-Y., Chen J.-H., Wu M. (2013) Neoadjuvant Chemotherapy With Docetaxel-Cisplatin in Patients With Stage III N2 Non-Small-Cell Lung Cancer. Clinical Lung Cancer, 3(1): 23–34.
5. Robinson C., Stephans K. (2013) Neoadjuvant chemoradiotherapy for stage III (N2/3) non-small-cell lung cancer: a review of prospective studies. Lung Cancer Management, 2(1): 47–60.
6. Faray D., Mircovich N., Albain K.S. (2005) Multimodality therapy for stage III non-small cell lung cancer. J. Clin. Oncol., 23(14): 3257–69.
7. Glogovsky M., Zmijewski M., Wiodarczyk R. et al. (2005) Morbidity and mortality of pneumonectomy for lung cancer. Lung cancer, 49(2): 60.

Роль хіміотерапії у комплексному лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені IIB–IIIA стадії

А.В. Семиволос, А.В. Ганул, В.О. Борисюк, Л.В. Бороров, О.І. Кобзев, В.М. Сovenko, А.І. Шевченко, Ю.М. Кондрацький
Національний інститут раку, Київ

Резюме. У статті наведено результати дослідження застосування неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) у пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ). На основі проведеного спостереження зроблено висновок, що у хворих НДРЛ IIB–IIIA стадії проведення НПХТ є ефективним. Сума повної та часткової регресії пухлини становила 70,4%. Токсичність лікування була прийнятною, без тяжких ускладнень. Медиана середньої тривалості життя хворих в основній групі збільшувалася до 15,6 міс порівняно з 11,5 міс у контрольній групі ($p < 0,05$). Можна зробити висновок, що застосування НПХТ є ефективним методом поліпшення безпосередніх і віддалених результатів комплексного лікування хворих на НДРЛ IIB–IIIA стадії.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, неoad'ювантна поліхіміотерапія, хірургічне лікування.

Role of chemotherapy in combined treatment of patient with IIB–IIIA stage of non-small cells lung cancer

A.V. Semyvolos, A.V. Ganul, V.O. Borysjuk, L.V. Bororov, O.I. Kobzev, V.M. Sovenko, A.I. Shevchenko, Y.M. Kondratsky

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Results of neoadjuvant polychemotherapy in patients with small cell lung cancer is published in this article. Based on the results of the observations concluded that in patients with non-small cell lung cancer stage IIB–IIIA neoadjuvant chemotherapy is effective. The sum of complete and partial regression of the tumor was 70,4%. The toxicity of the treatment was acceptable, without severe complications. The median life expectancy for patients in the intervention group increased to 15,6 months compared to 11,5 months for the control group ($p < 0,05$). It is concluded that the use of neoadjuvant chemotherapy is an effective way to improve the immediate and long-term results of treatment of patients with small cell lung cancer stage IIB–IIIA.

Key words: non-small lung cancer, neoadjuvant chemotherapy, surgery.